

Versuche zur Synthese von Fagomin-Analoga

– *Synthese von 1-Azazuckern* –

Vom Fachbereich 9, Naturwissenschaft II,
der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Gaetano Blanda
aus Velbert

1999

Zusätzliche Bedingung

*Wichtig
ist nicht nur
daß ein Mensch
das Richtige denkt*

*sondern auch
daß der
der das Richtige
denkt
ein Mensch ist*

(Erich Fried)

Per Rosalina

per i miei genitori

Eingereicht am:

04. Januar.1999

Tag der Prüfung:

08. Februar 1999

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1996 bis Dezember 1998 im Fach Organische Chemie im Fachbereich 9, Naturwissenschaften II, der Bergischen Universität Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Altenbach für die interessante Aufgabenstellung, die freundliche Betreuung im Verlauf dieser Arbeit und die gewährten wissenschaftlichen Freiräume. Sein fortdauerndes Interesse an dieser Arbeit und die ihm eigene Art, wissenschaftliche Probleme zu betrachten und zu lösen, habe ich in dieser Zeit sehr zu schätzen gelernt.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Frau I. Moeller und Herrn C.M. Weisshuhn, Frau Kösters, Frau A. Pongratz und Frau A. Kessler für die Messung der Massenspektren, Herrn R. Radon für die Anfertigung der Elementaranalysen und Herrn J. Dönecke für die Messung der zahlreichen HPLC-Proben.

Für das angenehme Arbeitsklima gilt mein Dank allen Kollegen innerhalb und außerhalb meines Arbeitskreises, insbesondere meinen Laborkollegen Herrn A. Grundler, Herrn A. Kaffee, G. Merhof und Herrn F. Schieweck, die mein italienisches „bel fare“ stets gewährt haben. Frau A. Groß möchte ich für die zahlreichen Korrekturen in englischer Sprache danken. Herrn Dr. M. Roggel, Herrn F. Schieweck, Herrn G. Machmüller und Frau R. Incognito danke ich für die schnelle Korrektur der Rohfassungen.

Herrn Prof. Dr. M. Schneider danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Dem Cusanuswerk danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit durch ein Graduiertenstipendium.

Summary

Sugar analogues, in which the ring oxygen of a pyranose is replaced by nitrogen, commonly known as azasugar, have been found to be specific and effective inhibitors of enzymes, therefore this type of sugar analogues have the potential to cause beneficial therapeutic effects. Recently it has been shown that new types of monosaccharide analogues where the nitrogen is at the position of the anomeric carbon and the ring oxygen is either replaced by a carbon atom or nitrogen atom are also very potent glycosidase inhibitors.

Three approaches for the syntheses of three different types of 1-azasugars have been investigated, using de-novo and chiral-pool strategies.

The first part of this thesis describes the de-novo synthesis of the glycuronidase inhibitors (-)-**44** and **54** and the glycosidase inhibitors (-)-**56** and **61**. The key step is an asymmetric hetero-Diels-Alder reaction with the chiral chloronitroso dienophile **27**, which gave the cycloadduct **37** in good-to-excellent enantioselectivity. Subsequent modification of the building block **45** like *cis*-dihydroxylation, reduction and deprotection led to the potential inhibitors, which represent a new type of glycosidase inhibitors.

In the second part of this investigation the chiral-pool strategy for the synthesis of the hydroxyhydropyridazine **18** is presented. Although the synthesis of the precursors **73** - **75** and **82** - **85** could be realised in good yield, the attempts to accomplish the ring closure to the 6-membered cyclic hydrazides were unsuccessful.

The last part of this study focuses on the de-novo synthesis of the unknown potential glycosidase inhibitor 3-*epi*-isofagomin. The novel potent building blocks (-)-**115** and (+)-**117** were synthesised. The key steps are the enantioselective esterification of the racemic alcohol **119** and the enantioselective hydrolysis of the racemic acetate **115**, using lipase from *Pseudomonas caepacia*.

Diastereoselective *cis*-dihydroxylation of the building block (-)-**130** and subsequent deprotection gave the potential glycosidase inhibitor (-)-**136** in a straightforward fashion.

Finally the structural and electronical similarity of the triol (-)-**140** with the transition state of the reaction, which is catalysed by β -glycosidase, is discussed.

INHALTSANGABE

<u>I EINLEITUNG</u>	<u>1</u>
I.1.1 1-AZAZUCKER ALS GLYCOSIDASE-INHIBITOREN	5
I.1.2 GLYCURONSÄUREN UND IHRE BEDEUTUNG	8
I.1.3 EXPOSÉ DER ARBEIT	9
<u>II DURCHFÜHRUNG</u>	<u>12</u>
II.1 SYNTHESE VON OXAZIN-GLYCOSIDASE-INHIBITOREN	12
II.1.1 HINTERGRUND UND RETROSYNTHETISCHE BETRACHTUNG	12
II.1.2 AUSWAHL UND SYNTHESE DER EDUKTE ZUR HETERO-DIELS-ALDER-REAKTION	13
II.1.3 DURCHFÜHRUNG UND OPTIMIERUNG DER HETERO-DIELS-ALDER-REAKTION	16
II.1.4 BESTIMMUNG DER ENANTIOSELEKTIVITÄT UND ERMITTLUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION	19
II.1.5 SYNTHESE VON GLYCURONIDASE-INHIBITOREN	21
II.1.6 SYNTHESE VON GLYCOSIDASE-INHIBITOREN	28
II.1.7 FUNKTIONALISIERUNG DER SÄURE 40 UND DES ESTERS 45	31
II.1.8 RESUMÉE	35
II.2 SYNTHESE VON PYRIDAZIN-GLYCOSIDASE-INHIBITOREN	36
II.3 SYNTHESE VON ISOFAGOMIN-GLYCOSIDASE-INHIBITOREN	42
II.3.1 RETROSYNTHESE-STRATEGIEN	42
II.3.2 WEG A: HETERO-DIELS-ALDER-STRATEGIE	43
II.3.3 WEG B: A-ALKYLIERUNGS-STRATEGIE	45
II.3.4 WEG C: BÄCKER-HEFE-REDUKTION	49
II.3.5 WEG D: SHAPIRO-STRATEGIE	51
II.3.6 STEREODIFFERENZIERUNG MITTELS ENZYMATISCHER RACEMATSPALTUNG	53
II.3.7 BESTIMMUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION	71
II.3.8 FUNKTIONALISIERUNG DES BAUSTEINS (-)-30	72
II.3.9 VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON ISOFAGOMIN-ANALOGA	81
<u>III ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</u>	<u>92</u>

IV EXPERIMENTELLER TEIL	102
IV.1 ALLGEMEINE ANALYTISCHEN MRTHODEN	102
IV.1.1 ALLGEMEINE ANGABEN	102
IV.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN	107
IV.2.1 VERBINDUNGEN ZU SYNTHESE VON OXAZIN-ANALOGA	107
IV.2.2 VERBINDUNGEN ZU SYNTHESE VON PYRIDAZIN-ANALOGA	143
IV.2.3 VERBINDUNGEN ZU SYNTHESE VON ISOFLAGOMIN-ANALOGA	151
V VERBINDUNGSVERZEICHNIS	199
VI LITERATURVERZEICHNIS	205

Abkürzungsverzeichnis:

abs.	absolut
Ac.	Acetyl
ar.	aromatisch
Bn	Benzyl
BOC-ON	2-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -Butyllithium
Bz	Benzoyl
CI	Chemische Ionisation
CH	Cyclohexan
δ	chemische Verschiebung
δ_{as}	asymmetrische Deformationsschwingung
δ_{s}	symmetrische Deformationsschwingung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarboimid
DCM	Dichlormethan
d.e.	Diastereomerenüberschuß
DEPT	Distortionalless Enhancement of Polarisation Transfer
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
e.e.	Enantiomerenüberschuß
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
FC	Flashchromatographie
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
Hep	Heptan
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography

IR	Infrarot
J	Kopplungskonstant
konz.	Konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
m	multipllett
MCPBA	<i>m</i> -Chlorperoxybenzoesäure
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
v	Valenzschwingungen
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Morpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
Nu	Nucleophil
PCL	Lipase von <i>Pseudomonas Caepacia</i>
PG	Schutzgruppe
py	Pyridin
q	Quartett
R _f	RF-wert ("ratio of front")
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplet
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
Tr	Trityl
VB	Vinylbutyrat

I EINLEITUNG

Je mehr das Verständnis über Regulations- und Aktivierungsmechanismen von Biosyntheseprozessen auf molekularer Ebene wächst, desto mehr Bedeutung wird der Chemie zukommen, die ihre Aufmerksamkeit auf die Synthese oder Modifikation von Hormonen, Proteinen, Aminosäuren und Kohlenhydraten richtet. Von besonderem Interesse sind hierbei Zuckermoleküle oder Zucker-Agglomerate, die nicht nur integrale Bestandteile vieler biochemischer Vorgänge sind,^{1,2,3} sondern auch zahlreiche wichtige Regulations- und Aufbauprozesse kontrollieren.^{4,5,6,7}

Mit dem Einzug verbesserter Analysetechniken, die die Detektion von Glycokonjugaten¹ erst ermöglichten, wurde in den letzten Dekaden die außergewöhnliche Bedeutung dieser Substanzklassen erkannt. Die Glycosylierung von Proteinen und von Lipiden spielt in allen Organismen, vor allem in den höher entwickelten Säugern, eine immer mehr beachtete Rolle. Glycoproteine – bestehend aus einem Kohlenhydratrest und einem Protein – sind für die Fixierung und den Transport von Enzymen, Hormonen und Antikörpern sowie für Zell-Zell-Wechselwirkungen verantwortlich. Der Kohlenhydratrest eines Glycoproteins beeinflusst das gebundene Protein, da er Einfluß auf die Stabilität, Konformation sowie Löslichkeit dieses Proteins nimmt; er vermag aber auch Enzyme, Antikörper und Bakterien zu binden. Glycolipiden, in denen ein oder mehrere Zuckermoleküle mit einem SphingosinGrundgerüst verknüpft sind, werden eine große Bedeutung bei der Zelldifferenzierung und Morphogenese zugeschrieben. Störungen im Katabolismus dieser letztgenannten Glycokonjugate führen zu Speicherkrankheiten, hauptsächlich des Nervensystems, das besonders reich an Glycosphingolipiden ist.

Die gezielte Beeinflussung der Biosynthese von Glycoproteinen und -lipiden eröffnet somit ein immenses therapeutisches und pharmakologisches Potential. In diesem Zusammenhang bilden Glycosidasen, die hochselektiv glycosidische Bindungen spalten und somit wichtige Schlüsselschritte der Biosynthese von Glycokonjugaten katalysieren, einen zentralen Ansatzpunkt für die medizinische Chemie. Die selektive Inhibierung der an der Biosynthese beteiligten Glycosidasen wird im Hinblick auf die Behandlung von antibakteriellen^{8,9} und

¹ Alle Verbindungen, in denen Kohlenhydrat-Komponenten kovalent mit anderen Naturstoffen verbunden sind, werden in der allgemeinen Bezeichnung Glycokonjugate zusammengefaßt.

antiviralen Erkrankungen,^{10,11} insbesondere der Bekämpfung von AIDS,^{12a-e} untersucht. Weitere wichtige potentielle Wirkungsgebiete sind die Behandlung der Proliferation von Tumorzellen,^{13,14} von Diabetes^{15a-g} und Speicherkrankheiten (z. B. Tay-Sachs'sche Erkrankung).^{16,17}

Zu einer effizienten Inhibierung der enzymatischen Glycosidspaltung ist die genaue Kenntnis des Übergangszustandes von entscheidender Wichtigkeit, da nach einer Hypothese von Pauling sich die Enzyme im Verlauf der Evolution so entwickelt haben, daß das aktive Zentrum nicht primär der Struktur des Substrats komplementär ist, sondern der Struktur des Übergangszustandes. Verbindungen mit der Struktur des Übergangszustandes sind zwar *per definitionem* nicht darstellbar; Analoga sollten aber um so fester am Enzym gebunden werden, je größer ihre Ähnlichkeit mit dem Übergangszustand ist. Dies impliziert, unter Berücksichtigung von thermodynamischen und kinetischen Aspekten, daß Übergangszustands-Analoga besonders effektive und selektive Inhibitoren darstellen. Gleichzeitig bedeutet dies für die Synthese von Inhibitoren jedoch auch, daß Kenntnisse der strukturellen und der elektronischen Verhältnisse im Übergangszustand (ÜZ) essentiell sind.

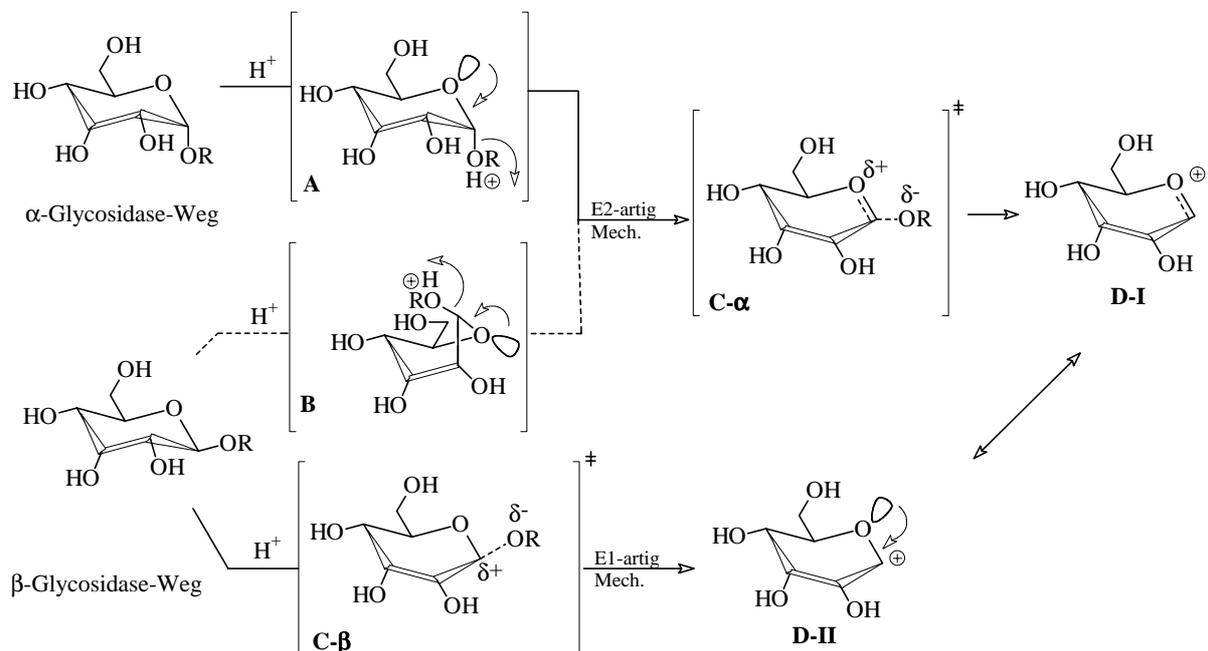


Abbildung I-1: Mechanismus der Spaltung einer glycosidischen Bindung.

Obgleich der exakte mechanistische Vorgang der Glycosidspaltung noch nicht vollständig geklärt ist, werden folgende Annahmen diskutiert. Der akzeptierte Mechanismus für

α -Glycosidasen impliziert eine E2-artige Eliminierung¹⁸ der Zwischenstufe **A**, in dem das zum protonierten Aglycon antiperiplanar ständige freie Elektronenpaar die Eliminierung begünstigt.^{19,20,21,22} Infolgedessen entsteht das – eine abgeflachte Struktur besitzende – Oxoniumkation **D-I**, das eine positive Partiaalladung am Ringsauerstoffatom besitzt. Das Oxoniumkation stellt die entscheidende Reaktionszwischenstufe, die aus dem Übergangszustand **C- α** postuliert wird, dar. Während in der Vergangenheit der Übergangszustand von β -Glycosidasen – in Anlehnung an dem E2-artigen Mechanismus von α -Glycosidasen – durch die sehr gespannte Zwischenstufe **B** beschrieben wurde,^{23,24,25,26} wird in jüngster Zeit von Bols²⁷ und Ichikawa²⁸ ein E1-artiger Mechanismus postuliert, der zu der Reaktionszwischenstufe **D-II** führt. Im Gegensatz zum ÜZ **C- α** (bzw. **D-I**) weist die Struktur **C- β** (bzw. **D-II**) eine positive Partiaalladung am anomeren Zentrum auf.

Die bisherigen synthetisierten Glycosidase-Inhibitoren, die in der Literatur dokumentiert sind, ahmen die Reaktionszwischenstufe **D-I** und somit gleichzeitig den Übergangszustand **C- α** nach. Als besonders effektiv haben sich hierbei polyhydroxylierte Pyrrolidine (z.B.: DIG),²⁹ Piperidine (z.B.: DNJ)^{30,31,32} und Indolizidine (z.B.: Castanospermin)^{33,34} herausgestellt, die aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Monosacchariden als Azazucker bezeichnet werden.

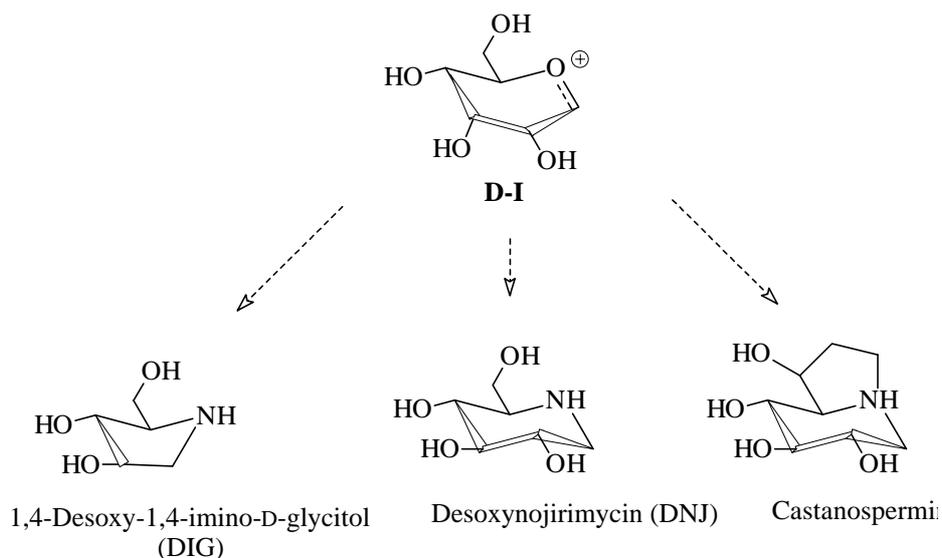


Abbildung I-2: Typische Vertreter von Azazuckern.

Die in Abbildung I-2 vorgestellten Zuckeraloga zeichnen sich dadurch aus, daß sie im protonierten Zustand an der Position des Ringsauerstoffatoms eine positive Ladung aufweisen und somit die elektronischen Verhältnisse der zentralen Reaktionszwischenstufe **D-I** bzw. des Übergangszustands **C- α** widerspiegeln. Gleichzeitig tragen diese basischen Zuckeraloga dem experimentell ermittelten Befund Rechnung, daß wirksame Glycosidase-Inhibitoren eine ausreichende Basizität besitzen müssen.^{35,36,37,38} Dieses Ergebnis kann anhand des ersten Schrittes von Abbildung I-1 erklärt werden, wo die Protonierung des Substrates im aktiven Zentrum erfolgt.

Eine weitere wichtige Klasse von Glycosidase-Inhibitoren, die zum Teil eine hohe Selektivität aufweisen, versucht nicht nur die positive Partialladung am Ringsauerstoff sondern auch die abgeflachte Struktur der Reaktionszwischenstufe **D-I** in einer Struktur zu vereinen. Typische Vertreter sind Verbindungen mit Lactamstruktur **E-a**³⁹ (und **E-b**⁴⁰), als auch die von Ganem et al. als erster synthetisierten Amidine (**F-a**, **F-b** und **F-c**)⁴¹ sowie die von Vasella et al. propagierten Tetrazol-Derivate **G**^{42,43,44,45} (Abbildung I-3). Alle diese Inhibitoren weisen ein sp^2 -Zentrum an der anomeren Position auf, wodurch die nahezu planare Struktur realisiert wird.

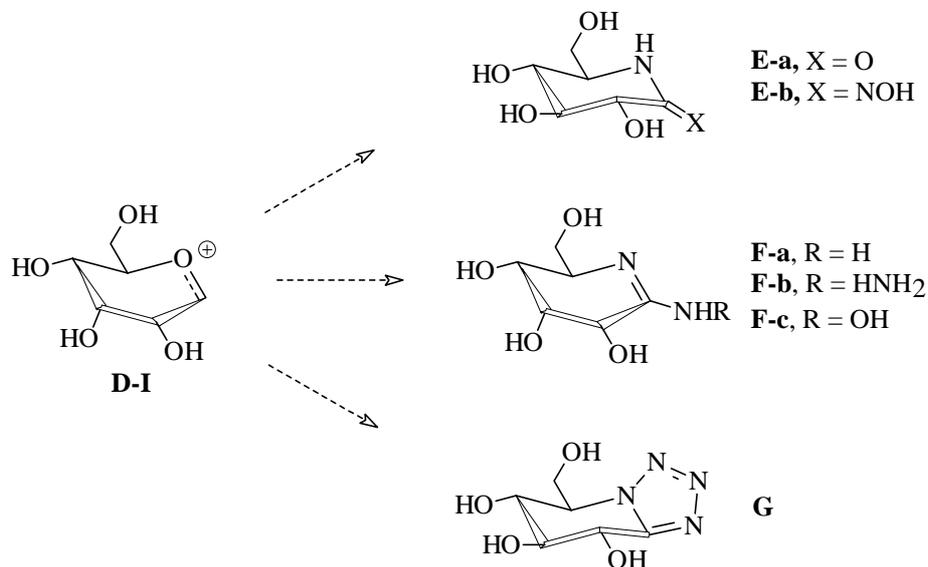


Abbildung I-3: Azazucker mit abgeflachter Struktur.

I.1.1 1-AZAZUCKER² ALS GLYCOSIDASE-INHIBITOREN

Bols et al. postulierte in Analogieschluß zu einer von Reymond et al. publizierten Antikörper-katalysierten Hydrolyse als erster,⁴⁶ daß Zuckermoleküle, in denen das Ringsauerstoffatom durch einen Kohlenstoffatom und die Position des anomeren Zentrums durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, besonders starke Inhibitoren sind. Zur Überprüfung seiner Vermutung synthetisierte seine Arbeitsgruppe 1994 den ersten 1-Azazucker – Isofagomin **3**.^{47,48} Ausgehend vom Epoxid **1**, das in vier Reaktionsschritten aus Levoglucosan hergestellt wird, kann in vier weiteren Reaktionsstufen das Glucose-Derivat **2** synthetisiert werden. Die abschließenden Schritte zu Darstellung des Glucosidase-Inhibitors **3** verlaufen mit weniger guten Ausbeuten. Die Zielverbindung **3**, die in Anlehnung an Fagomin als Isofagomin bezeichnet wurde, gilt bislang als der beste β -Glucosidase-Inhibitor!

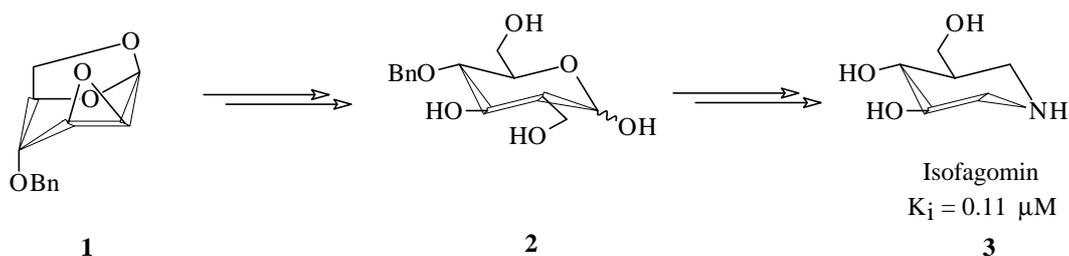
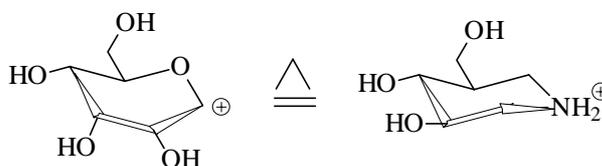


Abbildung I-4: Synthese von Isofagomin **3** nach Bols et al.

Aufgrund dieses Ergebnisses wird die Hypothese, daß sich Atome bzw. Gruppen am anomeren Zentrum, die in der Lage sind positive Ladungen zu stabilisieren, günstig auf die Effizienz des Inhibitors auswirken, eindrucksvoll untermauert.



Gleichzeitig impliziert diese Bestätigung auch, daß protonierte 1-Azazucker eine strukturelle und elektronische Ähnlichkeit mit der postulierten Zwischenstufe **D-II** bzw. mit dem Übergangszustand **C- β** aufweisen.

² Der Begriff wurde von M. Bols eingeführt, um Zuckeranaloge die das anomere Kohlenstoff-Atom durch ein Stickstoffatom ersetzt haben, zu beschreiben. Es werden auch die Begriffe Isofagomin-Analoga (M. Bols) oder 1-N-Iminozucker (Y. Ichikawa) für die neue Klasse von Inhibitoren verwendet.

Auf dieses Resultat aufbauend hat die gleiche Arbeitsgruppe weitere *chiral-pool*-Synthesen für die in Abbildung I-5 aufgeführten 1-Azazucker realisiert, die eine ausgeprägte β -Selektivität haben (alle K_i -Werte beziehen sich auf β -Glycosidasen).²⁷

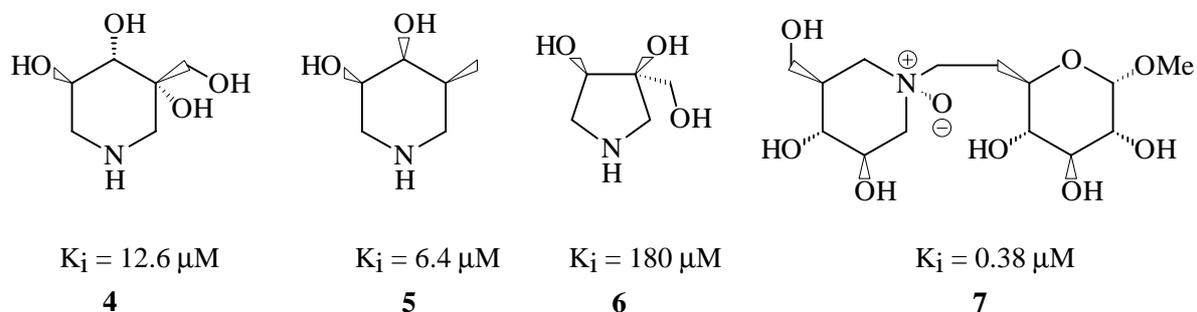


Abbildung I-5: Von Bols et al. synthetisierte 1-Azazucker (**4**,⁴⁹ **5**,^{50,51} **6**⁵² und **7**^{53,54}).

Das Konzept von 1-Azazuckern als starke und selektive Glycosidase-Inhibitoren wurde von Ichikawa et al. durch computergestützte Berechnungen gefestigt.⁵⁵ In diesen Untersuchungen wurde erkannt, daß der Übergangszustand von effektiven β -Glycosidase-Inhibitoren eine größere Partialladung am anomeren Zentrum aufweist als am Ringsauerstoffatom! Aufbauend auf dieser Erkenntnis entwickelten Ichikawa et al. eigene *chiral-pool*-Synthesen für die Inhibitoren **3**,⁵⁶ **4**,⁵⁷ **5**⁵⁸ und ergänzend zu den bereits von Bols et al. entwickelten 1-Azazuckern das von D-Galactose abgeleitete Derivat **10**.⁵⁹ Die von D-Lyxose **8** ausgehende Synthese des Glycosidase-Inhibitors **10**, die in Abbildung I-6 schematisch dargestellt ist, erfolgt in 14 Reaktionsschritten, die allerdings in weniger guten Ausbeuten verlaufen.

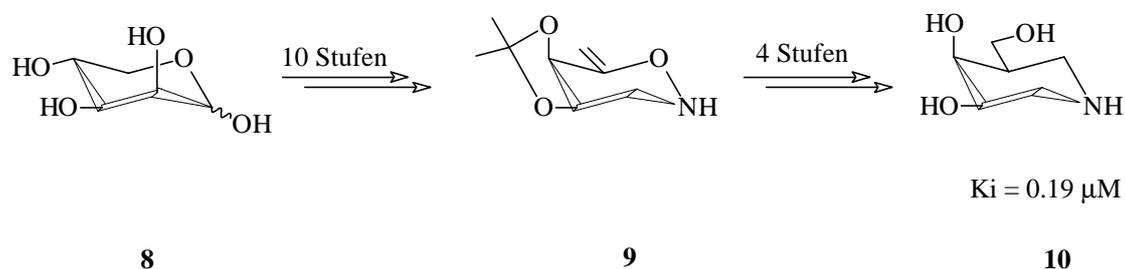


Abbildung I-6: Darstellung des selektiven β -Glycosidase-Inhibitors **10** von Ichikawa et al.

Katzmaier et al. berichteten in jüngster Zeit von der ersten *de-novo*-Synthese eines Isofagomin-Epimers, die ausgehend von Glycerinaldehyd **11** in 19 Reaktionsschritten das 5-*epi*-Isofagomin realisiert.^{60,61} Der Schlüsselschritt dieses Darstellungsweges ist eine asymmetrische Claisen-Umlagerung.

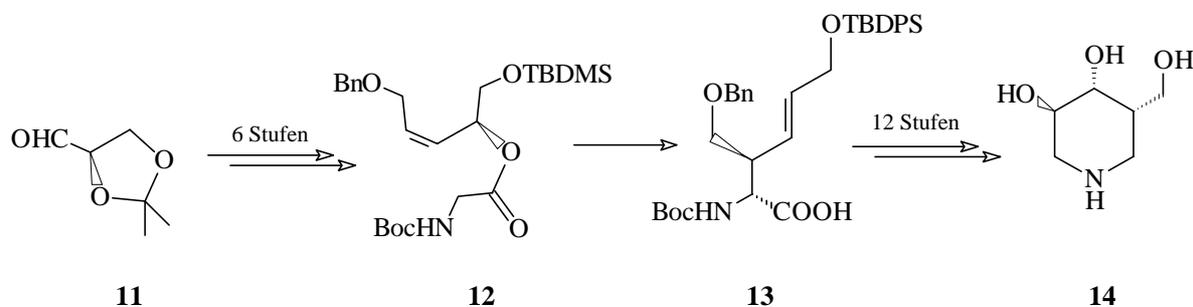


Abbildung I-7: Synthese des 5-*epi*-Isofagomin von Kazmaier et al.

Während in den vorangegangenen 1-Azazuckern das Ringsauerstoffatom durch ein Kohlenstoffatom substituiert wurde, erweiterten Bols et al. dieses Konzept durch die Synthese von Hydroxyhexahydropyridazin-Derivaten (Abbildung I-8).^{62,63} Durch den Ersatz des Sauerstoffatoms durch eine isoelektronische NH-Funktion wurde eine neue Klasse von Inhibitoren hergestellt, die unter Berücksichtigung des Protonierungsverhaltens sowohl α - als auch β -Glycosidasen stark inhibieren sollten. Obgleich eine eindeutige Aussage nicht getroffen werden kann – da bis zum jetzigen Zeitpunkt nur racemische Inhibitoren untersucht wurden, scheinen enzyminhibitorische Untersuchungen diese Überlegungen zu bestätigen. Die racemische Darstellung des Pyridazins **15**, die unter Verwendung einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt verwirklicht werden kann, wird in Abbildung I-8 kurz vorgestellt.

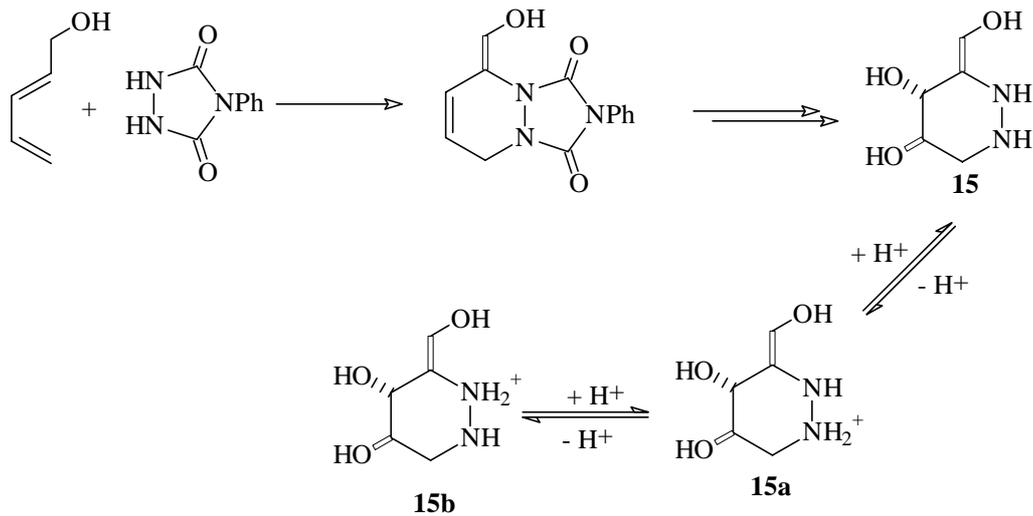
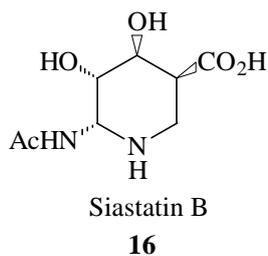


Abbildung I-8: Hydroxyhexahydropyridazin **15** als Glycosidase-Inhibitor.

I.2 GLYCURONSÄUREN UND IHRE BEDEUTUNG

Obwohl Glycuronsäuren Bestandteile vieler Polysaccharide und Glycokonjugate sind, war das Interesse der Wissenschaft an Glycuroniden eher gering. Uronsäuren – speziell D-Glycuronsäure – wurden für lange Zeit „nur“ als der wichtigste Entgiftungsweg von körperfremden Verbindung betrachtet. Erst langsam wird erkannt, daß Glycuronide nicht nur einen xenobiotischen Effekt haben, sondern pharmakologisch höchst aktive Verbindungen sein können.^{64,65,66,67} Seitdem zudem bekannt ist, daß β -Glycuronidasen – die in bemerkenswerter Weise in jeder Körperzelle vorhanden sind – ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Tumorzellen besitzen, ist auch die Synthese von effektiven Glycuronidase-Inhibitoren in jüngster Zeit stärker in den Mittelpunkt des Interesse gerückt.^{68,69,70,71,72}

Im Zusammenhang mit 1-Azazuckern als selektive, starke β -Glycosidase-Inhibitoren ist es sehr aufschlußreich, daß die Natur durch die Verwendung von Siastatin B als potenten β -Glycuronidase-Inhibitor das Konzept zu bestätigen scheint. Der aus einem Streptomyceten-Stamm isolierte Inhibitor **16** und die von Nishimura et al. synthetisierten Derivate sind sowohl sehr wirksame β -Glycuronidase- und β -Glycosidase-Inhibitoren als auch Hemmenmoleküle für das Wachstum von Metastasen.⁷² Aufgrund dieser hohen



pharmakologischen Aktivität ist die Synthese von weiteren Glycuronsäuren, die selektiv Enzyme inhibieren, von besonderem Interesse.

I.2.1 EXPOSÉ DER ARBEIT

Im Rahmen dieser Arbeit sollen neue flexible Strategien zur Darstellung von 1-Azazuckern des Typs **H** entwickelt werden. Dabei sollen vor allem *de-novo*- aber auch *chiral-pool*-Synthesen angewendet werden, um so ausgehend von preiswerten Edukten möglichst kurze Darstellungswege entwickeln zu können.

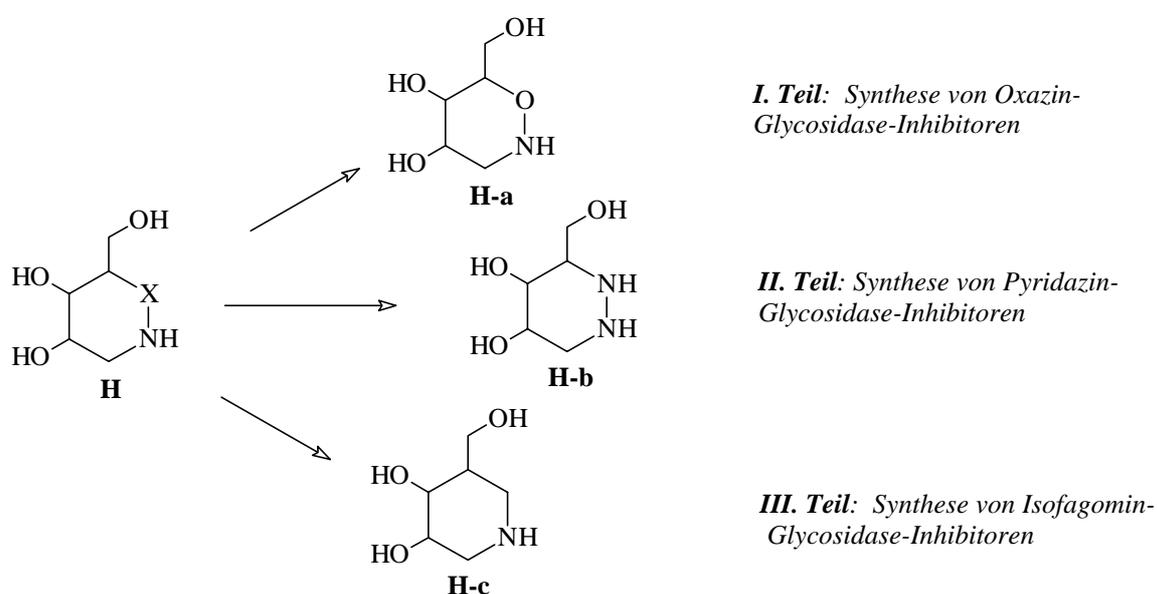
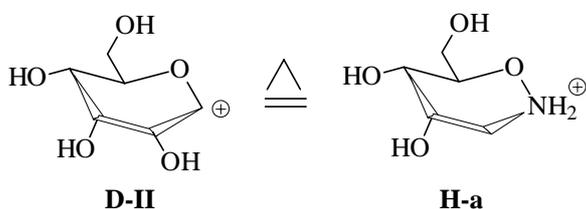


Abbildung I-9: Ziel der vorliegenden Arbeit.

Erst parallel im Verlauf dieser Arbeit wurde das Konzept auf Oxazin-Verbindungen (**H-a**), in



dem nur das anomere Kohlenstoffatom durch eine NH-Funktion ersetzt wird, erweitert. Aufgrund der sehr großen strukturellen und elektronischen Ähnlichkeit zu der zentralen Reak-

tionszwischenstufe D-II (Abbildung I-1) sollte diese neu konzipierte Klasse von Glycosidase-Inhibitoren eine ideale Realisierung des 1-Azazucker-Konzepts sein.

Infolgedessen war es mein besonderes Interesse, in dieser Arbeit einen flexiblen *de-novo*-Zugang zu dieser neuen Klasse von Glycosidase-Inhibitoren auszuarbeiten, der gleichzeitig

auch die Synthese von Glycuronsäure-Analoga **K** ermöglicht. Als zentrale Synthesebausteine erschienen die Verbindungen **I** und **J** besonders geeignet zu sein, da sie durch einfache Funktionalisierung der C=C-Doppelbindung zu den gewünschten Inhibitoren führen sollten.

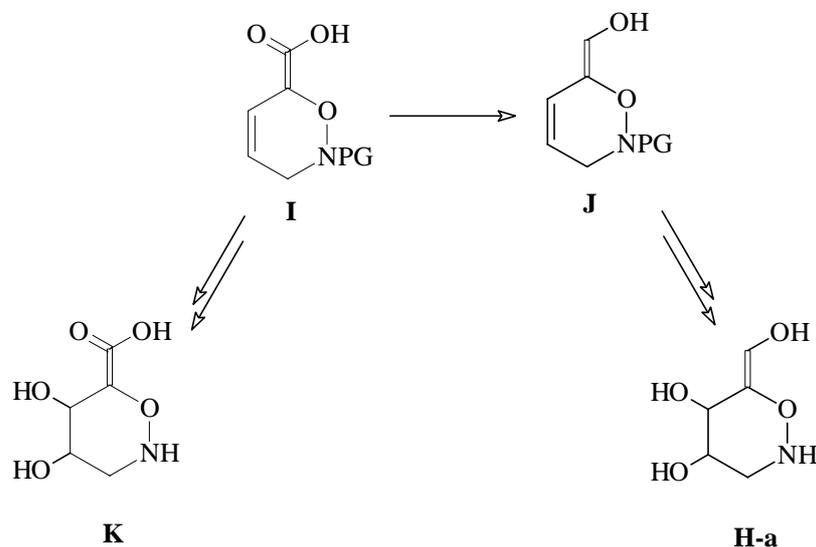


Abbildung I-10: I. Teil: Konzeption einer Synthesestrategie zur Darstellung von Oxazine als potentielle Glycosidase-Inhibitoren.

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte eine Synthese zur Darstellung von enantiomerenreinen Hydroxyhexahydropyridazinen ausgearbeitet werden, die zu Beginn dieser Arbeit nicht als Glycosidase-Inhibitoren bekannt waren. Neben der Verfolgung einer *de-novo*-Strategie, die eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt beinhaltet, sollte ausgehend von Ribonolacton **17** auch die Realisierung einer *chiral-pool*-Synthese zur Darstellung der Zielverbindung **18** untersucht werden (Abbildung I-11).

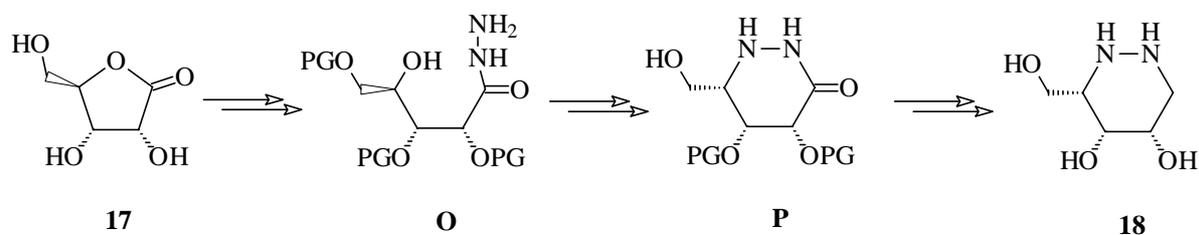


Abbildung I-11: II. Teil: Mögliche *chiral-pool*-Synthese zur Darstellung von **18**.

Obwohl im Verlauf dieser Arbeit Synthesen von Isofagomin-Analoga **H-c** bekannt wurden – die Darstellung von Isofagomin **3** war die einzige literaturbekannte Synthese eines 1-Azuckers zu Beginn dieser Arbeit –, stellen alle Strategien keinen flexiblen Zugang zu 1-Azuckern dar. Die bisher bekannten Darstellungswege sind auf eine Zielverbindung limitiert und benötigen in der Regel eine hohe Anzahl von Reaktionsschritten. Im dritten Teil dieser Arbeit sollte deshalb eine Synthese zu Isofagomin-Analoga entwickelt werden, die die bisherigen Nachteile vermeidet und sich infolgedessen durch einen flexiblen und direkten Darstellungsweg auszeichnet. Die Verwirklichung einer Synthesestrategie, welche die Darstellung von Glycosidase-Inhibitoren in beiden enantiomeren Formen ermöglichen würde, stellt nicht nur eine Erhöhung der Flexibilität des Zugangs dar, sondern ist im Hinblick auf enzymmechanistische Untersuchungen besonders interessant.

In Analogie zu dem Synthesekonzept der Oxazin-Derivate, stellen sowohl der β,γ -ungesättigte Ester **M** als auch der Homoallylalkohol **L** wichtige zentrale Bausteine zur Synthese von Isofagomin-Analoga dar, die nicht nur allen geforderten Ansprüchen genügen, sondern auch gleichzeitig die Darstellung von Glycuronidase-Inhibitoren ermöglichen könnten.

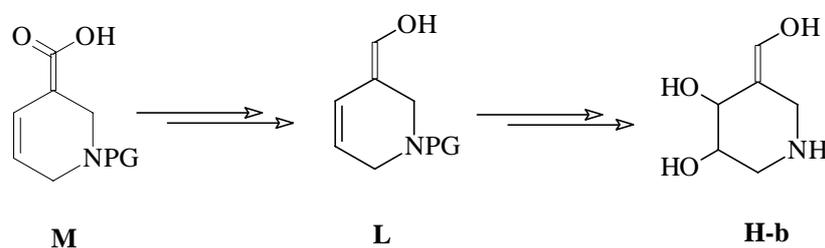


Abbildung I-12: III. Teil: Konzeption einer Synthesestrategie zur Darstellung von Isofagomin-Analoga.

II DURCHFÜHRUNG

II.1 SYNTHESE VON OXAZIN-GLYCOSIDASE-INHIBITOREN

II.1.1 HINTERGRUND UND RETROSYNTHETISCHE BETRACHTUNG

Abbildung II-1 veranschaulicht die retrosynthetischen Überlegungen zur Darstellung der Oxazine **K** und **H-a**, die aufgrund ihrer strukturellen und elektronischen Ähnlichkeit mit dem Übergangszustand von Glycosidasen sehr interessante potentiellen Inhibitoren darstellen. Sie sind gleichzeitig eine neue Klasse von potentiellen Inhibitoren, die zuvor weder konzipiert noch synthetisiert wurden. Nach erfolgreichen Synthesen sollten zudem neue Einblicke in den Mechanismus der enzymatischen Glycosidspaltung bzw. bildung gewonnen werden können.

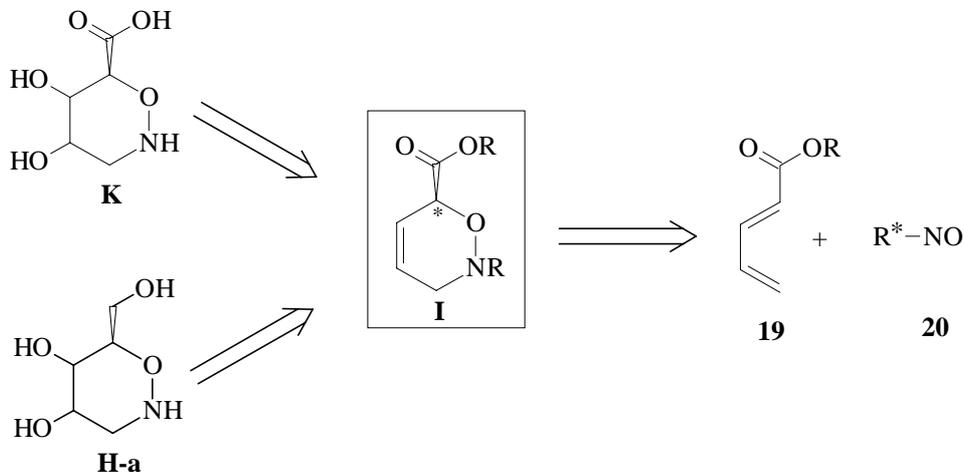


Abbildung II-1: Retrosynthetische Betrachtung.

Zum Aufbau der zentralen Vorstufe **I**, die sowohl die Synthese der potentiellen Glycosidase-Inhibitoren **H-a** als auch die Darstellung der Glycuronidase-Inhibitoren **K** ermöglicht, bietet sich eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion (HDA-Reaktion) zwischen *trans*-2,4-Pentadienecarbonsäure-Derivaten **19** und einem chiralen Nitroso-Dienophil **20** an.

Die HDA-Reaktion erscheint eine probate Synthesestrategie zu sein, da die über einen $[4\pi s + 2\pi s]$ -Übergangszustand verlaufende Reaktion höchst stereo- und regioselektiv ist. Die

Cycloaddition mit achiralen wie auch chiralen Nitroso-Dienophilen wurde in zahlreichen Naturstoffsynthesen (Pyrrolidine,⁷³ Piperidine,⁷⁴ Indolizidine,⁷⁵ Pyrrolizidine,⁷⁶ Aminocyclitole,⁷⁷ Aminosäuren,⁷⁸ Tabtoxin- und Tabtoxinin- β -Lactame,^{79,80} FR 900482,⁸¹ Mitomycin K⁸², Lycoricidin⁸³) eindrucksvoll als entscheidender Schlüsselschritt eingesetzt. Das in den zahlreichen Beispielen dokumentierte Potential der Hetero-Cycloaddition läßt die angestrebte Strategie als geeignetes Synthesekonzept erscheinen.

II.1.2 AUSWAHL UND SYNTHESE DER EDUKTE ZUR HETERO-DIELS-ALDER-REAKTION

Für eine erfolgreiche Synthese der chiralen 1,2-Oxazin-Vorstufe **I** *via* einer Hetero-Cycloaddition muß nicht nur die Regioselektivität und Reaktivität der Reaktion gesteuert werden, sondern auch ein chirale Information tragendes Nitroso-Dienophil Verwendung finden. Die Umsetzungen von chiralen Dienen mit NO-Dienophilen führen, wie die wenigen in der Literatur bekannten Beispiele zeigen, zu geringen Enantio- bzw. Diastereoselektivitäten.^{73a,84,85,86}

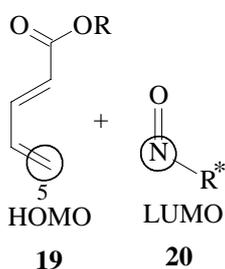
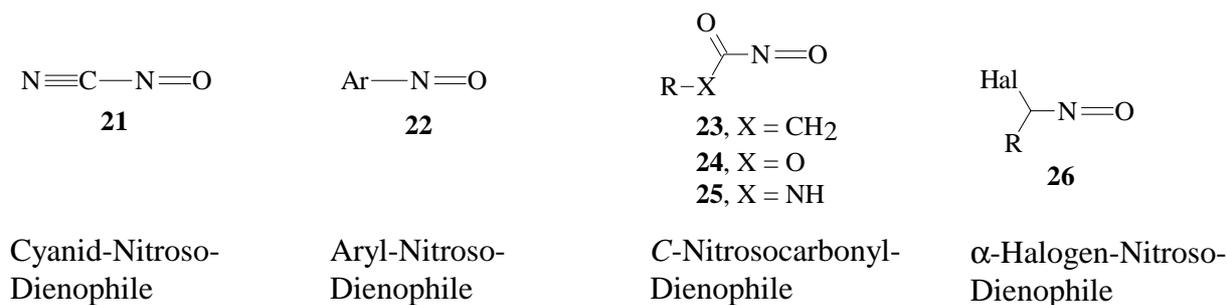


Abbildung II-2: Betrachtung der Atomorbitalkoeffizienten.

Die Regioselektivität einer Cycloaddition wird durch den Bindungsschluß zwischen dem Atom des Diens und dem Atom des Dienophils mit den größten Orbitalkoeffizienten bestimmt.^{87,88,89} Ein Vergleich mit Literaturdaten⁹⁰ ähnlicher Verbindungen zeigt, daß das HOMO der Pentadiencarbonsäure-Derivaten **19** (mit R = H, Me, Et) an der 5-Position den größten Atomorbitalkoeffizienten besitzt. Um zu

Cycloaddukten der gewünschten Regiochemie zu gelangen, müssen demnach Dienophile eingesetzt werden, die im LUMO am Stickstoffatom die größte Elektronendichte aufweisen (Abbildung II-2).

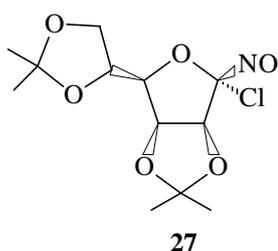
Die Reaktivität einer Diels-Alder-Reaktion steht in Korrelation mit der Energiedifferenz zwischen dem HOMO(Dien) und LUMO(Dienophil).⁸⁷ Häufig in Hetero-DA-Reaktionen verwendete Nitroso-Dienophile sind in Abbildung II-3 zusammengefaßt.^{91,92} Diese eingesetzten Dienophile weisen eine hohe Reaktivität auf, da sie meist an einem elektronenziehenden Rest gebunden sind, der die Energie des LUMOs herabsetzt.

**Abbildung II-3:** Nitroso-Dienophile.

Die Cyanid-Nitroso- und Aryl-Nitroso-Verbindungen **21** und **22** wurden bei der Auswahl des Dienophils **20** nicht berücksichtigt, da keine Literaturbeispiele mit asymmetrischer Reaktionsführung bekannt sind. Zudem wird häufig bei der HDA-Reaktion mit Nitrosylcyaniden ein großer Anteil an Nebenprodukten beobachtet.^{93,94,95} Der Einsatz von Aryl-Nitroso-Dienophilen scheidet auch deshalb aus, da sie zu dem "falschen" Regioisomer führen.⁹⁶

Für die Syntheseplanung bieten sich daher die C-Nitrosocarbonyl-^{73b,96,97,98} und α-Halogen-Nitroso-Dienophile^{98b} an, die schon lange in der asymmetrischen HDA-Reaktion eingesetzt werden.

Aus den zahlreichen Literaturdaten wurde deduziert, daß zur Darstellung eines enantio- und



regioselektiven 1,2-Oxazin-Systems **I** ein cyclischer, elektronenziehender und chiraler Rest an der Nitrosyl-Funktion gebunden sein muß. Es scheint von entscheidender Bedeutung zu sein, daß alle drei Kriterien erfüllt sind. Unter Berücksichtigung dieser Schlußfolgerungen erschien das von Kresze et al.^{98b} als erster in HDA-Reaktionen eingeführte Nitroso-Dienophil **27**

besonders geeignet zu sein, da es alle Anforderungen erfüllt;^{99,100,101,102,103} es weist nicht nur alle drei Voraussetzung auf, sondern zeichnet sich zudem durch eine einfache Synthesesequenz sowie durch die Verfügbarkeit eines enantiomorphen Dienophils aus.¹⁰⁴

Das chirale Nitroso-Dienophil **27** kann ausgehend von Mannose in 4 Reaktionsschritten synthetisiert werden (Abbildung II-4). Die Umsetzung der isopropylidengeschützten D-Mannose **28** mit Hydroxylammoniumchlorid¹⁰⁵ und anschließender Oxidation¹⁰⁶ mit Natrium(*meta*)-periodat führt zum Hydroximlactam **30**. Der unter Lichtausschluß stattfindende, abschließende Reaktionsschritt – die Chlorierung mit *tert*-Butylhypochlorit –

erfolgt ohne Bildung von Nebenprodukten in Anlehnung an den Reaktionsbedingungen von Vasella et al.¹⁰⁷ Die Gesamtausbeute der Reaktionssequenz beträgt ca. 80 % und kann in einem Maßstab von 100 g durchgeführt werden. Es konnte beobachtet werden, daß es nicht nötig ist, jeden Zwischenschritt zu reinigen. Es genügt, daß das Endprodukt **27** durch Umkristallisation von allen weiteren Nebenprodukten getrennt wird. In Folge dieser Optimierung kann die Ausbeute auf ca. 90 % gesteigert werden.

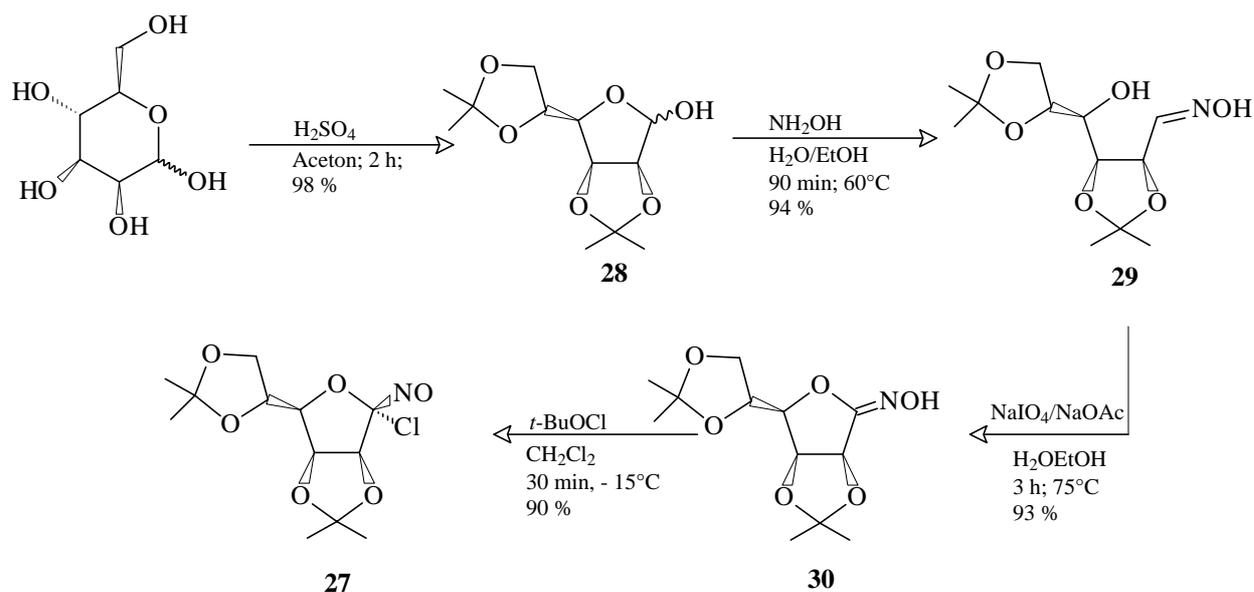


Abbildung II-4: Synthese des Nitroso-Dienophils **27**.

Zur Darstellung der *trans*-2,4-Pentadiencarbonsäureester **34** und **35** sowie der Carbonsäure **36** sind zahlreiche Verfahren bekannt, z. B. durch Wittig-^{108,109} und Kondensationsreaktionen,^{110,111,112} durch Eliminierungsreaktionen von β -Acetoxysulfonen¹¹³ oder Allyacetaten¹¹⁴ und durch Claisen-¹¹⁵ oder Favorski-Umlagerungen.¹¹⁶

Die Knoevenagel-Kondensation von Acrolein mit Malonsäure **33** bzw. deren Monoester **31** und **32** zur Darstellung der Diene **34** - **36** hebt sich von den anderen in der Literatur beschriebenen Synthesen durch preiswerte und kommerziell erhältliche Ausgangsverbindungen, hohe Ausbeuten und in großem Maßstab durchführbare Reaktionen ab (Abbildung II-5).

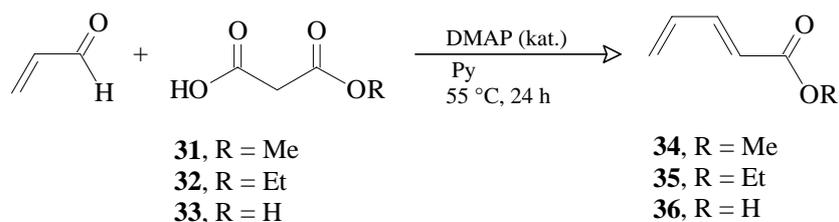


Abbildung II-5: Synthese der Diene **34 - 36**.

Die Darstellung der Ester **34** und **35** konnte in einem Maßstab von 30 g und einer Ausbeute von ca. 90 % problemlos durchgeführt werden. Dagegen erwies sich die Synthese der Carbonsäure **36** als äußerst schwierig, da leicht Polymerisation eintritt. Erst durch den Zusatz eines Radikalinhibitors, in diesem Falle Hydrochinon-monopropylether, konnte die Carbonsäure **36** in 80proz. Ausbeute synthetisiert werden. Es ist essentiell, daß der Radikalinhibitor sowohl während der Aufarbeitung als auch vor dem Entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer hinzugegeben wird, um eine Polymerisation zu unterdrücken.

Diese Polymerisationstendenz muß bei der Lagerung berücksichtigt werden: Während die Ester **34** und **35** bei Raumtemperatur gelagert werden können, muß die freie Säure **36** bei tiefen Temperaturen (Kühlschrank bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$) unter Zusatz von Hydrochinon-monopropylether aufbewahrt werden.

II.1.3 DURCHFÜHRUNG UND OPTIMIERUNG DER HETERO-DIELS-ALDER-REAKTION

Die Cycloaddition zwischen den Dienen **34 - 36** und dem Dienophil **27** wurde zunächst unter Anwendung der von Kresze et al. (Abbildung I-6, mit $T = -15\text{ }^\circ\text{C}$) für analoge Diene angegebenen Bedingungen untersucht. Bei der Verwendung von Ethanol oder anderen Alkoholen als Lösungsmittelzusatz kann das chirale Auxiliar während der Reaktion, entsprechend dem Mechanismus in Abbildung II-6, abgespalten werden.

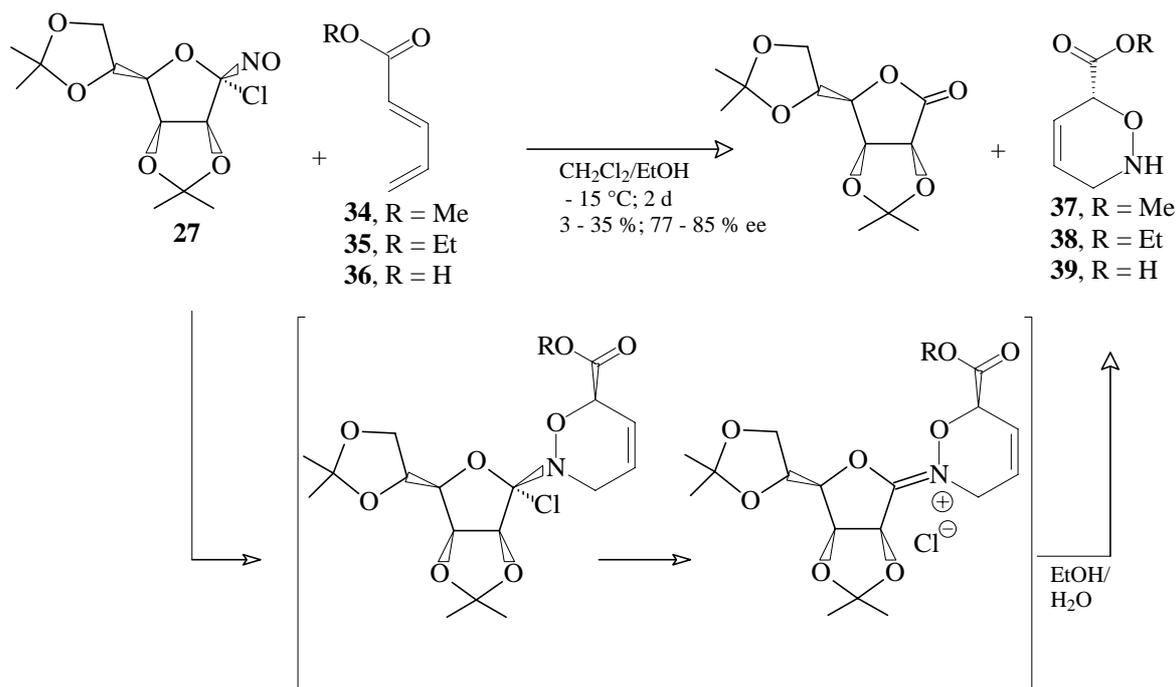


Abbildung II-6: Mechanistische Aspekte der HDA-Reaktion.

Die Umsetzung der Diene **34** - **36** mit dem Mannose-Dienophil **27** ergab direkt die gewünschten Cycloadditionsprodukte **37** - **39** mit der erwarteten Regioselektivität. Obgleich die Ausbeute der Ester **37** und **38** mit den literaturbekannten Beispielen für analoge HDA-Reaktionen gut korreliert, konnte die freie Carbonsäure **39** nur in einer Ausbeute von 3 - 5 % isoliert werden. Die geringen absoluten Ausbeuten der Ester sind leicht verständlich, da die Kresze-Bedingungen das Dienophil in einem großen Unterschub einsetzen. Durch die schwierige Isolierung der Carbonsäure, begründet in dem amphoterem Verhalten der entstehenden Betain-Struktur **39**, ist die minimale Ausbeute der Carbonsäure zu begründen. Fraktionierte Kristallisation konnte nicht realisiert werden, und der Versuch der Reinigung mittels Ionenaustauschchromatographie führt zur Zersetzung des eingesetzten Rohproduktes. Das Problem konnte jedoch auf elegante Weise durch direkte Schützung des Stickstoffatoms gelöst werden. Das Rohprodukt wird nach Beendigung der Reaktionszeit mit 1 Äquivalent Triethylamin und 1.2 Äquivalente Boc-Anhydrid versetzt. Nach diesem Verfahren wird die *N*-geschützte Carbonsäure **40** in einer Ausbeute von 65 % isoliert (Abbildung II-7).

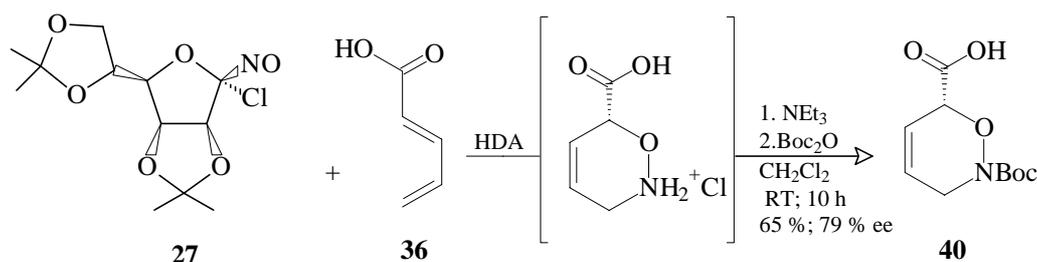


Abbildung II-7: Synthese der geschützten Carbonsäure **40**.

Obwohl ein erster Teilerfolg – die Realisierung der HDA-Reaktion – erreicht wurde, sind die in Tabelle II-1 aufgeführten Optimierungsversuche mit dem Ziel durchgeführt worden, sowohl die geringen Ausbeuten als auch die niedrigen Enantioselektivitäten der Cycloadditionsreaktion zu erhöhen.

Die Versuche *Nr. 1 - Nr. 6* und *Nr. 11 bis Nr. 16* wurden unternommen, um den Einfluß des Verhältnisses Dienophil **27** zu Dien **34** auf die HDA-Reaktion zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, daß es durch die Erhöhung der Reaktionsäquivalente des chiralen Dienophils **27** bei gleichbleibender Enantioselektivität zu einer sukzessiven Steigerung der absoluten Ausbeute kommt. Eine Erhöhung der Enantioselektivität konnte durch die Erniedrigung der Reaktionstemperatur beobachtet werden. Wird jedoch die Reaktionstemperatur zu niedrig gewählt, verringern sich die Ausbeuten drastisch (*Nr. 18 bis Nr. 21*). Eine Erniedrigung der Temperatur der Dienophillösung, die zu der Reaktion langsam zutropft wird, hat einen geringen Effekt auf die Enantioselektivität.

Tabelle II-1: Optimierungsversuche.

<i>Nr.</i>	Temp. von 34 ¹ [°C]	Temp. von 27 ² [°C]	Verhältnis [27/34]	Ausbeute [%]	Enantioselektivität [% ee]
<i>1</i>	RT	RT	0.5/1.0	30 - 35	73 - 79
<i>2</i>	RT	RT	0.8/1.0	50 - 56	73 - 79
<i>3</i>	RT	RT	1.0/1.0	60 - 67	73 - 79
<i>4</i>	RT	RT	1.2/1.0	68 - 80	73 - 79
<i>5</i>	RT	RT	1.5/1.0	68 - 80	73 - 79
<i>6</i>	RT	RT	2.0/1.0	68 - 80	73 - 79
<i>7</i>	0	RT	1.2/1.0	60 - 80	75 - 80
<i>8</i>	0	- 30	1.2/1.0	60 - 80	75 - 82
<i>9</i>	- 20	RT	1.2/1.0	60 - 80	82 - 90
<i>10</i>	- 20	- 30	1.2/1.0	60 - 80	84 - 90
<i>11</i>	- 35	RT	2.0/1.0	55 - 75	85 - 93
<i>12</i>	- 35	RT	1.5/1.0	55 - 75	85 - 93

Nr.	Temp. von 34 ¹ [°C]	Temp. von 27 ² [°C]	Verhältnis [27/34]	Ausbeute [%]	Enantioselektivität [% <i>ee</i>]
13	- 35	RT	1.2/1.0	55 - 75	85 - 93
14	- 35	RT	1.0/1.0	50 - 68	85 - 93
15	- 35	RT	0.8/1.0	50 - 65	85 - 93
16	- 35	RT	0.5/1.0	30 - 34	85 - 93
17	- 35	- 30	1.2/1.0	55 - 75	89 - 93
18	- 50	RT	1.2/1.0	10 - 17	92 - 94
19	- 50	- 30	1.2/1.0	10 - 17	92 - 95
20	- 78	RT	1.2/1.0	0	/
21	- 78	- 30	1.2/1.0	0	/

1. die Temperatur bezieht sich auf das verwendete Lösungsmittelgemisch (CH₂Cl₂/EtOH), in dem das Dien gelöst ist. 2. die Temperatur bezieht sich auf das Lösungsmittel (CH₂Cl₂), in dem das Dienophil gelöst ist.

Infolge dieser Untersuchungen wurden Bedingungen erhalten, die die Darstellung des zentralen Bausteins in befriedigenden Enantiomerenüberschüsse von 89 - 93 % *ee* erlaubt. Gleichzeitig führt die HDA-Reaktion unter diesem optimierten Verfahren (*Nr. 17*) nur zu einem Regioisomer, so daß hierdurch eine weitere wichtige Voraussetzung für die weitere Syntheseplanung erzielt werden konnte.

Die zwischen der Struktur eines chiralen Nitroso-Dienophils und deren Effektivität vorhergesagte Korrelation, die aus den Literaturbeispielen deduktiv ermittelt wurde, wird durch die erfolgreiche Verwirklichung des Schlüsselschrittes ebenfalls bestätigt.

II.1.4 BESTIMMUNG DER ENANTIOSELEKTIVITÄT UND ERMITTLUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION

Zur Bestimmung der Enantioselektivität der asymmetrischen HDA-Reaktion muß ein eindeutiger, quantitativer Nachweis der Enantiomere erfolgen. Zu diesem Zweck wurde das Racemat (\pm)-**42** unter Anwendung eines von Streith et al.⁹⁶ für den Aufbau ähnlicher Systeme beschriebenen Verfahrens in zwei Reaktionsschritten synthetisiert (Abbildung II-8). Es bietet sich an, das racemische *N*-methoxycarbonylgeschützte System **42** zu synthetisieren, da die Trennung der racemischen Ester **37** und **38** an den zur Verfügung stehenden chiralen HPLC-Phase nicht möglich ist. Die Darstellung eines *N*-Boc-geschützten Systems, die im Hinblick auf die weitere Synthesesequenz die Bestimmung vereinfachen würde, konnte nicht realisiert werden.

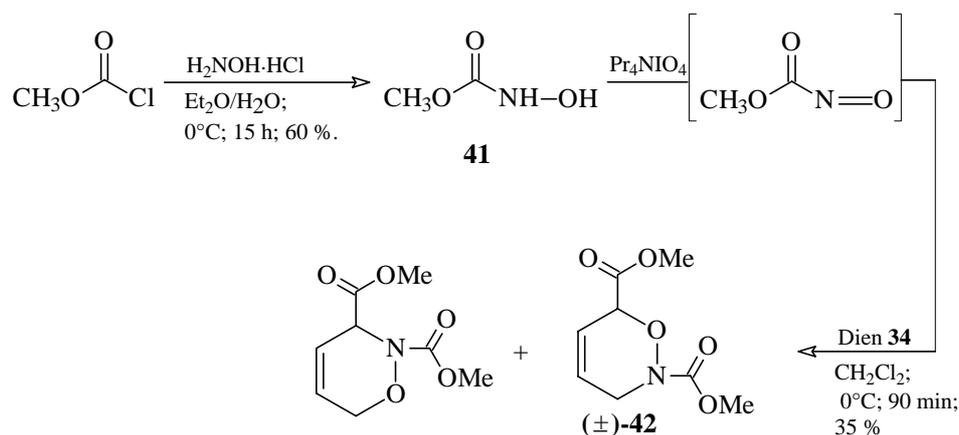


Abbildung II-8: Synthesesequenz zur Darstellung des racemischen Oxazin-Esters (±)-**42**.

Das Hydroxamsäure-Derivat **41**, das im ersten Schritt durch die Umsetzung von Chlorameisensäuremethylester mit Hydroxylammoniumchlorid dargestellt worden ist, wird im zweiten Schritt durch eine *in-situ*-Oxidation in das Nitroso-Dienophil überführt, das mit dem Dien **34** zum gewünschten Cycloadditionsprodukt reagiert. Die geringe Ausbeute der HDA-Reaktion ist darauf zurückzuführen, daß die Reaktion nicht regioselektiv verläuft; es entstehen im gleichem Verhältnis zwei Regioisomere, die jedoch problemlos mittels Flashchromatographie getrennt werden konnten. Das Carbamat (±)-**42** konnte an einer chiralen HPLC-Phase basisliniengetrennt werden, so daß es für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses geeignet ist.

Um die Enantioselektivität der HDA-Reaktion zu bestimmen, wurde nach jedem Versuch ein geringer Anteil der Cycladditionsprodukte **37** und **39** (ca. 0.5 mmol) durch einfache chemische Transformationen in den *N*-methoxycarbonylgeschützte Oxazin-Ester (+)-**42** überführt. Der Enantiomerenüberschuß wird anschließend durch Trennung an einer chiralen HPLC-Phase (Chiral OD R) bestimmt.

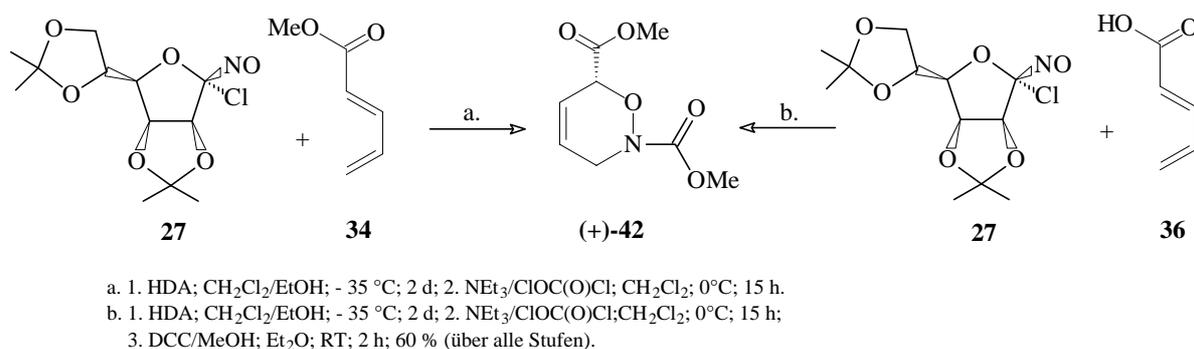


Abbildung II-9: Synthese des Oxazin-Esters (+)-**42** ausgehend von den Dienen **34** und **36**.

Anhand der zahlreichen in der Literatur für ähnliche Umsetzungen bekannten Beispielen kann die Enantiopräferenz des Dienophils **27** abgeleitet werden.^{117,118} Dieser deduktive Analogieschluß, der auch von Streith et al. in jüngster Zeit für die gleiche HDA-Reaktion zur Bestimmung der absoluten Stereochemie benutzt wurde, führt zu der angegebenen absoluten Konfiguration der Cycloaddukte, die inzwischen durch die Darstellung von Zielmolekülen, deren absolute Konfiguration bekannt sind, bestätigt wurde.^{98e}

II.1.5 SYNTHESE VON GLYCURONIDASE-INHIBITOREN

II.1.5.1 Versuche der *cis*-Dihydroxylierung

Die *cis*-Dihydroxylierung des Olefins **37** mit anschließender Esterhydrolyse sollte eine einfache wie direkte Methode zur Darstellung von Oxazin-Glycuronidase-Inhibitoren darstellen (Abbildung II-10).

Die zahlreichen Methoden zur Generierung vicinaler Diole aus Doppelbindungssystemen^{119,120} gehen von Übergangsmetallverbindungen aus, in denen das Metall in hoher Oxidationsstufe vorliegt, wie z. B. Osmiumtetroxid¹²¹, Ruthenium(III)chlorid/NaIO₄¹²² oder Kaliumpermanganat.¹²³

Osmiumtetroxid ist ein hochselektives Oxidationsmittel, das Diole in stereospezifischer *syn*-Addition bildet, da die Reaktion über einen cyclischen Perosmiumsäureester verläuft. Durch katalytisch verlaufende Verfahren können die Nachteile der hohen Toxizität und Flüchtigkeit minimiert werden. Als stöchiometrisches Oxidationsmittel werden neben dem sehr häufig eingesetzten *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid^{124,125,126} auch *tert*-Butylhydroperoxid,^{127,128} Wasserstoffperoxid,¹²⁹ Bariumchlorat¹³⁰ oder Kaliumhexacyanoferrat(III)¹³¹ verwendet.

Eine präparativ sehr nützliche Variante ist die asymmetrische osmiumkatalysierte *cis*-Dihydroxylierung,^{132,133} bei der chirale Alkaloide verwendet werden, um die chirale Information zu induzieren. Eine Erhöhung der Enantiomerenreinheiten kann unter Verwendung von Methansulfonamid (sulfonamide effect),¹³⁴ das zu einer beschleunigten Hydrolyse des in der Zwischenstufe entstehenden chiralen Osmiumester-Komplexes führt, erreicht werden.

Die von Shing et al.¹²² entwickelte rutheniumkatalysierte (flash-)*cis*-Dihydroxylierung hebt sich dagegen von den anderen Oxidationsmethoden durch die kurze Reaktionszeit (meist 3 - 5

Minuten) ab. Die Methode wurde mit Erfolg an einer großen Palette von verschiedenen substituierten Olefinen angewendet. Der Nachteil ist jedoch die geringe Diastereoselektivität; es werden in der Regel nur gute Selektivitäten bei cyclischen Allylsystemen beobachtet.

Die altbekannte Permanganat-Oxidation zur Darstellung von vicinalen Diolen kann in organischen Lösungsmitteln unter Verwendung von Kronenethern¹³⁵ oder Phasentransfer-Katalysatoren¹³⁶ bei tiefen Temperaturen zu hochdiastereoselektiven¹³⁷ Produkten führen. Es sind jedoch nur wenige Beispiele bekannt, die auf diese Methode zurückgreifen.¹³⁷

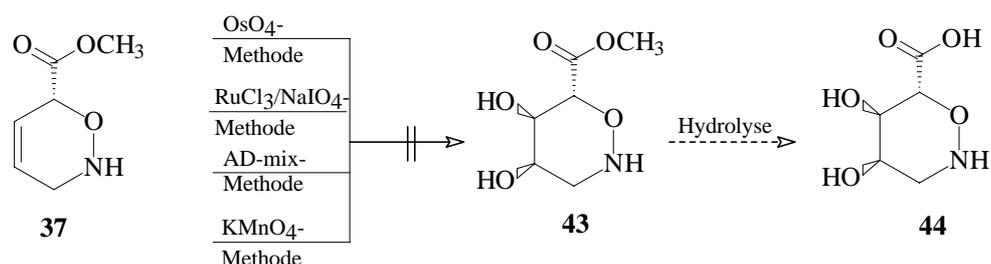


Abbildung II-10: *cis*-Dihydroxylierungsversuche des Esters **37**.

Der Versuch einer direkten Oxidation des Cycloadditionproduktes **37** (Tabelle II-2) konnte aufgrund der großen Oxidationslabilität¹³⁸ der cyclischen Hydroxylamin-Funktion nicht realisiert werden. Es wurde bei jedem Versuch ein hoher Anteil an nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten isoliert. Da die Oxidation an *N*-geschützten cyclischen Hydroxylaminen durch mehrere Beispiele dokumentiert ist, erschien diese indirekte Methode als angemessene Problemlösung.

Tabelle II-2: *cis*-Dihydroxylierungsversuche des Esters **37**.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Bemerkung
1	37	Ru(III)Cl ₃ /NaIO ₄ , MeCN/EE/H ₂ O; 0°C;	Zersetzung
2	37	OsO ₄ /NMO, Aceton/H ₂ O; RT;	Edukt(17 %)/ Zersetzung
3	37	KMnO ₄ , CH ₂ Cl ₂ ; -78°C	Zersetzung
4	37	α-AD-mix, (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	Edukt (21%)/Zersetzung
5	37	β-AD-mix, (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	Edukt(23%)/Zersetzung
6	37	α-AD-mix/MeSO ₂ NH ₂ , (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	Edukt (19%)/Zersetzung
7	37	β-AD-mix/MeSO ₂ NH ₂ , (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	Edukt (20 %)/Zersetzung

Zur Schützung des Stickstoffatoms wurde die *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe verwendet, da sie

unter einfachen, milden Methoden eingeführt und unter selektiven Verfahren abgespalten werden kann.

Es wurde bei der Darstellung des geschützten Systems **45** erkannt, daß es von entscheidender Bedeutung ist, keine basischen Bedingungen zu verwenden (

Abbildung II-12). Der Versuch das Hydroxylamin zu deprotonieren führt zu einer drastischen Senkung der Ausbeute (die Verwendung von 1.0 Äquivalent NEt_3 ergibt nur eine Ausbeute von ca. 15 - 35 %). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Untersuchungen von Kresze und Braun, die ausgehend von Oxazin-Systemen verschiedene Pyrrol-Derivate synthetisierten.^{139,140} Abbildung II-11 erläutert den Mechanismus, bei dem durch Deprotonierung und anschließender Wassereliminierung der thermodynamisch begünstigte Aromat gebildet wird. Bei den durchgeführten Versuchen gibt es Indizien, die auf die Entstehung des Pyrrol-Derivates **P** als eines von mehreren Nebenprodukten schließen lassen.

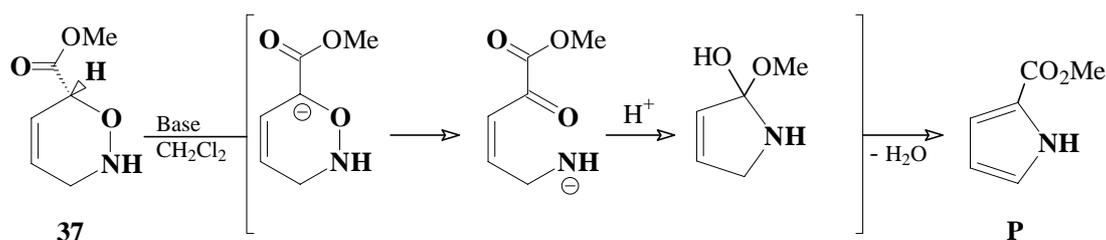


Abbildung II-11: Mechanistische Betrachtung zur Bildung des Pyrrol-Nebenproduktes.

Durch die Umsetzung des Oxazin-Esters **37** mit Di-*tert*-butyl-dicarbonat (Boc_2O) in Dichlormethan – ohne Verwendung einer Base – wird die Bildung des Nebenproduktes vollständig unterdrückt, so daß die wichtige zentrale Vorstufe **45** racemisierungsfrei in einer Ausbeute von 98 % isoliert werden kann.

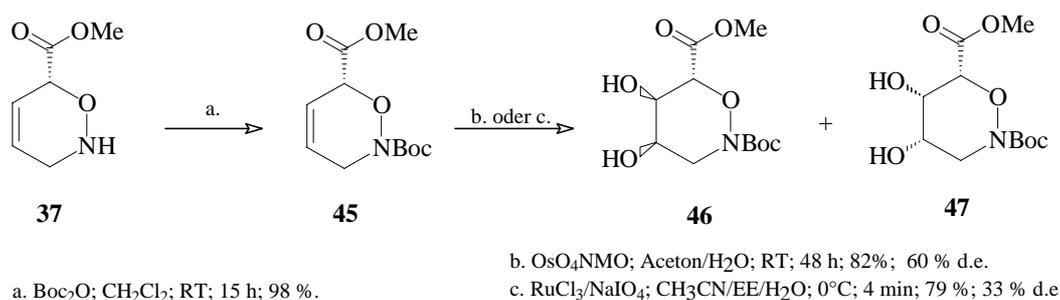


Abbildung II-12: Synthese der *cis*-dihydroxylierten Produkte **46** und **47**.

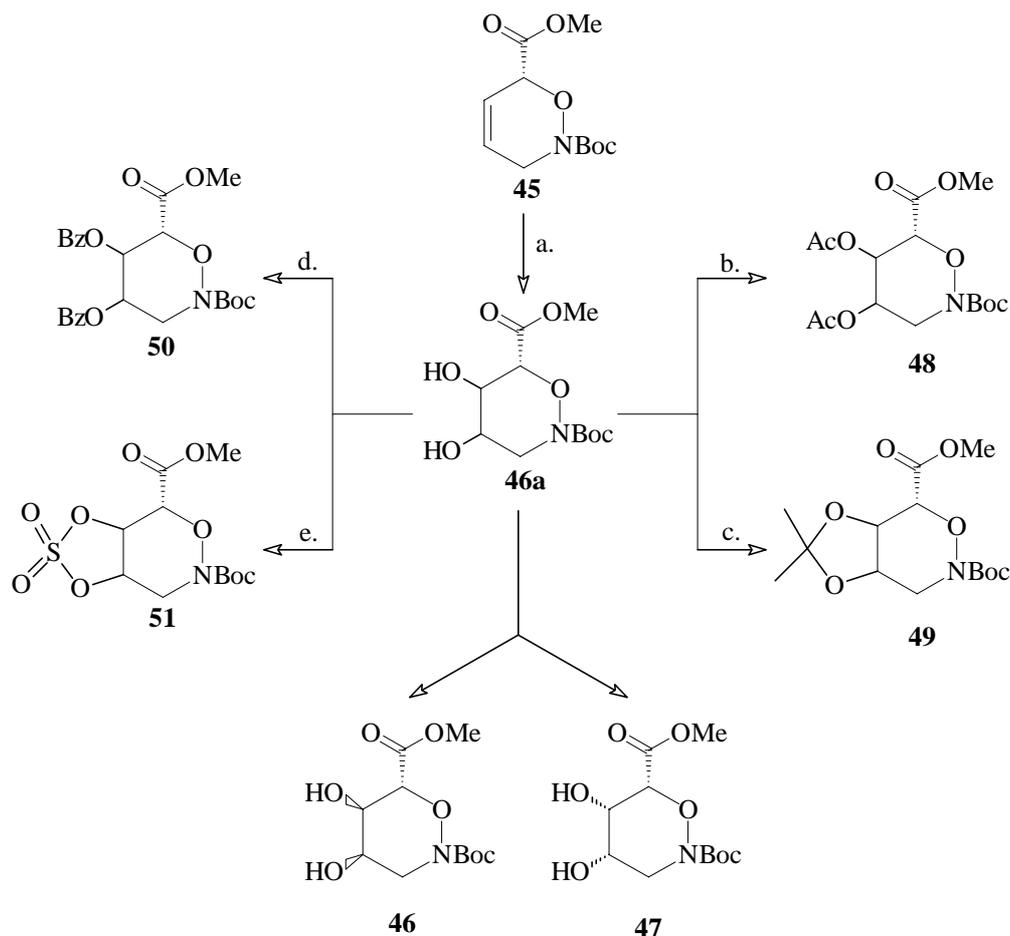
Nach erfolgreicher Schützung des Esters **37** konnte auch die *cis*-Dihydroxylierung erfolgreich durchgeführt werden. Obgleich die Methoden in guten Ausbeuten verlaufen (OsO₄-Oxidation: 82 % und RuCl₃/NaIO₄-Oxidation: 79 %), blieb die erhoffte Diastereoselektivität aus. Der von Kishi et al. bei der osmiumkatalysierten *cis*-Dihydroxylierung an cyclischen cisoiden Allyl-Systemen beobachtete dirigierende Effekt des Stereozentrums konnte an dem β,γ -ungesättigten Carbonsäureester nur in geringem Maße beobachtet werden (Tabelle II-3, Nr. 2.).^{121b,c} Eine doppelte Stereodifferenzierung durch die asymmetrische osmiumkatalysierte *cis*-Dihydroxylierungs-Methode, die bei chiralen α,β -ungesättigten Estern zu einer Erhöhung der Diastereoselektivität führt, konnte an dem β,γ -ungesättigten Ester **45** nicht realisiert werden (Tabelle II-3: Nr. 4 -Nr. 7). Ebenso führten die Versuche mit Kaliumpermanganat nicht zu dem erhofften Produkt.

Tabelle II-3: *cis*-Dihydroxylierungsversuche des Esters **45**.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	d.e. [%]	Ausbeute [%]	Bemerkung
1	45	Ru(III)Cl ₃ /NaIO ₄ , ACN/EE/H ₂ O; 0°C;	33	79	—
2	45	OsO ₄ /NMO; Aceton/H ₂ O; RT;	60	82	—
3	45	KMnO ₄ , CH ₂ Cl ₂ ; -78°C	—	—	Zersetzung
4	45	α -AD-mix, (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	16	Teilzersetzung
5	45	β -AD-mix, (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	16	Teilzersetzung
6	45	α -AD-mix/MeSO ₂ NH ₂ , (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	18	Teilzersetzung
7	45	β -AD-mix MeSO ₂ NH ₂ , (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	18	Teilzersetzung

II.1.5.2 Diastereomerentrennung

Aufgrund der geringen Selektivitäten mußte eine Diastereomerentrennung vorgenommen werden. Die Versuche der Trennung erwiesen sich jedoch als äußerst schwierig. Zur Lösung dieses Problems wurden die Derivate **48** - **51** synthetisiert und im Hinblick auf ihre Trennbarkeit untersucht.



- a. OsO₄/NMO; Aceton/H₂O; RT; 48 h; 82%. b. Py/Ac₂O; 15 h; 71%.
 c. DMP/*p*-TsOH; RT; 15 h, 78%. d. BzCl; Py/CH₂Cl₂; RT; 15 h; 72%.
 e. SO₂Cl₂/NEt₃; CH₂Cl₂; RT; 6 h; 32% oder 1. SOCl₂/NEt₃; CH₂Cl₂; RT; 3 h;
 2. RuCl₃/NaIO₄; MeCN/H₂O; RT; 2 h; 45%.

Abbildung II-13: Versuche zur Realisierung der Diastereomerentrennung.

Während die geschützten Diole **48** bis **50** problemlos unter Standardbedingungen und in guten Ausbeuten (58 % - 64 % über 2 Reaktionsschritte) erhalten werden konnten, bereitete die Synthese des cyclischen Sulfats^{141,142} bei der Darstellung und Aufreinigung Probleme. Die geschützten Systeme **48** - **51** konnten weder durch Flashchromatographie noch durch präparative HPLC getrennt werden. Ebenso führten die Versuche, die Derivate durch fraktionierte Kristallisation zu trennen, nicht zu dem erhofften Ziel.

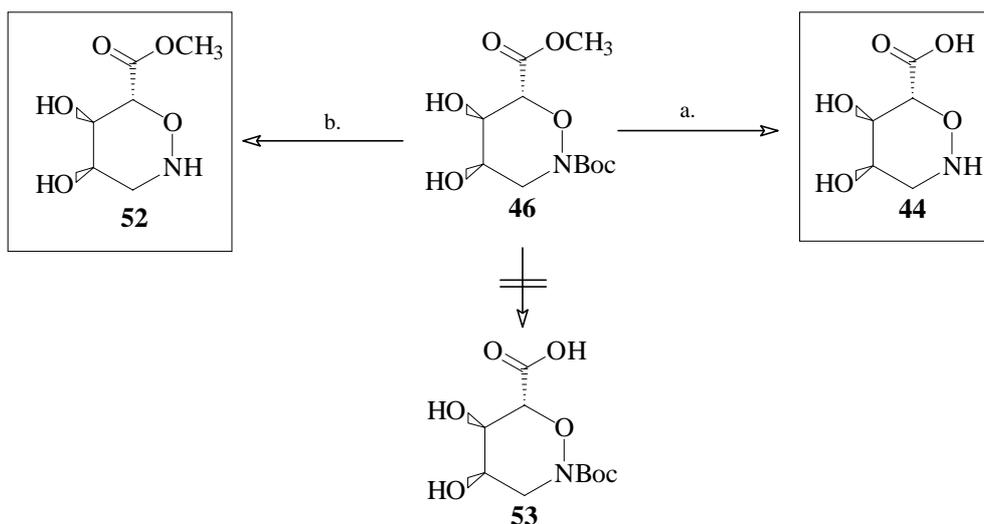
Durch Flashchromatographie¹⁴³ konnte jedoch das freie Diol **46** in diastereomerenreiner Form in einer Ausbeute von 44 % unter Verwendung der OsO₄-Methode erhalten werden. Hierbei muß der säulenchromatographische Vorgang dreimal wiederholt werden. Das nach der rutheniumkatalysierten *cis*-Dihydroxylierungsmethode synthetisierte Diol **47** kann nach dreifacher Flashchromatographie lediglich in einem Diastereomerenverhältnis von 3.5 zu 1

und in einer 23proz. Ausbeute isoliert werden. Eine Trennung mittels präparativer HPLC führte zu einer 31proz. Ausbeute des diastereomerenreinen Diols **46**, wohingegen das Diol **47** nur in einer Ausbeute von 14 % und einem Diastereomerenverhältnis von 4 zu 1 erhalten wird. Die Trennmethode ist neben der geringen Ausbeute durch die Trennkapazität limitiert. Die durch große Anstrengung erarbeitete Diastereomerentrennung bedeutet jedoch die erfolgreiche Synthese des geschützten, potentiellen Glycuronidase-Inhibitors **46** in diastereomerenreiner Form.

II.1.5.3 Entschützung

Die abschließende Entschützung des Diols **46** sollte durch saure Katalyse mittels Ionenaustauscher in einem THF/Wasser-Gemisch, das 36 Stunden unter Rückfuß kocht, realisiert werden. Bei der Optimierung dieses Verfahrens stellte sich als ungünstig heraus, daß bei einigen Versuchen die Esterfunktion nach der ermittelten Zeit nicht vollständig hydrolysiert war (5 - 12 % des Methylesters werden in einigen Fällen beobachtet). Durch die Entwicklung eines Entschützungsverfahrens, das die sukzessive Entfernung der Schutzgruppen erlaubt, konnte das Problem gelöst werden. Die Umsetzung des Diols mit Acetylchlorid und Methanol – es wird unter diesen Bedingungen selektiv die *N-tert*-Butoxycarbonylfunktion abgespalten – und anschließender basischer Hydrolyse des Methylesters führt zu der freien Oxazin-Glycuronsäure **44**, die erstmalig synthetisiert wurde. Der potentielle Inhibitor **44** leitet sich von L-Alluronsäure bzw. L-Altruronsäure ab.

Der Ester **52** ist eine wichtige Vorstufe zur Synthese von Glycuronidase-Inhibitoren, da die dem anomeren Zentrum entsprechende Position eine freie Verknüpfungsstelle hat. Die Verwendung dieser Position zur Einführung von Seitenketten eröffnet einen eleganten Syntheseweg zur Darstellung von weiteren potentiellen Inhibitoren. Der Zugang kann über die oben dargestellte Strategie (Hydrolyse der Esterfunktion entfällt) realisiert werden. Während bei dem Zweischnitt-Verfahren der abschließende Hydrolyse-Schritt entfällt, wird bei der säurekatalysierten Methode nur das Lösungsmittel variiert.

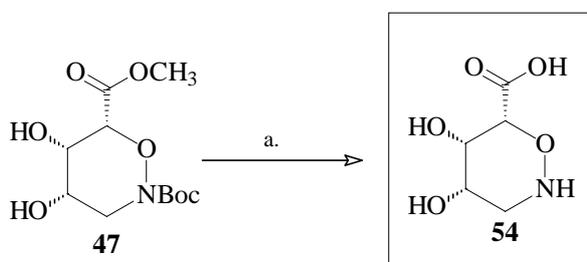


a. 1. AcCl/MeOH; 0°C - RT; 3 h. 2. KOH; MeOH; RT; 3 h; 90%
 oder: DOWEX 50W X8; THF/H₂O; 36 h; Δ; 88 - 95 %.
 b. AcCl/MeOH; 0°C - RT; 3 h; 95 %. oder DOWEX 50W X8; MeOH; 24 h; Δ; 96 %.

Abbildung II-14: Synthese des potentiellen Inhibitors **44**.

Die Darstellung der Carbonsäure **53** konnte nicht mit einem zufriedenstellenden Resultat realisiert werden. Weder unter basischen Bedingungen noch mit den für Methylester entwickelten selektiven Hydrolysemethoden (LiI/2,6-Lutidin;¹⁴⁴ NaCN/DMPU¹⁴⁵) konnte das Oxazin **53** analysenrein erhalten werden.

Nachdem ein Entschützungsverfahren zur Darstellung von freien Oxazin-Glycuronidasen entwickelt war, wurde auch das entsprechende Stereoisomer **54**, in diastereomerenreinerangereicherten Form, in analoger Weise erhalten (Abbildung II-15). Die Entschützung von **47** führt zur Darstellung eines weiteren erstmals synthetisierten potentiellen Inhibitors, der eine L-Galacturonsäure bzw. eine L-Taluronsäure-Konfiguration aufweist.



a. 1. AcCl/MeOH; 0°C - RT; 3 h. 2. KOH; MeOH; RT; 3 h;
 90% oder DOWEX 50W X8; THF/H₂O; 36 h; Δ; 92 %.

Abbildung II-15: Synthese des potentiellen Inhibitors **54**.

Die entwickelten Entschützungsverfahren beenden eine kurze Synthese zur Darstellung der potentiellen Inhibitoren **44** und **54** und der flexiblen Vorstufe **52**. Diese erstmalig synthetisierten Derivate gehören einer neuen Klasse von Glycuronidase-Inhibitoren an, so daß Untersuchungen ihrer biologischen Eigenschaften von besonderem Interesse sind.

II.1.6 SYNTHESE VON GLYCOSIDASE-INHIBITOREN

Unter Berücksichtigung der im vorangegangenen Kapitel gewonnenen Ergebnisse, sollte die Synthese des Oxazin-Glycosidase-Inhibitors **56** nicht von einem ungeschützten Cycloadditionsprodukt **I** (Abbildung II-1) ausgehen, sondern sie sollte durch Reduktion der Boc-geschützten Vorstufe **45** bzw. **40** verwirklicht werden. Während die Synthese von Alkoholen ausgehend von Carbonsäure-Derivaten durch reduzierende Reagenzien in der Regel einfach durchzuführen ist, muß bei den Oxazin-Derivaten **45** und **40** die Reduktionslabilität sowohl der Schutzgruppe als auch der cyclischen N-O-Funktion berücksichtigt werden. Nach Schützung der entstehenden primären Hydroxyl-Funktion mit einer sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe sollte eine diastereoselektive *cis*-Dihydroxylierung möglich sein (Abbildung II-16).

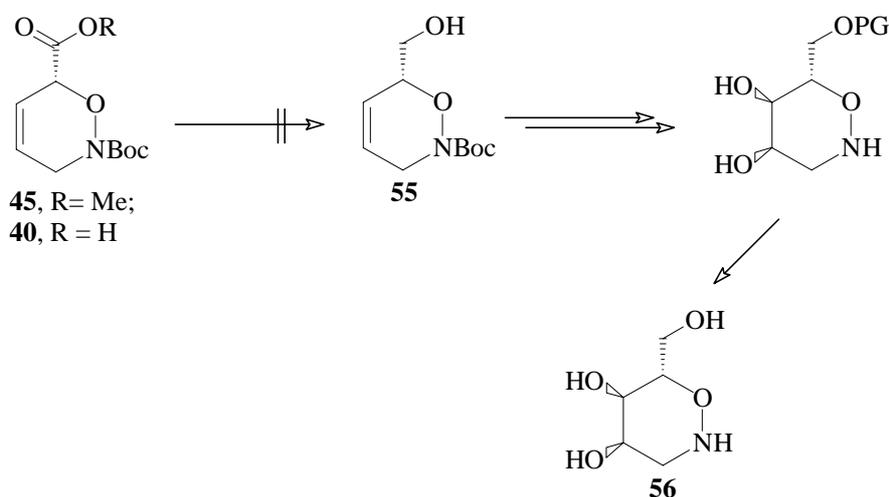


Abbildung II-16: Strategie zur Darstellung des potentiellen Inhibitors **56**.

Die Reduktion von Estern zu Alkoholen wird üblicherweise mit komplexen oder mit löslichen neutralen Metallhydriden erzielt.¹⁴⁶ Aufgrund dessen wurden für den Carbonsäureester **45**

Reduktionsversuche mit LiAlH_4 ,^{147,148} NaBH_4 ,^{149,150} LiBH_4 ,¹⁵¹ B_2H_6 ,^{152,153} und DIBAH ¹⁵⁴ und für die Carbonsäure **40** Versuche mit NaBH_4/I_2 ¹⁵⁵ und B_2H_6 ¹⁵³ unternommen.

Es konnte unter keinen Bedingungen der primäre Alkohol **55** isoliert werden. Obgleich die Reduktion des Esters **45** für ähnliche Systeme¹⁵⁶ bekannt ist, konnte trotz intensiver Bemühungen das gewünschte Produkt nicht beobachtet werden.

Tabelle II-4: Reduktionsversuche.

Edukte	Reaktionsbedingungen	Beobachtung
45	LiAlH_4 , Ether; 1 äq.; RT, 1 h	Zersetzung
45	LiAlH_4 , Ether; 1 äq.; -10°C , 1 h	Zersetzung
45	LiAlH_4 , Ether; 1 äq.; -20°C , 1 h	Zersetzung
45	LiAlH_4 , Ether; 1 äq.; -30°C , 1 h	Zersetzung
45	LiAlH_4 , Ether; 1 äq.; -40°C , 1 h	Zersetzung
45	LiAlH_4 , Ether; 1 äq.; -50°C , 1 h	Zersetzung
45	LiAlH_4 , Ether; 1 äq.; -10°C , 30 min	Zersetzung
45	DIBAH , Toluol; 1 äq.; -78°C	Zersetzung
45	NaBH_4 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$; 1. äq.; RT; 15 h	Edukt
45	LiBH_4 ; $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$; 0°C ; 15 min	Zersetzung
45	B_2H_6 , THF; 0°C	Zersetzung und Edukt
40	B_2H_6 , THF; 0°C	Zersetzung und Edukt
40	NaBH_4/I_2 ; THF; RT/2h; $60^\circ\text{C}/5\text{ h}$	Zersetzung

Es erschien wahrscheinlich, daß das labile Allylsystem der Carbonsäure-Derivate **45** und **40** für das unbefriedigende Resultat der Reduktion verantwortlich ist. Infolgedessen bot sich die Funktionalisierung der C=C-Doppelbindung durch das entwickelte *cis*-Dihydroxylierungsverfahren an, um das labile System zu stabilisieren. Eine abschließende Abspaltung der Schutzgruppen würde zu dem potentiellen Inhibitor **56** und **61** führen (Abbildung II-17).

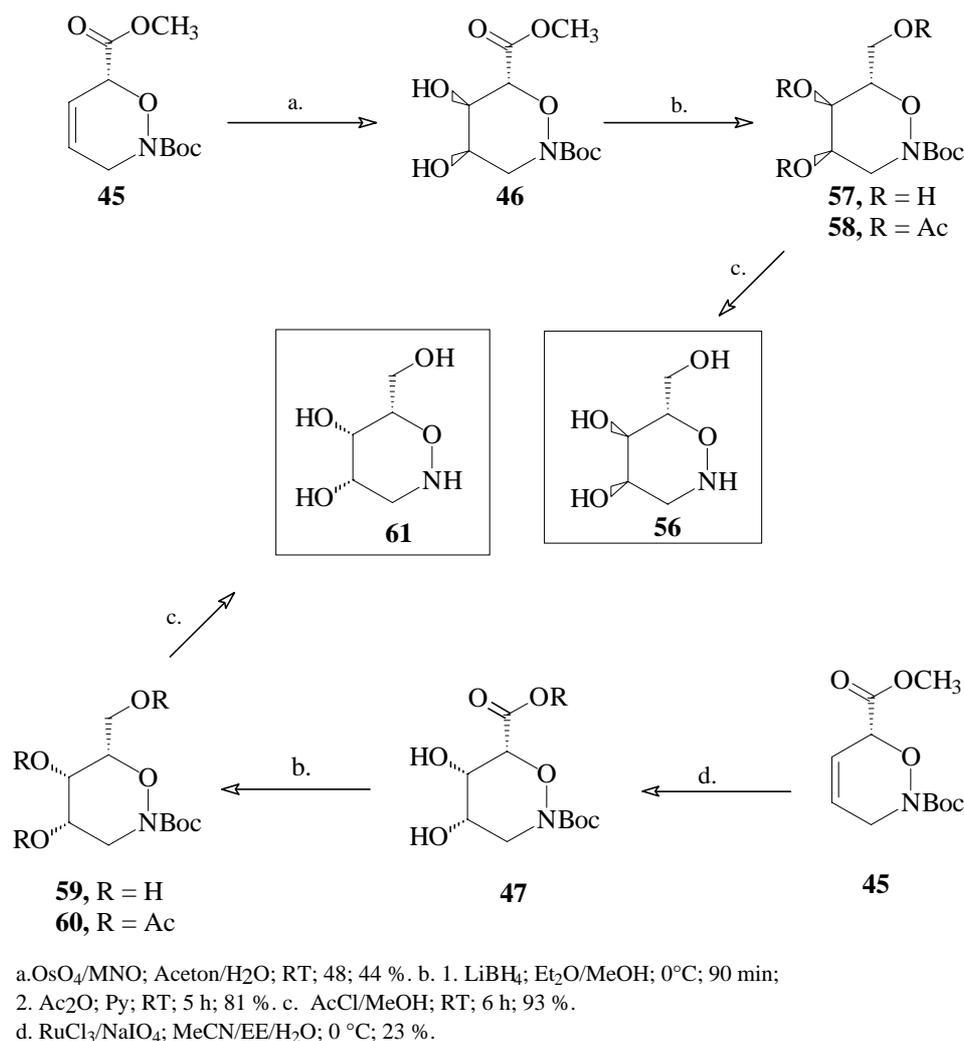


Abbildung II-17: Synthese des potentiellen Oxazin-Glycosidase-Inhibitor **56**.

Die Reduktionsversuche mit Lithiumaluminiumhydrid und dem ‐gebremsten‐ Reduktionsmittel Natriumdihydrobis(2-methoxy)aluminat (Red-Al)¹⁵⁷ führten nicht zu dem erwarteten Produkt. Dagegen erwies sich das Verfahren mit LiBH_4 als ideal. Hier wird der Methylester in Anwesenheit der Boc-Schutzgruppe und der cyclischen Hydroxylaminfunktion chemoselektiv zum Alkohol **57** reduziert. Durch die Optimierung des Verfahren (0.8 Äquivalente LiBH_4 ; 0°C ; 2h) erfolgt die Umsetzung der Carbonsäuremethylester **46** und **47** zu dem gewünschten primären Alkohol **57** und **59** in einer Ausbeute von 71 %. Zur besseren Isolierung und Aufarbeitung der Triole werden sie direkt acetyliert und mittels Flashchromatographie gereinigt. Die anschließende Freisetzung des potentiellen Glycosidase-Inhibitoren **56** und **61** erfolgt in einem Schritt durch Umsetzung mit Acetylchlorid in Methanol. Die Ausbeute beträgt nach Reinigung mittels Ionenaustauschchromatographie 93 %.

Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß die durch Umsetzung von Acetylchlorid und Methanol *in-situ*-generierte wasserfreier Salzsäure eine sehr effektive Entschüttungsmethode – auch für Acetate – darstellt.

Tabelle II-5: Versuchsbedingungen für die Reduktion des Esters **46**.

Nr.	Edukt	Reduktionsbedingungen	Ausbeute
1	46	1.2 äq. LiAlH ₄ ; Et ₂ O; 0 °C; 24 h	Teilersetzung
2	46	1.2 äq. LiAlH ₄ ; Et ₂ O; -10 °C; 24 h	Teilersetzung
3	46	1.2 äq. LiAlH ₄ ; Et ₂ O; -20 °C; 24 h	Teilersetzung
4	46	1.2 äq. LiAlH ₄ ; Et ₂ O; -35 °C; 24 h	Teilersetzung
5	46	1.0 äq. LiAlH ₄ ; Et ₂ O; 0 °C; 24 h	Teilersetzung
6	46	1.0 äq. LiAlH ₄ ; Et ₂ O; -10 °C; 24 h	Teilersetzung
7	46	1.0 äq. LiAlH ₄ ; Et ₂ O; -20 °C; 24 h	Teilersetzung
8	46	1.0 äq. LiAlH ₄ ; Et ₂ O; -35 °C; 24 h	Teilersetzung
9	46	1.0 äq. NaAlH ₂ (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂ ; -78 °C	Teilersetzung
10	46	1.2 äq. LiBH ₄ ; Et ₂ O/MeOH; 0°C; 2 h	52
11	46	1.0 äq. LiBH ₄ ; Et ₂ O/MeOH; 0°C; 2 h	61
12	46	0.8 äq. LiBH ₄ ; Et ₂ O/MeOH; 0°C; 2 h	71
13	46	1.0 äq. NaBH ₄ ; Et ₂ O/MeOH; RT; 48 h	0
14	46	2.0 äq. NaBH ₄ ; Et ₂ O/MeOH; RT; 48 h	0

Die erfolgreiche Darstellung der erstmalig synthetisierten, potentiellen Glycosidase-Inhibitoren **56**, der sich von L-Allose bzw. L-Altrose ableitet, und **61**, der eine L-Galactose- bzw. eine L-Talose-Koffiguration aufweist, gelang durch eine elegante *de-novo*-Synthese unter Verwendung von lediglich fünf Reaktionsschritten. Sie stellen die ersten Vertreter einer neuen Klasse von Glycosidase-Inhibitoren dar, die aufgrund der strukturellen und elektronischen Verhältnisse des Oxazin-Systems eine selektive inhibitorische Wirksamkeit gegenüber β -Glycosidasen aufzeigen sollten.

II.1.7 FUNKTIONALISIERUNG DER SÄURE **40** UND DES ESTERS **45**

Die Funktionalisierung des Carbonsäureesters **45** und der freien Säure **40** ist von großer Bedeutung, da hierdurch auf einfache Weise die Synthese sowohl von potentiellen Glycuronidase- als auch Glycosidase-Inhibitoren möglich ist.

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse der durchgeführten Funktionalisierungsversuche an den β,γ -ungesättigten Carbonsäure-Systemen **45** und **40** diskutiert werden.

II.1.7.1 Versuche zur Halo-(Metallo-)cyclisierung

Eine Möglichkeit zur Funktionalisierung der Bausteine **40** und **45** ist die Halo- bzw. die Metallocyclisierung unter Einbindung der Carboxylfunktion (Abbildung II-18).^{158,159,160}

Die Doppelbindung der ungesättigte Carbonsäure kann neben den häufig verwendeten Halogenen (zumeist I₂)^{161a-f} bzw. elektrophilen Halogen-Quellen (NIS,¹⁶² NBS, Bis(*sym*-collidine)iod(I)-Salze)^{163,164} auch durch oxidative Methoden (KI/Na₂SO₅)¹⁶⁵ und durch Metallverbindungen [Pb(OAc)₄;¹⁶⁶ PhSeCl;¹⁶⁷ Tl(II)-,¹⁶⁸ Tl(III)-¹⁶⁹, Pd(II)-,¹⁷⁰ Hg(II)-¹⁷¹Verbindungen] aktiviert werden.

Das nucleophile Carboxylat-Anion sollte unter basisch, protischen Bedingungen von der Rückseite irreversibel an das als Zwischenstufe gebildete Halonium-Ion unter Ringöffnung angreifen (Abbildung II-18), wobei die Reaktion unter kinetisch kontrollierten Versuchsbedingungen streng stereospezifisch verlaufen sollte.

Die Regiochemie der Halolactonisierung hängt von zwei Faktoren ab:^{172,173} erstens, von der Markownikow-Kontrolle, die bei unsymmetrischen substituierten Doppelbindungen den Angriff des Carboxylsauerstoffs an das höher substituierte Zentrum postuliert und zweitens von den Baldwin-Regeln, nach denen sich der Übergangszustand möglichst weitgehend einer kollinearen S_N2-Geometrie annähern muß.¹⁷⁴ In der Praxis überwiegt die Baldwin-Kontrolle, so daß fast immer ein *exo-tet*-Angriff beobachtet wird.

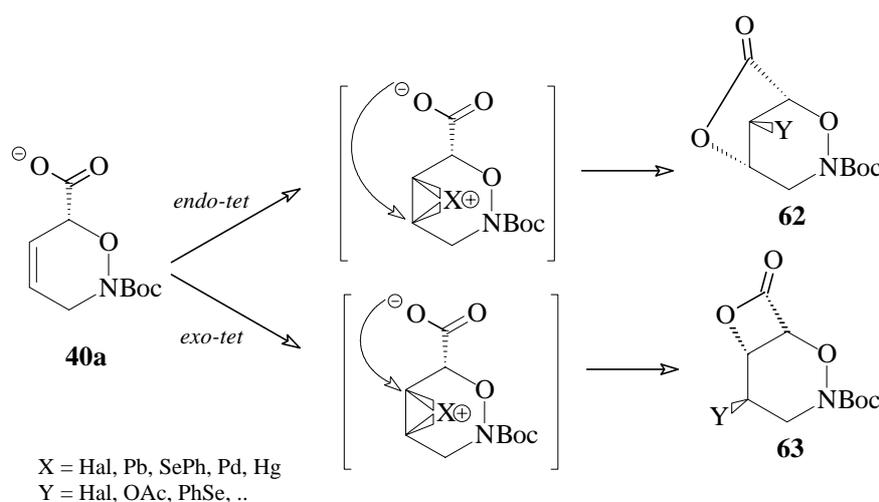
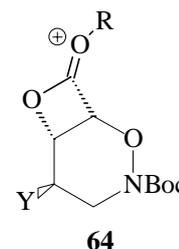


Abbildung II-18: Halocyclisierung des Carboxylat-Anion **40a**.

Unter neutralen Bedingungen wird eine konzertierte reversible Addition vom Halogen und Carboxylsauerstoff an die Doppelbindung postuliert.^{175,176} Das entstehende Oxoniumion **64** wird anschließend deprotoniert (R = H) bzw. dealkyliert (R = Alkyl).



Bei der Lactonisierung der Oxazine **40** und **45** müssen allerdings zwei Faktoren in Betracht gezogen werden. Zum einem muß die schon seit langem bekannte geringe Cyclisierungstendenz von β,γ -ungesättigten Carbonsäuren und zum anderem die Basenlabilität der Oxazin-Systeme berücksichtigt werden.

Der mit wäßriger Base durchgeführte Lactonisierungsversuch (*Nr. 1*) führt zum Schluß, daß diese Versuchsbedingungen, wie erwartet, aufgrund der Labilität des Systems gegenüber basischen Bedingungen nicht geeignet sind. Die unter neutralen Bedingungen durchgeführte oxidative Methode (*Nr. 2*), die besonders für β,γ -ungesättigten Carbonsäuren anwendbar ist, führte auch zu keiner erfolgreichen Umsetzung. Um diese Problematik zu umgehen, wurden die folgenden Versuche in einem neutralen, aprotischen Medium durchgeführt. Allerdings konnte auch hier bei keiner der Methoden Cyclisierungsprodukt isoliert werden. Obwohl in der Literatur einige Beispiele zur Cyclisierung von Methylestern unter neutralen Reaktionsbedingungen dokumentiert sind,^{177,178} konnte eine Übertragung des Verfahrens auf den Carbonsäuremethylester **45** nicht realisiert werden (*Nr. 8*).

Tabelle II-6: Lactonisierungsversuche.

<i>Nr.</i>	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
<i>1</i>	40	I ₂ , NaHCO ₃ /H ₂ O; 0 °C	Zersetzung
<i>2</i>	40	KI/1 eq. NaHCO ₃ /Na ₂ SO ₅ ; H ₂ O; RT	Teilzersetzung
<i>3</i>	40	I ₂ ; ACN; RT - 50 °C	Zersetzung
<i>4</i>	40	NIS; CHCl ₃ ; RT	Teilzersetzung
<i>5</i>	40	(<i>sym</i> -Collidin) ₂ IClO ₄ ; CH ₂ Cl ₂ ; RT	Teilzersetzung
<i>6</i>	40	PhSeCl; EE; RT	Zersetzung
<i>7</i>	40	Pb(OAc) ₄ ; CHCl ₃ ; RT	Zersetzung
<i>8</i>	45	I ₂ ; ACN; RT - 50 °C	Zersetzung

Eine in jüngster Zeit von Sibi et al.¹⁷⁹ entwickelte regio- und stereoselektive intramolekulare Hydrosilylierung von β,γ -ungesättigten Carbonsäuren zur Darstellung von α -Hydroxycarbonsäuren schien eine weitere probate Methode zur Funktionalisierung zu sein.

Die für fünfgliedrige Carbo- bzw. Pyrrol-Cyclen entwickelte Methode wurde auf die β,γ -ungesättigten Carbonsäure **40** angewendet.

Bei dieser Methode soll der Silylester **65** unter Platin-Katalyse zum Bicyclus **66** cyclisiert werden, der in einem weiteren Schritt unter Tamao-Bedingungen stereoselektiv in die α -Hydroxycarbonsäure **67** überführt wird.

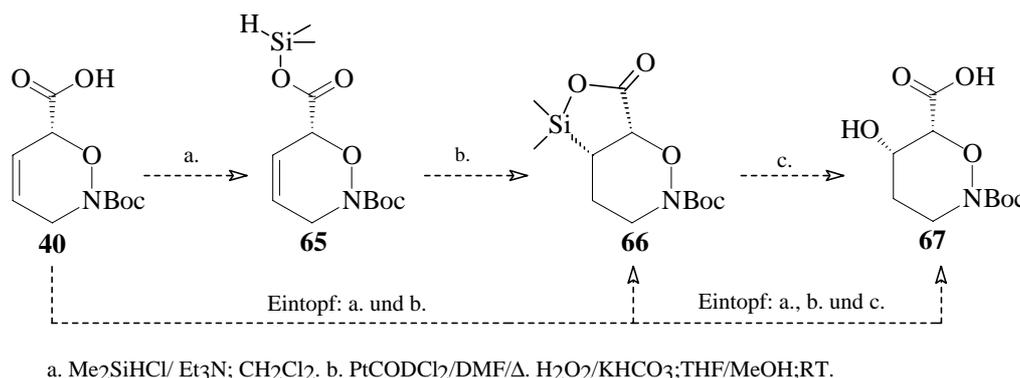
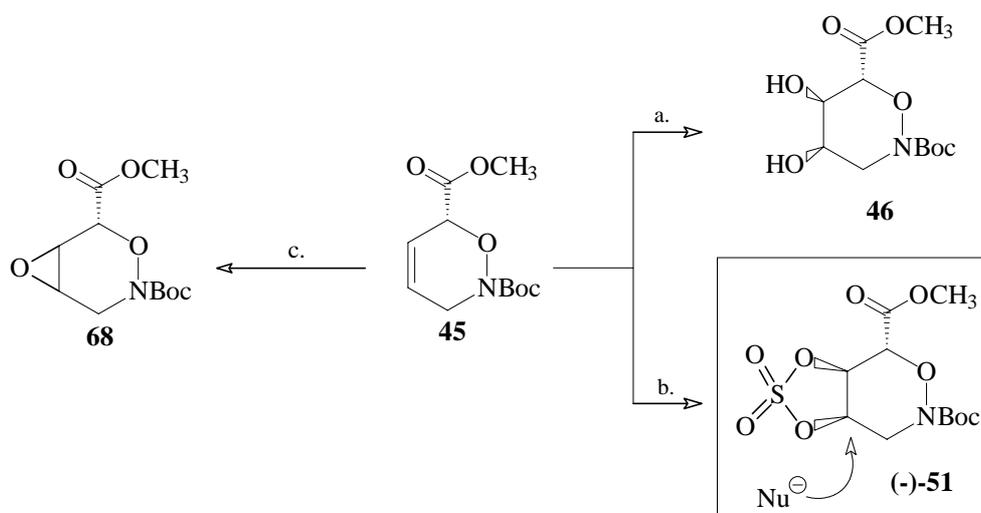


Abbildung II-19: Versuche zur Synthese der α -Hydroxycarbonsäure **54**.

Nach der in Abbildung II-19 beschriebenen Reaktionssequenzen wurde versucht, die Hydroxycarbonsäure zu synthetisieren. Da der labile Silylester nicht isoliert werden konnte, wurde in Eintopfreaktionen untersucht, das Zielmolekül darzustellen. Es konnten jedoch weder die Zwischenstufen **65** oder **66** noch die Carbonsäure **67** erhalten werden.

II.1.7.2 Oxidation der Doppelbindung

Ein weitere Methode der Funktionalisierung stellt die Oxidation der C=C-Doppelbindung dar. Die bereits untersuchte *cis*-Dihydroxylierungsmethode an Oxazin-Systemen stellt durch die Synthese sowohl der Glycuronidase- als der Glycosidase-Inhibitoren eine gute Möglichkeit dar, die Doppelbindung zu modifizieren. Dagegen verlief die Oxidation zur Darstellung des Epoxids **68** in geringen Ausbeuten sowie ohne Diastereoselektivität. Dennoch kann dieser neue Baustein für die Synthese von weiteren Oxazin-Derivaten benutzt werden, da die Möglichkeit besteht, die Produkte einer nucleophilen Epoxid-Öffnung zu trennen. Streith et al.^{98c} hat diese Reaktionssequenz benutzt, um ähnliche diastereomerenreine Oxazin-Derivate aufzubauen.



a. 1. OsO₄/NMO; Aceton/H₂O; RT; 48 h; 82%.

b. 1. OsO₄/NMO; Aceton/H₂O; RT; 48 h; 82%; 2. SO₂Cl₂/NET₃; CH₂Cl₂; RT; 6 h; 32 %
oder 2. a. SOCl₂/NEt₃; CH₂Cl₂; RT; 3 h; b. RuCl₃/NaIO₄; MeCN/H₂O; RT; 2 h; 45 %.

c. MCPBA; CH₂Cl₂; RT; 48 h; 35 % (0 % d.e.) oder TFA/H₂O₂; CH₂Cl₂; RT; 48 h; 35 % (0 % d.e.).

Nu⁻: OR; NR₂; Hal; ..

Abbildung II-20: Versuche der Oxidation der Doppelbindung.

Das diastereomerenreine cyclische Sulfat (-)-**51**, welches in einer befriedigenden Ausbeute erhalten werden kann, stellt ein Epoxid-Synthone dar. Die Öffnung von Sulfaten zeichnet sich durch hohe Regio- und Stereoselektivitäten aus.¹⁸⁰

Durch die selektive Öffnung des cyclischen Sulfates durch N-,¹⁸¹ O-¹⁸², S-¹⁸³, C-¹⁸³ oder H-¹⁸³ Nucleophile bzw. Halogene¹⁸⁴ wird ein großes Synthesepotential erschlossen, das neue Wege zur Darstellung von bisher unbekanntem Glycosidase-Inhibitoren ermöglichen sollte. Streith et al.¹⁸⁵ haben an einem analogen Beispiel cyclische Sulfate zur Inversion von Stereozentren benutzt, so daß die Einführung von Nucleophilen für das synthetisierte Sulfat (-)**51** ebenfalls realisierbar sein sollte.

II.1.8 RESUMÉE

Im Rahmen der in diesem Abschnitt beschriebenen Untersuchungen wurde eine Synthesesequenz zur Darstellung einer neuen Klasse von Glycosidase-Inhibitoren entwickelt und erfolgreich realisiert. Der Schlüsselschritt der *de-novo*-Synthese – die asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion – führt unter den optimierten Bedingungen zu einem einzigen Regioisomer mit einem Enantiomerenüberschuß von 93 % *ee*.

Die kurze Synthesesequenz erlaubt die Darstellung sowohl von Glycosidase- als auch von Glycuronidase-Inhibitoren. Das Potential der Strategie wurde durch die Synthese der Glycosidase-Inhibitoren **56** und **61** und den Glycuronidase-Inhibitoren **44** und **54** illustriert. Nach Überwindung des Problems der Diastereoselektivität und des abschließenden Entschützungs-schrittes ist die Darstellung der Glycosidase-Inhibitoren dieser neuen Klasse in nur fünf Reaktionsschritten möglich. Für die Synthese der Glycuronidase-Inhibitoren werden unter Verwendung der entwickelten Strategie nur vier Reaktionsschritte zur Realisierung benötigt.

Durch die erfolgreiche Darstellung des cyclischen Sulfats (-)-**51** und des *N*-entschützten Esters **52** wurden flexible Bausteine aufgebaut, die das Potential haben sollten, weitere wichtige Glycuronidase- bzw. Glycosidase-Inhibitoren mittels einfacher chemischer Transformationen zugänglich zu machen.

Zusammenfassend wurde folglich eine sowohl kurze wie flexible Synthesestrategie realisiert, die die Darstellung von unterschiedlich konfigurierten und funktionalisierten potentiellen Inhibitoren ermöglichen sollte.¹⁸⁶

II.2 SYNTHESE VON PYRIDAZIN-GLYCOSIDASE-INHIBITOREN

Hydroxyhexahydropyridazine (HHP) stellen eine weitere neue Klasse von Glycosidase-Inhibitoren dar, die durch ihre strukturellen und elektronischen Eigenschaften den Übergangszustand von α - und β -Glycosidasen gut nachahmen können und die zu Beginn der Arbeit noch nicht bekannt waren.

In diesem Kapitel werden sowohl die Synthesestrategien als auch die Realisierungsversuche vorgestellt, die zu der Synthese des ersten enantiomerenreinen Pyridazin-Glycosidase-Inhibitors führen sollten. Die in Abbildung II-21 veranschaulichte *chiral-pool*-Retrosynthese sollte einen sehr kurzen Zugang für die Synthese eines HHP-Derivats darstellen. Die ersten Reaktionsschritte zur Darstellung der essentiellen Vorstufe **L** ausgehend von Ribonolacton **17**, sollte unter Anwendung weniger chemischer Transformationen einfach verwirklicht werden können. Dagegen scheint der Schlüsselschritt der Synthese – der Ringschluß zu einem cyclischen Carbonsäurehydrazid **M** – höchst problematisch zu sein, da in der Literatur die Cyclisierung als äußerst schwierig beschrieben wird und in der Vergangenheit unter großen Anstrengungen und in schlechten Ausbeuten nur an einem Beispiel realisiert werden konnte.

Die abschließenden Schritte wie die Reduktion der Carbonylfunktion und die Entschützung zu dem gewünschten potentiellen Inhibitor **18** sollten wiederum einfacher zu verwirklichen sein.

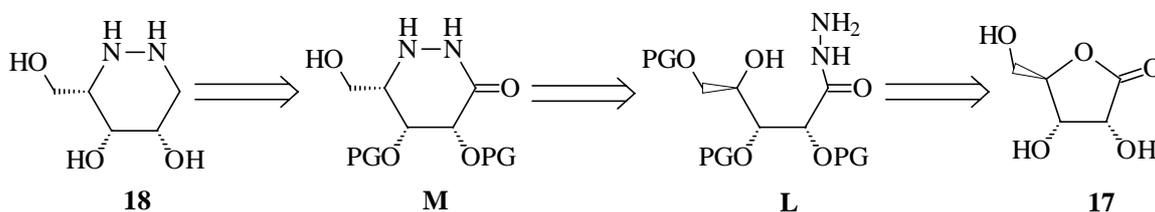


Abbildung II-21: Retrosynthese zur Darstellung des potentiellen Glycosidase-Inhibitors **84**.

Die geschützten Ribonolacton-Verbindungen **70** - **72** (Abbildung II-22), die in einer anschließenden Umsetzung zu Carbonsäurehydraziden des Typs **L** umgewandelt werden sollten, wurden in zwei Reaktionsschritten synthetisiert. Die säurekatalytische Reaktion von Ribonolacton in Aceton ergibt den isopropyliden-geschützten primären Alkohol **69** in einer Ausbeute von 88 %. Während die anschließende Schützung zum Acetat **71** und zum Silylether **72** unter Standardbedingungen erfolgt, bedarf es für die Benzylierung zum Lacton **70** der Verwendung einer säurekatalysierten Trichloracetimidat-Methode.¹⁸⁷

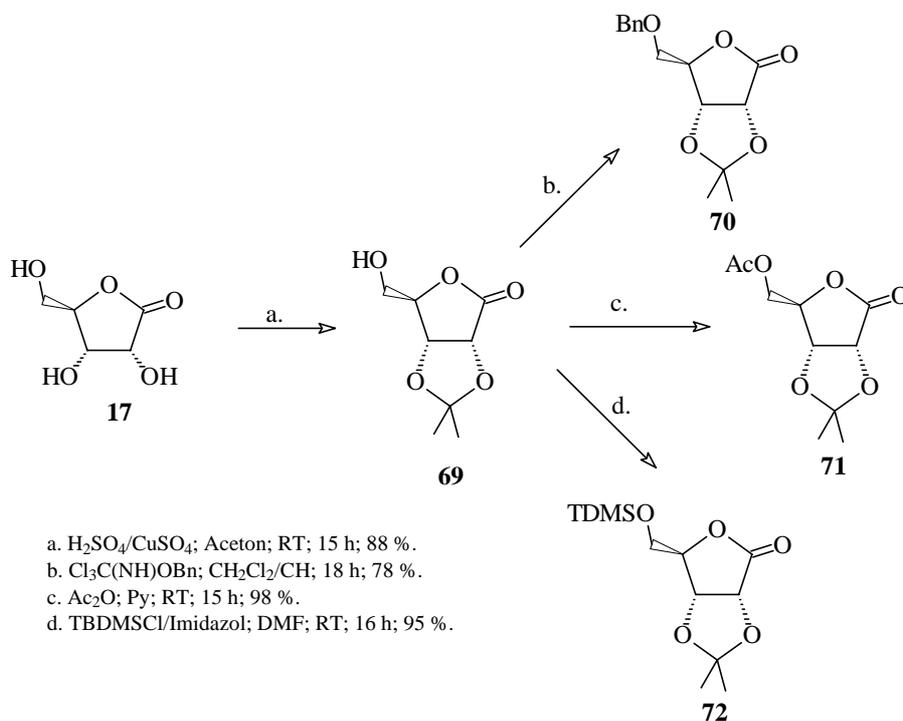


Abbildung II-22: Schützungssequenz des Ribonolactons **17**.

Wie erwartet gelang die Öffnung der geschützten Lactone **70** - **72** mit Hydrazin zu den für die Cyclisierung wichtigen Vorstufen **73** - **75** auf Anhieb und in sehr guten Ausbeuten (Abbildung II-23).

Zur Realisierung der Cyclisierung wurden zwei Methoden verfolgt: eine Substitutions- und eine Oxidationsstrategie. Unter Anwendung der Mitsunobu-Bedingungen sollte das intermediär aus Azodicarbonsäurediethylester und Triphenylphosphin gebildete Phosphonium-Salz den sekundären Alkohol in eine Abgangsgruppe überführen, so daß die aktivierte Hydroxyfunktion durch die primäre Aminfunktion des Carbonsäurehydrazids unter Inversion des Stereozentrums angegriffen werden kann. Trotz zahlreicher Versuche führte die Substitutionsstrategie nicht zu den gewünschten Cyclisierungsprodukten **76** - **78**. Hesse und Meng bestätigen die unbefriedigenden Ergebnisse durch nicht realisierbare Cyclisierungsversuche von analogen Carbonsäurehydraziden.¹⁸⁸

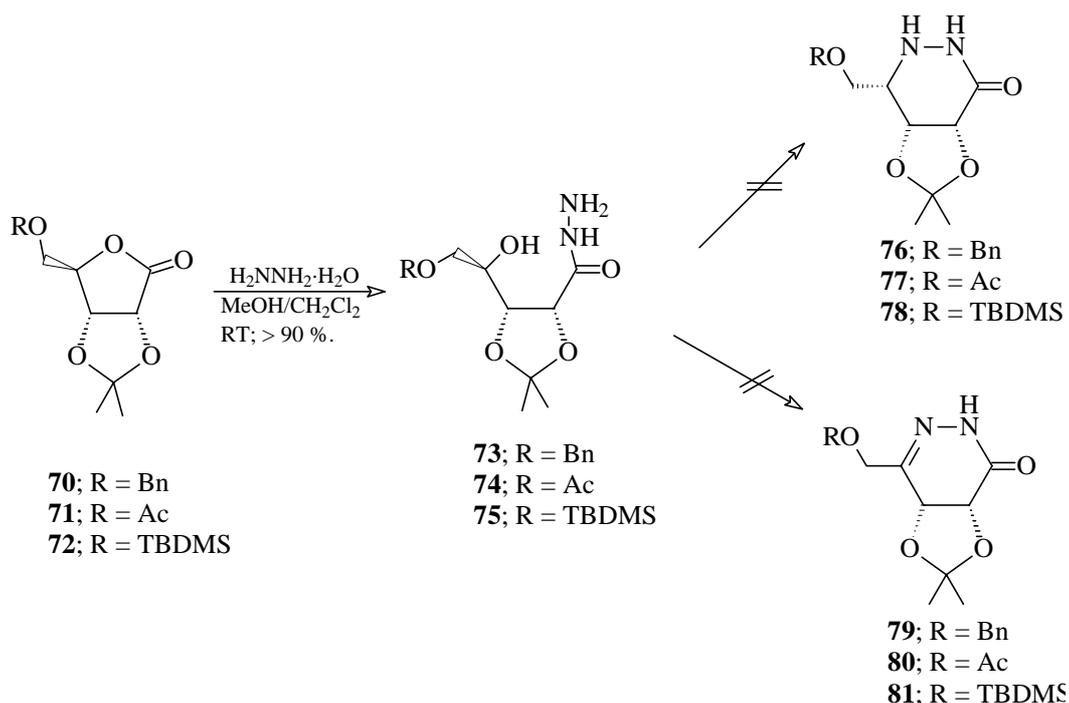


Abbildung II-23: Cyclisierungsversuche.

Der oxidative Ansatz verfolgte das Ziel die 4,5-Dihydro-2*H*-pyridazin-3-on-Derivate **79** - **81** aus dem Ringschluß zwischen der freien Aminfunktion und dem *in-situ* generierten Keton zu erreichen. Die unternommenen Versuche führten in der Regel zu einer Zersetzung des eingesetzten Eduktes. In einigen Fällen wurde die Vorstufe des Eduktes isoliert (**70** und **71**).

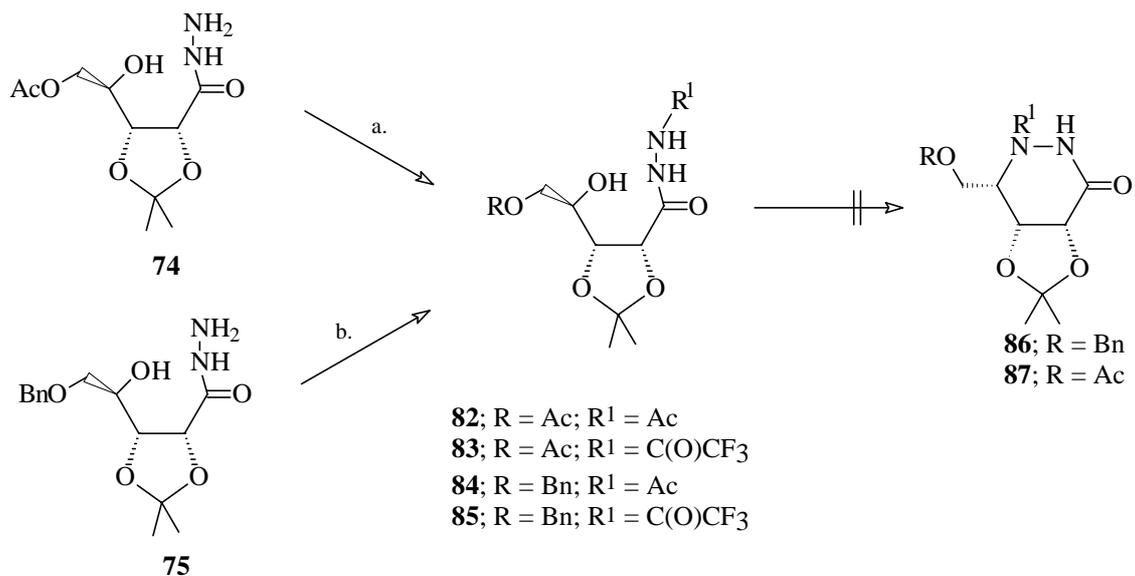
Tabelle II-7: Cyclisierungsversuche.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	73	DEAD/PPh ₃ ; THF; RT; 72 h	Edukt 73
2	74	DEAD/PPh ₃ ; THF; RT; 72 h	Edukt 74
3	75	DEAD/PPh ₃ ; THF; RT; 72 h	Edukt 75
4	73	DMSO/(COCl) ₂ /NEt ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; - 78°C - RT; 4 h	Teilzersetzung
5	73	DMR ¹ ; CH ₂ Cl ₂ ; 0°C/2h; RT/15 h	Teilzersetzung
6	73	DMR ¹ /Py/NaHCO ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; 0°C/2h; RT/15 h	Teilzersetzung
7	73	Pr ₄ NRuO ₄ /NMO/Molsieb; CH ₂ Cl ₂ ; RT; 48 h	Teilzersetzung
8	74	DMSO/(COCl) ₂ /NEt ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; - 78°C - RT; 4 h	Teilzersetzung
9	74	DMR; CH ₂ Cl ₂ ; 0°C/2h; RT/15 h	Teilzersetzung
10	74	DMR/Py/NaHCO ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; 0°C/2h; RT/15 h	Teilzersetzung
11	74	Pr ₄ NRuO ₄ /NMO/Molsieb; CH ₂ Cl ₂ ; RT; 48 h	Teilzersetzung
12	75	DMSO/(COCl) ₂ /NEt ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; - 78°C - RT; 4 h	Teilzersetzung
13	75	DMR; CH ₂ Cl ₂ ; 0°C/2h; RT/15 h	Teilzersetzung
14	75	DMR/Py/NaHCO ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; 0°C/2h; RT/15 h	Teilzersetzung
15	75	Pr ₄ NRuO ₄ /NMO/Molsieb; CH ₂ Cl ₂ ; RT; 48 h	Teilzersetzung

1: Dess-Martin-Reagenz

Hesse und Meng postulieren, daß freie Carbonsäurehydrazide durch einen elektronenziehenden Substituenten aktiviert werden können. Sie stützen ihre Annahme auf die erfolgreiche Cyclisierung eines trifluoracetyl-geschützten Carbonsäurehydrazids. Dieses in einer Ausbeute von ca. 30 % verlaufende Cyclisierungsbeispiel stellt gleichzeitig den einzigen literaturbekannten Ringschluß zu einem cyclischen Carbonsäurehydrazid dar. Aus diesem Grund wurden die trifluoracetyl-geschützten Derivate **83** und **85** dargestellt. Die anschließenden Cyclisierungsversuche unter dem von Hesse und Meng beschriebenen Verfahren – es wurden die Mitsunobu-Bedingungen zur Aktivierung der Hydroxyfunktion verwendet – führten jedoch nicht zu dem erhofften Erfolg. Die *N*-acetyl-geschützten Derivate **82** und **84** wurden vor dem Hintergrund, daß sie im Vergleich zu den *N*-trifluoracetyl-geschützten Systemen eine höhere Nucleophilie aufweisen, synthetisiert und untersucht. Die anschließenden Versuche, die Carbonsäurehydrazide **82** und **84** zu cyclisieren, führten ebenfalls nicht zu den erwarteten Produkten.

Auch die Versuche, die Hydroxyfunktion in eine Triflat- bzw. Tosylat-Abgangsgruppe zu überführen, um dann in einem zweiten Schritt die Cyclisierung durchzuführen, waren nicht erfolgreich.



- a. R¹ = Ac: 1.2 äq. Ac₂O; EtOH; RT; 6 h; 72 %.
 a. R¹ = C(O)CF₃: EtSC(O)CF₃; EtOH; 0°C; 24 h; 76 %.
 b. R¹ = Ac: 1.2 äq. Ac₂O; EtOH; RT; 6 h; 76 %.
 b. R¹ = C(O)CF₃: EtSC(O)CF₃; EtOH; 0°C; 24 h; 77 %.

Abbildung II-24: Cyclisierungsversuche.

Der Versuch einer *chiral-pool*-Synthese von Hydroxyhexahydropyridazin **18** ausgehend von Ribonolacton **17** konnte nur bis zur Darstellung der bisher unbekanntenen Verbindungen **74 - 75** und **82 - 85** verwirklicht werden.

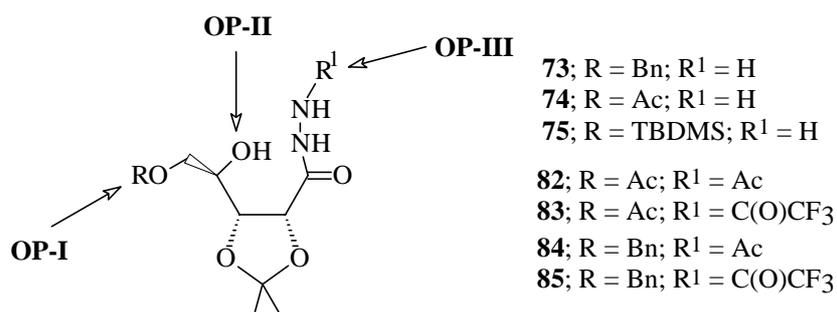


Abbildung II-25: Zusammenfassung der Cyclisierungsversuche.

Alle durchgeführten Reaktionen und Optimierungsstrategien (Abbildung II-25, OP), die mit dem Ziel einer Realisierung des Ringschlusses untersucht wurden, konnten nicht verwirklicht werden. Sowohl die Schutzgruppe am primären Alkohol – um eine sterische Hinderung

während des S_N2 -Angriff auszuschließen (Abbildung II-25, OP-I) – als auch die direkt an der Cyclisierung beteiligten Gruppen – die sekundäre Hydroxyfunktion und die Hydrazid-Einheit – wurden variiert und auf ihre Effektivität untersucht (OP-II und OP-III). Es mußte jedoch konstatiert werden, daß weder die verschiedenen Aktivierungsmethoden des Alkohols noch die Variation der Nucleophilie der Hydrazid-Einheit die Tendenz zur Cyclisierung entscheidend beeinflussen.

Die Versuche, die zeitlich vor der *chiral-pool*-Strategie durchgeführt wurden, Hydroxyhexahydropyridazine über eine *de-novo*-Strategie mittels einer Hetero-DA-Reaktion aufzubauen, konnte nur bis zum Cycloadditionsprodukt erreicht werden. Die Versuche, sowohl das Cycloaddukt in enantiomerenreiner Form als auch die anschließende diastereoselektive Oxidation (Epoxidation und *cis*-Dihydroxylierungen) konnten nicht realisiert werden.

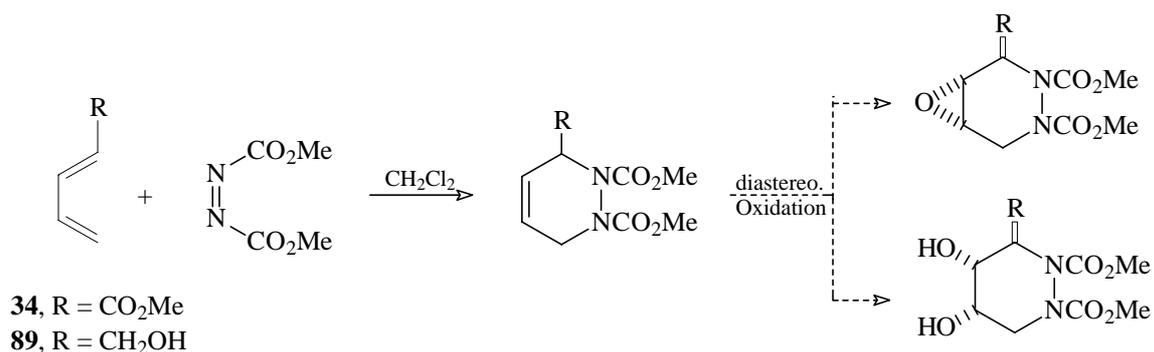


Abbildung II-26: Hetero-DA-Ansatz.

In jüngster Zeit hat Bols et al. unter der Verwendung eines ähnlichen Hetero-DA-Ansatzes die Synthese von HHP publiziert.^{52,53} Die entwickelte Strategie ermöglicht zwar die Darstellung von diastereomerenreinen Produkten, gewährt bislang aber nur Zugang zu den racemischen Endverbindungen.

II.3 SYNTHESE VON ISOFAGOMIN-GLYCOSIDASE-INHIBITOREN

II.3.1 RETROSYNTHESE-STRATEGIEN

Abbildung II-27 veranschaulicht die entwickelten und auf ihre Realisierbarkeit untersuchten Zugänge zur Darstellung der Enzym-Inhibitoren **S** bzw. **T**. 1-Azazucker sind durch ihre strukturelle Besonderheit hochselektive β -Glycosidase-Inhibitoren, die in geringsten Konzentrationen wirksam sind.⁴⁸

Die retrosynthetischen Überlegungen führen zu dem Schluß, daß ein chiraler β,γ -ungesättigter Carbonsäureester **Q** oder ein chiraler Homoallylalkohol **R** eine zentrale Vorstufe zur Darstellung der Isofagomin-Analoga ist. Durch Funktionalisierung der C=C-Doppelbindung sollte auf einfache Weise eine Vielzahl von unterschiedlichen Inhibitoren synthetisiert werden können. Die angestrebten *de-novo*-Strategien heben sich insofern von den literaturbekannten *chiral-pool*- und *de-novo*-Synthesen ab, als daß sie einen hohen Grad an Flexibilität aufweisen, welche die Synthese von unterschiedlichen Inhibitoren auf einfache und elegante Weise ermöglichen sollte.

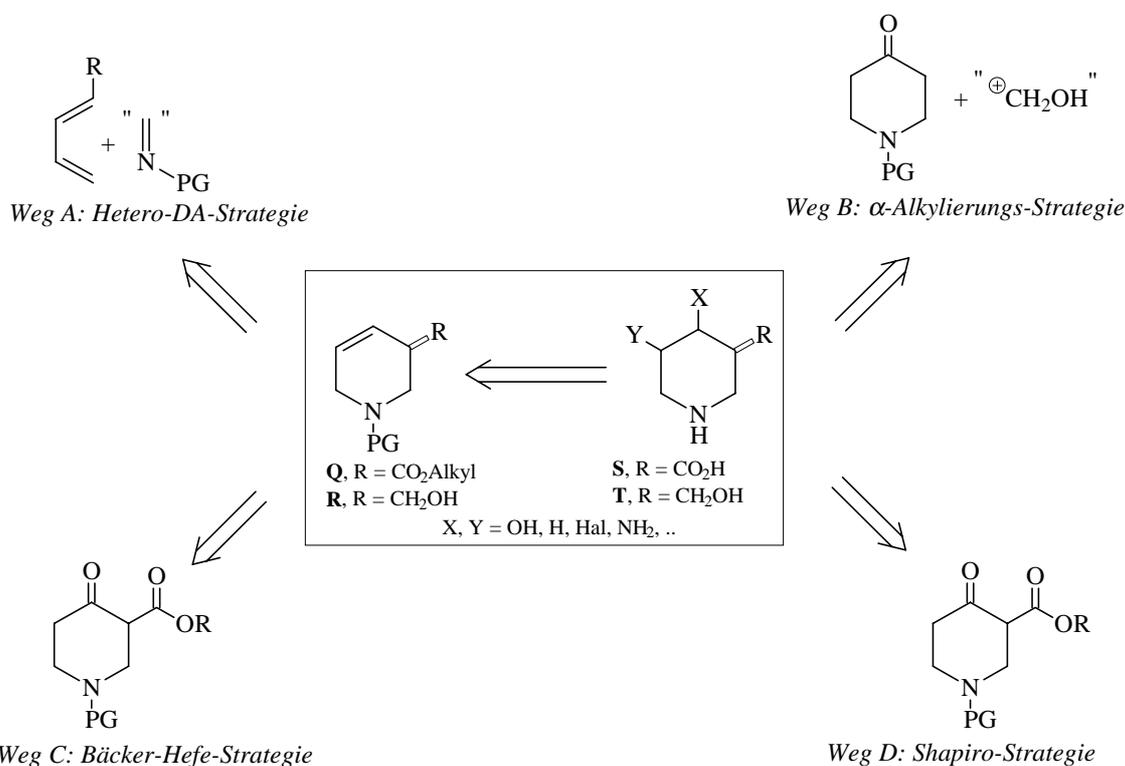


Abbildung II-27: Retrosynthese-Strategien zur Darstellung von 1-Azazuckern.

Während im ersten Teil dieses Kapitels die Versuche zur Darstellung einer zentralen, chiralen Vorstufe **Q** bzw. **R** diskutiert werden, soll im zweiten Abschnitt die Synthese von potentiellen Glycosidase-Inhibitoren durch Funktionalisierung eines chiralen Bausteins im Mittelpunkt stehen.

II.3.2 WEG A: HETERO-DIELS-ALDER-STRATEGIE

Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit azasubstituierten Dienophilen¹⁸⁹ können effiziente Verfahren für die regio- und stereoselektive Darstellung von sechsgliedrigen Stickstoffheterocyclen sein.^{190,191,192,193,194,195} Infolgedessen hat die Anwendung dieser Methode in vielen Synthesen von Natur- und Wirkstoffen eine zentrale Funktion übernommen.^{196,197,198,199,200} Für den präparativ arbeitenden Chemiker hat diese Methode durch die Entwicklung von leistungsfähigen asymmetrischen Aza-Diels-Alder-Reaktionen,²⁰¹ die den enantioselektiven Aufbau von chiralen Heterocyclen ermöglichen, zusätzlich an Bedeutung gewonnen. Für eine erfolgreiche Synthese muß jedoch berücksichtigt werden, daß nicht aktivierte Imine eine geringe Tendenz zur Cycloaddition haben, während C- und N-Acylimine deutlich aktivere Dienophile darstellen. Eine weitere Möglichkeit der Aktivierung von Iminen durch Erniedrigung der LUMO-Energie ist die Verwendung von Lewis- oder Brønsted-Säuren.

Es war beabsichtigt, die Synthese der zentralen Bausteine **Q** und **R** im Zuge einer von Grieco et al.²⁰² entwickelten Aza-Diels-Alder-Reaktion mit *in-situ* erzeugten Iminium-Salzen in wäßriger Lösung zu realisieren. Während dieser Reaktion wird unter Mannich-Bedingungen aus dem Ammoniumsalz **90** (bzw. **91**) mit Formaldehyd ein aktiviertes Iminium-Dienophil **V** gebildet, das mit den Dienen **34**, **36**, **36a** und **89** Cycloadditionen eingehen sollte.

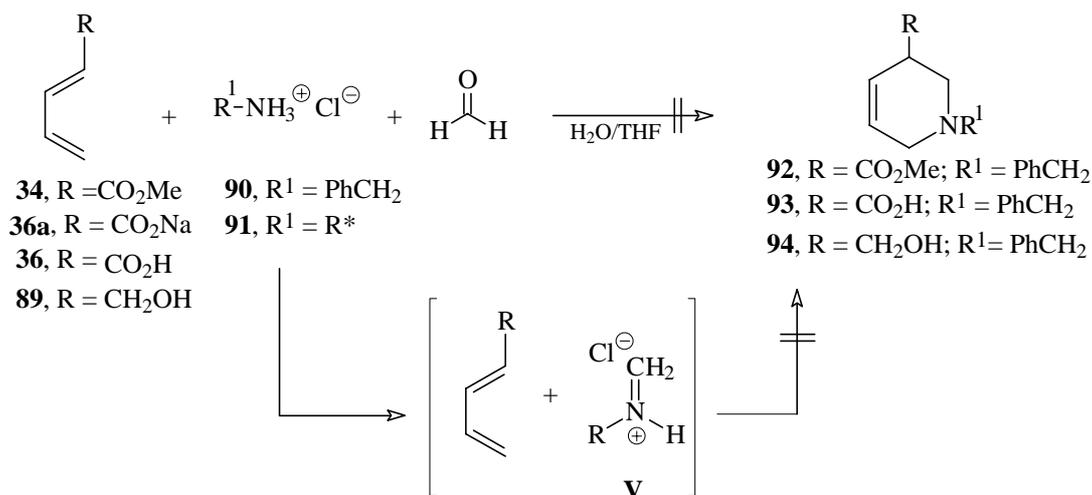


Abbildung II-28: Aza-DA-Reaktion mit *in-situ* erzeugten Iminium-Salzen.

Diese Reaktionsmethode erschien aus verschiedenen Gründen besonders geeignet zu sein. Einerseits sollte bei dieser Methode das gewünschte Regioisomer gebildet werden können, andererseits werden bei der Verwendung von enantiomerenreinen Aminosäuren (**91**: R* = Aminosäure-Reste) als Mediatoren der Chiralität gute Diastereoselektivitäten in der Literatur beobachtet.²⁰³ Große Bedeutung wurde auch dem Gebrauch der wäßrigen Reaktionslösung beigemessen, da zwar der Wechsel zwischen verschiedenen organischen Lösungsmitteln den Verlauf von Cycloadditionen im allgemeinen nur wenig beeinflusst, die Verwendung von Wasser jedoch die Umsetzung erheblich zu beschleunigen vermag.^{204,205}

Trotz der zahlreichen unternommenen Versuche, bei denen sowohl die Temperatur als auch das Dien variiert wurde, konnte die Cycloaddition nicht realisiert werden. Auch das als Natriumsalz vorliegende Dien **36a** führte nicht zu dem gewünschten Cycloaddukt, obwohl in einigen Fällen für ähnliche Diene eine erhöhte Reaktivität bei der wäßrigen DA-Reaktion beobachtet wurde.²⁰⁶

Eine mögliche Erklärung, weshalb die Cycloaddition nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, kann durch die von Grieco et al. durchgeführten Versuche zur Ermittlung der Effizienz der Cycloaddition mit Iminiumsalzen in wäßriger Lösung gegeben werden.^{203,202} Bei diesen Untersuchungen ist festgestellt worden, daß fast ausschließlich cyclische Diene (Cyclopentadien oder Cyclohexa-1,3-dien) verwendet werden, während acyclische Diene bei der von Grieco et al. entwickelten Aza-Diels-Alder-Reaktion kaum eingesetzt werden. Werden dennoch acyclische Diene eingesetzt, sind sie fast ausschließlich in 2-Position substituiert. Aus diesen Gründen kann nun vermutet werden, daß die ohnehin mit weniger

guten Ausbeuten verlaufende Cycloaddition die strukturellen bzw. elektronischen Eigenschaften dieser Diene bedürfen.

Eine weitere Methode zur Darstellung der Cycloaddukte **92** - **94** stellt die Lewis-Säure vermittelte Hetero-DA-Reaktion unter Verwendung des *in-situ* aus dem Bisurethan **95** generierten Dienophils **96** dar.^{207,208} Während die HDA-Reaktion des Dienophils **96** mit cyclischen Dienen bekannt ist, führt die Umsetzung der acyclischen Diene **34**, **36** und **89** nicht zu den gewünschten Cycloaddukten (Abbildung II-29).²⁰⁹

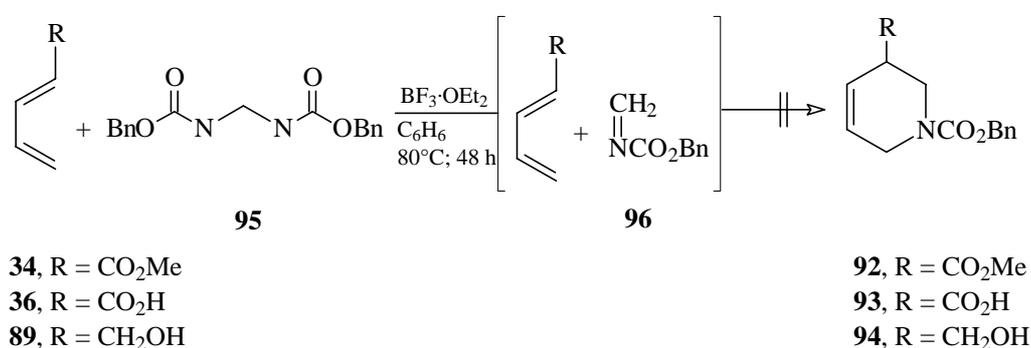


Abbildung II-29: Lewis-Säure vermittelte Aza-DA-Reaktion.

II.3.3 WEG B: α -ALKYLIERUNGS-STRATEGIE

Der Kerngedanke dieses alternativen Zuganges war die Einführung einer Hydroxymethyl-Seitenkette als elektrophilen C₁-Baustein an einem Piperidin-4-on-System (Abbildung II-31). Aus der großen Vielfalt an C₁-Synthons, die in der Literatur bekannt sind, wie z. B. Formaldehyd,²¹⁰ Chlorameisensäureester,²¹¹ α -Halogenether, fiel die Wahl auf die Klasse der Halogenmethylester, da sie leicht darstellbar sind²¹² und bezogen auf die Problemstellung dieser Arbeit die richtige Oxidationsstufe aufweisen. Vertreter dieser Verbindungsklasse sind Pivalinsäureiodmethylester^{213,214} **97** und Essigsäurebrommethylester²¹⁵ **98** (Abbildung II-30).

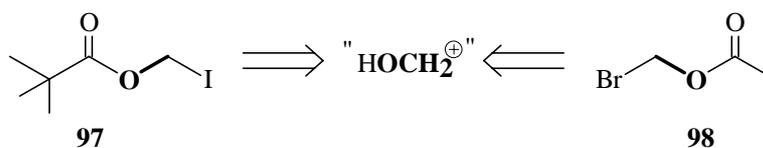


Abbildung II-30: Halogenmethylester **97** und **98** als Hydroxymethyl-Synthons.

In einem zweiten Schritt sollte die asymmetrische Einführung eines C₁-Synthons untersucht werden. Für die stereokontrollierte α -Alkylierung stünde die von Enders wohletablierte SAMP- bzw. RAMP-Alkylierungsmethode zur Verfügung.^{216,217,218}

Entgegen allen Erwartungen mußte konstatiert werden, daß die α -Alkylierung des Piperidinon-Enolats **X** mit Elektrophilen (**97**, **98** und MeI) nicht realisiert werden konnte. Die zahlreichen in Tabelle II-8 dokumentierten Versuche, in denen das Lösungsmittel, die Base und das Gegenion der Base variiert wurden, führten allesamt nicht zu dem gewünschten α -alkylierten Produkt **W**.

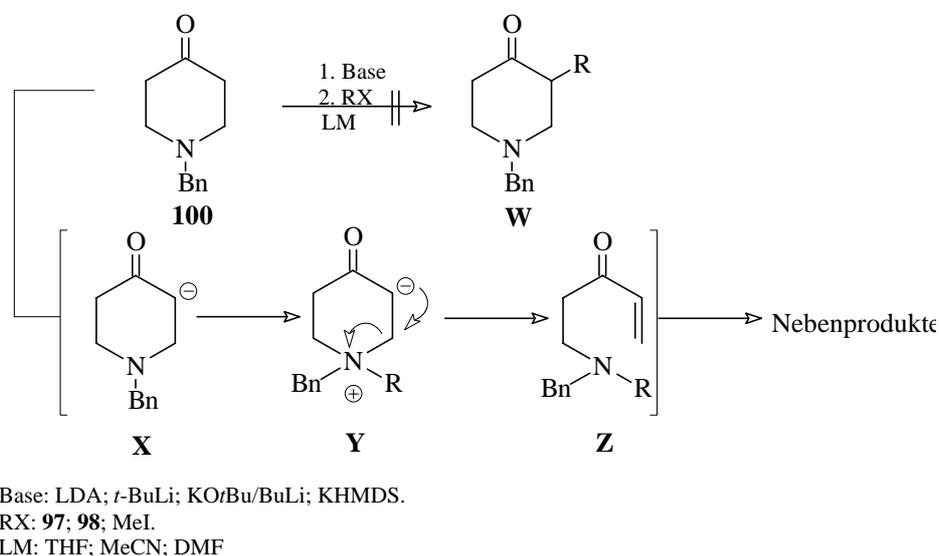


Abbildung II-31: Alkylierungsversuche am Piperidon **100**.

Bei einer kritischen Literaturbetrachtung ergeben sich Indizien, daß es aufgrund einer β -Eliminierung des sich bildenden quaternären Ammoniumions **Y** zu keiner Umsetzung kommt: Da nur an Piperidin-4-on-Systemen α -Alkylierungen durchgeführt wurden, die in α -Stellung zur Carbonylfunktion anionenstabilisierende Substituenten tragen.^{219,220} Dieser stabilisierende Effekt wirkt der postulierten β -Eliminierung entgegen. Außerdem berichtete Ganem et al.²²¹ in jüngster Zeit von einer unerwarteten Ringöffnungsreaktion an Piperidin-Systemen, die erst durch Bildung eines quaternären Ammonium-Ions ermöglicht wird. Beide Beobachtungen untermauern den in Abbildung II-31 postulierten Mechanismus.

Zeitgleich mit den Versuchen, das Keton **100** zu α -alkylieren, wurden die in Abbildung II-32 aufgeführten von Piperidin-4-on abgeleiteten Derivate **101** - **103** mit dem Ziel der Einführung eines elektrophilen C₁-Bausteins synthetisiert. Die Darstellung des Silylenolethers **101**, basierend auf einer Vorschrift von Duboudin et al.,²²² des Enamins **102**, unter den von Sim et al.²²³ beschriebenen Reaktionsbedingungen und des Hydrazons **103**, die unter Anwendung eines Verfahrens von Di Pietro et al.²²⁴ erfolgte, gelang problemlos.

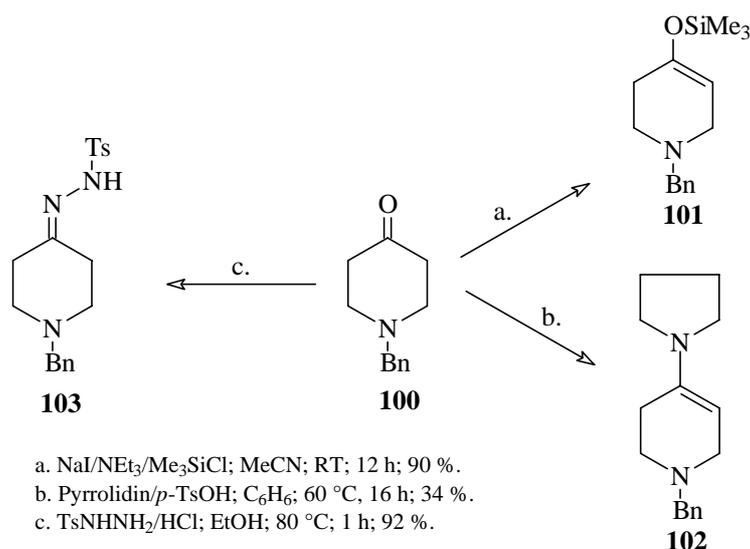
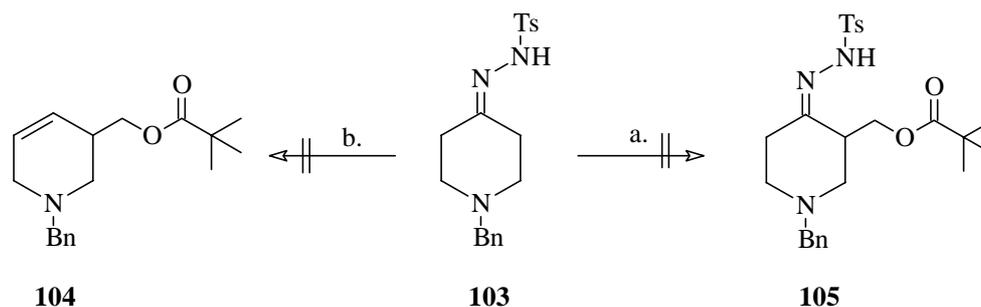


Abbildung II-32: Derivate des Piperidin-4-ons **100**.

Aber auch bei diesen α -Alkylierungsversuchen mußte festgestellt werden, daß zwar die Umsetzung von carbocyclischen Silylenolethern,²²⁵ Enaminen²²⁶ und Hydrazonen²²⁷ mühelos verläuft, die Versuche mit dem entsprechenden Piperidin-Derivaten **101** - **103** unter den literaturbeschriebenen Bedingungen²²⁸ aber nicht zu dem gewünschten α -alkylierten Produkt **W** führen (Tabelle II-8, Nr. 23 und Nr.28). Besonders die Umsetzung mit dem Piperidon-Derivat **103** wurde intensiv untersucht, da das Hydrazon sowohl die Synthese des α -alkylierten Produkts **105** als auch die Darstellung der zentralen Vorstufe **104** ermöglichen sollte (Abbildung II-33). Diese von carbocyclischen Hydrazonen bekannte Methode wendet zur Darstellung des Homoallylalkohols **104** die Shapiro-Reaktion (siehe Kapitel.II.3.5) an. Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf das Hydrazon **103** führte jedoch nicht zu den erwarteten Produkten.



a. LDA; THF; - 78 °C; **97**.

b LDA; THF; - 78 °C/ 2 h; **97**; RT/15 h.

Abbildung II-33: Alkylierungsversuche mit dem Hydrazon **103**.

Da die Einführung einer Hydroxymethyl-Seitenkette an Piperidin-4-on **100** bzw. seiner Derivate **101** - **103** durch die untersuchten Alkylierungsmethoden, die in Tabelle II-8 zusammengefaßt sind, nicht realisiert werden konnte, erschien es erfolgversprechender, eine alternative Problemlösung zu entwickeln.

Tabelle II-8: Zusammenfassung der Alkylierungsversuche.

Nr.	Edukt	Lösungsmittel	Base	Elektrophil	Ausbeute
1	100	THF	LDA	97	0
2	100	THF/DMF	LDA	97	0
3	100	THF/DMPU	LDA	97	0
4	100	DMF	LDA	97	0
5	100	THF	<i>t</i> -BuLi	97	0
6	100	THF	KO <i>t</i> Bu/BuLi	97	0
7	100	THF	KHMDS	97	0
8	100	THF	LDA	98	0
9	100	THF/DMF	LDA	98	0
10	100	THF/DMPU	LDA	98	0
11	100	DMF	LDA	98	0
12	100	THF	<i>t</i> -BuLi	98	0
13	100	THF	KO <i>t</i> Bu/BuLi	98	0
14	100	THF	KHMDSi	98	0
15	100	THF	LDA	MeI	0
16	100	THF/DMF	LDA	MeI	0
17	100	THF/DMPU	LDA	MeI	0
18	100	DMF	LDA	MeI	0
19	100	THF	<i>t</i> -BuLi	MeI	0
20	100	THF	KO <i>t</i> Bu/BuLi	MeI	0
21	100	THF	KHMDS	MeI	0

Nr.	Edukt	Lösungsmittel	Base	Elektrophil	Ausbeute
22	100	THF	LDA	NH ₄ Cl	Edukt
23	101	THF	/ ¹	97	0
24	102	ACN	/ ²	97	0
25	103	THF	LDA	97	0
26	103	THF/DMPU	LDA	97	0
27	103	THF	^t BuLi	97	0
28	103	THF/DMPU	^t BuLi	97	0

1. Alkylierung erfolgt unter Aktivierung mittels Bu₄NF.

2. Alkylierung erfolgt nicht unter basischen sondern unter thermischen Bedingungen.

II.3.4 WEG C: BÄCKER-HEFE-REDUKTION

Während im vorangegangenen Kapitel der Versuch unternommen wurde, eine Hydroxymethyl-Seitenkette einzuführen, wird bei der folgenden Strategie von einem Edukt ausgegangen, das eine – äquivalente – Seitenkette schon besitzt. Als Ansatzpunkt dient die asymmetrische Reduktion von β -Keto-Carbonsäureestern mittels Bäcker-Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*), die umfangreich untersucht wurde.^{229,230,231} Durch mikrobielle Reduktion gelangt man in guten Ausbeuten und sehr guten Enantio- bzw. Diastereoselektivitäten zu chiralen Intermediaten. Diesen Vorteilen stehen allerdings die bekannten Nachteile wie großes Reaktionsvolumen, schwierige Aufarbeitung und Isolierung der Produkte sowie Reproduzierbarkeit²³² der Versuchsergebnisse gegenüber.

Neben den schon erwähnten guten Ausbeuten und den hohen Stereoselektivitäten ist die Substrattoleranz der Bäcker-Hefe zu unterstreichen. Es werden sowohl acyclische als auch cyclische Systeme toleriert, wobei die Enantioselektivität bei den cyclischen Systemen höher zu sein scheint.²³³ An den Positionen X,Y und Z können sowohl C-^{234,235} als auch Hetero-Atome (Schwefel²³⁶ oder Stickstoff²³⁷) vorliegen (Abbildung II-34), ohne die Stereoselektivität negativ zu beeinflussen. Eine Selektivitätssteigerung kann beobachtet werden, wenn in „para-Stellung“ zur Keto-Funktion ein (Y-)Rest vorhanden ist.^{234,238}

Insbesondere die Tatsache, daß die Piperidin-Derivate **AB**,²³⁹ **AC**²³⁹ und **106**²⁴⁰ bereits mit Erfolg mittels Bäcker-Hefe reduziert wurden, war im Hinblick auf die geplante Darstellung der Vorstufe **Q** besonders aussichtsreich.

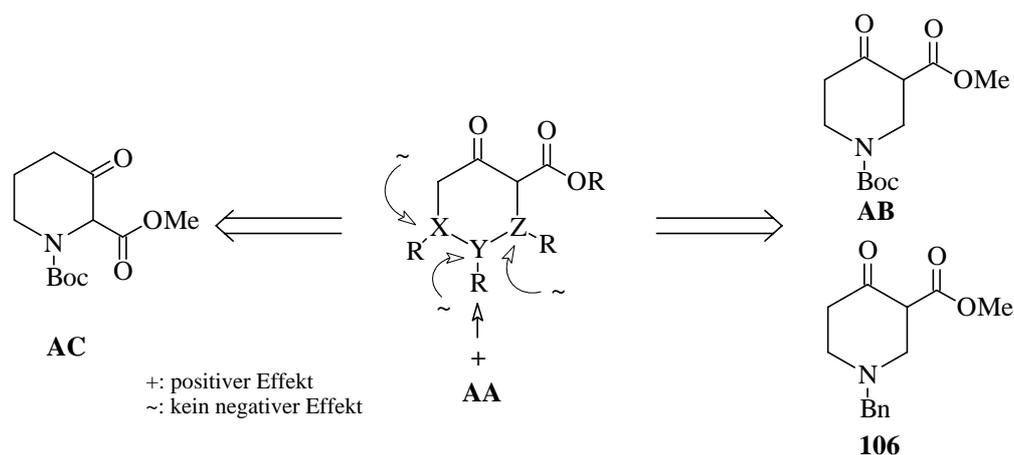


Abbildung II-34: Substrattoleranz von Bäcker-Hefe (vereinfacht).

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen β -Keto-Ester **106** wurden sowohl unter nicht-fermentativen²⁴⁰ als auch unter fermentativen²⁴¹ Bedingungen zahlreiche Versuche unternommen, eine erfolgreiche Reduktion des Esters **106** zu erreichen (Abbildung II-35). Diese Bemühungen blieben genauso erfolglos wie die für aliphatische Systeme in organischen Lösungsmittel untersuchten mikrobielle Reduktionen.²⁴² Die nicht realisierbare Umwandlung zur β -Hydroxycarbonsäure **107** wurde zu einem späteren Zeitpunkt durch die Arbeitsgruppe von Bols bestätigt, die von nicht reproduzierbaren Ergebnissen bei dem Versuch, die Piperidone **106**²⁴³ und **AB**²⁴⁴ mittels Bäcker-Hefe zu reduzieren, berichten. Die eigenen durchgeführten Versuche auf diesem Gebiet können diese Aussagen unterstützen, so daß die mikrobielle Reduktion nicht weiter verfolgt wurde.

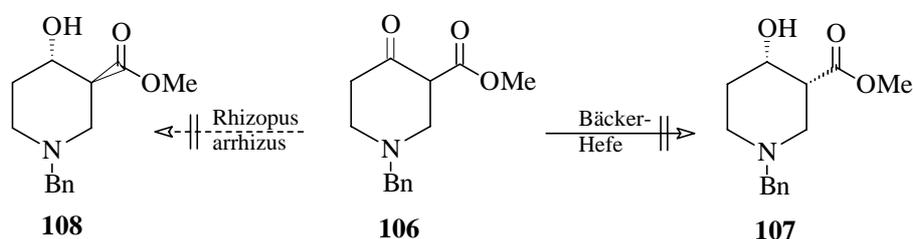


Abbildung II-35: Mikrobielle Reduktion des β -Keto-Esters **106**.

Die Versuche das *trans*-konfigurierte Produkt **108** (Abbildung II-35) durch Reduktion mittels *Rhizopus arrhizus* zu erhalten,²⁴⁵ wurden nicht weiter unternommen, da es ebenfalls von Bols

et al. Hinweise gab,²⁴³ daß diese Reduktion nur auf das analoge carbocyclische System begrenzt ist.

II.3.5 WEG D: SHAPIRO-STRATEGIE

Eine ausgezeichnete Methode, um Ketone in Olefine zu überführen, ist die Shapiro-Reaktion.^{246,247} Ketone werden bei diesem Verfahren in das *p*-Toluolsulfonylhydrazon überführt, das mit starken Basen wie z. B. Alkylolithium oder Lithiumdialkylamid zu einem Vinylidim-Dianion deprotoniert wird.²⁴⁸ Dieses zerfällt zu einer Vinylithium-Verbindung, die zum Alken protoniert wird.

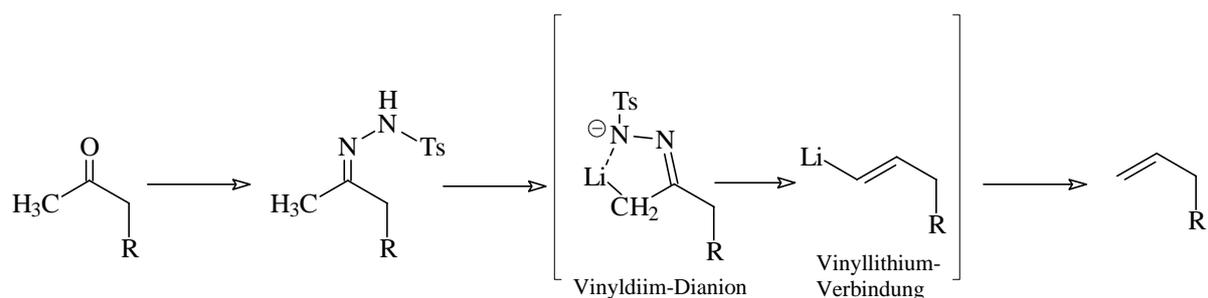
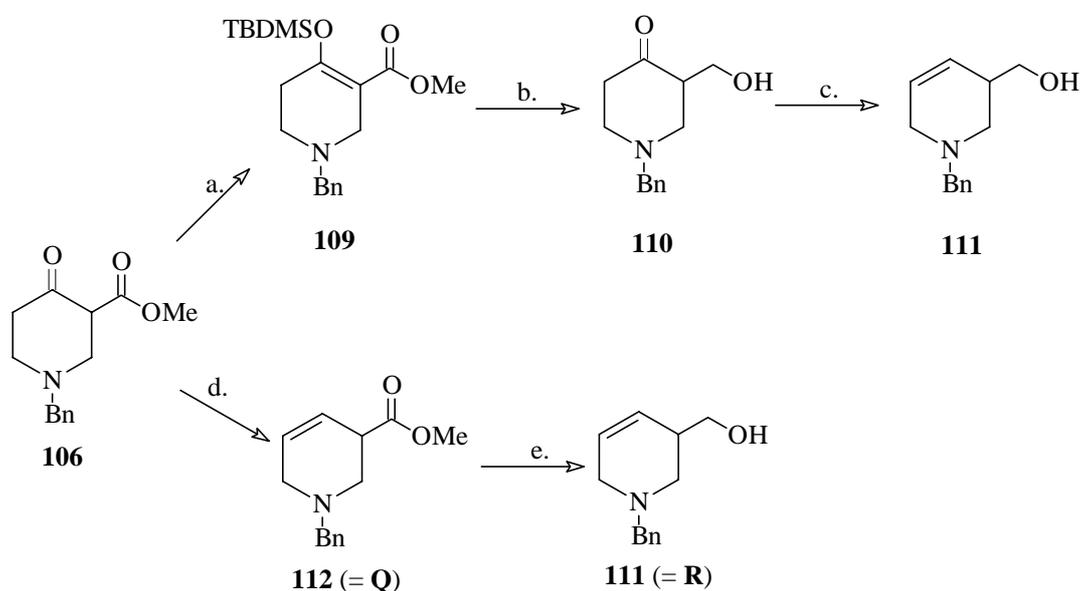


Abbildung II-36: Mechanistische Aspekte der Shapiro-Reaktion.

Eine wertvolle Eigenschaft der Shapiro-Reaktion ist, daß die Methode eine große Präferenz für eines der beiden möglichen Regioisomere aufweist.²⁴⁹ Im allgemeinen führt die Umwandlung von unsymmetrischen Ketonen unter Shapiro-Bedingungen zu dem sterisch weniger gehinderten Olefin. Von entscheidender Bedeutung für die Regioselektivität ist die Konfiguration der C=N-Doppelbindung im Hydrazon. Offensichtlich wird das zur *p*-Toluolsulfonylgruppe *syn*-ständige Proton bevorzugt abgespalten, da dann eine Chelatbildung mit dem Lithium-Ion möglich ist. Die Einschränkungen, die bei Übertragung der Shapiro-Reaktion auf Aldehyde – es erfolgt keine Umsetzung –²⁵⁰ und auf in α -Position zum Hydrazon Abgangsgruppen tragende Systeme – es kann zu einer Eliminierung kommen –^{251,252} bedacht werden müssen, tangieren die geplante Reaktion nicht. Die Eschenmoser-Fragmentierung, die an α,β -Epoxy-Hydrazonen beobachtet werden, stellt eine weitere Einschränkung der Shapiro-Reaktion dar, die jedoch ebenfalls nicht berücksichtigt werden muß.^{253,254}

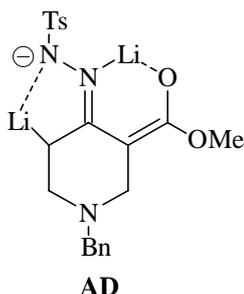
Zur Synthese der Vorstufen **Q** und **R** (Abbildung II-27) wurden parallel zwei Synthesesequenzen unter Verwendung der Shapiro-Reaktion entwickelt (Abbildung II-37). Die Umsetzung des käuflichen Piperidons **106** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid ergibt in guten Ausbeuten den Silylenolether **109**. Durch Reduktion der Esterfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließender saurer Aufarbeitung kann das Keton **110** in einem Reaktionsschritt isoliert werden. Die entscheidende Umwandlung zum Olefin **111** gelang unter Anwendung der Shapiro-Reaktion in nur unbefriedigenden Ausbeuten und zudem nicht regioselektiv. Es wurde ein geringer Anteil des „falschen“ Regioisomers (5-15 % des entsprechenden Allylalkohols) beobachtet, das aber vom gewünschten Produkt getrennt werden konnte.



- a. TBDMSCl/Imidazol; DMF; RT; 12 h; 76 %. b. LAH; Et₂O; 0°C; 16 h; 78 %.
 c. 1. H₂NNHTs; CH₂Cl₂; RT; 2 d; 2. LDA; THF; - 78 °C - RT; 15 h; 52 %.
 d. 1. H₂NNHTs; CH₂Cl₂; RT; 2 d; 2. LDA; THF; - 78 °C - RT; 15 h; 67 %.
 e. LAH; Et₂O; 0°C; 10 h; 97 %.

Abbildung II-37: Synthese der Vorstufen Q und R.

Die Transformation des β -Keto-Esters **106** zum β,γ -ungesättigten Ester **112** erfolgt unter ähnlichen Reaktionsbedingungen nicht nur in besseren Ausbeuten sondern auch höchst regioselektiv. Hierbei kann kein weiteres Regioisomer beobachtet werden.



Ein Grund für die hohe Regioselektivität dieser Methode ist das unter kinetisch kontrollierten Bedingungen gebildete trianionische Intermediat **AD**. Durch die Ausbildung des Ester-Enolats, das durch das acide Methin-Proton begünstigt wird, kann die Deprotonierung nur noch an dem Methylen-Proton stattfinden. Die Reduktion zum primären Alkohol **111** gelang in hervorragender Ausbeute von > 95 % bei Anwendung einer modifizierten

Aufarbeitungsmethode von Micovic und Mihailovic. Alle Reaktionsschritte zur Synthese des Alkohols **111** können im großen Maßstab durchgeführt werden. Die Umsetzung des Ketons **106** mit Tosylhydrazin kann in einem Maßstab bis zu 100 g, die Shapiro-Reaktion in einem Maßstab bis zu 40 g und die Reduktion in einem Maßstab bis zu 30 g durchgeführt werden.

Die Umwandlung des β -Keto-Esters **106** zum β,γ -ungesättigten Ester **112** ist die effektivere der beiden untersuchten Synthesesequenzen, da die Reaktion sowohl hochgradig regioselektiv verläuft als auch in großem Maßstab durchführbar ist. Die um einen Reaktionsschritt kürzere Sequenz weist noch einen weiteren bedeutenden Vorteil auf: durch die Methode kann sowohl der zentrale Baustein **112** als auch der Alkohol **111** dargestellt werden.

II.3.6 STEREODIFFERENZIERUNG MITTELS ENZYMATISCHER RACEMATSPALTUNG

Die Darstellung der durch die Shapiro-Reaktion leicht zugänglichen Bausteine **111** und **112** in enantiomerenreiner Form sollte durch enantioselektive biokatalysierte Reaktionen erfolgen.

Um jedoch eine Aussage über die Enantioselektivität einer enzymatischen Reaktion zu machen, bedarf es der Entwicklung einer zuverlässigen Analytik, die einen eindeutigen, quantitativen Nachweis der Enantiomere gestattet. Infolgedessen wird im ersten Teil dieses Kapitels die Entwicklung einer geeigneten Methode zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses vorgestellt und im anschließenden zweiten Teil werden die durchgeführten Enzymversuche diskutiert.

II.3.6.1 Versuche zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

Die einfachste Möglichkeit, Enantiomere zu trennen, ist die direkte Methode an chiralen GC- oder HPLC-Phasen. Diese chromatographischen Analyseverfahren heben sich von dem NMR-

spektroskopischen Methoden durch eine einfache Durchführung und – in der Regel – durch ihre höhere Empfindlichkeit ab.

Während der Ester **112** problemlos an einer chiralen HPLC-Phase (Chiracel OD) differenziert werden konnte, gestaltete sich die Trennung der Alkohole **111** als sehr viel schwieriger. Es konnte weder der freie Alkohol **111** noch der Essigsäure- oder Buttersäureester (**AE-1** bzw. **AE-2**) auf den zur Verfügung stehenden chiralen HPLC-Säulen getrennt werden. Da aber die enzymatische Veresterung des Alkohols **111**, respektive Hydrolyse/Alkoholyse der Ester **AE-1** und **AE-2** besonders aussichtsreich erschien, mußte eine andere Nachweismethode entwickelt werden.

In einem ersten Versuch wurde der freie Alkohol **111** mit Phenylisocyanaten zu den Carbamaten **AE-3** umgesetzt.²⁵⁵ Obwohl diese Methode häufig zum Nachweis von Alkoholen und Aminen verwendet wird, konnten die Enantiomeren **AE-3** weder an einer chiralen Gas- noch HPLC-Phasen differenziert werden.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde der Alkohol **111** mit chiralen Derivatisierungsreagenzien zu Diastereomeren (**AE-4** bis **AE-8**) umgesetzt, um eine Differenzierung auf einer normalen HPLC-Phase zu erreichen.

Die Derivatisierung des primären Alkohols **111** unter der von Schneider und Lobell^{256,257} für Amine entwickelten BGIT-Methode mit tetrabenzoyliertem β -D-Glucopyranosylisocyanat führt zum Diastereomerenpaar **AE-4**. Obgleich sich die hauptsächlich für Amine verwendete BGIT-Methode auch bei Alkoholen bewährt hat, führte die Anwendung der Methode nicht zu einer erfolgreichen Trennung des Diastereomerenpaares.

(S)-TroloxTM-methylether ist ein Derivatisierungsreagenz, das besonders für schwierige Trennprobleme von primären und sekundären Alkoholen geeignet ist.²⁵⁸ Während die Umwandlung zum Ester **AE-5** problemlos verlief, war eine Trennung der Diastereomere nicht möglich, so daß dieses Verfahren zur Bestimmung der Enantioselektivität nicht herangezogen werden konnte. Ferner konnte das untersuchte Carbamat **AE-6**, das durch die Umsetzung von (*R*)-(+)-Phenylethylisocyanat synthetisiert wurde, ebenfalls an keiner der zur Verfügung stehenden HPLC-Phasen getrennt werden.^{259,260}

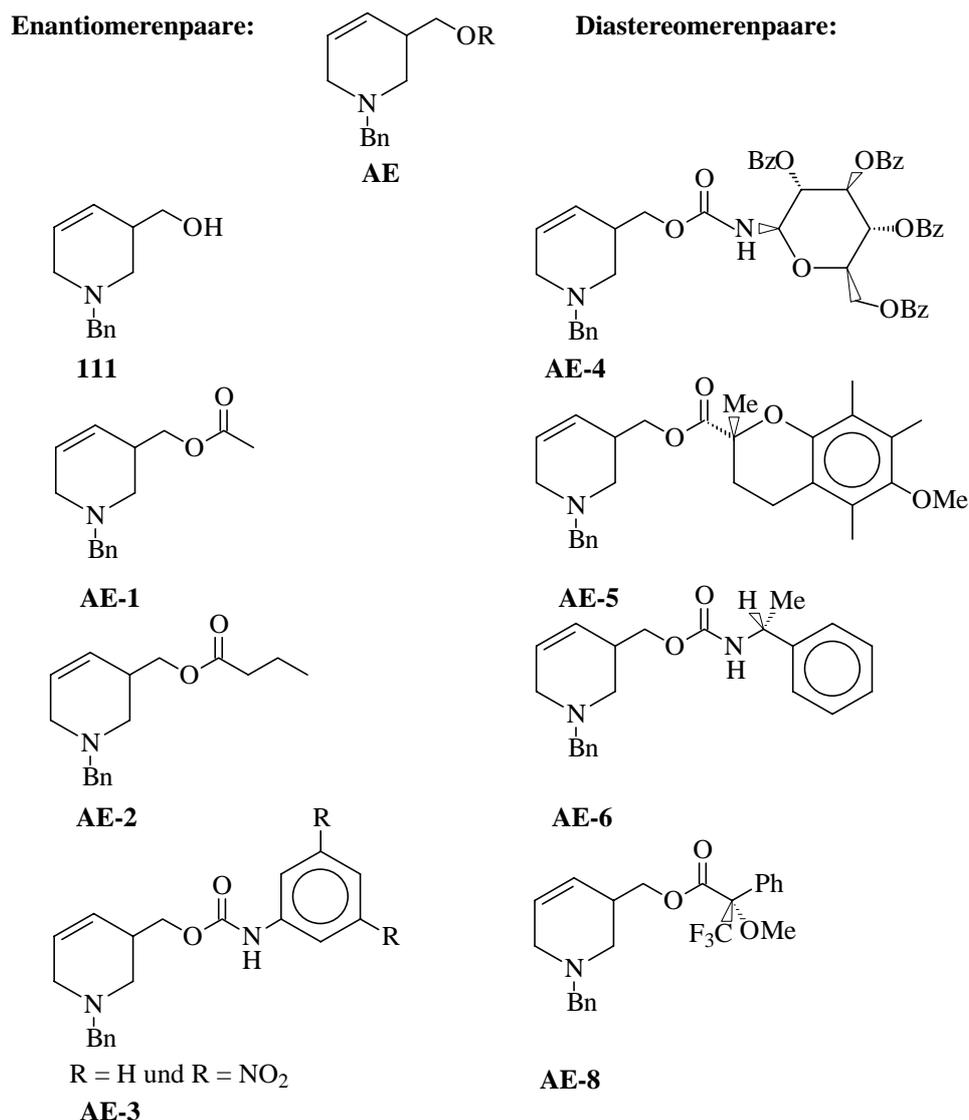


Abbildung II-38: Derivatisierungsversuche des Alkohols **111**.

Da die untersuchten chromatographischen Analysenverfahren eine Trennung der Enantiomere bzw. der Diastereomere nicht erlaubten, wurde letztlich doch der Versuch unternommen, die Differenzierung durch eine NMR-spektroskopische Methode zu erreichen. Als etablierte Methode ist die Umsetzung von (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäure-chlorid [(*S*)-(+)-MTPA-Cl oder Moshers Säurechlorid] mit Alkoholen zu diastereomeren Estern bekannt.^{261,262} Die Darstellung des Esters **AE-8** verlief unter Bildung von zwei nicht charakterisierbaren Nebenprodukten, die den Erfolg dieser Analyseverfahren verhinderte. An dieser Stelle erschien die Synthese weiterer Derivate nicht besonders erfolgversprechend, so daß eine neue Strategie zur Problemlösung erarbeitet werden mußte.

II.3.6.2 Umschüttung des Alkohols **111** und analytische Enantiomertrennung

Ein möglicher Grund, weshalb die Trennung des freien Alkohols **111** und seiner Derivate **AE-1** bis **AE-8** an den zur Verfügung stehenden HPLC-Phasen nicht gelingt, ist die sehr polare Amin-Funktion. Durch die Umwandlung des tertiärenamins in ein Carbamat wird die Polarität dieser Funktion herabgesetzt und somit die Trennung möglicherweise verbessert. Die Darstellung der Carbamate **115** - **117** erfolgt ausgehend von den geschützten primären Alkoholen **113** und **114** unter Anwendung eines von Wright et al.²⁶³ bzw. Oedinger et al.²⁶⁴ entwickelten Verfahrens zur Synthese von Phenyl- bzw. Benzylcarbamaten.

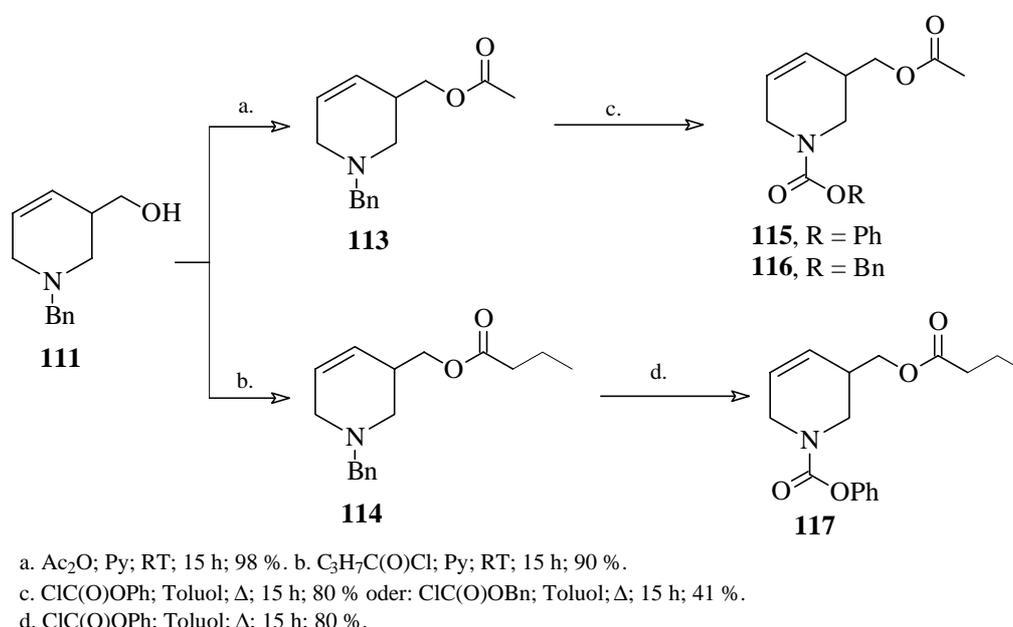


Abbildung II-39: Umschüttung zu den Carbamten **115** - **117**.

Die Boc-Schutzgruppe ist aus synthetisch-praktischer Sicht von großem Interesse, da sie im Gegensatz zu den Phenyl- bzw. Benzylcarbamaten unter schonenden und selektiven Reaktionsbedingungen abspaltbar ist.²⁶⁵ Die Übertragung dieser Umschüttungsstrategie auf die Synthese des Boc-geschützten Amins **118** gelang jedoch trotz zahlreicher Versuche nicht (Abbildung II-40).

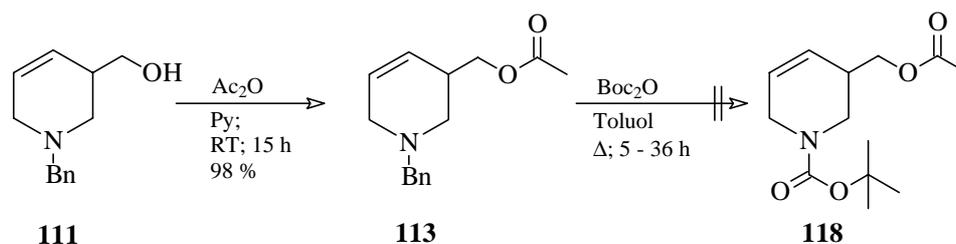
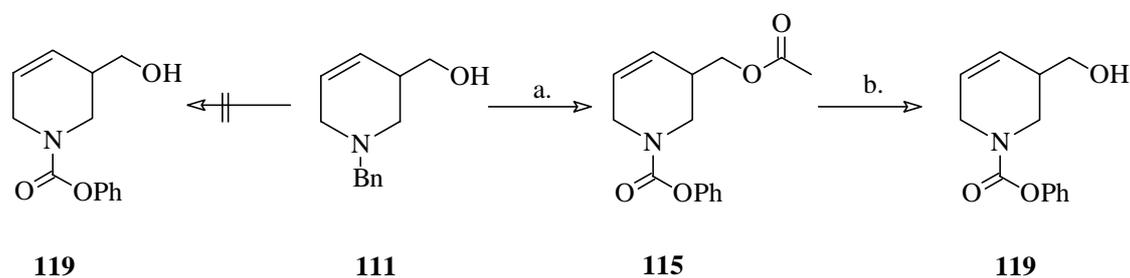


Abbildung II-40: Versuch zur Synthese des Boc-geschützten Amins **118**.

Durch die sehr guten Ausbeuten bei der Darstellung der *N*-phenylcarbamatsgeschützten Verbindungen bot sich für die nachfolgenden Untersuchungen bzw. Synthesen die Verwendung dieser Schutzgruppe an.

Der für die enzymatische Untersuchung wichtige freie Alkohol **119** muß durch eine Hydrolyse des Acetats **115** dargestellt werden. Die indirekte Synthesemethode wird nötig, da eine direkte Umwandlung in dem *N*-phenylcarbamatsgeschützten Alkohol **119** nicht möglich ist (Abbildung II-41).



a. 1. Ac_2O ; Py; RT; 15 h; 98 %. 2. ClC(O)OPh ; Toluol; Δ ; 15 h; 80 %.
 b. Entschützung (siehe Tabelle).

Abbildung II-41: Synthese des Alkohols **119**.

Es wurden sowohl basische als auch saure Entschützungsmethoden untersucht. Die Hydrolyse unter basischen Bedingungen ausgehend vom Acetat **115** zum Alkohol **119** ist unter Anwendung eines von Hanoka et al.²⁶⁶ für ein ähnliches Problem beschriebenen Verfahrens oder unter Verwendung katalytischer Mengen von Natrium in Methanol möglich. Die sauren Methoden erweisen sich jedoch als effizienter, da sie nicht nur zu höheren Ausbeuten führen, sondern sich auch durch kürzere Reaktionszeiten auszeichnen.

Tabelle II-9: Entschützungsverfahren.

Nr.	Reaktionsbedingungen	Reaktionsdauer in [h]	Ausbeute in [%]
1	0.2 N NaOH/EtOH; RT	60	65 - 80
2	Na/MeOH; RT	50	58 - 63
3	DOWEX 50W x 8/MeOH; RT	36	75 - 90
4	AcCl/MeOH; 0 °C	0.5 - 5 h	> 95

Die durchgeführten Differenzierungsversuche der *N*-phenylcarbamatsgeschützten Derivate **115**, **117** und **119** an chiralen HPLC-Phasen bestätigten den negativen Einfluß der Polarität der Aminfunktion auf das Trennverfahren. Denn obwohl der freie Alkohol **119** nicht getrennt werden konnte, gelang die Differenzierung für die Ester **115** (Chiracel OD: 13.6 und 16.9 min) und **117** (Chiracel OD: 23.7 und 36.4 min) problemlos.

Nachdem nun eine Methode für den analytischen Enantiomernachweis entwickelt wurde, konnten die enzymatischen Versuche durchgeführt werden.

II.3.6.3 Enzymatische Racematspaltung

Die enantioselektive Biokatalyse nimmt in der organischen Synthese durch ihre Chemo- und Regioselektivität, aber vor allem durch ihre Enantioselektivität eine besondere Rolle ein. Sehr häufig werden Hydrolasen – Amidasen, Proteasen, Esterasen und Lipasen – verwendet, da sie keine Cofaktoren benötigen, und in der Regel auch in organischen Lösungsmitteln aktiv sind und nicht denaturiert werden.²⁶⁷ Insbesondere Lipasen, die eine außergewöhnliche Stabilität selbst in unpolaren organischen Lösungsmitteln aufweisen, können eine Vielzahl von Konformationen einnehmen und somit Substrate unterschiedlicher Größe und stereochemischer Komplexität umsetzen.

Für einige Lipasen wurden Modelle entwickelt, die eine Vorhersage über die Substrat- und Enantioselektivität erlauben. Die Modelle können nach Lipasen – zu den bekanntesten zählen die Modelle für PLE,²⁶⁸ PPL²⁶⁹ und für PFL²⁷⁰ – oder nach funktionellen Gruppen, an denen die enzymatische Transformation erfolgt – z. B. Modelle für primäre Alkohole²⁷¹, sekundäre Alkohole,^{272,273,274,275} α -Aminosäuren²⁷⁶ oder Carbonsäuren –²⁷⁷ eingeteilt werden.

II.3.6.4 Kinetik der enzymkatalysierten Racematspaltung

Durch die enzymatische Übertragung von Acylgruppen von Donatoren auf Akzeptoren können Lipasen Veresterungen,²⁷⁸ Umesterungen,²⁷⁹ Amidierungen, Peptidsynthesen²⁸⁰ und den Aufbau von makrocyclischen Lactonen katalysieren.²⁸¹ Von diesen Reaktionsmöglichkeiten ist die enantioselektive Um- und Veresterung für den präparativ arbeitenden Chemiker von besonderem Interesse, da sie eine Methode zur Darstellung von optisch aktiven Alkoholen und Carbonsäuren darstellt (Abbildung II-42).

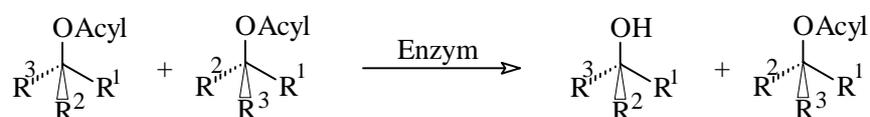
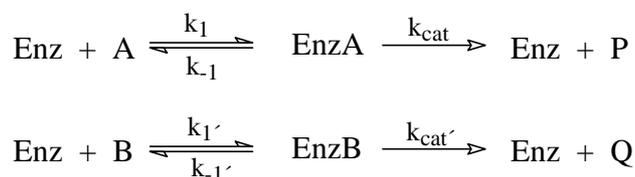


Abbildung II-42: Enzymatische Hydrolyse.

Die Kinetik des lipase-katalysierten Acyltransfers kann durch einen komplizierten Mechanismus beschrieben werden. Unter den Voraussetzungen, daß die Reaktion irreversibel ist und keine Enzyminhibierung eintritt, kann die komplexe Betrachtung vereinfacht werden. Die Vereinfachung geht hierbei von einer Reaktion aus, die aus zwei Schritten besteht, wobei ein Zwischenprodukt – der Enzym-Substrat-Komplex (EnzA bzw. EnzB) – im Gleichgewicht mit den Ausgangssubstanzen steht. Die resultierende Bildung diastereomerer Reaktionszwischenstufen (EnzA bzw. EnzB), die durch Wechselwirkungen mit dem aktivem Zentrum des Enzym entstehen, führt im letzten – irreversiblen – Schritt zu einer mit unterschiedlichen Geschwindigkeit verlaufenden Dissoziation (Gleichung II-1).



Gleichung II-1: Vereinfachte Betrachtung der Enzymkinetik.

Unter Berücksichtigung der Kinetik von Reaktionen mit vorgelagertem Gleichgewicht und der Einführung der Michaelis-Menten-Konstante, können folgende Gleichungen hergeleitet werden.

$$\frac{\ln[(1-c)(1-ee(S))]}{\ln[(1-c)(1+ee(S))]} = \mathbf{E} = e^{\frac{-\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} \qquad \frac{\ln[1-c(1+ee(P))]}{\ln[1-c(1-ee(P))]} = \mathbf{E} = e^{\frac{-\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

Gleichungen II-2: Einführung des Selektivitätskoeffizienten E.

E ist der Selektivitätskoeffizient einer enzymatischen Reaktion, der eine mathematische Beschreibung der unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten darstellt und somit gleichzeitig ein Ausdruck für die kinetischen und thermodynamischen Faktoren der untersuchten Reaktion ist. Der Koeffizient ist eine von der Substratkonzentration und vom Umsatz unabhängige Konstante. Die Gleichungen II-2 stellen den Zusammenhang zwischen den Variablen Umsatz (c) und dem Enantiomerenüberschuß des Produktes [ee(P)] bzw. Enantiomerenüberschuß des Substrates [ee(S)] dar.

II.3.6.5 Enzymatische Hydrolyse und enzymatische Veresterung/Umesterung

Esterhydrolasen katalysieren die Spaltung eines Esters in eine Carbonsäure und in einen Alkohol. Bei der Durchführung einer enzymatischen Hydrolyse ist gleichzeitig darauf zu achten, daß eine nicht enzymatische Verseifung ausgeschlossen wird, da sich ansonsten die Enantiomerenüberschüsse drastisch verringern. Die Hydrolyse erfolgt in der Regel unter pH-stat.-Bedingungen, bei der durch einen Autotitrator der pH-Wert konstant gehalten wird. Der Vorteil dieses Verfahrens ist die Verfolgung der Reaktion durch die zugegebene Menge an Base.

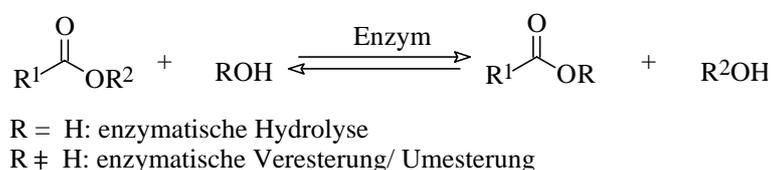


Abbildung II-43: Enzymatische Hydrolyse und Veresterung/Umesterung.

Die Umkehrreaktion der Hydrolyse ist die enzymatische Veresterung. Aufgrund der Tatsache, daß alle enzym-katalysierten Reaktionen Gleichgewichtsreaktionen sind, wird in nahezu wasserfreien organischen Lösungsmittel gearbeitet, um die Hydrolyse des entstehenden Esters zu unterdrücken. Wird eine freie Carbonsäure enzymatisch verestert, muß das entstehende

Wasser entfernt werden, um das Reaktionsgleichgewicht zu verschieben. Wird die häufig anstelle der Veresterung verwendete Umesterung durchgeführt, muß der freiwerdende Alkohol aus dem Gleichgewicht entfernt werden, um eine nahezu irreversible Reaktion zu erhalten. In der Praxis wird zur Unterdrückung dieser Nebenreaktion im einfachsten Fall der Acyldonor als Lösungsmittel verwendet²⁸² oder es werden aktivierte Acyldonatoren wie Trichlorethylester,²⁸³ Trifluorethylester,²⁸⁴ Cyanomethylester,²⁸⁵ Oximester,²⁸⁶ Carbonsäureanhydride²⁸⁷ und Enolester²⁸⁸ verwendet.

Enolester nehmen in der Praxis eine bedeutende Stellung ein und wurden intensiv untersucht.^{289,290,291} Bei dieser Methode wird im ersten Schritt die Acylgruppierung durch das Enzym auf einen Alkohol übertragen, wobei ein Enol entsteht, das irreversibel im zweiten Schritt zu einer Carbonylverbindung tautomerisiert.

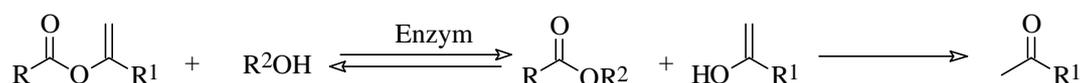
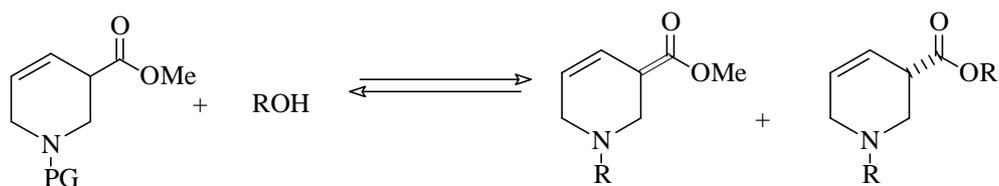


Abbildung II-44: Irreversibler Acyltransfer durch Verwendung von Enolester.

Die Enantioselektivität der Reaktion kann durch die Art und die Länge der Kohlenstoffkette am Acyldonators positiv beeinflusst werden. Eine Verlängerung der Kohlenstoffkette führt in vielen Fällen zu einer Erhöhung der Enantioselektivität, was der Tatsache Rechnung trägt, daß Lipasen Fette und Öle als natürliche Substrate besitzen.

II.3.6.6 Versuche zur enzymatischen Differenzierung des Methylesters 112 und 120

Zur enzymatischen Racematspaltung wird der Methylester **112** bzw. der *N*-phenylcarbamatschutzte Ester **120**, der unter Verwendung des schon beschriebenen Verfahrens synthetisiert wurde, in einem Phosphatpuffer unter pH-stat.-Bedingungen (pH = 7) hydrolysiert.



112, PG = Bn;
120, PG = C(O)OPh
 R = H, Bu

Abbildung II-45: Enzymatische Hydrolyse der Ester **112** und **120**.

Die Screening-Versuche mit den in Tabelle II-10 bzw.

Tabelle II-11 verwendeten Enzymen²⁹² zeigen für die untersuchten Ester **112** und **120** kein zufriedenstellendes Ergebnis.

Tabelle II-10: Enzymatische Hydrolyse des Methylesters **112**.

Nr.	Enzym	Umsatz [%]	Methylester [%ee]	E
1	<i>Acromobacter sp.</i> Meito AL	50	32	2.6
2	<i>Alcaligenes sp.</i> Meito PL	49	27	2.3
3	<i>Aspergillus oryzae</i> Lipozym IM	50	17	1.6
4	<i>Candida antarctica</i> Novozym SP 435	49	53	5.8
5	<i>Candida cylindracea</i> Amano AY	50	18	1.7
6	<i>Candida cylindracea</i> Sigma	50	12	1.4
7	<i>Pig Liver Esterase</i> PLE	49	39	3.4
8	<i>Pig Pancreatic Lipase</i> PPL	47	4	1.1
9	<i>Pseudomonas caepacia</i> SAM I	50	11	1.4
10	<i>Pseudomonas fluorescens</i> Fluka	49	14	1.5
11	<i>Pseudomonas sp.</i> Amano AK	48	28	2.4

Tabelle II-11: Enzymatische Hydrolyse des *N*-phenylcarbamatsgeschützten Methylesters **120**.

Nr.	Enzym	Umsatz [%]	Methylester [% <i>ee</i>]	E
1	<i>Acromobacter sp.</i> Meito AL	50	36	3.0
2	<i>Alcaligenes sp.</i> Meito PL	49	32	2.7
3	<i>Aspergillus oryzae</i> Lipozym IM	50	12	1.4
4	<i>Candida antartica</i> Novozym SP 435	49	59	7.5
5	<i>Candida cylindracea</i> Amano AY	50	16	1.6
6	<i>Candida cylindracea</i> Sigma	50	10	1.3
7	<i>Pig Liver Esterase</i> PLE	49	42	3.8
8	<i>Pig Pancreatic Lipase</i> PPL	47	6	1.2
9	<i>Pseudomonas caepacia</i> SAMI	50	18	1.7
10	<i>Pseudomonas fluorescens</i> Fluka	49	14	1.5
11	<i>Pseudomonas sp.</i> Amano AK	48	26	2.3

Die realisierten Alkoholysen der Ester **115** und **120**, die mit Butanol in Cyclohexan als Lösungsmittel durchgeführt wurden, führten sogar zu einer weiteren Verschlechterung der Versuchsergebnisse; die Enzymversuche wurden alle nach 10 Tagen ohne eine Umsetzung abgebrochen.

II.3.6.7 Versuche zur enzymatischen Differenzierung des primären Alkohols **119**

Die enzymatische Differenzierung von Alkoholen ist eine häufig angewandte Methode.^{293,294} Insbesondere sekundäre Alkohole zeichnen sich durch eine Vielzahl an erfolgreich durchgeführten Racematspaltungen aus. Durch diese intensiven Untersuchungen konnten „active-site“-Modelle entwickelt werden, die eine zuverlässige Vorhersage über die Substrateffizienz und Stereochemie des Produktes erlauben.

Primäre Alkohole sind dagegen weit weniger untersucht worden, da sie nicht über einen so ausgeprägten sterischen Unterschied am Stereozentrum verfügen, so daß die beobachteten E-Werte meisten deutlich unter 100 liegen.²⁹⁵ Obwohl die erfolgreiche enzymatische Racematspaltung von cyclischen, primären Alkoholen eher selten ist und in der Regel an Verbindungen durchgeführt wurden, die noch einen weiteren Rest im Ring tragen,^{296,297,298} waren Arbeiten von Schieweck²⁹⁹ und Merhof³⁰⁰ aus der hiesigen Arbeitsgruppe über die enzymatische Stereodifferenzierungen an fünfgliedrigen Heterocyclen um so ermutigender.

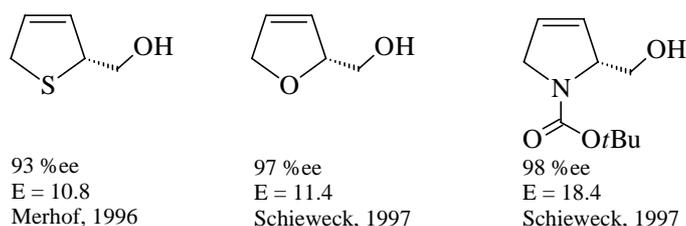


Abbildung II-46: Erfolgreiche enzymatische Racematspaltung von fünfgliedrigen Heterocyclen.

Die Ergebnisse des Enzymscreenings der irreversiblen Veresterung mit Vinylbutyrat in *c*-Hexan als Lösungsmittel sind in Tabelle II-12 zusammengefaßt.

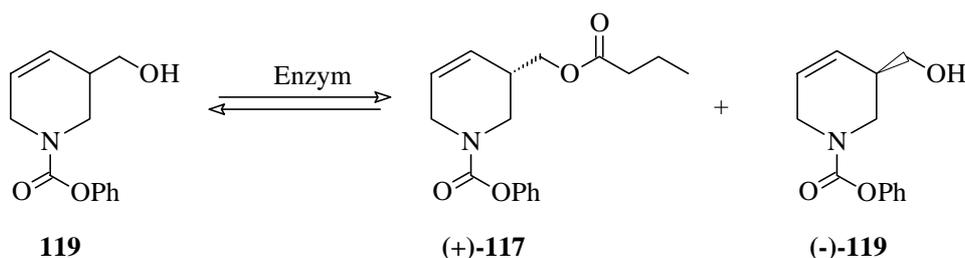


Abbildung II-47: Irreversible Veresterung des Alkohols **119**.

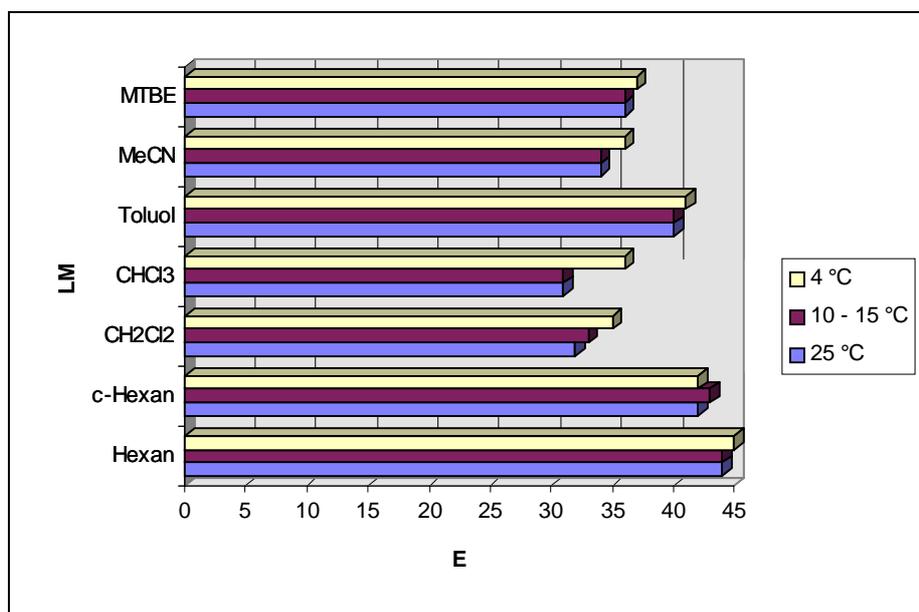
Tabelle II-12: Enzymatische Differenzierung des Alkohols **119** mit Vinylbutyrat.

Nr.	Enzym	Umsatz [%]	Butylester [%ee]	E
1	<i>Acromobacter sp.</i> Meito AL	57	26	2.3
2	<i>Alcaligenes sp.</i> Meito PL	65	13	1.6
3	<i>Aspergillus oryzae</i>	36	16	1.5

Nr.	Enzym	Umsatz [%]	Butylester [%ee]	E
	Lipozym IM			
4	<i>Candida antarctica</i> Novozym SP 435	9	1	1.1
5	<i>Candida cylindracea</i> Amano AY	47	11	1.4
6	<i>Candida cylindracea</i> Sigma	53	13	1.5
7	<i>Pig Liver Esterase</i> PLE	23	10	1.3
8	<i>Pig Pancreatic Lipase</i> PPL	18	1	1.0
9	<i>Pseudomonas caepacia</i> SAM I	51	86	40.1
10	<i>Pseudomonas fluorescens</i> Fluka	47	85	27.8
11	<i>Pseudomonas sp.</i> Amano AK	85	15	3.3

Auf Anhieb führte die Umsetzung mit *Pseudomonas caepacia* (SAM I) zu sehr hohen Enantioselektivitäten. Dieses vielversprechende Resultat wurde zum Anlaß genommen, durch weitere Optimierungsversuche eine Erhöhung des E-Wertes zu erreichen. Es sollte der Einfluß des Lösungsmittel und der Temperatur auf die enzymatische Veresterung ermittelt werden.

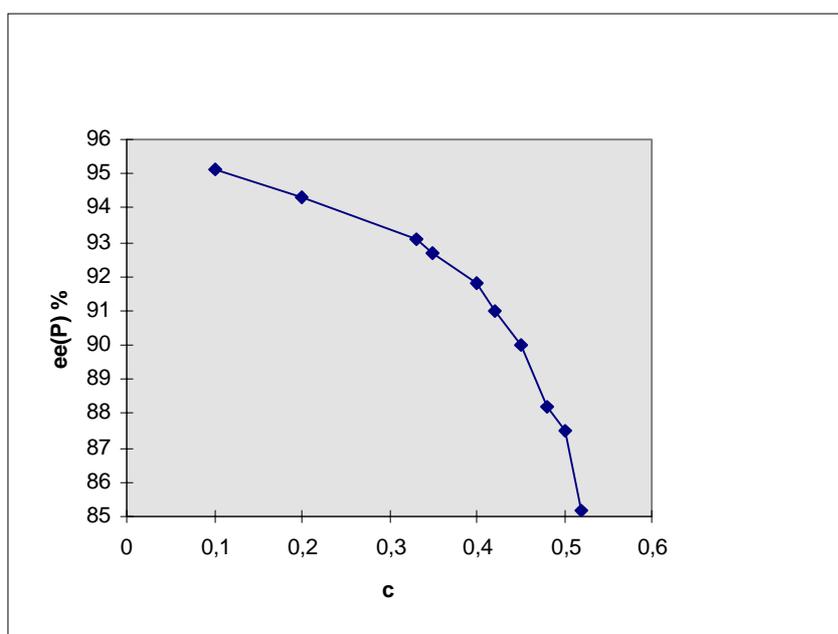
Diagramm II-1: Optimierungsversuche mit dem Enzym SAM I.



Aus den Optimierungsversuchen ergibt sich, daß sich die Polarität entscheidend auf die Enantioselektivität auswirkt. Durch die Verwendung von unpolarerer Lösungsmittel kann eine Erhöhung der Selektivität auf 45 (in *n*-Hexan bei 4 °C) erreicht werden. Dagegen kann bezüglich des Temperatureinflusses keine quantitative Aussage getroffen werden, da die geringen Unterschiede der E-Werte im Fehlerbereich der Messungen liegen. Dies bedeutet jedoch gleichzeitig, daß die Temperatur in dem untersuchten Temperaturintervall einen geringen Einfluß auf die Selektivität hat.

Aus Gründen der Praktikabilität wurden die weiteren Versuche nicht bei 4 °C ($E = 45$), sondern bei Raumtemperatur ($E = 44$) durchgeführt. Aufgrund der Optimierungsergebnisse zeichnet sich die Veresterung in Hexan bei Raumtemperatur als optimale Methode zur Enantiomerentrennung aus. Durch eine genaue Untersuchung sollte nun der ideale Umsatz bestimmt werden, bei dem die Enzymreaktion abgebrochen werden sollte. Zu diesem Zweck wurden im Abstand von 15 Minuten Proben entnommen, der Umsatz sowie der *ee*-Wert bestimmt und gegeneinander in einem Diagramm aufgetragen.

Diagramm II-2: Realer Verlauf von *ee*(Produkt) gegen *c* von SAM I.



Für die präparative Synthese ist sinnvoll, die enzymatische Veresterung nach ca. 50 Minuten abzurechnen. Nach dieser Zeit wird durchschnittlich ein Umsatz von 33 % mit einem *ee*-Wert von 93 % beobachtet.

Die enzymatische Verseifung wurde mit dem Ziel durchgeführt, den zentralen Baustein **R** in der anderen enantiomeren Form zu synthetisieren.

Zu diesem Zweck wurden enzymatische Hydrolysen in Phosphatpuffer am Autotitrator unter konstantem pH-Wert (pH = 7.0) durchgeführt. Alle Enzymversuche (Tabelle II-13) werden nach einem Umsatz von 50 % abgebrochen, aufgearbeitet und die Selektivität bestimmt.

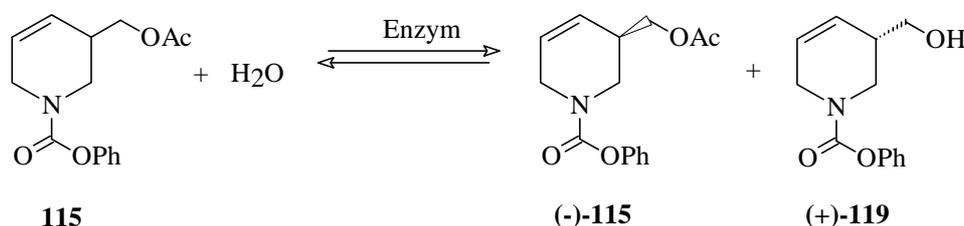


Tabelle II-13: Enzymatische Hydrolyse des Acetats **115**.

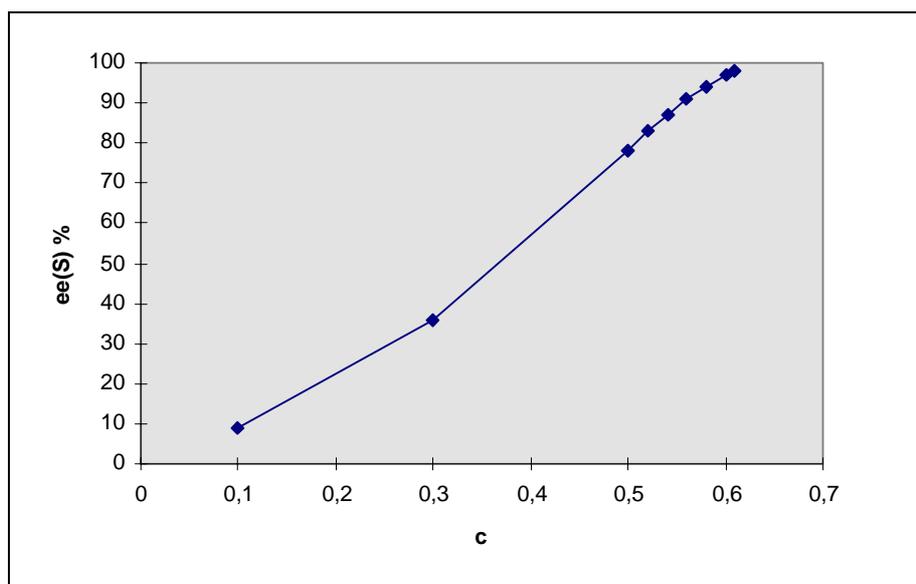
Nr.	Enzym	Umsatz [%]	Acetat [% <i>ee</i>]	E
1	<i>Acromobacter sp.</i> Meito AL	50	8	1.3
2	<i>Alcaligenes sp.</i> Meito PL	50	< 1	0
3	<i>Aspergillus oryzae</i> Lipozym IM	50	13	1.5
4	<i>Candida antartica</i> Novozym SP 435	50	19	1.7
5	<i>Candida cylindracea</i> Amano AY	50	< 1	0
6	<i>Candida cylindracea</i> Sigma	50	26	2.2
7	<i>Pig Liver Esterase</i> PLE	50	31	2.5
8	<i>Pig Pancreatic Lipase</i> PPL	50	25	2.1
9	<i>Pseudomonas caepacia</i> SAM I	50	78	18.9
10	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	50	75	15.6

Nr.	Enzym	Umsatz [%]	Acetat [%ee]	E
	Fluka			
11	<i>Pseudomonas sp.</i> Amano AK	50	23	2.0

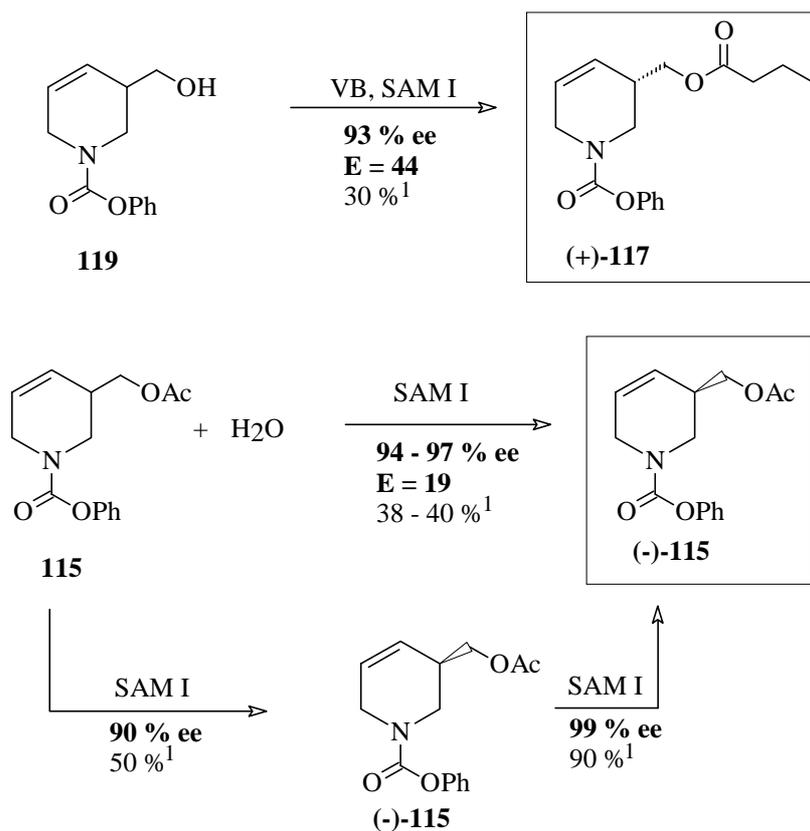
Auch bei der enzymatischen Hydrolyse erweist sich *Pseudomonas caepacia* (SAM I; Nr. 9) als das Enzym mit der höchsten Enantioselektivität.

Analog der enzymatischen Veresterung wurde ein Umsatz-Enantioselektivitäts-Diagramm erstellt, um eine Aussage über den idealen Zeitpunkt des Abbruches der Reaktion zu treffen. Unter Berücksichtigung dieses Ergebnisses wurde in der Regel zur präparativen Synthese der Enzymansatz nach 58 - 60 % Umsatz mit 94 bis 97 % ee abgebrochen. Bei der Vergrößerung des Enzymansatzes auf 5.00 g wurde eine leicht verringerte Enantioselektivität (90 - 93 % ee) beobachtet. Um dieses Problem zu lösen, kann der Umsatz auf Kosten der Ausbeute erhöht werden oder eine doppelte enzymatische Racematspaltung durchgeführt werden. Letzteres erwies sich als die optimale Lösung, da unter Anwendung dieser Methode die enzymatische Hydrolyse nicht nur in einem Maßstab bis zu 7.00 g (weitere Erhöhung von ca. 30 %) durchgeführt werden kann, sondern auch zu Enantiomerenüberschuß von 99 % ee führt.

Diagramm II-3: Realer Verlauf der enzymatischen Hydrolyse.



Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß trotz zahlreicher Probleme die Synthese der zentralen Vorstufe **R** mittels enzymatischer Racematspaltung in beiden enantiomeren Formen realisiert werden konnte. Beide absoluten Konfigurationen sind in guten Ausbeuten und nahezu enantiomerenreiner Form zugänglich und erfüllen somit in hervorragender Weise die Anforderungen der weiteren Syntheseplanung. Abbildung II-48 faßt die Ergebnisse der entwickelten biokatalysierten Verfahren abschließend zusammen.³⁰¹



1: Ausbeute nach Flashchromatographie.

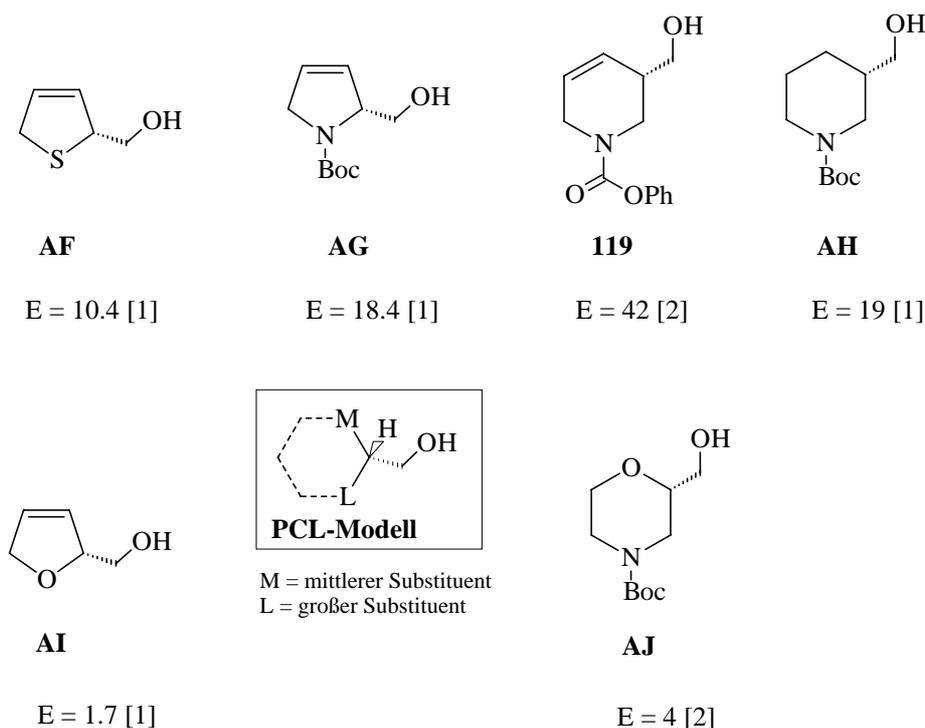
Abbildung II-48: Zusammenfassung der Ergebnisse der enzymatischen Racematspaltung.

II.3.6.8 Diskussion

Während die enzymatische Racematspaltung an sekundären Alkoholen in zahlreichen Beispielen dokumentiert ist, wird die Trennung an primären Hydroxyl-Funktionen weit weniger eingesetzt. Werden dennoch Verbindungen mit primären Alkoholen getrennt, handelt es sich sehr oft um Moleküle mit enantiotopen Gruppen. Die biokatalytische Trennung von

cyclischen, primären Alkoholen wurde in der Vergangenheit nur an vereinzelt Substraten beobachtet, die in der Regel einen weiteren Substituenten am Ring tragen.

Der Alkohol **119** sowie die in Abbildung II-49 aufgelisteten Beispiele, die erst in jüngster Zeit durch enzymatische Spaltung getrennt wurden, weisen eine einfache Struktur auf. Alle E-Werte beziehen sich auf eine enzymatische Veresterung mit Lipase von *Pseudomonas cepaciae* (PCL).



[1] Umsetzung mit Vinylacetat. [2] Umsetzung mit Vinylbutyrat.

Abbildung II-49: Enantioselektivität und -präferenz von PCL an primären Alkoholen.

Für den präparativ arbeitenden Chemiker ist es wichtig, Aussagen über die Enantioselektivität und -präferenz einer Biokatalyse machen zu können. Während für die enzymatische Trennung von sekundären Alkoholen ein Modell bekannt ist, welches diese Parameter berücksichtigt, sind eindeutige Vorhersagungen für primäre Alkohole kaum möglich.

Werden jedoch die Substrate auf einfache, cyclische Alkohole eingeschränkt, scheint eine Aussage über die Güte einer enzymatischen Umsetzung möglich zu sein.

Die Enantiopräferenz kann durch das in Abbildung II-49 abgebildete PCL-Modell, welches auf einer Hypothese von Kazlauskas et al. basiert,³⁰² vorhergesagt werden. Im Gegensatz zu einem Vorschlag von Kazlauskas et al. brauchen bei diesem PCL-Modell keine weiteren Einschränkungen bezüglich der Substituenten am Stereozentrum vorgenommen werden. Anhand

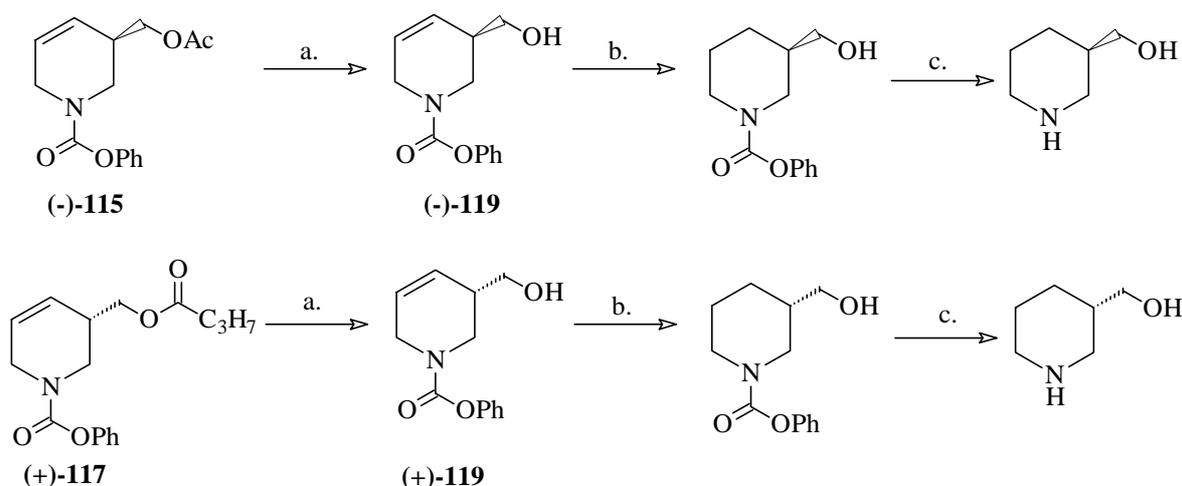
der E-Werte kann gefolgert werden, daß eine Vergrößerung des sterischen Unterschiedes der Substituenten L und M zu einer Erhöhung der Enantioselektivität führt (Vergleich: **AF/AG**). Eine Erniedrigung der Enantioselektivitäten wird dagegen durch ein Sauerstoffatom am Stereozentrum beobachtet. Dieser schon seit langem in der Literatur bekannte negative Effekt äußert sich in drastischer Form bei den untersuchten cyclischen Alkoholen (**AF/AI** und **119/AJ**).

Anhand des PCL-Modells und den obigen Beobachtungen sollte in Zukunft für einfache, cyclische Alkohole eine Aussage über die Enantioselektivität und -präferenz möglich zu sein.

II.3.7 BESTIMMUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION

Nach erfolgreicher Racematspaltung mußte nun eine Möglichkeit gefunden werden, die absolute Konfiguration des Butyrats **117** und des Acetats **115** zu bestimmen.

Ein Verfahren zur Ermittlung der absoluten Konfiguration einer dargestellten Verbindung ist der Vergleich von experimentell ermittelten, analytischen Daten (Drehwert oder Retentionszeiten) mit den in der Literatur korrespondierenden, publizierten Ergebnisse. In der Literatur sind jedoch keine Vergleichsverbindungen für (-)-**115**, (+)-**117** und (-)-**119** bzw. (+)-**119** bekannt, so daß diese durch eindeutige chemische Transformationen in das literaturbekannte 3-Hydroxymethyl-piperidin überführt wurden.^{303,304}



a. 0.2 N NaOH/EtOH; RT; 36 h; 63 %. b. H₂/Pd/C; MeOH; RT; 24 h; 71 %.
c. H₂NNH₂; Δ, 24 h, 53 %.

Abbildung II-50: Bestimmung der absoluten Konfiguration.

Während die basische Hydrolyse und die Reduktion der C=C-Doppelbindung mühelos realisiert werden konnte, stellte die Entschützung der Carbamat-Funktion ein größeres Problem dar (siehe Kapitel.II.3.9.2). Nach Entschützung durch Hydrazinolyse, konnte durch den Vergleich der Drehwerte folgende Zuordnung getroffen werden.

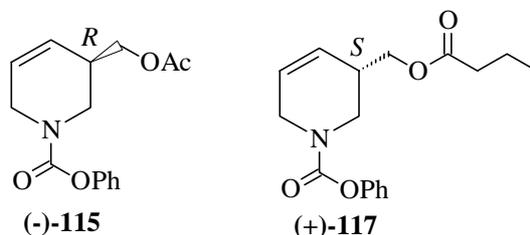


Abbildung II-51: Zuordnung der absoluten Konfiguration.

Nach diesem ersten wichtigen Teilerfolg der Synthese – die Darstellung eines chiralen Bausteines in beiden absoluten Konfigurationen – sollte diese neue, wichtige Vorstufe im Hinblick auf ihre Flexibilität und auf die Darstellung von 1-Azazuckern untersucht werden.

II.3.8 FUNKTIONALISIERUNG DES BAUSTEINS (-)-30

In diesem Teilkapitel sollen Möglichkeiten der Funktionalisierung der C=C-Doppelbindung erarbeitet werden, die einen neuen, direkten *de-novo*-Zugang zu 1-Azazuckern als Glycosidase-Inhibitoren eröffnen würden. Die Bemühungen, die in beiden absoluten Konfigurationen darstellbare Vorstufe **119** zu modifizieren, werden in Abbildung II-52 zusammengefaßt: es wurden Cyclisierungs-, [2+2]-Cycloadditions-, Epoxidations-, und *cis*-Dihydroxylierungs-Reaktionen durchgeführt, die im folgendem näher vorgestellt und untersucht werden sollen.

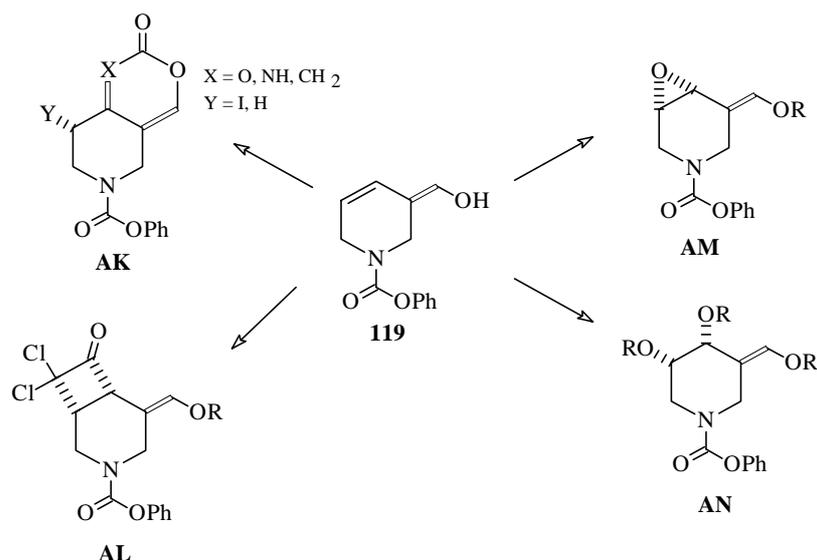


Abbildung II-52: Funktionalisierung des Bausteins **119**.

II.3.8.1 Cyclisierungs-Reaktionen

Die Halocyclisierung bietet eine Möglichkeit, die Doppelbindung unter Einbeziehung der Seitenkette zu funktionalisieren. Während im Kapitel.II.1.7.1 die Cyclisierung von Carbonsäuren bzw. Carbonsäure-Derivaten untersucht wurde, werden zur Modifizierung des Bausteins **119** Carbonate³⁰⁵ bzw. Carbamate^{306,307,308} verwendet. Zur Cyclisierung stehen unter Berücksichtigung der in Kapitel.II.1.7.1 schon beschriebenen theoretischen Sachverhalte die gleichen Methoden zur Verfügung.

Auch bei diesen untersuchten Systemen (**121 - 123**) wird nach den Baldwin-Regel durch den Angriff des Carbonylsauerstoffatoms auf die aktivierte Doppelbindung das *exo-tet*-Produkt erwartet, infolgedessen der interessante Bicyclus **124** entstehen sollte (Abbildung II-53).

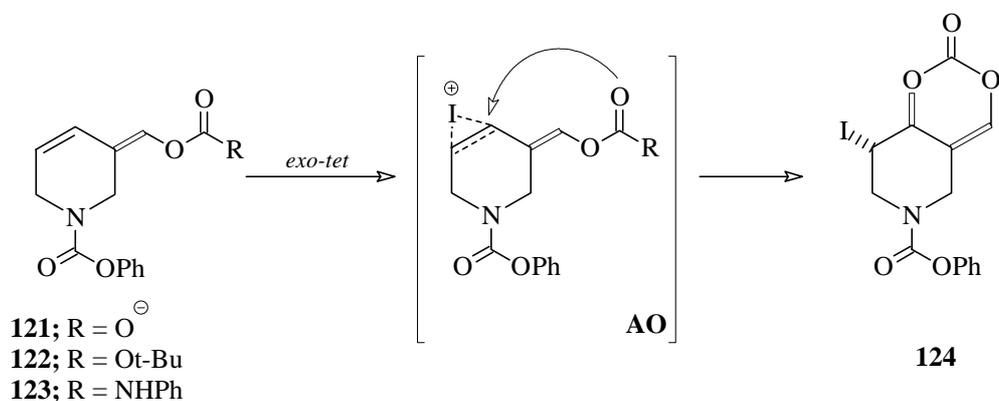


Abbildung II-53: Produkte der Iodlactonisierung des Bausteins **119**.

Das einfachste Verfahren den Alkohol **119** in den Bicyclus **124** zu überführen, stellt die in der Literatur für carbocyclische 5-Ringe bekannte iodinduzierte Cyclisierung eines intermediär gebildeten Carbonats dar.³⁰⁹ Die Übertragung der Reaktionsbedingung auf den Alkohol **119** führte jedoch nicht zu dem gewünschten Produkt. Es wurde fast quantitativ das eingesetzte Edukt isoliert.

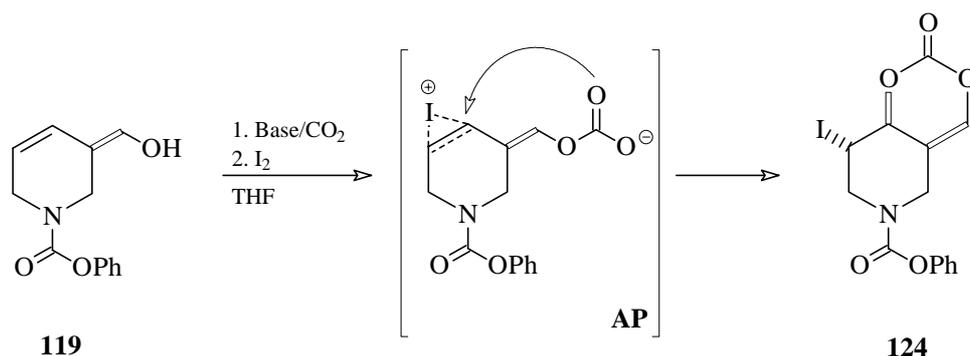


Abbildung II-54: Iodinduzierte Cyclisierung des Alkohols **119**.

Die in diesem Versuch angewandte Methode der intermediären Darstellung eines Carbonatanions hat zur Folge, daß nicht mit Sicherheit die Bildung der für die Cyclisierung notwendige Zwischenstufe **AP** bewiesen werden kann. Zur Generierung eines stabilen Eduktes wurde das *tert*-Butylcarbonat **122** synthetisiert. Durch Deprotonierung des Alkohols **119** mit *n*-BuLi und anschließender Zugabe von BOC-ON konnte das Carbonat **122** in einer Ausbeute von 93 % dargestellt werden.

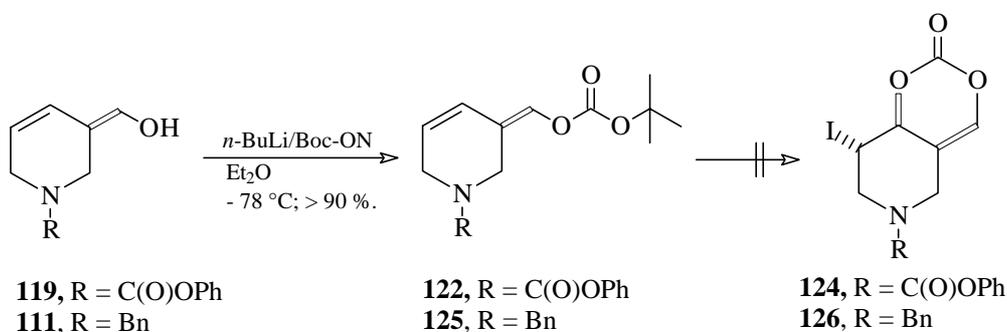


Abbildung II-55: Synthese und Iodlactonisierung der Carbonate **122** und **125**.

Eine Cyclisierung des Carbonats **122** konnte unter keinen der untersuchten Reaktionsbedingungen beobachtet werden, obgleich Temperatur, Lösungsmittel und I^+ -Quelle variiert wurde (Tabelle II-14, Nr. 2 - Nr. 21). Um einen negativen Einfluß der Schutzgruppe, die über eine cyclisierungsfähige Carbamat-Struktur verfügt, auszuschließen, wurde das Carbonat **125** synthetisiert und untersucht. Es konnte jedoch auch mit diesem Derivat keine Ringbildung beobachtet werden, so daß der Einfluß der Schutzgruppe als alleiniger und entscheidender, nachteiliger Effekt ausgeschlossen werden kann.

Diese Ergebnisse führen zu den Schlußfolgerungen, daß die Cyclisierung aus elektronischen Gründen nicht erfolgt, da das Carbonat zu unreaktiv ist, oder daß die Methode aus substratspezifischen Gründen nicht realisierbar ist.

Die Carbamate **123** und **127** wurden im Hinblick auf die Vergrößerung des Elektronendrucks synthetisiert, so daß die Bedenken, die sich auf elektronische Effekte gründen, besser beurteilt werden können. Die Umsetzung des korrespondierenden Alkohols mit Phenylisocyanat unter Kupfer(I)-Katalyse zu den Carbamaten **123** und **127** erfolgt problemlos. Dagegen konnten die entstehenden Produkte trotz Variation der Temperatur und I^+ -Quelle nicht cyclisiert werden (Tabelle II-14, Nr.22 - Nr. 41).

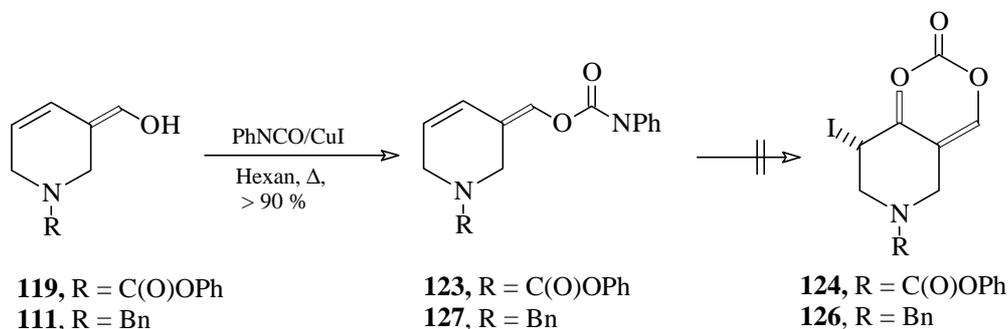


Abbildung II-56: Synthese und Iodlactonisierung der Carbamate **123** und **127**.

Da die Methode der iodinduzierten Ringbildung nicht zu dem gewünschten Erfolg führte, wurde der Silylether **128** synthetisiert, um eine Bu_3SnH -induzierte Radikal-Cyclisierung zu untersuchen. Obgleich dieses Verfahren für carbocyclische Allylalkohole beschrieben ist, konnte es nicht auf den Homoallylalkohol **128** angewendet werden.

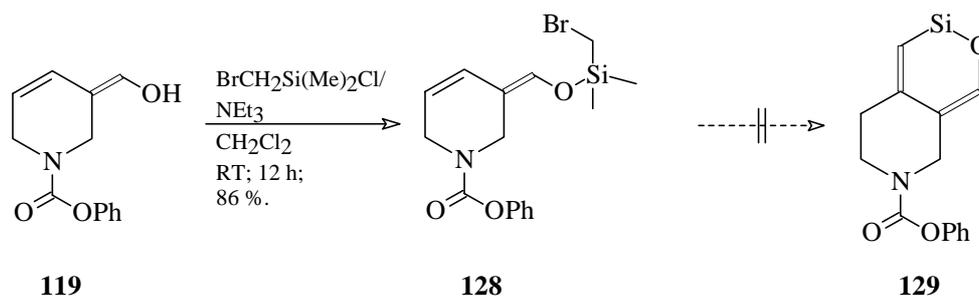


Abbildung II-57: Synthese des Silylethers **128** und Cyclisierungsversuche.

Die Ergebnisse der Cyclisierungsversuche mit den Edukten **119**, **122**, **125**, **123**, **127** und **128** sind in Tabelle II-14 zusammengefaßt.

Tabelle II-14: Cyclisierungsversuche.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	119	CO_2/I_2 ; THF; RT 24 h	Edukt 119
2	122	I_2 ; $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$; 0°C ; 24 h	Edukt 119
3	122	KI/I_2 ; $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$; 0°C ; 24 h	Edukt 122
4	122	I_2 ; CH_3CN ; RT; 48 h.	Teilerzsetzung
5	122	I_2 ; CH_3CN ; $55^\circ\text{C}/24\text{ h}$; 80°C 24 h.	Teilerzsetzung
6	122	NIS, CHCl_3 , RT 48 h	Teilerzsetzung
7	122	NIS, CHCl_3 , $50^\circ\text{C}/24\text{ h}$; $80^\circ\text{C}/24\text{ h}$	Teilerzsetzung
8	122	NIS, CH_3CN , $50^\circ\text{C}/24\text{ h}$; $80^\circ\text{C}/24\text{ h}$	Teilerzsetzung
9	122	NBS, CHCl_3 , $50^\circ\text{C}/24\text{ h}$; $80^\circ\text{C}/24\text{ h}$	Teilerzsetzung
10	122	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$; CHCl_3 ; RT, 48 h	Teilerzsetzung
11	122	PhSeCl , CH_2Cl_2 ; RT, 48 h	Teilerzsetzung
12	125	I_2 ; $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$; 0°C ; 24 h	Edukt 125
13	125	KI/I_2 ; $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$; 0°C ; 24 h	Edukt 125
14	125	I_2 ; CH_3CN ; RT; 48 h.	Edukt 125
15	125	I_2 ; CH_3CN ; $55^\circ\text{C}/24\text{ h}$; 80°C 24 h.	Teilerzsetzung
16	125	NIS, CHCl_3 , RT 48 h	Teilerzsetzung
17	125	NIS, CHCl_3 , $50^\circ\text{C}/24\text{ h}$; $80^\circ\text{C}/24\text{ h}$	Teilerzsetzung
18	125	NIS, CH_3CN , $50^\circ\text{C}/24\text{ h}$; $80^\circ\text{C}/24\text{ h}$	Teilerzsetzung
19	125	NBS, CHCl_3 , $50^\circ\text{C}/24\text{ h}$; $80^\circ\text{C}/24\text{ h}$	Teilerzsetzung
20	125	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$; CHCl_3 ; RT, 48 h	Teilerzsetzung
21	125	PhSeCl , CH_2Cl_2 ; RT, 48 h	Teilerzsetzung
22	123	I_2 ; $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$; 0°C ; 24 h	
23	123	KI/I_2 ; $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$; 0°C ; 24 h	
24	123	I_2 ; CH_3CN ; RT; 48 h.	Teilerzsetzung

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
25	123	I ₂ ; CH ₃ CN; 55 °C/24 h; 80 °C 24 h.	Teilerzsetzung
26	123	NIS, CHCl ₃ , RT 48 h	Teilerzsetzung
27	123	NIS, CHCl ₃ , 50 °C/ 24 h; 80 °C/ 24 h	Teilerzsetzung
28	123	NIS, CH ₃ CN, 50 °C/ 24 h; 80 °C/ 24 h	Teilerzsetzung
29	123	NBS, CHCl ₃ , 50 °C/ 24 h; 80 °C/ 24 h	Teilerzsetzung
30	123	Pb(OAc) ₄ ; CHCl ₃ ; RT, 48 h	Teilerzsetzung
31	123	PhSeCl, CH ₂ Cl ₂ ; RT, 48 h	Teilerzsetzung
32	127	I ₂ ; NaHCO ₃ /H ₂ O; 0°C; 24 h	Teilerzsetzung
33	127	KI/I ₂ ; NaHCO ₃ /H ₂ O; 0°C; 24 h	Teilerzsetzung
34	127	I ₂ ; CH ₃ CN; RT; 48 h.	Teilerzsetzung
35	127	I ₂ ; CH ₃ CN; 55 °C/24 h; 80 °C 24 h.	Teilerzsetzung
36	127	NIS, CHCl ₃ , RT 48 h	Teilerzsetzung
37	127	NIS, CHCl ₃ , 50 °C/ 24 h; 80 °C/ 24 h	Teilerzsetzung
38	127	NIS, CH ₃ CN, 50 °C/ 24 h; 80 °C/ 24 h	Teilerzsetzung
39	127	NBS, CHCl ₃ , 50 °C/ 24 h; 80 °C/ 24 h	Teilerzsetzung
40	127	Pb(OAc) ₄ ; CHCl ₃ ; RT, 48 h	Teilerzsetzung
41	127	PhSeCl, CH ₂ Cl ₂ ; RT, 48 h	Teilerzsetzung
42	128	Bu ₃ SnH/AIBN; C ₆ H ₆ ; 80 °C 24 h	Teilerzsetzung

Für eine Rationalisierung des Mißerfolges der iodinduzierten Cyclisierung an dem Grundsystem **119** kann bislang nur eine auf zahlreichen Literaturbeispielen basierende Vermutung gegeben werden. Aus den Ergebnissen der eigenen Arbeiten und den literaturbekannten Resultaten ist es unwahrscheinlich, daß die geplante Cyclisierung durch elektronische Gründe oder durch fehlende Aktivierung der C=C-Doppelbindung eingeschränkt wird. Es ist eher denkbar, daß eine substratspezifische Ursache vorliegt. Um diese Vermutung näher zu untersuchen, wurde die Cyclisierung unter Berücksichtigung der Struktur des Substrates nach einer Einteilung von Tiner und Harding bestimmt¹⁵⁹ und mit den in der Literatur vorhandenen Beispielen verglichen. Eine Cyclisierung, die über eine im Ring „fixierte“ C=C-Doppelbindung unter Einbeziehung der Seitenkette verläuft (Einteilung nach Tiner und Harding),¹⁵⁹ wird nur an cabocyclischen Systemen sehr häufig beobachtet. Halocyclisierungen von Stickstoff-Heterocyclen unter Einbeziehung einer Seitenkette konnten nicht recherchiert werden, dagegen sind einige Beispiele bekannt, in denen das Stickstoffatom des Heteroringes als Nucleophil die aktivierte Doppelbindung angreift.

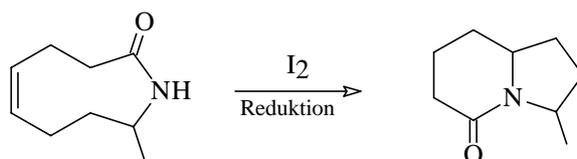


Abbildung II-58: Beispiel für eine Iodlactonisierung unter Verwendung des Ring-Heteroatoms.

Unter Berücksichtigung aller Beobachtungen ist auf einen nachteiligen Effekt des Ring-Heteroatoms zu schließen, der einer Cyclisierung entgegenwirkt. Vor diesem Hintergrund sind einerseits die auf carbocyclische Systeme limitierten erfolgreichen Beispiele und andererseits die nicht realisierbaren Cyclisierungen von Heterocyclen unter Einbeziehung der Seitenkette besser verständlich.^{260,310}

II.3.8.2 [2+2]-Cycloaddition

Die Cycloaddition von Ketenen an Alkene zu Cyclobutanonen ist präparativ von großer Bedeutung.³¹¹ Unter der Annahme – für die es zahlreiche Gründe gibt –,^{312,313} daß die Cycloadditionen über eine $[\pi 2s + \pi 2a]$ -Verknüpfung verläuft, kann die Stereochemie mit den Woodward-Hoffmann-Regel³¹⁴ vorhergesagt werden. Cycloadditionen sind besonders leicht zu realisieren, wenn das Keten elektronenziehende Gruppen wie Chlor trägt und das Alken elektronenreich ist. Die Addition gleicht in ihrer Reaktivität der normalen Diels-Alder-Reaktion und es ist möglich, sie auch in ähnlicher Weise zu verstehen: Die elektronenziehenden Substituenten verringern die Energie des tiefsten unbesetzten Orbitals des Ketens, und die elektronenreichen Substituenten erhöhen die Energie des höchsten besetzten Orbitals des Olefins. Diese Wechselwirkung zwischen LUMO(Keten) und HOMO(Olefin) ist für die besondere Reaktivität der [2+2]-Cycloaddition verantwortlich.

Das Synthesepotential dieser Cycloaddition, das für die Synthese von potentiellen Glycosidase-Inhibitoren ausgenutzt werden könnte, soll anhand der Abbildung II-59 veranschaulicht werden. Durch einfache Transformationen ist es möglich, das Cyclobutanon-Derivat **AQ** in die interessanten Strukturelemente **AR**³¹⁵, **AS**,³¹⁶ **AT**³¹⁷ und **AY**³¹⁸ zu überführen.

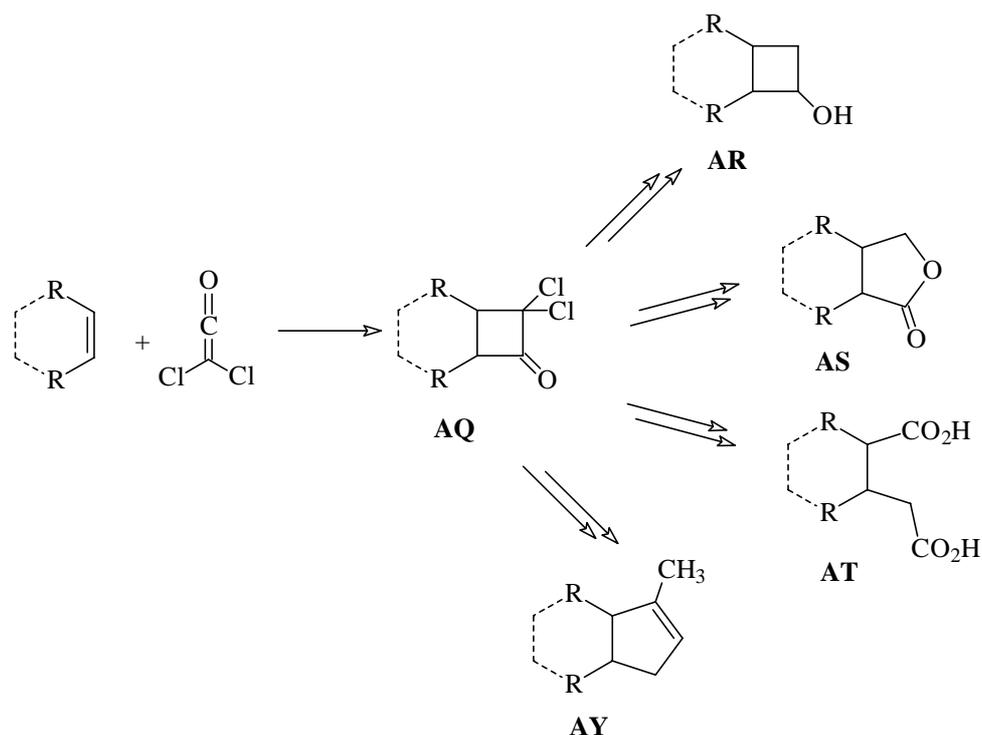


Abbildung II-59: Synthesepotential der [2+2]-Cycloaddition.

Die Umsetzung von Ketenen mit elektronenziehenden Gruppen mit elektronenreichen Olefinen wird sehr häufig verwendet, dennoch sind auch zahlreiche Beispiele von Additionen mit unreaktiven Alkenen bekannt.

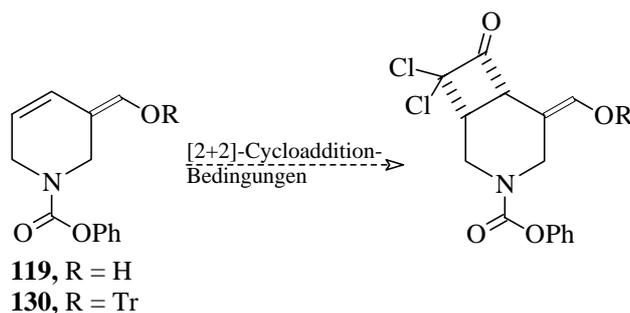


Abbildung II-60: Beabsichtigte Cycloaddition.

Obwohl verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht wurden, konnte kein Cycloadditionsprodukt beobachtet werden. Insbesondere die Reaktionsbedingungen für unreaktive Olefine wurden intensiv untersucht, ohne jedoch das gewünschte Produkt isolieren zu können.

Tabelle II-15: Cycloadditionsversuche.

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
119	Cl ₂ HCC(O)Cl/NEt ₃ ; Hexan; Δ; 24 h	Edukt 119
119	Cl ₃ HCC(O)Cl/Zn; Et ₂ O; Δ; 24 h	Edukt 119
119	Cl ₃ HCC(O)Cl/Zn/POCl ₃ ; Et ₂ O; Δ; 24 h	Edukt 119
119	Cl ₃ HCC(O)Cl/Zn(Cu)/POCl ₃ ; Et ₂ O; Δ; 24 h	Edukt 119
130	Cl ₂ HCC(O)Cl/NEt ₃ ; Hexan; Δ; 24 h	Edukt 130
130	Cl ₃ HCC(O)Cl/Zn; Et ₂ O; Δ; 24 h	Edukt 130
130	Cl ₃ HCC(O)Cl/Zn/POCl ₃ ; Et ₂ O; Δ; 24 h	Edukt 130
130	Cl ₃ HCC(O)Cl/Zn(Cu)/POCl ₃ ; Et ₂ O; Δ; 24 h	Edukt 130

II.3.8.3 Oxidation der Doppelbindung

Eine weitere Funktionalisierungsmethode ist, die C=C-Doppelbindung durch oxidative Verfahren zu modifizieren. Eine geeignete Ausgangsverbindung ist der geschützte Baustein **130**, da nur durch diese sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe eine diastereomerenreine *cis*-Dihydroxylierung möglich ist (siehe Diskussion in Kapitel.II.3.9.2). Während die osmiumkatalysierte *cis*-Dihydroxylierung erfolgreich durchgeführt werden kann, konnte die Epoxidation mit verschiedenen Methoden nicht realisiert werden. Auch die Versuche das Epoxid, ausgehend von dem Diol **131** mit Acetoxybuttersäurechlorid (Moffat-Reagenz) in Dioxan zu synthetisieren, führten unerwartet nicht zu dem gewünschten Epoxid. Dagegen konnte die Umwandlung in das cyclische Sulfat **132** – das ein Epoxid-Synthon darstellt – verwirklicht werden. Der stereo- und regioselektive Angriff mit Nucleophilen (siehe Kapitel.II.1.7.2), der durch Schieweck an fünfgliedrigen analogen Systemen schon erfolgreich durchgeführt wurde,^{310b} sollte ein großes Darstellungspotential von Isofagomin-Analoga eröffnen.

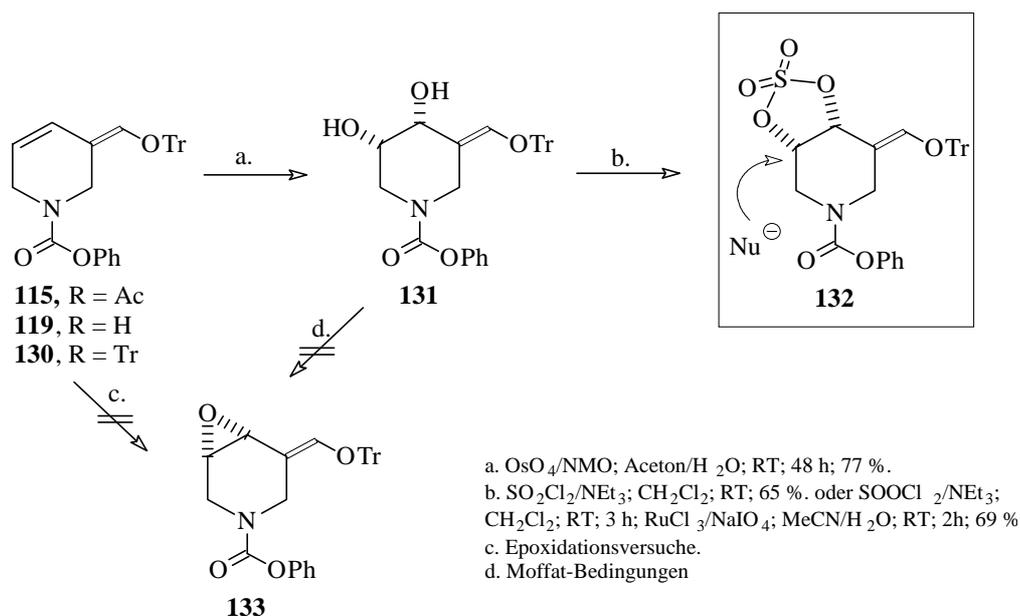


Abbildung II-61: Funktionalisierung durch oxidative Methoden.

II.3.9 VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON ISOFAGOMIN-ANALOGA

Während im vorangegangenen Kapitel das cyclische Sulfat **132** im Hinblick auf die hohe potenzielle Flexibilität zur Darstellung von Glycosidase-Inhibitoren entwickelt wurde, sollen in diesem Kapitel – aufbauend auf die bis zum jetzigen Zeitpunkt erarbeiteten Ergebnissen – die Versuche zur Darstellung von 1-Azazuckern vorgestellt werden, um das Potential der neu entwickelten *de-novo*-Strategie zu untermauern. Ansatzpunkt ist sowohl die Vorstufe **112** im Hinblick auf die Darstellung von Glycuronidase-Inhibitoren (Kapitel.II.3.9.1) als auch der zentrale Baustein **119**, der in beiden absoluten Konfiguration erhältlich ist, zur Synthese von Glycosidase-Inhibitoren (Kapitel.II.3.9.2).

II.3.9.1 Synthese von Isofagomin-Glycuronsäure-Analoga

Es sind auch Versuche unternommen worden, eine Strategie zur Darstellung von enantiomerenreinen Isofagomin-Glycuronidasen-Inhibitoren zu entwickeln. Zum Erreichen dieses Vorhabens ist es jedoch notwendig, den Baustein **Q** in (nahezu) enantiomerenreiner Form darzustellen. Einige schon erarbeitete Resultate sind in Abbildung II-62 zusammengefaßt. Es wurde eruiert, daß sowohl der Shapiro-Ansatz mit anschließender

enzymatischer Racemattrennung als auch die Hetero-DA-Methode nicht zum gewünschten Erfolg führt.

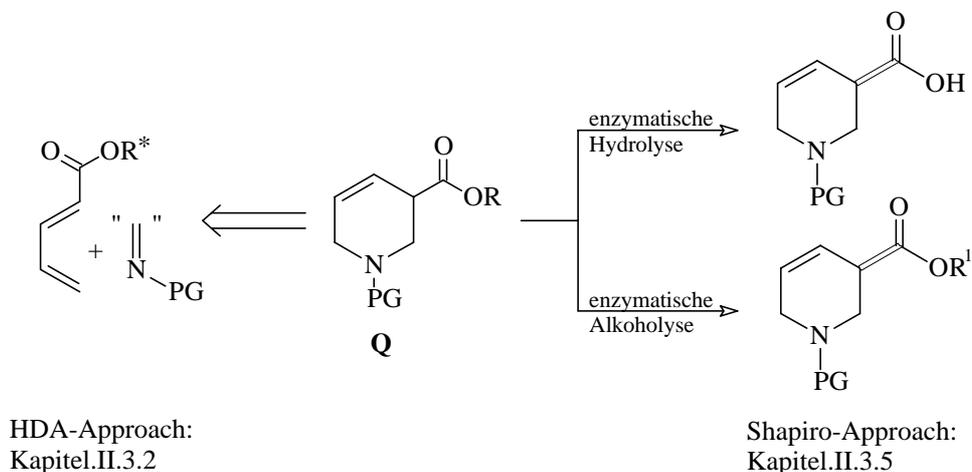


Abbildung II-62: Versuche zur enantiomerenreinen Darstellung des Bausteins **Q**.

Infolgedessen wurde die klassische Racematspaltung zur Trennung der Enantiomere in Betracht gezogen. Diese Methode setzt enantiomerenreine Reagenzien ein, die in einfacher Weise mit der racemischen Verbindung Diastereomere bilden, die in einem anschließenden Schritt getrennt werden können. Zur Überprüfung dieses Lösungsansatzes sollte der Methylester **112** in die freie Carbonsäure **134** überführt werden, um mit einem chiralen Alkohol zu einem Diastereomerenpaar umgesetzt werden zu können (Abbildung II-63).

Die Versuche der nicht enzymatischen Hydrolyse des Methylesters führten nicht zum gewünschten Produkt, da unter den basischen Bedingungen das zur Carboxyl-Funktion benachbarte allylische α -Proton deprotoniert wird, so daß der α,β -ungesättigten Ester **135** entsteht. Obwohl die Umsetzung des Methylesters **112** mit 1 Äquivalent Lithiumhydroxid in THF anfangs eine geeignete Methode der Hydrolyse darstellte, mußte zu einem späteren Zeitpunkt erkannt werden, daß die Ergebnisse nicht reproduzierbar waren.

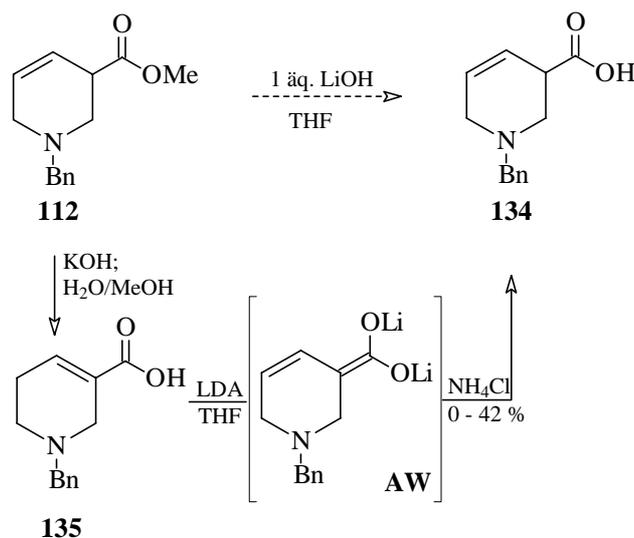


Abbildung II-63: Synthese der Carbonsäure **134**.

Aus diesem Grund erschien es opportun, eine indirekte Methode zur Problemlösung zu erarbeiten. Unter Berücksichtigung, daß β,γ -ungesättigten Carbonsäuren in Lithiumdienolaten überführt werden können, die häufig selektiv an der α -Position mit Elektrophilen reagieren,^{319,320,321} wurde die in Abbildung II-63 dargestellte Synthesesequenz entwickelt. Der Methylester **112** wurde mit Kaliumhydroxid in wäßriger THF-Lösung zur Carbonsäure **135** hydrolysiert. Nach Beendigung der Hydrolyse wurde das mittels Lithiumdiisopropylamid gebildete Dienolat **AW** mit Ammoniumchlorid gequenchet. Obwohl das gewünschte Produkt isoliert werden kann, sind die Ausbeuten nicht nur gering, sondern auch sehr variabel. Ein weiterer Nachteil ist, daß es zu vielen Nebenprodukten kommt, die eine Aufreinigung sehr erschweren.

Versuche, durch Umsetzung der freien Säure mit chiralen Alkoholen wie (*R*)-Pantholacton, (*R*)-Phenylethylamin, (-)-Menthol oder (*S*)-Milchsäuremethylester zu trennbaren Diastereomeren zu gelangen, waren nicht erfolgreich. Die als Öle anfallende Diastereomere konnten weder mit HPLC-Verfahren noch durch säulenchromatographische Methoden getrennt werden.

Da die unternommenen Bemühungen nicht zur Realisierung des enantiomerenreinen zentralen Baustein **112** führten, erschien es sinnvoller, ausgehend von dem – in beiden absoluten Konfigurationen – erhältlichen Baustein **119** eine Synthesesequenz zur Darstellung von 1-Azazuckern zu erarbeiten. Die Versuche sollen im nächsten Teilkapitel diskutiert werden.

II.3.9.2 Synthese von 3-*epi*-Isofagomin

Die Darstellung der nahezu enantiomerenreinen Vorstufen (-)-**115** und (+)-**117** stellt einen wichtigen Erfolg auf dem Weg zur Entwicklung von neuen Isofagomin-Analoga als potentielle Inhibitoren dar. Durch einfache Funktionalisierung der C=C-Doppelbindung sollte eine direkte *de-novo*-Synthese von selektiven Glycosidase-Inhibitoren möglich sein. Eine erfolgreiche Synthese würde gleichzeitig auf die hohe Flexibilität und auf das große Potential der zentralen Vorstufen hinweisen. Ausgehend vom chiralen Baustein (-)-**115**, der durch eine in großem Maßstab durchführbare enzymatische Hydrolyse in 99 % *ee* erhalten werden kann, sollte die Realisierbarkeit der Synthese-Strategie mit der Darstellung des – nicht literaturbekannten – 3-*epi*-Isofagomins **136** verifiziert werden.

Die Synthese der Zielverbindung **136** reduziert sich auf das Lösen zweier Teilprobleme. Es muß erstens ein Verfahren entwickelt werden, das eine diastereoselektive *cis*-Dihydroxylierung zum Diol **AY** gestattet, während in einem zweiten Schritt die Entschützung und die Isolierung des gewünschten Produktes erreicht werden muß (Abbildung II-64).

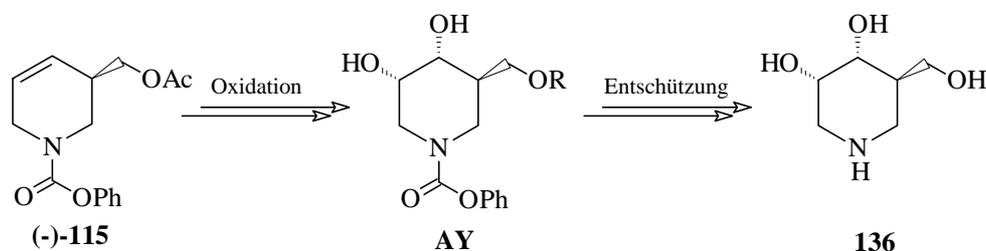
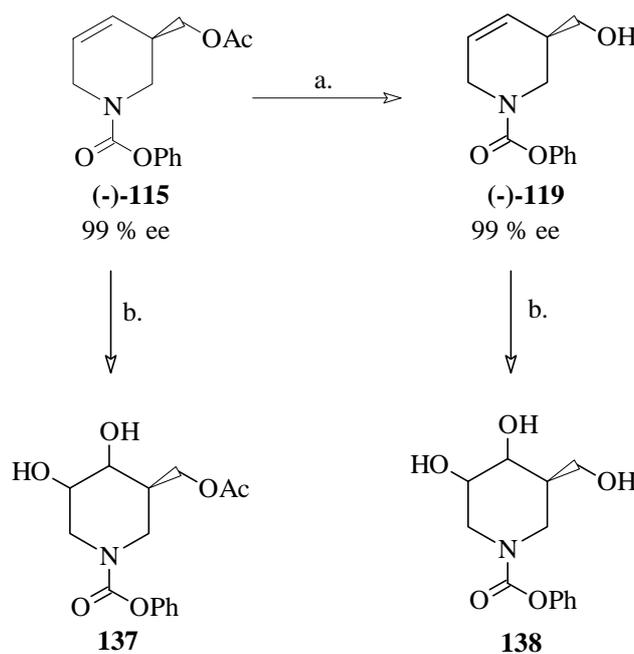


Abbildung II-64: Syntheseplanung von 3-*epi*-Isofagomin **136**.

Die *cis*-Dihydroxylierungsversuche mit dem aus der enzymatischen Hydrolyse erhaltenen Acetat (-)-**115** und dem freien Alkohol (-)-**119** führte mit allen verwendeten *cis*-Dihydroxylierungsreagenzien zu Diastereomergemischen (Tabelle II-16). Das beste Resultat wird für den Homoallylalkohol (-)-**119** unter Verwendung der osmiumkatalysierten Methode beobachtet.



a. AcCl/MeOH; 0°C; 3 h; 93 %. b. *cis*-Dihydroxylierungsversuche.

Abbildung II-65: Versuche der diastereoselektiven *cis*-Dihydroxylierung.

Die niedrigen Diastereoselektivitäten (Tabelle II-16) spiegeln die allgemeine Beobachtung wider, daß während die osmiumkatalysierte-,³²² die rutheniumkatalysierte-¹²² oder die asymmetrische AD-mix-Methode¹⁸⁰ zur *cis*-Dihydroxylierung von cyclischen Allylsystemen mit hohen Stereoselektivitäten verläuft, die Übertragung dieser Verfahren auf Homoallylsysteme im allgemeinen zu geringeren Stereoselektivitäten führt.

Tabelle II-16: *cis*-Dihydroxylierungsversuche.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	d.e. [%]	Ausbeute [%]
1	(-)-115	Ru(III)Cl ₃ /NaIO ₄ ; CH ₃ CN/EE/H ₂ O; 0°C;	33	68
2	(-)-115	OsO ₄ /NMO; Aceton/H ₂ O; RT;	50	74
3	(-)-115	KMnO ₄ ; CH ₂ Cl ₂ ; -78°C	—	0
4	(-)-115	α-AD-mix; (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	45
5	(-)-115	β-AD-mix; (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	48
6	(-)-115	α-AD-mix/MeSO ₂ NH ₂ ; (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	53
7	(-)-115	β-AD-mix MeSO ₂ NH ₂ ; (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	58
8	(-)-119	Ru(III)Cl ₃ /NaIO ₄ ; ACN/EE/H ₂ O; 0°C;	33	65
9	(-)-119	OsO ₄ /NMO; Aceton/H ₂ O; RT;	60	70
10	(-)-119	KMnO ₄ ; CH ₂ Cl ₂ ; -78°C	—	0
11	(-)-119	α-AD-mix; (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	38

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	d.e. [%]	Ausbeute [%]
12	(-)- 119	β -AD-mix; (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	45
13	(-)- 119	α -AD-mix/MeSO ₂ NH ₂ ; (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	56
14	(-)- 119	β -AD-mix MeSO ₂ NH ₂ ; (CH ₃) ₃ COH/H ₂ O; 0°C	0	59

Da weder das Diastereomerenpaar **137** noch **138** getrennt werden konnte, bedurfte es einer anderen Problemlösung. Ein probater Lösungsansatz zur Erhöhung der Diastereoselektivität erschien die Vergrößerung des sterischen Anspruches an der primären Hydroxyfunktion durch eine geeignete Schutzgruppe zu sein. Die Triphenylmethyl-Gruppe sollte durch ihren großen räumlichen Anspruch einen geeigneten Vertreter darstellen, um den Ansatz zu verwirklichen. Die „klassischen“ Trityl-Darstellungsmethoden (Nr. 1 - Nr. 3) konnten nur in befriedigenden Ausbeuten realisiert werden. Die von Reedy et al.³²³ entwickelte Methode unter Verwendung von Tetrabutylammoniumperchlorat-Salzen ist ein nützliches Verfahren zur Darstellung von Trityl-Derivaten, das sich vor allem durch die kurze Reaktionszeit auszeichnet. Während für kleine Reaktionsansätze das Produkt in 87proz. Ausbeute isoliert werden kann (Nr. 4), wird bei größeren Ansatzgrößen eine drastische Erniedrigung der Ausbeute (< 75 %) und eine Verlängerung der Reaktionszeit beobachtet (Nr. 5). Dagegen führen die von Hanessian und Staub für analoge Synthesen angegebenen Bedingungen unter Verwendung des TrpyBF₄-Reagenz für alle Ansatzgrößen zu ausgezeichneten Ausbeuten.³²⁴ Sogar in einem Maßstab von 10 g kann problemlos der geschützte Alkohol (-)-**130** (Abbildung II-66) in einer Ausbeute von 93 % erhalten werden (Nr. 6). Das benötigte Reagenz wird in zwei einfachen Reaktionsschritten, ausgehend von Pyridin, Propionsäureanhydrid und Fluoroborsäure, in guten Ausbeuten synthetisiert.

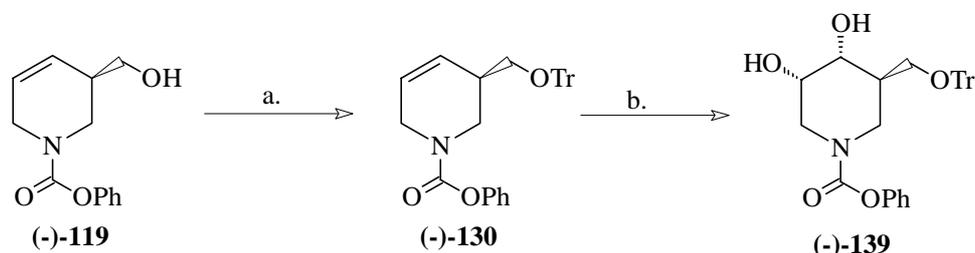
Tabelle II-17: Trityl-Schutzmethoden.

Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1	TrCl/NEt ₃ /DMAP; CH ₂ Cl ₂ ; RT; 48h	43
2	TrCl; Py; RT; 48 h	75
3	TrCl; Py; 60 °C; 48 h	77
4	TrCl/NBu ₄ ClO ₄ ; <i>sym</i> -Collidin; RT; 4 h ¹	80 -87
5	TrCl/NBu ₄ ClO ₄ ; <i>sym</i> -Collidin; RT; 24 h ²	70 - 75
6	TrpyBF ₄ ; CH ₃ CN; RT; 36	93

1 Ansatzgröße < 1.5 g. 2 Ansatzgröße > 1.5 g.

Die osmiumkatalysierte *cis*-Dihydroxylierung bestätigte auf exzellente Weise die Annahme, daß sich durch eine Vergrößerung des räumlichen Anspruches auch die Diastereoselektivität

erhöhen sollte. Die Umwandlung des trityl-geschützten Alkohols (-)-**130** führt nur zu dem diastereomerenreinen Diol (-)-**139**.



a. $\text{TrpyBF}_4/\text{Py}$; MeCN; RT; 48 h; 93 %. b. OsO_4/NMO ; Aceton/ H_2O ; RT; 48 h; 77 %.

Abbildung II-66: Synthese des diastereomerenreinen Diols (-)-**139**.

Ausgehend vom enantiomerenreinen Alkohol (-)-**119** konnte das erste Ziel der Synthese in zwei Reaktionsschritten durch die Darstellung des geschützten 3-*epi*-Isomagomins (-)-**139** erreicht werden. Es bedarf somit an dieser Stelle „nur“ noch die Abspaltung der Schutzgruppen.

Während die Entschützung der Trityl-Schutzgruppe mit Acetylchlorid in Methanol oder mit Ameisensäure in Ether problemlos durchzuführen ist (Tabelle II-18; Nr. 1 und Nr. 2), stellte sich die Carbamatentschützung als ein fast unlösbares Problem dar. Die in der Literatur beschriebenen Methoden gehen allesamt von basischen Reaktionsbedingungen aus, die jedoch für das untersuchte Carbamat (-)-**140** (Abbildung II-67) nicht zu dem gewünschten Erfolg führten (Tabelle II-18; Nr. 3 - Nr. 6).

Tabelle II-18: Versuche zur Entschützung der Verbindungen (-)-**139** und (-)-**140**.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%] ¹
1	(-)- 139	AcCl/MeOH; 0°C; 45 min;	77
2	(-)- 139	HCOOH; Et ₂ O; RT; 6 h	65
3	(-)- 140	KOH; H ₂ O/EtOH; Δ; 48 h ³²⁵	Zersetzung
4	(-)- 140	KOH; H ₂ O/2-Propanol; Δ; 48 h ³²⁶	Edukt
5	(-)- 140	NaOMe; MeOH; Δ; 48 h ³²⁷	Edukt
6	(-)- 140	t-BuOK; THF; Δ; 48 h ³²⁸	Edukt
7	(-)- 140	LiAlH ₄ ; THF; Δ; 36 h ³²⁹	Edukt
8	(-)- 140	NaBH ₄ /Me ₃ SiCl; THF; 24 h ³³⁰	Teilzersetzung

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%] ¹
9	(-)- 140	LiBH ₄ /Me ₃ SiCl; THF; 24 h	Teilzersetzung
10	(-)- 140	Me ₃ SiI; Δ ³³¹	Zersetzung
11	(-)- 140	K; NH ₃ , 26 h	Zersetzung
12	(-)- 140	Li; NH ₃ , 26 h	Zersetzung
13	(-)- 140	H ₂ NNH ₂ ; Δ; 24 h	92

1. Ausbeute nach Flashchromatographie.

Reduktive Methoden mit Lithiumaluminiumhydrid (*Nr.* 7) oder mit dem von Giannis und Sandhoff entwickelten ungewöhnlich starken Reduktionsmitteln – NaBH₄/Me₃SiCl oder LiBH₄/Me₃SiCl – konnten die resonanzstabilisierte Carbamatgruppe nicht abspalten (*Nr.* 8 und *Nr.* 9). Es wird in der Regel neben einen kleinen Anteil von Nebenprodukten das eingesetzte Triol (-)-**140** isoliert. Die Entschützungsversuche unter Birch-Bedingungen führten nur zu einer Zersetzung des Eduktes (*Nr.* 11 und *Nr.* 12). Die Methode mit Me₃SiI, die als eine generell anwendbare Methode zur Überführung von Carbamten zu den freien Aminen gilt, versagt ebenfalls an dem Triol (-)-**140** (*Nr.* 10).

Erst die Hydrazinolyse des Carbamats (-)-**140**, wobei das Edukt in wässrigem Hydrazin unter Rückfluß gekocht wird, führt mit ausgezeichneten Ausbeuten zum Ziel (*Nr.* 13). Die Endreinigung kann entweder durch Flash- oder Ionenaustauschchromatographie erfolgen.

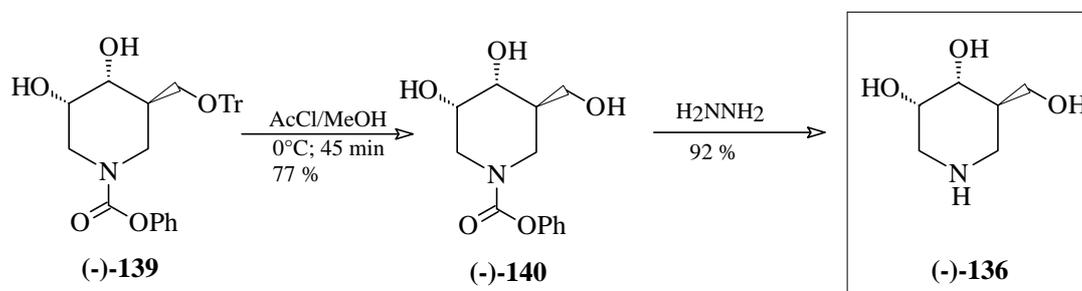


Abbildung II-67: Synthese von 3-*epi*-Isifagomin.

Die effektive Entschützung des Carbamats (-)-**140** beendet die erste erfolgreiche Darstellung des 3-*epi*-Isifagomins. Die entwickelte *de-novo*-Synthese benötigt 5 Reaktionsschritte, um den enantiomerenreinen Baustein (-)-**115** mit 99 % ee und in einer Ausbeute von ca. 40 % aufzubauen. Durch weitere 5 Reaktionsschritte konnte der potentielle Glycosidase-Inhibitor sowohl in enantiomeren- als auch in diastereomerenreiner Form in 51proz. Ausbeute realisiert werden. Die entwickelte *de-novo*-Strategie zur Darstellung von Isifagomin-Analoga ist bis zum jetzigen Zeitpunkt effizienteste Synthesesequenz zum Aufbau eines Isifagomin-Epimers.

Am Ende dieses Kapitel soll das geschützte Triol (-)-**140** im Hinblick auf seine potentiellen inhibitorischen Eigenschaften diskutiert werden.

II.3.9.3 Diskussion

Im letzten Abschnitt wurde die Aufmerksamkeit auf die erfolgreiche Synthese des potentiellen Glycosidase-Inhibitors (-)-**136** gelenkt. Es soll nun die mögliche Bedeutung des Triols (-)-**140** vor dem Hintergrund der in Abbildung II-68 dargestellten Überlegungen erarbeitet werden.

In der Einleitung wurde bereits darauf hingewiesen, daß sowohl 1-Azazucker, die im Übergangszustand an der anomeren Position eine positive Partialladung stabilisieren (angedeutet durch Struktur **AZ**), als auch Hydroximlactame, die durch die Struktur **BA** zusammengefaßt werden können, potente und selektive Inhibitoren darstellen. Ebenfalls ist bekannt, daß über das anomere Zentrum gebundene unpolare Seitenketten zu einer Verstärkung des inhibitorischen Effektes führen können (Struktur **BB**).

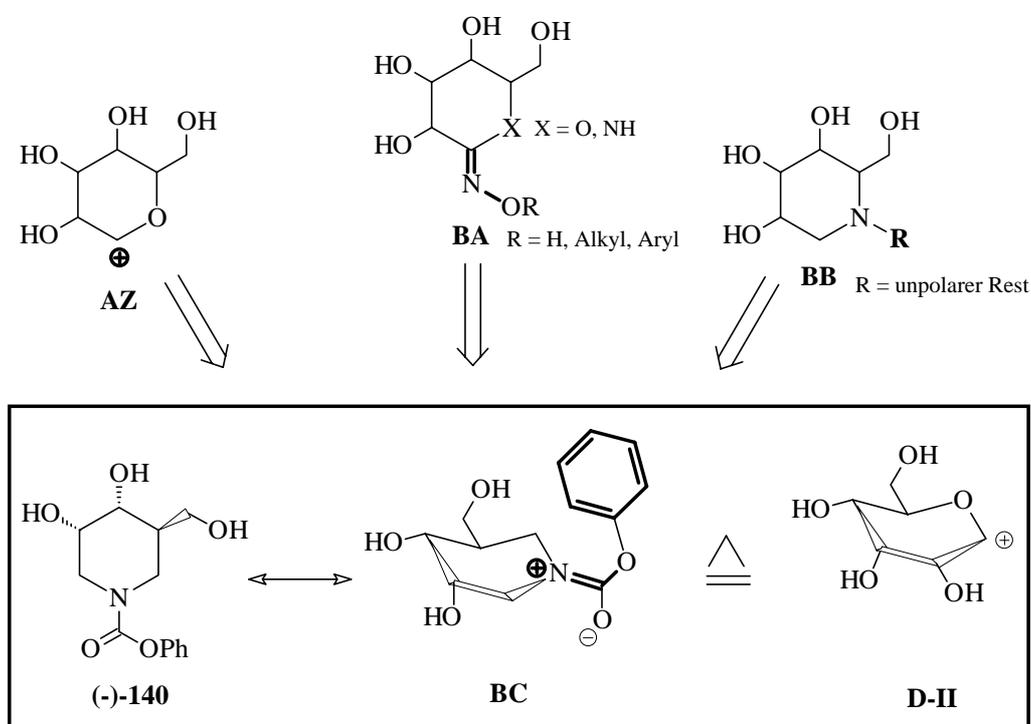
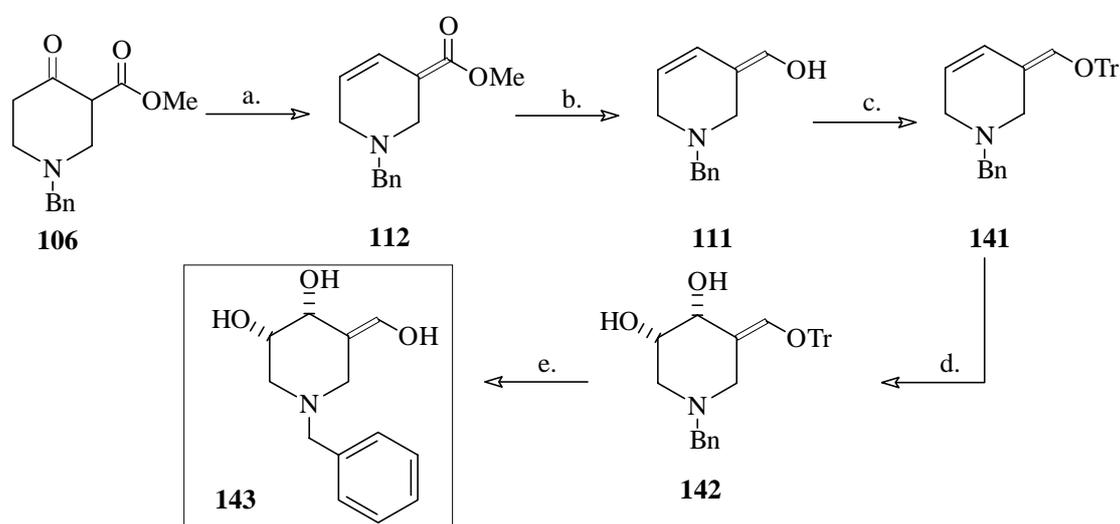


Abbildung II-68: Triol (-)-**140** ein potentieller Inhibitor?

Anhand der ^{13}C -Spektren wird eine teilweise Signalverdopplung und -verbreiterung beobachtet, die Folge des partiellen Doppelbindungscharakters der Amid/Carbamatbindung ist. Durch die Ausbildung der Resonanz-Struktur **BC** können frappierende Übereinstimmungen mit den Strukturen **AZ** - **BB** beobachtet werden: die Resonanzstruktur bildet am anomeren Zentrum sowohl eine positive Partialladung als auch eine isoelektronische Oxim-Einheit aus. Gleichzeitig sollte ein inhibitorischer Effekt durch die lipophile Phenyl-Seitenkette verstärkt werden können. Aus diesen Überlegungen kann der Schluß gezogen werden, daß der Alkohol (-)-**140** ein selektiver potentieller Glycosidase-Inhibitor sein sollte, da es sowohl große strukturelle als auch elektronische Ähnlichkeiten mit der zentralen Zwischenstufe D-II aufweist.

Um den Einfluß der Carbamat-Gruppe in Zukunft besser beurteilen zu können, wurde das benzylgeschützte Triol **143** synthetisiert (Abbildung II-69). Ausgehend vom β -Ketoester **106** wurde durch die bekannten chemischen Transformationen der Homoallylalkohol **111** dargestellt. Die *cis*-Dihydroxylierung des trityl-geschützten Homoallylalkohols **141** führt auch in diesem Fall nur zu einem Diastereomer (**142**). Die Umwandlung in das Triol **143**, das nicht ganz analysenrein erhalten werden konnte, wurde unter sauren Bedingungen realisiert.



a. 1. H_2NNHTs ; CH_2Cl_2 ; RT; 2 d; 2. LDA; THF; $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - RT; 15 h; 67 %. b. LAH; Et_2O ; $0\text{ }^\circ\text{C}$; 10 h; 97 %.
c. $\text{TrpyBF}_4/\text{MeCN}$; RT; 2 d; 93 %. d. OsO_4/NMO ; Aceton/ H_2O ; RT; 48 h; 71 %. e. AcCl/MeOH ; $0\text{ }^\circ\text{C}$; 88 %.

Abbildung II-69: Synthese des potentiellen Inhibitors **143**.

Durch einen Vergleich des benzylgeschützten Triols **143** und des carbamat-geschützten Triols **140** sollte eine Überprüfung der aufgestellten Hypothese verifiziert werden können.

Eine Bestätigung der Vermutung würde zu einer neuartigen Klasse von Inhibitoren führen, die zudem auch weitere Einblicke in das mechanistische Verständnis der Enzyminhibition gewähren würde.

II.3.9.4 Resümée

Im Rahmen der in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen zur Darstellung von Isofagomin-Analoga wurde die erstmalige Synthese von 3-*epi*-Isofagomin (-)-**136** entwickelt. Die erfolgreiche Strategie zur Darstellung des potentiellen Glycosidase-Inhibitors (-)-**136** zeichnet sich gegenüber den bisherigen literaturbekannten Synthesewegen nicht nur durch eine kurze Synthesesequenz, sondern auch durch ein hohes Maß an Flexibilität aus. Dies wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, daß der zentrale Baustein **119** in beiden absoluten Konfigurationen darstellbar und das cyclischen Sulfat **132** zugänglich ist, evident. Gleichzeitig wurden die strukturellen und elektronischen Ähnlichkeiten des Triols **140** mit der Zwischenstufe **D-II** erarbeitet, infolgedessen eine neue Klasse von Glycosidase-Inhibitoren etabliert werden könnte.

III ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieser vorliegenden Arbeit wurden drei thematisch eng verknüpfte Aufgabenstellungen unter dem übergreifenden Thema der asymmetrischen Synthese von 1-Azazuckern bearbeitet.

Ziel jeder Aufgabenstellungen war es, neue – über strategisch günstige Zwischenstufen verlaufende – Synthesewege zu enantiomerenreinen Glycosidase-Inhibitoren zu erarbeiten.

Teil 1: Synthese von Oxazin-Glycosidase-Inhibitoren

Von größtem Interesse für die vorliegende Arbeit war die Synthese von Oxazin-Derivaten als potentielle Glycosidase-Inhibitoren, da diese neu konzipierte Klasse von Inhibitoren, bedingt durch ihre sehr großen strukturellen und elektronischen Ähnlichkeiten zu dem postulierten β -Glycosidase-Übergangszusand **C- β** , die ideale Realisierung des 1-Azazuckerkonzepts darstellen sollte (Abbildung III-5).

Der Schlüsselschritt der Oxazin-Synthese ist die regioselektive asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion, die elegant umgesetzt wurde. Nach intensiven Optimierungsversuchen sowohl der Synthese der Edukte als auch der HDA-Reaktion konnte der Ester **45** regiospezifisch mit einer Stereoselektivität von 93 % *ee* in einer Ausbeute von 75 % erhalten werden.

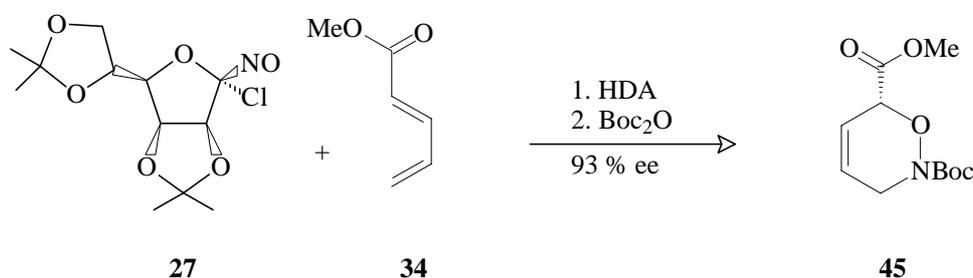


Abbildung III-1: Synthese der zentralen Vorstufe **45**.

Während die *cis*-Dihydroxylierung durch die osmium- und rutheniumkatalysierte Methode in guten Ausbeuten verwirklicht wurde, konnte die erhoffte Diastereoselektivität nicht

beobachtet werden. Nachdem eine säulenchromatographische Diastereomerentrennung erarbeitet worden war, wurde die Synthese des Diols (-)-**44** in diastereomerenreiner Form realisiert. Das Diol **54** dagegen konnte nur in diastereomerenangereicherter Form (60 % d.e.) erhalten werden.

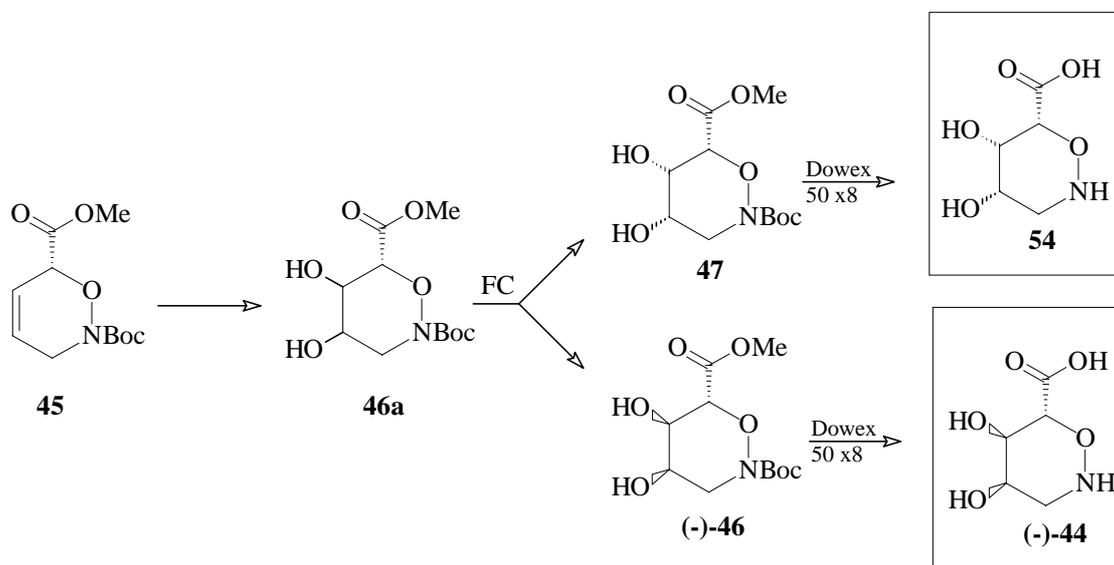


Abbildung III-2: Synthese der potentiellen Glycuronidase-Inhibitoren **54** und (-)-**44**.

Die erfolgreiche, säurekatalysierte Entschützung beendet die Darstellung der ersten Vertreter dieser neuen Klasse von potentiellen Glycuronidase-Inhibitoren [(-)-**44** und **54**], die erstmalig konzipiert und synthetisiert wurden. Bemerkenswert an dieser entwickelten *de-novo*-Strategie ist die außerordentliche Kürze der Synthesesequenz von lediglich vier Reaktionsschritten.

Basierend auf die Synthese des Diols **46a** wurde die Darstellung der Glycosidase-Inhibitoren (-)-**56** und **61** erarbeitet.

Obwohl die Ester (-)-**47** und **46** aufgrund der Boc-Schutzgruppe und der cyclischen Hydroxylaminfunktion reduktionslabile Verbindungen sind, konnte dennoch ein chemoselektives Verfahren unter Verwendung von Lithiumborhydrid zur Überführung der Ester in die korrespondierenden primären Alkohole entwickelt werden. Es hat sich bewährt, die entstehenden Triole direkt zu den Triacetaten (-)-**58** und **60** zu acetylieren, um die Aufreinigung zu erleichtern. Die entwickelte Entschützungsmethode unter Verwendung von Acetylchlorid in Methanol beendet in einem Reaktionsschritt die Darstellung der potentiellen Inhibitoren **61** und (-)-**56**. Es werden lediglich fünf Reaktionsschritte zur Synthese der potentiellen Glycosidase-Inhibitoren benötigt.

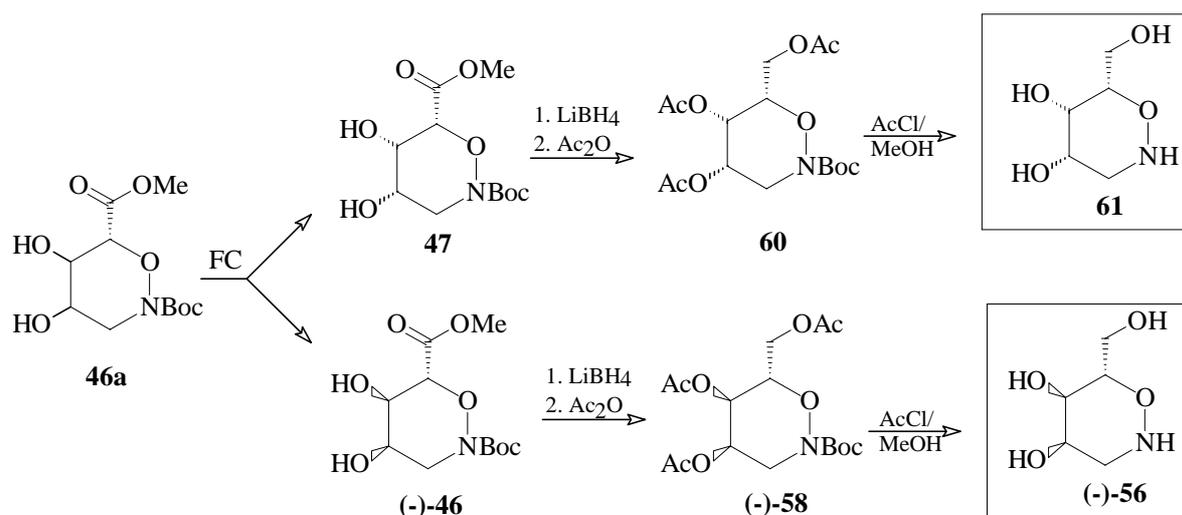


Abbildung III-3: Synthese der potentiellen Glycosidase-Inhibitoren (-)-56 und 61.

Nachdem eine effiziente Synthese von Glycuronidasen- bzw. Glycosidase-Inhibitoren entwickelt werden konnte, wurde durch die Darstellung sowohl des cyclischen Sulfats (-)-51 als auch des *N*-entschützten Esters (-)-52 ein hohes Maß an Flexibilität in der *de-novo*-Strategie erreicht. Durch einfache, chemische Transformationen sollte die Synthese von weiteren potenten Glycosidase-Inhibitoren auf einfache Weise möglich sein.

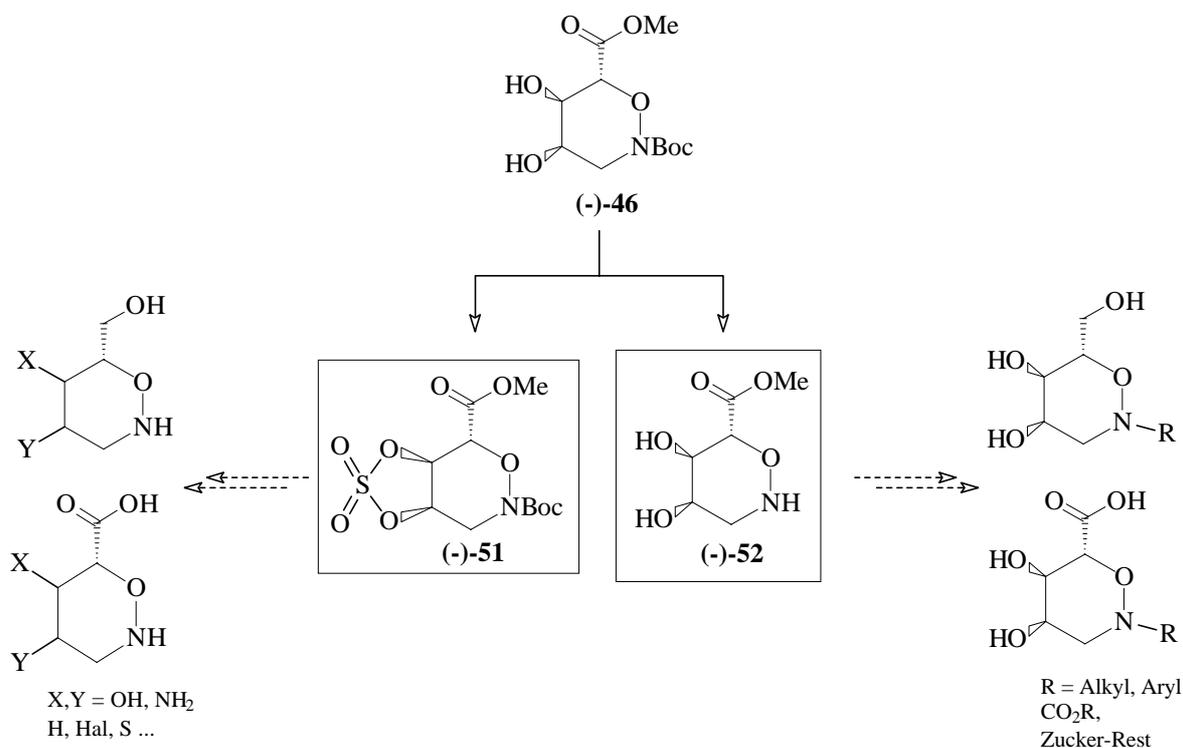


Abbildung III-4: Synthese der flexiblen Bausteine (-)-51 und (-)-52.

Basierend auf dem Konzept der 1-Azazucker als selektive und wirksame Glycosidase-Inhibitoren wurde eine neue Klasse von potentiellen Inhibitoren konzipiert, die die strukturellen und elektronischen Verhältnisse der postulierten Zwischenstufe **D-II** bzw. dem postuliertem Übergangszustand **C-β** in idealer Weise nachahmt. Die Synthesestrategie führte nicht nur in einer sehr kurzen Reaktionssequenz zu Glycuronidase- und Glycosidase-Inhibitoren, sondern sollte durch die Realisierung der flexiblen, zentralen Vorstufen (-)-**51** und (-)-**52** die Darstellung von weiteren interessanten Inhibitoren eröffnen.

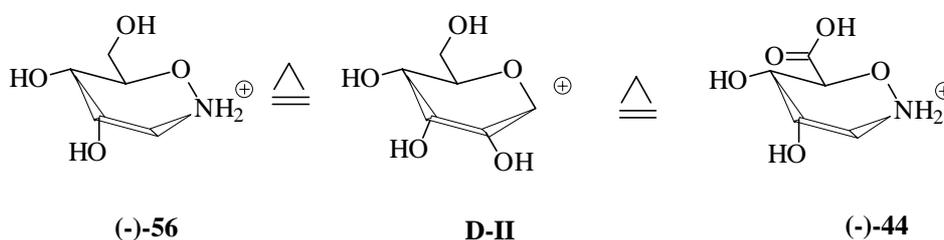


Abbildung III-5: Vergleich zwischen (-)-**56**, (-)-**44** (protoniert) und **D-II**.

Teil 2: Synthese von Pyridazin-Glycosidase-Inhibitoren

Der Versuch einer *chiral-pool*-Synthese von Hydroxyhexahydropyridazinen ausgehend von Ribonolacton konnte bis zur Darstellung der unbekanntenen Verbindungen **73 - 75** und **82 - 85** verwirklicht werden. Der Ringsschluß zu einem cyclischen Carbonsäurehydrazid, der höchst problematisch zu sein scheint, da diese Cyclisierung in der Literatur als äußerst schwierig beschrieben wird, und in der Vergangenheit unter großen Anstrengungen nur an einem Beispiel realisiert wurde, konnte nicht verwirklicht werden, obgleich verschiedene Lösungsansätze (in Abbildung III-6 durch Pfeile schematisch gekennzeichnet) untersucht wurden. Es wurde sowohl die Schutzgruppe des primären Alkohols – um eine sterische Hinderung während des S_N2 -Angriff auszuschließen – variiert, als auch die direkt an der Cyclisierung beteiligten Gruppen – die sekundäre Hydroxyfunktion und die Hydrazid-Einheit – modifiziert und im Hinblick auf eine effiziente Cyclisierung untersucht. Alle Optimierungsversuche führten jedoch nicht zu der gewünschten Ringschlußreaktion.

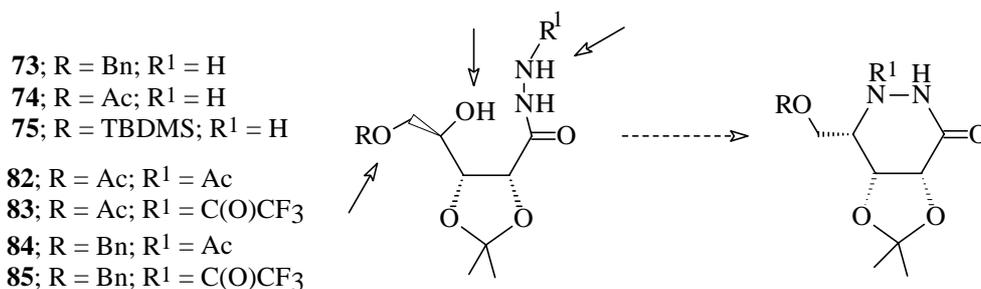


Abbildung III-6: Optimierungsversuche zur Realisierung der Cyclisierung.

Teil 3: Synthese von Isofagomin-Glycosidase-Inhibitoren

Im dritten Teil dieser Arbeit wurde eine Synthesesequenz zur Darstellung von Isofagomin-Analoga entwickelt, die sich durch eine kurze Reaktionssequenz und hohe Flexibilität gegenüber den literaturbekannten Strategien auszeichnet.

Die Generierung der zentralen Zwischenstufen **112** und **111** unter Verwendung der Shapiro-Reaktion stellt den eleganten Schlüsselschritt der Synthese zu Isofagomin-Analoga dar. Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen β -Keto-Ester **AYY116** kann sowohl die Shapiro-Reaktion als auch die Reduktion in einem großen Maßstab und in sehr guten Ausbeuten realisiert werden.

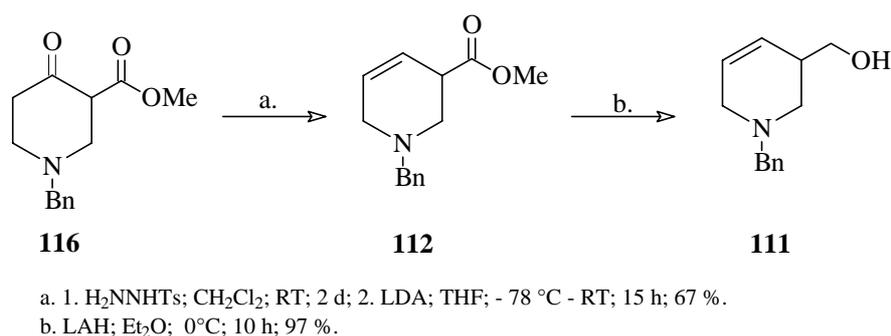
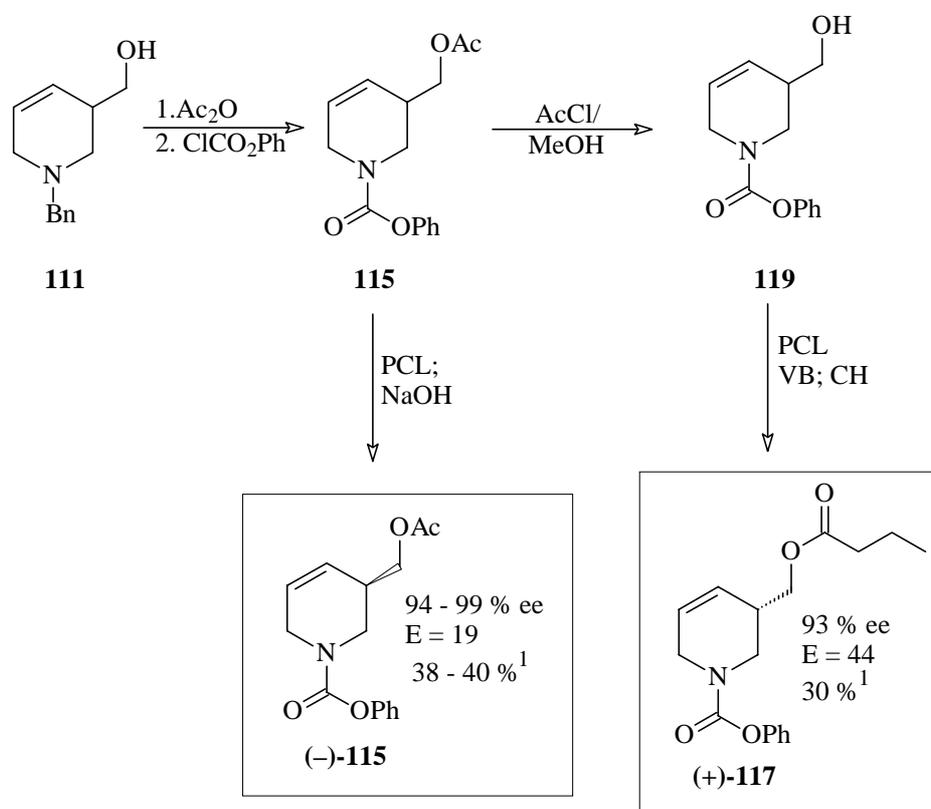


Abbildung III-7: Die Shapiro-Reaktion als Schlüsselschritt der Synthese von Isofagomin-analoga.

Nachdem der primäre Alkohol **111** in das Carbamat **115** überführt wurde, konnte die Trennung der Enantiomerenpaare durch biokatalysierte Verfahren realisiert werden. Durch enzymatische Hydrolyse mit Lipase *Pseudomonas caepacia* kann das Acetat (-)-**115** in einer

Enantioselektivität von 97 % *ee* erhalten werden. Der Selektivitätskoeffizient beträgt bei dieser enzymatischen Reaktion 19. Dagegen beträgt der E-Wert für die enzymatische Veresterung des primären Alkohols **119** sogar 44. Bei dieser enzymatischen Methode wurde das korrespondierende Enantiomer mit einem Enantiomerenüberschuß von 93 % *ee* erhalten. Die Synthese der zentralen Bausteine (-)-**115** und (+)-**117** in nahezu enantiomerenreiner Form stellt einen ersten großen Teilerfolg dar, da er die Darstellung von Glycosidase-Inhibitoren in beiden absoluten Konfigurationen ermöglicht. Dieses – auch für enzymmechanistische Studien wichtige – Synthesepotential hebt die entwickelte Strategie von den in der Literatur dokumentierten Synthesen in außerordentlichem Maße hervor.



1. Ausbeute nach Flashchromatographie.

Abbildung III-8: Synthese der zentralen Bausteine (-)-**115** und (+)-**117**.

Aufbauend auf dieses Ergebnis wurden Funktionalisierungsmethoden untersucht, die ausgehend vom Alkohol **119** die Möglichkeit zur Darstellung von Glycosidase-Inhibitoren eröffnet. Während die Cylisierungs- und Cycloadditionsreaktionen nicht realisiert werden konnte, war es jedoch möglich, die Synthese des diastereomerenreinen cyclischen Sulfats **132** zu entwickeln. Durch den regio- und stereoselektiven Angriff von verschiedenen

Nucleophilen repräsentiert das Sulfat **132** eine flexible Vorstufe zur Darstellung von weiteren Glycosidase-Inhibitoren.

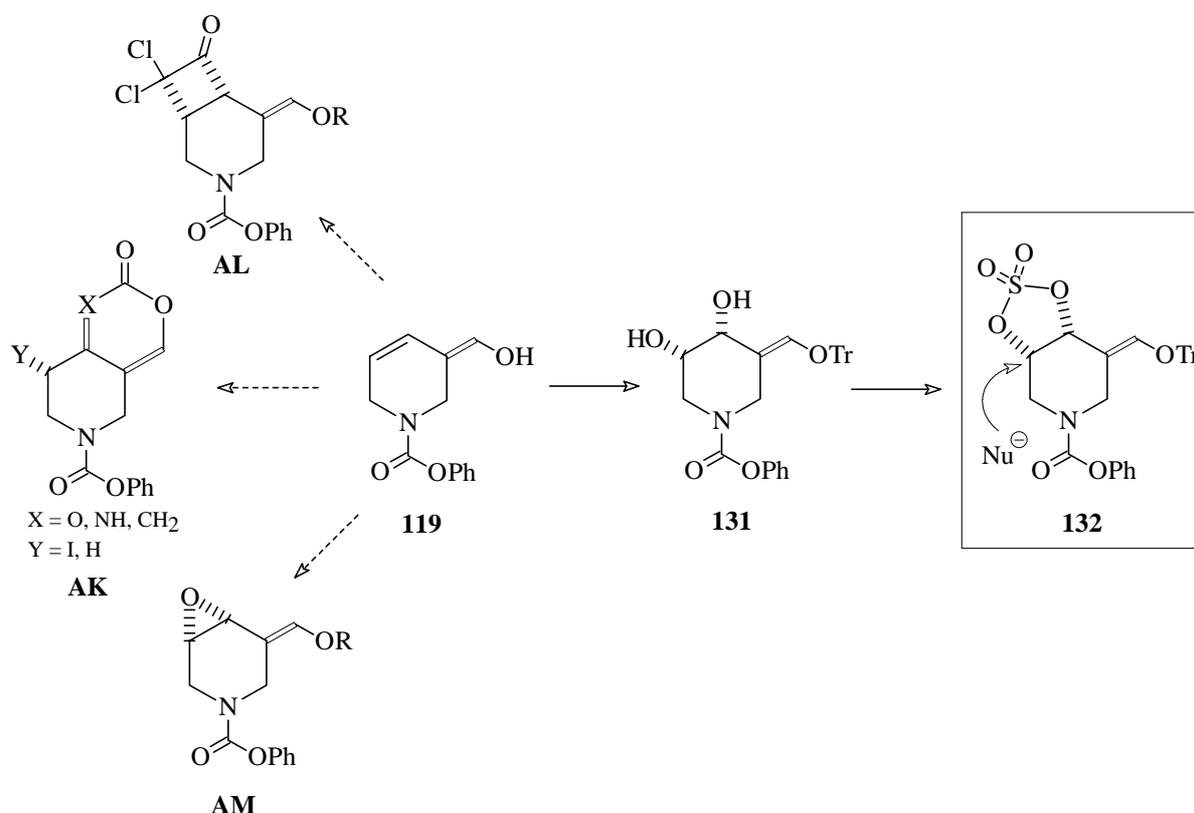


Abbildung III-9: Funktionalisierungsversuche des Alkohols **119**.

Ausgehend vom Acetat (-)-**115** wurde durch die Darstellung des 3-*epi*-Isogomin – das erstmalig synthetisiert wurde – das Potential der entwickelten *de-novo*-Strategie demonstriert. Durch eine einfache und in sehr guten Ausbeuten verlaufende Umschützungssequenz wurde der tritylgeschützte Alkohol (-)-**130** dargestellt. Es konnte gezeigt werden, daß durch die sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe eine diastereoselektive *cis*-Dihydroxylierung des Homoallylalkohols möglich ist. Die entwickelten Entschützungsverfahren zur Darstellung von 3-*epi*-Isogomin beenden die kürzeste und effektivste Synthese eines Isogomin-Epimers. Der potentielle Glycosidase-Inhibitor (-)-**136** wurde ausgehend vom β -Keto-Ester **106** in nur 10 Reaktionsschritten verwirklicht.

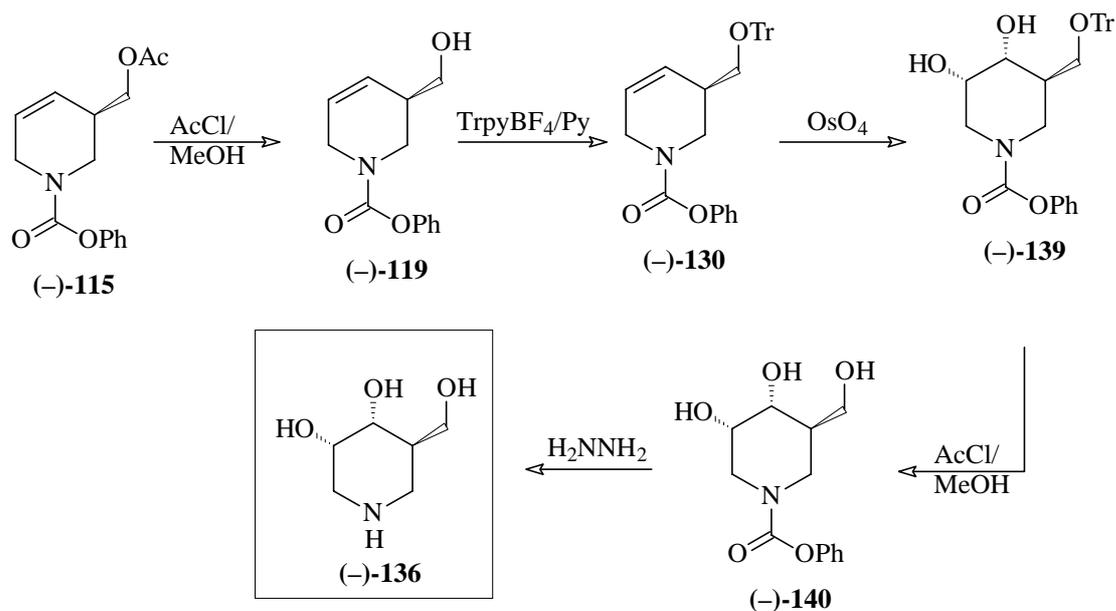


Abbildung III-10: Synthese von 3-*epi*-Isifagomin (-)-136.

Interessant ist in diesem Zusammenhang das Triol (-)-140, das aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der Amid/Carbamatbindung die Resonanzstruktur **BC** ausbildet. Die Resonanzstruktur bildet am anomeren Zentrum sowohl eine positive Partialladung als auch eine isoelektronische Oxim-Einheit aus, die zu einer abgeflachten Struktur führt. Neben diesen für starke und selektive β -Glycosidase-Inhibitoren charakteristischen Merkmale, weist die Struktur **BC** gleichzeitig eine lipophile Phenyl-Seitenkette auf, die einen inhibitorischen Effekt verstärken sollte. Aus diesen Überlegungen wurde eine Analogie zu dem Übergangszustand gezogen, die den Schluß zuläßt, daß der Alkohol (-)-140 eine neue Klasse von Glycosidase-Inhibitoren darstellen könnte. Eine eindeutige Aussage kann jedoch erst nach enzymatischen Untersuchungen getroffen werden.

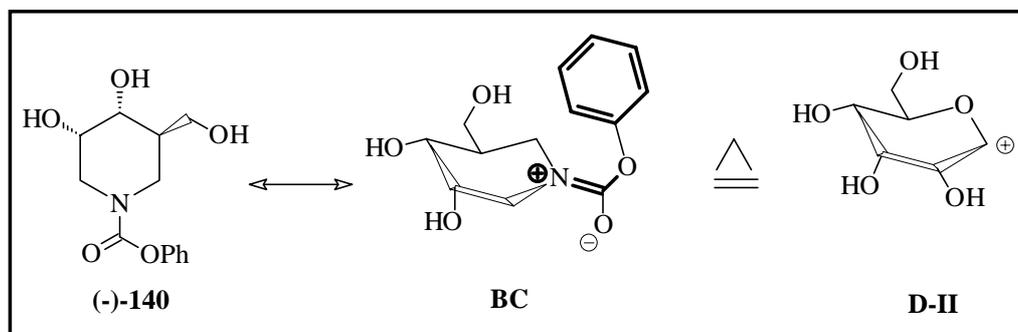


Abbildung III-11: Diskutierter Zusammenhang zwischen (-)-140 und **D-II**.

Um den Einfluß der Carbamat-Gruppe in Zukunft besser beurteilen zu können, wurde das benzylgeschützte Triol **143** synthetisiert. Ausgehend vom β -Ketoester **106** wurde durch die bekannten chemischen Transformationen der trityl-geschützten Alkohol **141** dargestellt. Die Synthese des Diols **142** und die säurekatalysierte Entschützung zu dem potentiellen Glycosidase-Inhibitor **143** konnte mühelos realisiert werden.

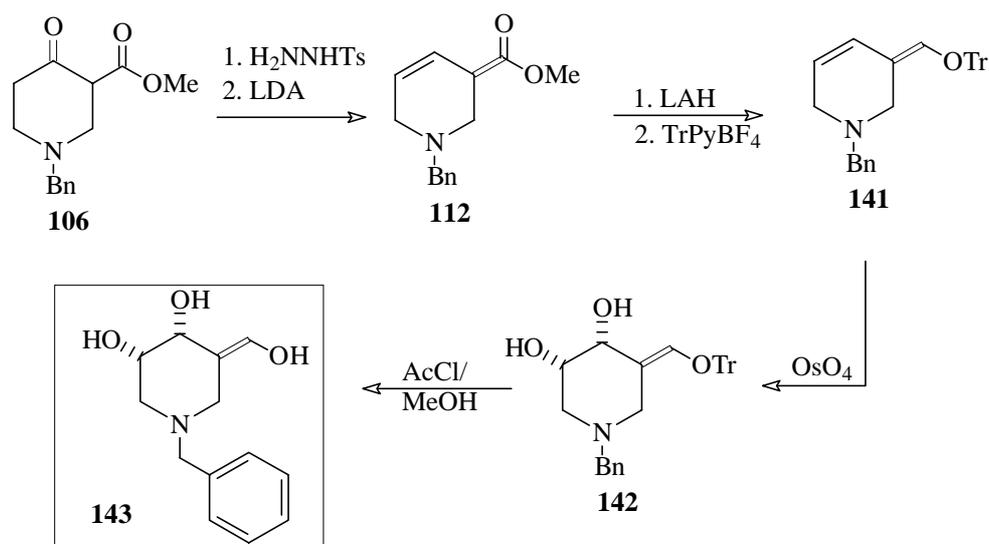


Abbildung III-12: Synthese des potentiellen Glycosidase-Inhibitors **143**.

Zusammenfassend kann folglich festgehalten werden, daß sich die elegante *de-novo*-Synthesestrategie zur Darstellung von Isofagomin-Analoga von den literaturbekannten Synthesen durch ihre hohe Flexibilität und eine geringe Anzahl von Reaktionsschritten hervorhebt.

Teilaspekte dieser Arbeit sind bereits publiziert worden:

“Synthesis of Novel Glycraonidase Inhibitors“
Royal Society of Chemistry Carbohydrate Group
Spring Meeting
Bermingham (England; 03.1998)

“Synthesis of Azasugar *via* Enzymatic Resolution“
12th International Conference on Organic Synthesis
Venedig (Italien, 07.1998)

“A novel building block for the synthesis of isofagomin analogues“
H.-J. Altenbach; G. Blanda *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1519 - 1524

IV EXPERIMENTELLER TEIL

IV.1 ALLGEMEINE ANALYTISCHE METHODEN

IV.1.1 ALLGEMEINE ANGABEN

Alle Reaktionen, die in absoluten bzw. destillierten Lösungsmittel verlaufen, werden in inertisierten, geschlossenen Systemen mit Druckausgleich unter Argon bzw. Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt. Die Inertisierung erfolgt durch Ausheizen und anschließendem Belüften mit Schutzgas.

Die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden³³² durchgeführt.

IV.1.1.1 Chromatographie

Präparative Säulenchromatographie

Die Aufreinigung aller Reaktionsprodukte erfolgte nach der Methode der Flash-Chromatographie. Die präparative Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 60 (Korngröße 40 - 63 μm) oder an neutralem Aluminiumoxid 90 der Firma Merck KGaA durchgeführt. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch und Adsorbtionsmittel betrug je nach Trennproblem 1 : 30 bis 1 : 160. Der Druck betrug ca. 0.3 bar. Die verwendeten Elutionsmittel werden an entsprechender Stelle angegeben.

Analytische Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Glasplatten oder mit neutralem Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (Typ E) beschichtete Aluminiumfolie der Firma Merck verwendet.

Detektion:

- Löschung der Fluoreszenz des Indikators im UV-Licht (254 nm)
- Verwendete Sprühreagenzien:
 - Phosphormolybdänsäure-Hydrat/Aceton;
 - Vanillin/Schwefelsäure;
 - Ninhydrin/Ethanol

Lösungsmittelgemische:

a. binäre Gemische:

Lösungsmittel 1	Lösungsmittel 2	Verhältnis	Abkürzung
c-Hexan	Essigsäureethylester	1/1	CH/EE: 1/1
c-Hexan	Essigsäureethylester	6/4	CH/EE: 6/4
c-Hexan	Essigsäureethylester	7/3	CH/EE: 7/3
c-Hexan	Essigsäureethylester	8/2	CH/EE:8/2
c-Hexan	Essigsäureethylester	85/15	CH/EE:85/15
c-Hexan	Essigsäureethylester	9/1	CH/EE:9/1
Dichlormethan	Methanol	9/1	DCM/MeOH: 9/1

b. tertiäre Gemische

LM 1	LM 2	LM 3	Verhältnis LM1/LM2	Verhältnis (LM1/LM2)/LM3	Abkürzung
Dichlormethan	Methanol	Ammoniak- Lösung	10/6	10/0.5	(DCM/MeOH)/NH ₄ OH (10/6 =)10/0.5
Dichlormethan	Methanol	Essigsäure	98/2	10/0.5	(DCM/MeOH)/AcOH (98/2 =)10/0.5
c-Hexan	MTBE	Ammoniak- Lösung	9/1	10/0.5	(CH/MTBE)/ NH ₄ OH (9/1 =)10/(0.5)

IV.1.1.2 Gaschromatographie

Chromatograph:	Shimazu GC-14A
Integrator:	Shimazu CR-5A
Säule:	Kapillarsäule SE 52, 25 m
Injektortemperatur:	250 °C
Detektortemperatur:	280 °C
Trägergas	Wasserstoff, 0.5 bar

Temperaturprogramme:

Programm	80/2/12/300/5	80/0/10/300/5
Starttemperatur	80 °C	80 °C
Wartezeit nach Injektion	2 min	0 min
Aufheizrate	12 °C/min	10 °C/min
Endtemperatur	300 °C	300 °C
Endverweilzeit	5 min	5 min

IV.1.1.3 High Pressure Liquid-Chromatographie (HPLC)Instrumentarium:

Pumpe	Merck-Hitachi L 6200
Detektor	Merck-Hitachi UV-Detektor L 4250
Integrator	Merck-Hitachi Integrator D 2500
Detektion	254 nm und 220 nm

Verwendete Säulen:

	Säulentyp	Lösungsmittel	Druck	flow
Analytische Trennung	Chiracel OD	Heptan/Isopropanol: 90/10; 99/1;85/15	variabel	0.8
	Chiracel OD R	MeCN/H ₂ O: 30/70	variabel	0.8
	Nucleosil	Heptan/Isopropanol: 90/10; 99/1;85/15	variabel	0.8
präparative Trennung	Nucleosil	Heptan/Isopropanol: 95/5	variabel	0.8

IV.1.1.4 Optische Rotation

Die gemessenen Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 241 der Fa. Perkin-Elmer durchgeführt. Die Berechnung des spezifischen Drehwertes $[\alpha]$ erfolgt durch die Beziehung $[\alpha] = (100 \times \alpha) / (l \times c)$. Der Betrag c bezieht die Konzentration der zu vermessenen Lösung in einer Einheit von Gramm Substanz je 100 ml Lösung [g / 100 ml]. Die Größe l ist die Küvettenlänge in dm. Der spezifische Drehwert besitzt die Dimension $[10^{-1} \text{ Grad cm}^2 \text{ g}^{-1}]$ und folgend nicht aufgeführt.

IV.1.1.5 IR-Spektroskopie

Die Spektren wurden auf dem IR-Spektrometer Typ 1420 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen.

Die Intensitäten der angegebenen Absorptionsbanden werden durch die Symbole s (stark), m (mittel), br. (breit) und w (wenig) beschrieben.

IV.1.1.6 Massenspektroskopie

Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 311 A aufgenommen. Die Verdampfung der Proben erfolgte nach der Methode der Elektronenstoßionisation.

IV.1.1.7 NMR-Spektroskopie

Alle Kernresonanzexperimente wurden mit dem Gerät ARX 400 der Fa. Bruker realisiert. Die chemische Verschiebung der Resonanzsignale sind als δ -Werte relativ zum angegebenen Lösungsmittel als internen Standard bestimmt worden.

Es wird darauf hingewiesen, daß die Nummerierung der Moleküle nicht den Regeln der IUPAC entsprechen, sondern wie bei der jeweiligen Auflistung der Daten abgebildet. Die Bestimmung der Verbindungsamen erfolgte dagegen in der Regel nach den IUPAC-Regeln und unter Anlehnung an das Beilstein Nomenklaturprogramm Autonom. Die Signalmultiplizitäten sind durch die Symbole s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett) und m (Multipllett). Es werden auch folgende Abkürzungen zur Beschreibung von Signalformen verwendet: br. für breite Signale und Ψ für Pseudosignale.

IV.1.1.8 Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden mit dem Mikroelementar-Analysator der Fa. Perkin-Elmer des Typs 240 B durchgeführt.

IV.1.1.9 Schmelz- und Siedepunkte:

Die angegeben Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korregiert. Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren an einem Gerät der Fa. Büchi des Typs 510 mit einer Aufheizrate von 1 °C/min bestimmt.

IV.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

IV.2.1 VERBINDUNGEN ZU SYNTHESE VON OXAZIN-ANALOGA

IV.2.1.1 Synthese des 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-*C*-nitroso- α -D-mannofuranosylchlorids (27)

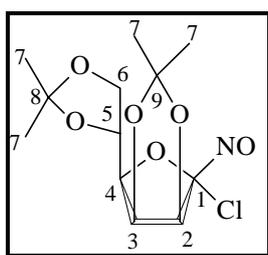
Eine Lösung aus 4.87 g (44.9 mmol) *tert*-Butylhypochlorit in 60 ml abs. Dichlormethan wird bei -33 °C tropfenweise zu einer Lösung aus 12.00 g (43.9 mmol) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannose-oxim **30** in 120.0 ml abs. Dichlormethan gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird 15 min nachgerührt und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Nach Umkristallisation aus *c*-Hexan werden 12.16 g (90 %) blaue Nadeln erhalten.

Schmp.: 81 °C

(Lit.:80 °C)

DC [CH/EE: 6/4]:

R_f = 0.35, UV, Vanillin-Schwefelsäure



¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.29; 1.30; 1.40; 1.49 (s, C-7), 4.12 (ddd, 2H, J = 9.1, 5.9, 4.1, C-6), 4.24 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 3.5 Hz, C-4), 4.55 (ddd, 1H, J = 8.2 Hz, 5.9 Hz, 4.1 Hz, C-5), 5.01 (dd, J = 5.6 Hz, 3.5 Hz, 1H, C-3), 5.55 (d, 1H, J = 5.6, C-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.3; 25.3; 25.5; 27.1$ (q, C-7), 66.9 (t, C-6), 72.2 (d, C-5), 79.3 (d, C-4), 82.5 (d, C-3), 88.9 (d, C-2), 110.0; 115.1 (s, C-8/C-9), 125.4 (s, C-1).

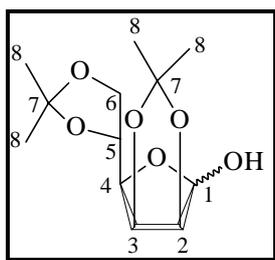
IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 2995$ (m), 2985 (m), 2970 (m), 1570 (s), 1385 (s), 1260 (m), 1235 (m), 1215 (s), 1188 (m), 1155 (m), 1120 (m), 1070 (s), 1040 (m), 1005 (m), 965 (w), 955 (w), 925 (w), 895 (m), 820 (m), 760 (w).

IV.2.1.2 Synthese der 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranose (28)

Eine Lösung aus 4.00 g (22.0 mmol) α -D-Mannose und 120 ml abs. Aceton wird unter Eiskühlung mit 3 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionsmischung mit Natriumcarbonat neutralisiert, der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach Umkristallisation aus *c*-Hexan werden 5.61 g (98 %) eines weißen Feststoffs erhalten.

DC [CH/EE: 6/4]:

$R_f = 0.51$, UV, Vanillin-Schwefelsäure



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.34; 1.39; 1.46; 1.47$ (s, 3H, C-8), 4.03 - 4.11 (m, 2H, C-6), 4.18 - 4.20 (m, 1H, C-4), 4.39 - 4.43 (m, 1H, C-5), 4.61 - 4.62 (m, 1H, C-2), 4.80 - 4.82 (m, 1H, C-3), 5.38 (s, 1H, C-1).

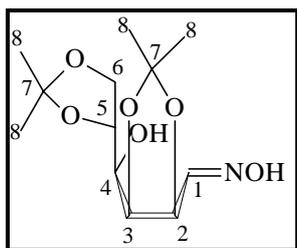
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.9; 25.8; 26.3; 27.2$ (q, C-8), 66.5 (t, C-6), 73.4 (d, C-5), 79.8 (d, C-3), 80.3 (d, C-4), 85.7 (d, C-2), 101.2 (d, C-1), 109.2; 112.8 (s, C-7).

IV.2.1.3 Synthese des 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannose-oxims (29)

Eine Lösung von 35.00 g (0.42 mol) Natriumhydrogencarbonat und 35.00 g (0.51 mol) Hydroxylaminhydrochlorid in je 300 ml dest. Wasser und dest. Ethanol wird mit 29.17 g (0.11 mol) 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranose (**28**) 90 min bei 60 °C gerührt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Umkristallisation des Rohproduktes aus EE/CH ergibt 28.38 g (94 %) des gewünschten Produkts.

Schmp.: 140 °C

(Lit. 139-141 °C)

DC [CH/EE: 6/4]: $R_f = 0.15$, UV, Vanillin-Schwefelsäure

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.35$; 1.42; 1.42; 1.53; (s, 3H, C-8), 2.56 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H, C-2), 3.72 (d, 1H, $J = 7$ Hz, C-3), 4.00 - 4.30 (m, 3H, C-4/C-5), 4.45- 4.55 (m, 2H, C-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.7$; 25.9; 25.9; 26.3 (q, C-8), 64.9 (t, C-6), 67.5 (d, C-5), 72.8 (d, C-4), 77.9 (d, C-3), 78.5 (d, C-2), 108.1; 108.9 (s, C-7), 151.9 (s, C-1).

IV.2.1.4 Synthese des 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannohydroxim-1,4-lactons (30)

Eine Lösung aus 14.80 g (69.2 mmol) Natrium-(*meta*)-periodat und 230 ml dest. Wasser wird auf 70 °C erwärmt. Die Mischung wird innerhalb 1 Stunde mit einer Lösung aus 16.00 g (58.1 mmol) 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannose-oxim (**29**), 4.70 g (57.2 mmol) Natriumacetat und 750 ml dest. Ethanol versetzt. Die Reaktionslösung wird bei der obigen Temperatur 3

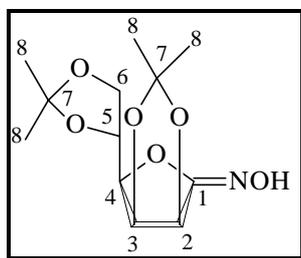
Stunden gerührt und anschließend vom organischen Lösungsmittel befreit. Die wässrige Phase wird 4mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 14.77 g (93%) eines weißen Feststoffes isoliert.

Schmp.: 175 °C

(Lit.: 176 °C)

DC [CH/EE: 6/4]:

$R_f = 0.20$, UV, Vanillin-Schwefelsäure



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.40$; 1.42 ; 1.47 ; 1.50 (s, 3H, C-8), 4.17 - 4.19 (m, 2H, C-6), 4.30 (dd, 1H, $J = 8.2, 3.5$ Hz, C-4), 4.52 - 4.57 (m, 1H, C-5), 4.88 - 4.49 (m, 1H, C-3), 5.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, C-2), 7.14 (breit, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.7$; 25.0 ; 26.2 ; 26.4 (q, C-8), 66.0 (t, C-6), 72.3 (d, C-5), 75.6 (d, C-4), 77.1 (d, C-3), 81.1 (d, C-2), 109.1 ; 113.3 (s, C-7), 164.5 (s, C-1).

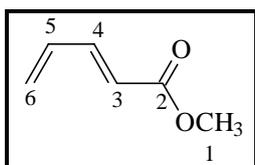
IV.2.1.5 Synthese des 2,4-Pentandien-carbonsäuremethylesters (34)

Zu einer Lösung aus 13.00 g (0.11 mol) Malonsäuremonmethylester (**31**) und 25 ml abs. Pyridin werden 5.6 ml (4.77 g; 85.1 mmol) frisch destilliertes Acrolein und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) schnell aufeinanderfolgend gegeben. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei 60 °C gerührt, in 40 ml dest. Wasser aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15proz. Salzsäure gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 7.9 g (83 %) des Produkts isoliert.

Sdp.: 53 °C (27 mbar, Badtemperatur Kugelrohrdestille)

DC [CH/EE: 95/5]: $R_f = 0.33$, UV, Jod-Kammer



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.78$ (s, 3H, C-1), 5.48 (m, 1H, C-6), 5.59 (m, 1H, C-6), 5.90 (m, 1H, C-3), 6.44 (m, 1H, C-5), 7.26 (m, 1H, C-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 51.5$ (q, C-1), 122.7 (t, C-3), 125.6 (t, C-6), 135.6 (d, C-5), 145.2 (d, C-4), 167.5 (s, C-2).

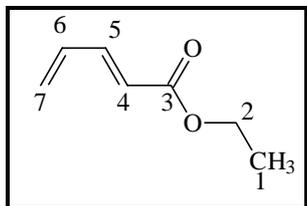
IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2965 \text{ cm}^{-1}$ [νCH_{al} (m)], 1720 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 1640 (m), 1600 (w), 1335 [$\delta_s\text{CH}$ (s)], 1300 (w), 1260 (m), 1180 (m).

IV.2.1.6 Synthese des 2,4-Pentandien-carbonsäureethylesters (35)

Zu einer Lösung aus 4.00 g (30.3 mmol) Malonsäuremonoethylester (**32**) und 7 ml abs. Pyridin werden 1.32 ml (1.12 g; 20.0 mmol) frisch destilliertes Acrolein und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) schnell aufeinanderfolgend hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei 55 °C gerührt, in 40 ml dest. Wasser aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15proz. Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 3.32 g (87 %) eines gelblichen Produkts isoliert.

Sdp.: 65°C, (37 mbar, Badtemperatur Kugelrohrdestille)

DC [CH/EE: 95/5]: $R_f = 0.35$, UV, Jod-Kammer



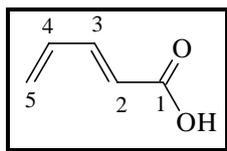
¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.30$ (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, C-1), 4.21 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, C-2), 5.48 (m, 1H, C-7), 5.59 (m, 1H, C-7), 5.90 (m, 1H, C-4), 6.44 (m, 1H, C-6), 7.26 (m, 1H, C-5).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14.3$ (q, C-1), 60.5 (t, C-2), 122.3 (d, C-4), 125.3 (t, C-7), 134.9 (d, C-6), 144.8 (d, C-5), 167.1 (s, C-3).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2970$ cm⁻¹ [ν CH_{al}. (m)], 1715 [ν C=O (s)], 1650 (m), 1600 (w), 1335 [δ_s CH (s)], 1300 (w), 1260 (m), 1200 (m).

IV.2.1.7 Synthese der 2,4-Pentandien-carbonsäure (36)

Zu einer Lösung aus 20.0 g (0.16 mol) Malonsäure und 125 ml abs. Pyridin werden 16.0 ml (13.60 g; 0.24 mol) frisch destilliertes Acrolein und eine Spatelspitze DMAP schnell aufeinanderfolgend gegeben. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei 60 °C gerührt, in 40 ml dest. Wasser aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Den vereinigten organischen Phasen werden eine Spatelspitze Hydrochinon-monopropylether (HCMPE) hinzugefügt, mit 15proz. Salzsäure gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird abermals eine Spatelspitze Hydrochinon-monopropylether hinzugefügt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 14.70 g (78 %) gelber Kristalle erhalten (3 - 4 Spatelspitze HCMPE hinzugeben und im Kühlschrank lagern!).



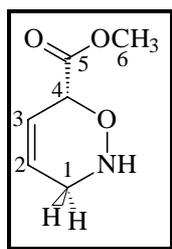
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.48$ (m, 1H, C-5), 5.59 (m, 1H, C-5), 5.90 (m, 1H, C-2), 6.44 (m, 1H, C-4), 7.26 (m, 1H, C-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 122.7$ (t, C-2), 125.6 (t, C-5), 135.6 (d, C-4), 145.2 (d, C-3), 165.5 (s, C-1).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3300 - 3150 \text{ cm}^{-1}$ [νOH (m)], 2965 cm^{-1} [νCH_{al} (m)], 1720 cm^{-1} [$\nu\text{C=O}$ (s)], 1640 cm^{-1} (m), 1600 cm^{-1} (w), 1335 cm^{-1} [$\delta_s\text{CH}$ (s)], 1300 cm^{-1} (w), 1260 cm^{-1} (m), 1180 cm^{-1} (m).

IV.2.1.8 Synthese des (R)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (37)

Zu einer Lösung aus 10.00 g (32.5 mmol) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-*C*-nitroso- α -D-mannofuranosylchlorid (**27**) in 120 ml abs. Dichlormethan und 35 ml abs. Ethanol werden eine Lösung aus 3.64 g (32.5 mmol) *trans*-Penta-2,4-dien-carbonsäuremethylester (**34**) in 12 ml abs. Dichlormethan bei $-33 \text{ }^\circ\text{C}$ gegeben. Nach 2 Tagen wird erst mit dest. Wasser und anschließend mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden mit Kaliumhydrogencarbonat basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 3.01 g (66 %) eines gelbliches Öls isoliert.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.35$ (Ψdd , 1H, $^2J_{11} = 17.62$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, C-1), 3.8 (Ψt , 4H, $^3J_{12} = 3.8$ Hz, C-1 und C-6), 4.74 (m, 1H, C-4), 5.95 (ddt, 1H, $^3J_{21} = 3.8$ Hz, $^3J_{23} = 10.4$ Hz, $^4J_{24} = 1.9$ Hz, C-2), 6.14 (m, 1H, C-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 46.2$ (t, C-1), 52.1 (q, C-6), 73.2 (d, C-4), 122.2 (d, C-2), 127.3 (d, C-3), 170.1 (s, C-5).

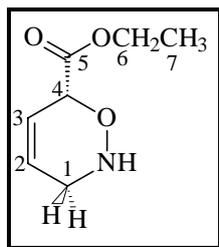
MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 143 (3.6) [M^+], 125 (3.1) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 113 (8.7), 112 (2.7) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$], 111 (7.4), 84 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$], 59 (14.9) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$], 57 (28.4), 53 (19.6), 43 (19.7), 39 (19.7).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3650 - 3120$ cm^{-1} [νNH (m)], 2980 [νCH_{al} (m)], 1750 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 1550 [νNH (m)], 1450 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (s)], 1350 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (s)], 1220 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 800 (s).

$[\alpha]_D^{25} = +182$ (c 0.2; CH_2Cl_2)

IV.2.1.9 Synthese des (R)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäureethylester (38)

Zu einer Lösung aus 10.00 g (32.5 mmol) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-*C*-nitroso- α -D-mannofuranosylchlorid (**27**) in 120 ml abs. Dichlormethan und 35 ml abs. Ethanol wird eine Lösung aus 4.10 g (32.5 mmol) *trans*-Penta-2,4-dien-carbonsäureethylester (**35**) in 12 abs. Dichlormethan bei -33°C gegeben. Nach 2 Tagen wird erst mit dest. Wasser und anschließend mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden mit Kaliumhydrogencarbonat basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 2.84 g (56 %) eines gelbliches Öls isoliert.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.35$ (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, C-7), 3.35 (Ψdd , 1H, $^2J_{11} = 17.62$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, C-1), 3.8 (Ψt , 1H, $^3J_{12} = 3.8$ Hz, C-1), 4.42 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, C-6), 4.74 (m, 1H, C-4), 5.95 (ddt, 1H, $^3J_{21} = 3.8$ Hz, $^3J_{23} = 10.4$ Hz, $^4J_{24} = 1.9$ Hz, C-2), 6.14 (m, 1H, C-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.3$ (q, C-7), 60.6 (t, C-6), 46.2 (t, C-1), 73.2 (d, C-4), 122.2 (d, C-2), 127.3 (d, C-3), 170.1 (s, C-5).

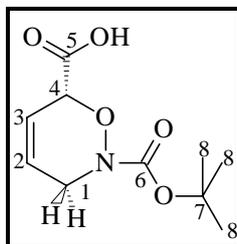
MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 157 (4.6) [M^+], 139 (2.9) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 113 (8.7), 112 (2.7) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2^+$], 111 (6.4), 84 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$], 59 (12.80) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$], 57 (28.5), 53 (19.6), 43 (19.7), 39 (19.7).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3600 - 3120$ cm^{-1} [νNH (m)], 2970 [νCH_{al} (m)], 1760 [$\nu\text{C=O}$ (s)], 1550 [νNH (m)], 1450 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (s)], 1350 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (s)], 1220 [$\nu\text{C=O}$ (s)], 800 (s).

IV.2.1.10 Synthese der (R)-N-tert-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäure (40)

Zu einer Lösung aus 6.15 g (20.0 mmol) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-*C*-nitroso- α -D-mannofuranosylchlorid (**27**) in 50.0 ml abs. Dichlormethan und 15 ml abs. Ethanol werden eine Lösung aus 1.96 g (20.0 mmol) *trans*-Penta-2,4-dien-carbonsäure (**36**) in 12 abs. Dichlormethan bei -33°C gegeben. Nach 2 Tagen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 30 ml abs. Dichlormethan und 2.02 g (2.78 ml; 20 mmol) Triethylamin gelöst und innerhalb 30 min mit 4.44 g (4.31 ml, 20.0 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat bei 0°C versetzt. Die Reaktionslösung wird innerhalb 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und zweimal mit einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden

sauer gestellt und 3mal mit Dichlormethan extrahiert. Die gemeinsamen organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und durch Flashchromatographie [(CH₂Cl₂/MeOH)/AcOH: (98/2=)10/0.5] gereinigt. Es werden 2.98 g (65 %) eines bräunlichen Öls isoliert.



DC [(CH₂Cl₂/MeOH)/AcOH: (98/2=)10/0.5] $R_f = 0.3$ UV, Vanillin-Schwefelsäure

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.51$ und 1.52 (s, 9H, C-8, zwei Rotamere), 4.02 (dd, 1H, $^2J_{11} = 17.3$ Hz, $^3J_{12} = 2.3$ Hz, C-1), 4.13 (dd, 1H, $^2J_{11} = 17.3$ Hz, $^3J_{12} = 4.4$ Hz, C-1), 5.01 (Ψ d (br.), 1H, $^3J_{43} = 2.2$ Hz, C-4), 6.01 (dd, 1H, $^3J_{23} = 10.1$ Hz, $^3J_{21} = 2.3$ Hz, C-2), 6.19 (m, 1H, C-3).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 28.1$ (s, C-8), 44.4 (t, C-1), 82.3 (s, C-7), 84.0 (d, C-4), 122.7 (d, C-2), 123.7 (d, C-3), 155.1 (s, C-6), 170.5 (s, C-5).

MS [70eV], m/z (%): 229 (1.5) [M⁺], 98 (11.9) [C₅H₆O⁺], 57 (100) [C₃H₉⁺], 41 (72.6).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3500 - 3120$ cm⁻¹ [vOH (m)], 2960, 2900 [vCH_{al.} (m)], 1750 [vC=O_{Ester} (s)], 1680 [vC=O_{Carbamat} (br.)], 1480 [δ_{as} CH (s)], 1350 [δ_s CH (s)], 1250, 1150 [vC=O (s)], 900 (m), 840 (s).

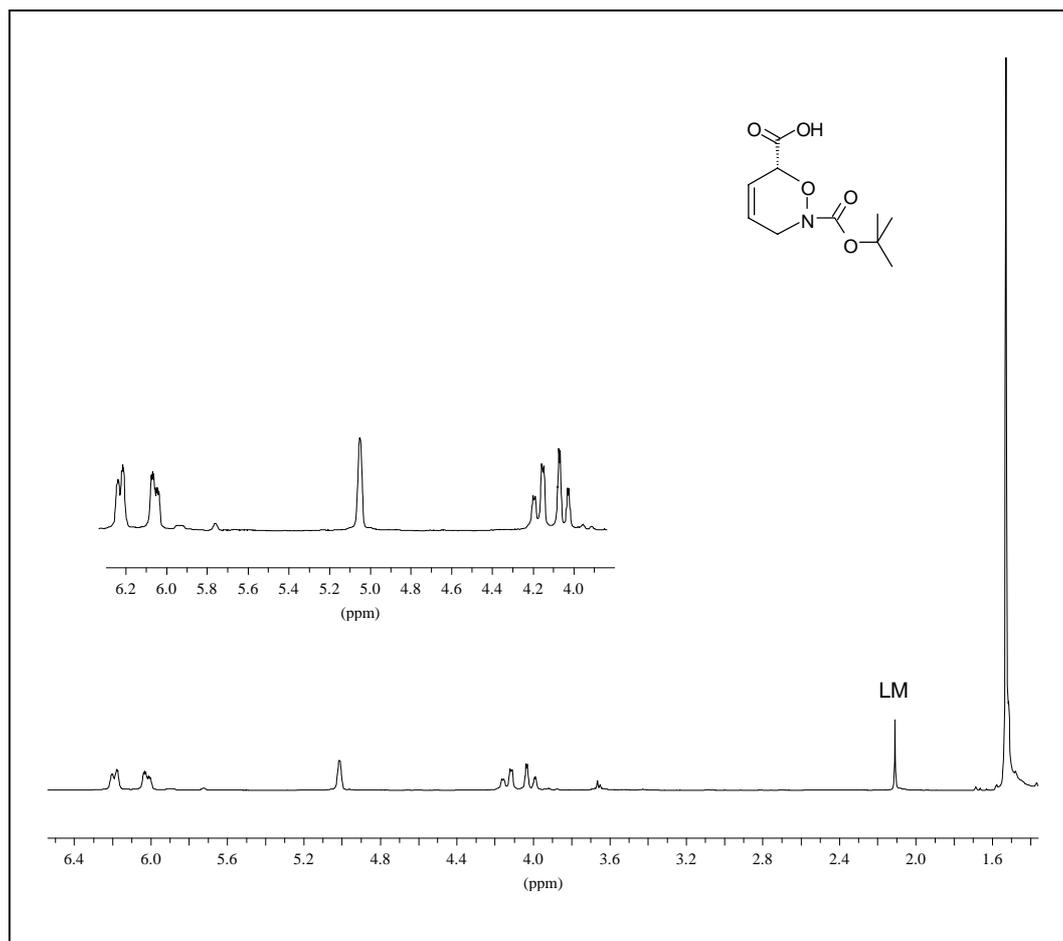


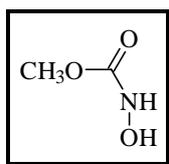
Abbildung IV-1: ^1H -NMR-Spektrum von **40**.

IV.2.1.11 C-Methoxyhydroxamsäure (**41**)

Zu einer Lösung aus 2.30 g (31.7 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 5.77 g [39.0 mmol] Kaliumcarbonat in 15.6 ml dest. Diethylether und 0.26 ml dest. Wasser werden unter starkem Rühren bei 0 °C 3.00 g [31.7 mmol] Chlorameisensäuremethylester tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird noch weitere 30 Minuten bei 0 °C und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert und mehrfach mit dest. Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt. Es wird ein weißer Feststoff 1.73 g (60 %) erhalten.

Schmp. 51 °C

(Lit: 50 -51°C).³³³



IV.2.1.12 Synthese des (\pm)-*N*-Methoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester [(\pm)-42]

Zu einer Lösung aus 0.50 g (4.47 mmol) *trans*-2,4-Pentandien-carbonsäuremethylester (**34**) und 0.44 g (1.4 mmol) Tetrapropylammonium-(*meta*)-periodat in 10 ml abs. Dichlormethan, die Molekularsieb 4-Å enthält, werden bei 0 °C und unter starkem Rühren 0.53 g (5.88 mmol) *C*-Methoxyhydroxamsäure (**41**) tropfenweise hinzugegeben. Nach 90 Minuten wird die Reaktionslösung mit ca. 20 ml Essigsäureethylester verdünnt und sukzessive mit 1 N Natriumcarbonat-, 1 N Natriumthiosulfat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die gemeinsamen wäßrigen Phasen werden mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Anschließend werden die gemeinsamen organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie [(neutrales Al₂O₃-Oxid-Kieselgel: CH/EE: 85/15) werden 0.59 g (65%) eines farblosen Öls erhalten.

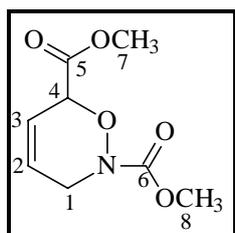
DC [CH/EE: 6/4]:

$R_f = 0.21$ UV, Vanillin-Schwefelsäure

HPLC [Chiral-OD R (MeCN/H₂O: 30/70)]

7.19 min (*S*-Konfiguration) und

8.25 min (*R*-Konfiguration)



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.70, 3.76$ (s, 3H, C-7/C-8), 4.15 (m, 2H, C-1), 5.11 (m, 1H, C-4), 6.03 (Ψd , 2H, C-2/C-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 44.9, 45.0$ (2 Rotamere: t, C-1), 52.3, 52.3; 53.2, 53.2 (2 Rotamere: q, C-7/C-8), 75.6 (d, C-4), 122.4 (d, C-2), 124.5 (d, C-3), 156.1 (s, C-6), 168.0 (s, C-5).

MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 202 (2.5) [M^+], 159 (33.5) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$], 41 (72.6).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2980 \text{ cm}^{-1}$, 2960 [νCH_{al} (m)], 1820, 1750 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ (s)], 1640 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamat}}$ (s)], 1460 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (s)], 1370 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (s)], 1220 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 945 (m), 840 (s), 770 (m).

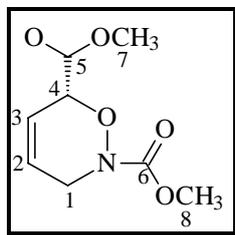
IV.2.1.13 Synthese des (R)-N-Methoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (42) – ausgehend von 36

Zu einer Lösung aus 1.54 g (5.0 mmol) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-*C*-nitroso- α -D-mannofuranosylchlorid **27** in 10 ml abs. Dichlormethan und 4 ml abs. Ethanol werden eine Lösung aus 0.49 g (5.0 mmol) *trans*-2,4-Pentadiencarbonsäure (**36**) in 12 abs. Dichlormethan bei - 33°C hinzugegeben. Nach 2 Tagen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 7 ml abs. Dichlormethan und 0.67 ml (0.56 g; 5.0 mmol) Triethylamin gelöst und innerhalb 10 min bei 0 °C mit 0.47 g (0.38 ml, 5.0 mmol) Chlorameisensäuremethylester versetzt. Die Reaktionslösung wird innerhalb 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und zweimal mit einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden sauer gestellt und 3mal mit Dichlormethan extrahiert. Nachdem das organische Lösungsmittel entfernt wurde, wird das verbleibende Rohprodukt in 15 ml abs. Diethylether gelöst und mit 1.05 g (5.0 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach Zugabe wird 15 min nachgerührt und anschließend 1 ml abs. Methanol zugegeben. Die Mischung wird nach 5 Stunden mit 15 ml *c*-Hexan versetzt, der ausfallende Harnstoff über Celite abgesaugt, das Filtrat über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie [neutrales Al_2O_3 -Oxid-Kieselgel: CH/EE: 85/15] werden 0.68 g (67 %) eines farblosen Öls erhalten.

DC [CH/EE: 6/4]:

 $R_f = 0.21$ UV, Vanillin-SchwefelsäureHPLC [Chiral-OD R (MeCN/H₂O: 30/70)]

8.25 min



¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 3.70, 3.76$ (s, 3H, C-7/C-8), 4.15 (m, 2H, C-1), 5.11 (m, 1H, C-4), 6.03 (Ψd, 2H, C-2/C-3).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 44.9, 45.0$ (2 Rotamere: t, C-1), 52.3, 52.3; 53.2, 53.2 (2 Rotamere: q, C-7/C-8), 75.6 (d, C-4), 122.4 (d, C-2), 124.5 (d, C-3), 156.1 (s, C-6), 168.0 (s, C-5).

MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 202 (2.5) [M⁺], 159 (33.5) [M⁺ - C₂H₃O], 41 (72.6).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2980$ cm⁻¹, 2960 [νCH_{al.} (m)], 1820, 1750 [νC=O_{Ester} (s)], 1640 [νC=O_{Carbamat} (s)], 1460 [δ_{as}CH (s)], 1370 [δ_sCH (s)], 1220 [νC=O (s)], 945 (m), 840 (s), 770 (m).

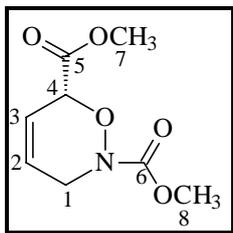
IV.2.1.14 Synthese des (R)-N-Methoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (42) – ausgehend von 37

Zu einer Lösung aus 1.00 g (7.0 mmol) (R)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (37) in 60 ml abs. CH₂Cl₂ werden innerhalb 30 min 0.79 g (0.65 ml, 8.4 mmol) Chlorameisensäuremethylester bei 0°C getropft. Die Reaktionslösung wird innerhalb 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und zweimal mit einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt konnte durch Flashchromatographie (neutrales Al₂O₃-Oxid-Kieselgel: CH/EE: 85/15) gereinigt werden. Es werden 1.39 g (98 %) eines bräunlichen Öls isoliert.

DC [CH/EE: 6/4]:

 $R_f = 0.21$ UV, Vanillin-SchwefelsäureHPLC [Chiral-OD R (CH₃CN/H₂O: 30/70)]

8.25 min



IV.2.1.15 (4R,5R,6R)-Tetrahydro-4,5-dihydroxy-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäure (44)

Variante A:

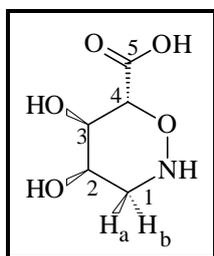
Zu einer Lösung aus 0.15 g (0.54 mmol) (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-4,5-dihydroxy-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**46**) und 11.6 ml abs. Methanol werden unter Eiskühlung 3.32 ml (3.67 g; 46.7 mmol) Acetylchlorid langsam getropft. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende farblose Feststoff wird in 10 ml abs. Methanol gelöst und mit 3 ml konz. KOH versetzt. Nach weiteren 3 Stunden wird die Reaktionslösung sauer gestellt und vom Lösungsmittel befreit und mittels Ionenaustauschchromatographie gereinigt. [Der Reinigungsvorgang mittels Ionenaustauscher wurde wie folgt durchgeführt: Der verbleibende Rückstand, der in 5 ml tridest. Wasser gelöst ist, wird auf einem mit tridest. Wasser, 1 N Salzsäure und abs. Methanol konditionierten Ionenaustauscher aufgetragen. Es wird sukzessive mit 10 ml dest. Wasser, 20 ml abs. Methanol, 15 ml Wasser und mit je 25 ml 1proz., 3proz., 6proz., 12proz. und 50 ml 25proz. Ammoniak-Lösung eluiert. Die basischen Fraktionen werden vom Lösungsmittel befreit.]

Es werden 79 mg (90 %) eines farblosen Schaums erhalten.

Variante B:

0.15 g (0.54 mmol) (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-4,5-dihydroxy-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**46**) werden in 9 ml dest. Methanol und 3 ml dest. Wasser gelöst und mit 20 ml Dowex 50 W X 8 versetzt. Die Reaktionslösung wird 36 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ionenaustauscher sukzessive mit 10ml dest. Wasser, 20 ml abs. Methanol, 15 ml Wasser und mit je 25 ml 1 proz., 3proz., 6proz., 12proz.

und 50 ml 25proz. Ammoniak-Lösung eluiert. Die basischen Fraktionen werden vom Lösungsmittel befreit. Es werden 81 mg (92 %) eines farblosen Schaums erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (MeOD- d_4): $\delta = 3.11$ (dd, 1H, $^2J_{1b2} = 2.3$ Hz, $^3J_{1b1a} = 13.9$ Hz, C-1b), 3.17 (dd, 1H, $^2J_{1a2} = 5.9$ Hz, $^3J_{1a1b} = 13.9$ Hz, C-1a), 3.88 (dd, 1H, $^2J_{32} = 3.6$ Hz, $^3J_{34} = 7.1$ Hz, C-3), 3.90 (m, 1H, C-2), 4.19 (d, 1H, $^3J_{43} = 7.1$ Hz, C-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (MeOD- d_4): $\delta = 49.2$ (t, C-1), 65.7 (d, C-2), 70.2 (d, C-3), 81.1 (d, C-4), 176.9 (s, C-5).

MS [70eV], m/z (%): 224 (3.6) [$\text{MH}^+ + \text{CH}_3\text{CO}_2$], 163 (8.8) [M^+], 156 (16.8), 149 (9.4), 118 (3.9) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$], 97 (22), 69 (14.9), 57 (100) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$], 45 (44.5), 41 (32.3).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3500 - 3120$ cm^{-1} [νOH (m)], 2980, 2960 [νCH_{al} (m)], 1820, 1705 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 1460 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (s)], 1370 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (s)], 1440, 1400, 1220 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 950 (m), 850 (s), 770 (m).

$[\alpha]_D^{25} = -50.9$ (c 0.8; H_2O)

Berechnet: C (36.81); H (5.57), N (8.59)

Gefunden: C (35.98); H (5.48), N (7.89)

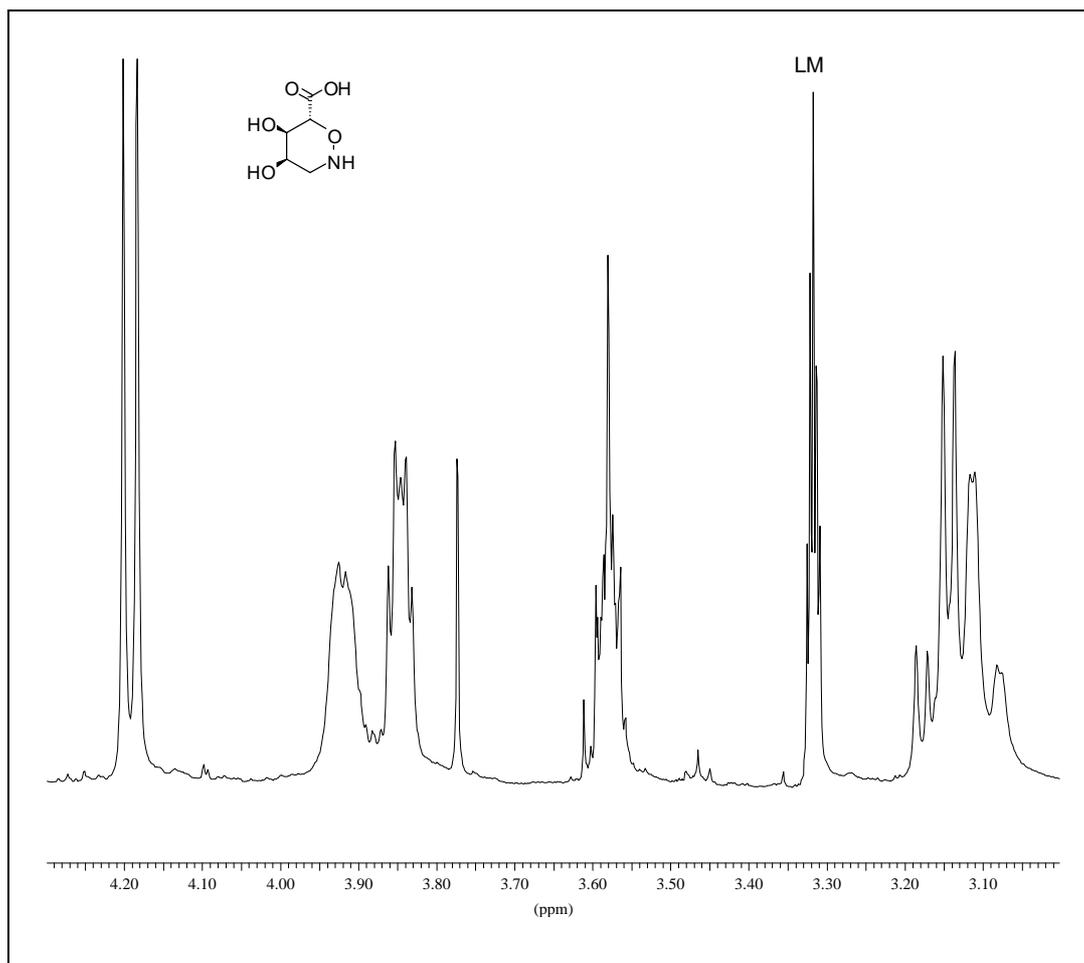
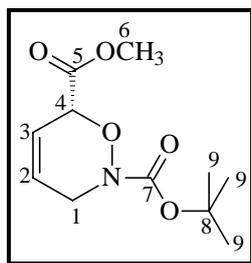


Abbildung IV-2: ¹H-NMR-Spektrum von 44.

IV.2.1.16 Synthese des (R)-N-tert-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (45)

Zu einer Lösung aus 3.00 g (21.0 mmol) (R)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (37) in 60 ml abs. CH₂Cl₂ werden innerhalb 30 min 4.89 g (4.79 ml, 22.41 mmol) Di-tert-butyldicarbonat bei 0°C getropft. Die Reaktionslösung wird innerhalb 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und zweimal mit 1N Salzsäure-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (neutrales Al₂O₃-Oxid-Kieselgel: CH/EE: 9/1) gereinigt. Es werden 5.00 g (98 %) eines bräunlichen Öls isoliert.



DC [(neutrales Al₂O₃): CH/EE: 9/1]

R_f = 0.2 UV, Vanillin-Schwefelsäure

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.52 (s, 9H, C-9), 3.81 (s, 3H, C-6), 4.09 (m, 2H, C-1), 5.09 (m, 1H, C-4), 6.02 (Ψs (br.), 2H, C-2/C-3).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-9), 45.1 (t, C-1), 52.3 (q, C-6), 75.9 (d, C-4), 82.0 (s, C-8), 122.7 (d, C-2), 125.0 (d, C-3), 154.8 (s, C-7), 168.4 (s, C-5).

MS [70eV], m/z (%): 243 (2.5) [M⁺], 184 (10.5) [M⁺ - C₂H₃O], 142 (22.1) [M⁺ - C₅H₉O₂], 98 (11.9) [C₅H₆O⁺], 57 (100) [C₅H₉⁺], 41 (72.6).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 2980 cm⁻¹, 2960 [νCH_{al}. (m)], 1820, 1760 [νC=O_{Ester} (s)], 1650 [νC=O_{Carbamat} (s)], 1460 [δ_{as}CH (s)], 1370 [δ_sCH (s)], 1220 [νC=O (s)], 950 (m), 850 (s), 770 (m).

$[\alpha]_D^{25} = -95.38$ (c 0.5; CH₂Cl₂)

Berechnet: C (54.31 %); H (6.99 %), N (5.76 %)

Gefunden: C (53.92 %); H (6.90 %), N (5.23 %)

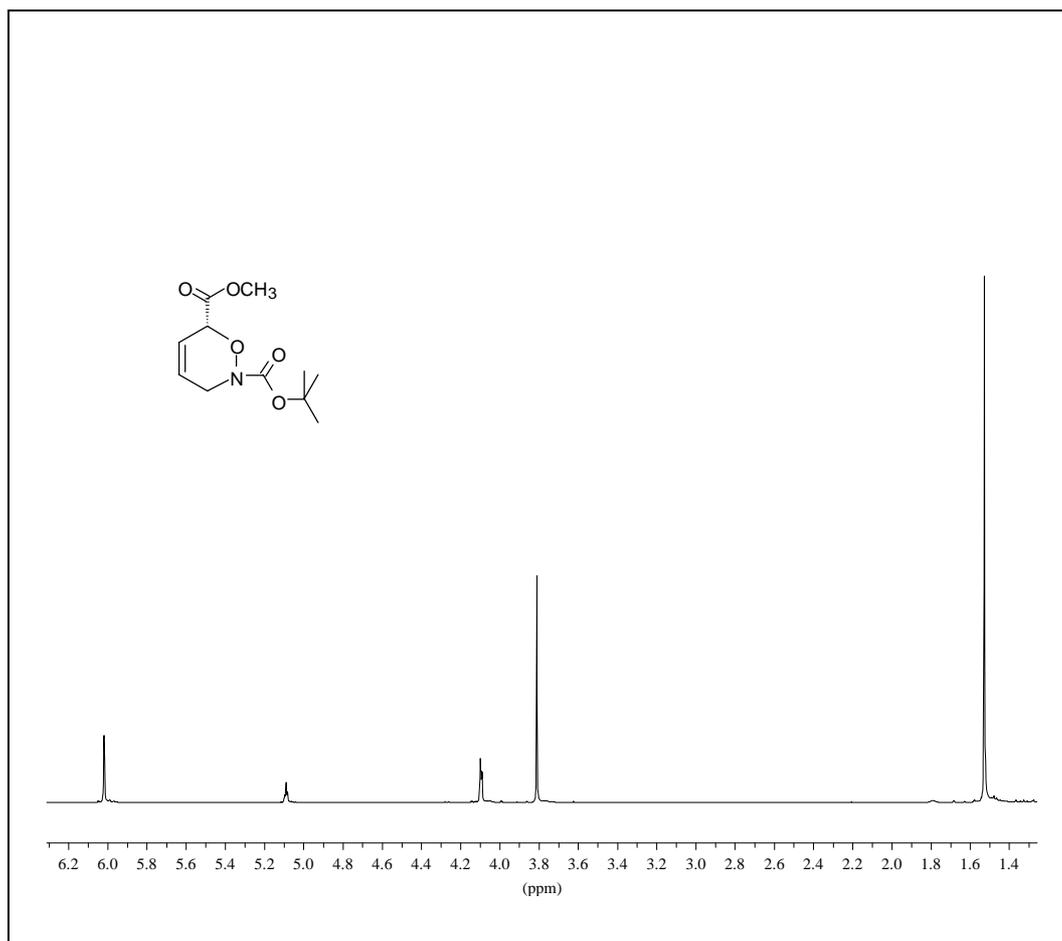


Abbildung IV-3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **45**.

IV.2.1.17 Synthese des *N*-tert-Butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*,6*R*)-tetrahydro-4,5-dihydroxy-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (46**)**

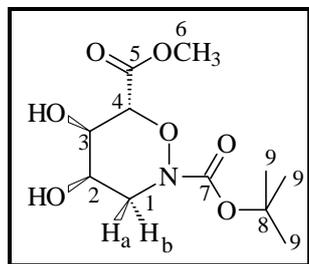
1.00 g (4.11 mmol) (*R*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**45**) und 1.11 g NMO (8.22 mmol) werden in 11 ml Aceton gelöst. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 11 ml (2 mg/ml) einer wäßrigen OsO_4 -Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, 4mal mit Essigsäureethylester extrahiert und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie [MTBE/CH: 95/5) gereinigt. Durch dreifaches Wiederholen des Reinigungsschrittes werden 0.5 g (44 %) des Produkts erhalten.

DC [MTBE/CH: 95/5]:

 $R_f = 0.23$ UV, Vanillin-Schwefelsäure

HPLC (Nucleosil) [Hep/IPA: 85/15]

16.8 min



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.54$ (s, 9H, C-9), 3.52 (dd, 1H, $^2J_{1a1b} = 14.2$ Hz, $^3J_{1a2} = 1.52$ Hz, C-1b), 3.88 (s, 3H, C-6), 4.02 (dd, 1H, $^3J_{34} = 9.66$ Hz, $^3J_{32} = 3.05$ Hz, C-3), 4.07 (m, 1H, C-2), 4.25 (dd, 1H, $^2J_{1b1a} = 14.2$ Hz, $^3J_{1b2} = 3.56$ Hz, C-1a), 4.7 (d, 1H, $^3J_{43} = 9.65$ Hz, C-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28.2$ (q, C-9), 50.8 (t, C-1), 52.9 (q, C-6), 65.2 (d, C-2), 68.2 (d, C-3), 75.1 (d, C-4), 82.4 (s, C-8), 155.9 (s, C-7), 169.9 (s, C-5).

MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 277 (2.5) [M^+], 218 [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$], 177 (21.7), 149 (9.4), 100 (48.8), 60 (14.9), 59 (70.3) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$], 45 (100), 41 (71.55).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2980, 2960$ cm^{-1} [νCH_{al} (m)], 1820, 1730 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ (s)], 1640 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamat}}$ (s)], 1460 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (s)], 1370 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (s)], 1440, 1400, 1220 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 950 (m), 850 (s), 770 (m).

$[\alpha]_D^{25} = -61.3$ (c 0.5; CH_2Cl_2)

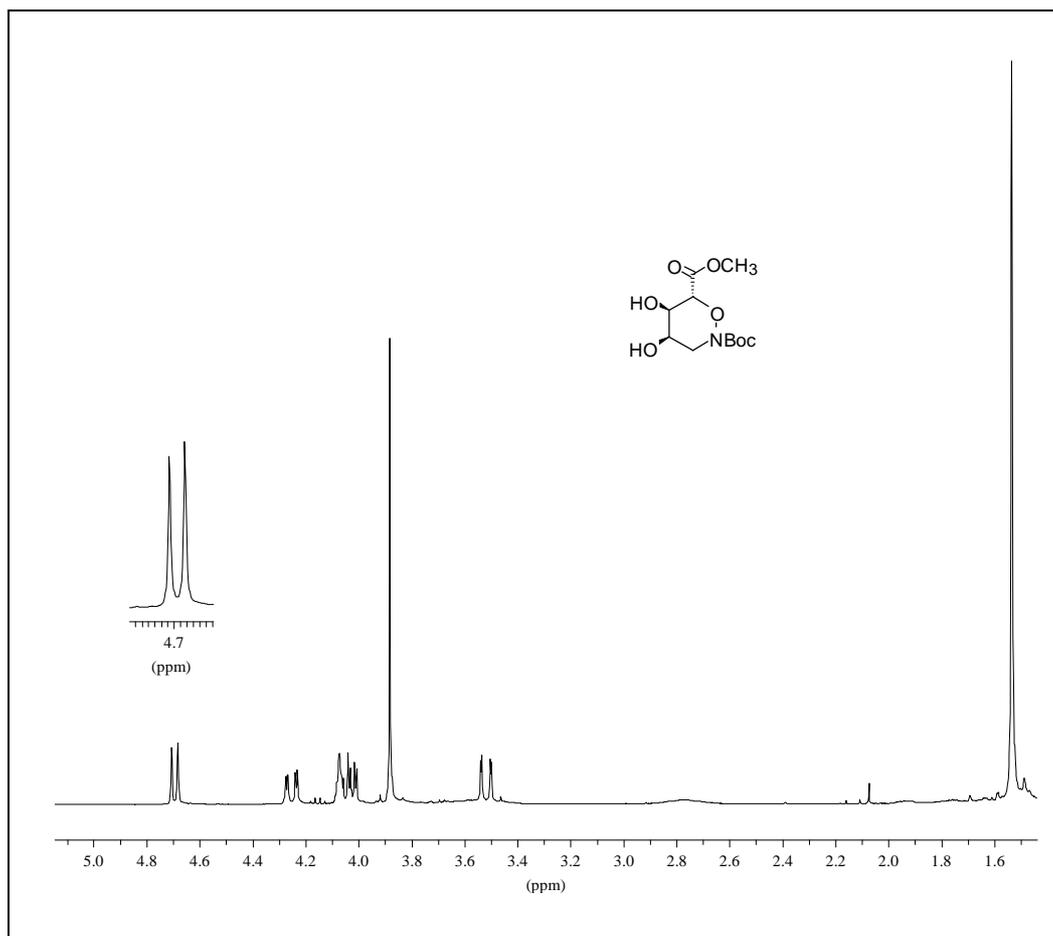


Abbildung IV-4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **46**.

*IV.2.1.18 Synthese des *N*-tert-Butoxycarbonyl-(4*S*,5*S*,6*R*)-tetrahydro-4,5-dihydroxy-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**47**)*

Zu einer Lösung aus 1.00 g (4.11 mmol) (*R*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**45**) in je 17 ml Essigsäureethylester und Acetonitril werden eine Lösung aus 69 mg (0.30 mmol) RuCl_3 und 1.27 g (5.9 mmol) Natrium-(*meta*)-periodat in 6.5 ml dest. Wasser bei 0 °C zugegeben. Es wird 4 min gerührt und anschließend mit einer ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und die organische Phase am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende wäßrige Phase wird 4mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird durch Flashchromatographie

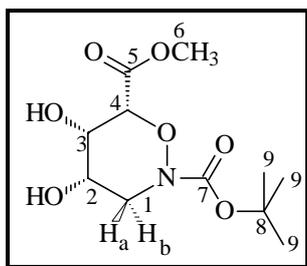
[MTBE/CH: 95/5] gereinigt. Durch dreifaches Wiederholen des Reinigungsschrittes werden 0.26 g (23 %) des diastereomerenangereicherten Produkts erhalten.

DC [MTBE/CH: 95/5]:

$R_f = 0.22$ UV, Vanillin-Schwefelsäure

HPLC (Nucleosil) [Hep/IPA = 85/15]

19.2 min



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.52$ (s, 9H, C-9), 3.52 (m, 1H, C-1b), 3.87 (s, 3H, C-6), 4.05 (m, 1H, C-3), 4.09 (m, 1H, C-2), 4.32 (m, 1H, C-1a), 4.7 (d, 1H, $^3J_{43} = 1.8$ Hz, C-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 29.2$ (q, C-9), 50.7 (t, C-1), 52.7 (q, C-6), 65.5 (d, C-2), 68.1 (d, C-3), 75.3 (d, C-4), 83.0 (s, C-8), 155.4 (s, C-7), 167.7 (s, C-5).

MS [70eV], m/z (%): 277 (2.5) [M^+], 218 [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$], 177 (21.7), 149 (9.4), 100 (48.8), 60 (14.9), 59 (70.3) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$], 45 (100), 41 (71.55).

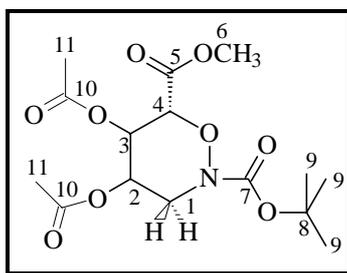
IV.2.1.19 Synthese des *N*-tert-Butoxycarbonyl-tetrahydro-4,5-diacetyloxy-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (48)

1.00 g (4.1 mmol) (*R*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**45**) und 1.11 g NMO (8.2 mmol) werden in 11 ml Aceton gelöst und mit 11 ml (2 mg/ml) einer wäßrigen OsO_4 -Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und vom Lösungsmittel befreit. Der braune Rückstand wird bei 0 °C mit 10 ml abs. Pyridin und 6 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine eiskalte Mischung aus 15proz. Salzsäure-Lösung gegossen und mit

Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (EE/CH: 75/25) werden 1.05 g (71 %) eines farblosen, diastereomerenangereicherten Produkts erhalten.

DC [CH/EE: 75/25]:

$R_f = 0.17-0.19$ UV, Vanillin-Schwefelsäure



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.51; 1.52$ (zwei Diastereomere: s, 9H, C-9), 2.06; 2.20 (zwei Diastereomere: s, 3H, C-11), 2.36; 2.65 (zwei Diastereomere: s, 3H, C-11), 3.86 (m, 1H, C-1), 4.03 (m, 2H, C-2/C-3), 4.19 (m, 1H, C-1), [4.51, 1H, (d, $^3J_{43\text{cis}} = 1.7$ Hz), 4.67 (d, $^3J_{43\text{trans}} = 9.5$ Hz), C-4].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.9; 26.9$ (zwei Diastereomere: q, C-11), 28.1; 28.2 (zwei Diastereomere: q, C-9), 50.7 (t, C-1), 52.6; 52.8 (zwei Diastereomere: q, C-6), 65.2; 65.5 (d, C-2), 68.1; 69.6 (zwei Diastereomere: d, C-3), 75.3 (d, C-4), 82.4; 82.6 (zwei Diastereomere: s, C-8), 154.4; 155.8 (zwei Diastereomere: s, C-7), 166.7; 167.6 (zwei Diastereomere: s, C-10), 169.5; 169.7 (zwei Diastereomere: s, C-5).

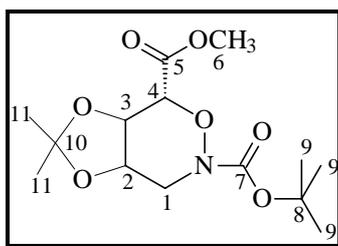
IV.2.1.20 Synthese des N-tert-Butoxycarbonyl-tetrahydro-4,5-isopropylidendioxy-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (49)

1.00 g (4.1 mmol) (*R*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**45**) und 1.11 g NMO (8.2 mmol) werden in 11 ml Aceton gelöst und mit 11 ml

(2 mg/ml) einer wäßrigen OsO₄-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und vom Lösungsmittel befreit. Der braune Rückstand wird in 15 ml 2,2-Dimethoxypropan suspendiert und unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Dichlormethan und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeignet. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie [EE/CH: 7/3] gereinigt. Es werden 1.02 g (78 %) eines farblosen, diastereomerenangereicherten Produkts erhalten.

DC [CH/EE: 7/3]:

R_f = 0.20 - 0.21 UV, Vanillin-Schwefelsäure



¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.38; 1.48 (zwei Diastereomere: s, 3H, C-11), 1.49; 1.51 (zwei Diastereomere: s, 9H C-9), 3.72 (m, 1H, C-1), 3.81 (s, 3H, C-6), 3.84 (m, 1H, C-1), 4.26 (m, 1H, C-2), 4.45 (m, 1H, C-3), [4.30, 1H, (d, ³J_{43cis} = 2.52 Hz), 4.48 (d, ³J_{43trans} = 11.1 Hz), C-4].

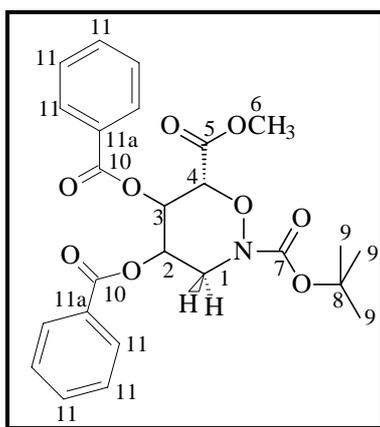
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 26.2 (q, C-11), 28.0 (q, C-9), 46.7; 47.8 (zwei Diastereomere: t, C-1), 52.6 (q, C-6), 69.0; 69.8; 71.0; 71.6 (zwei Diastereomere: d, C-2/C-3), 77.0 (d, C-4), 82.4 (s, C-8), 110.4; 110.6 (zwei Diastereomere: s, C-10), 154.1; 154.9 (zwei Diastereomere: s, C-7), 166.3; 168.2 (s, C-5).

IV.2.1.21 Synthese des *N*-tert-Butoxycarbonyl-tetrahydro-4,5-dibenzoyloxy-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (50)

1.00 g (4.1 mmol) (*R*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**45**) und 1.11 g NMO (8.2 mmol) werden in 11 ml Aceton gelöst und mit 11 ml (2 mg/ml) einer wäßrigen OsO₄-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und vom Lösungsmittel befreit. Der braune Rückstand wird anschließend bei 0 °C mit 10 ml abs. Pyridin, 10 ml Dichlormethan und 3 ml Benzoylchlorid versetzt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird nach der Reaktionszeit in eine eiskalte Mischung aus 15proz. Salzsäure und Diethylether gegossen und mit weiterem Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie [EE/CH:80/20] werden 1.43 g (72 %) eines farblosen, diastereomerenangereicherten Produkts erhalten.

DC [CH/EE: 80/20]:

R_f = 0.22 -0.23 UV, Vanillin-Schwefelsäure



¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.48; 1.52 (zwei Diastereomere: s, 9H C-9), 3.76 (m, 1H, C-1), 3.82 (s, 3H, C-6), 3.88 (m, 1H, C-1), 4.26 (m, 1H, C-2), 4.51 (m, 1H, C-3), [4.32, 1H, (d, ³J_{43cis} = 2.1 Hz), 4.54 (d, ³J_{43trans} = 10.3 Hz), C-4], 7.1 - 8.1 (m, 10H, C-11).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 28.0$; 28.2 (zwei Diastereomere: q, C-9), 50.8 (t, C-1), 52.6 ; 52.8 (zwei Diastereomere: q, C-6), 65.8 ; 66.4 , 66.9 ; 68.0 (d, C-2/C-3), 78.7 (d, C-4), 82.9 (s, C-8), 128.1 ; 128.4 ; 128.9 ; 129.0 ; 130.1 ; 130.5 (d, C-11), 133.5 ; 134.3 (C-11a), 162.4 (s, C-7), 165.3 (s, C-10), 170.5 (s, C-5)

IV.2.1.22 Synthese des Sulfats von *N*-tert-Butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*,6*R*)-tetrahydro-4,5-dihydroxy-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester 51

Variante A:

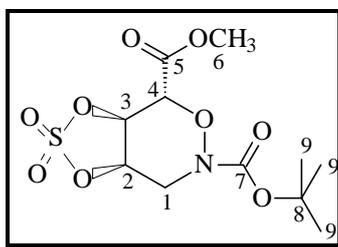
Zu einer Lösung aus 0.24 g (1.0 mmol) *N*-tert-Butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*,6*R*)-tetrahydro-4,5-dihydroxy-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**46**) in 10 ml abs. Dichlormethan werden 0.17 ml (0.12 g; 1.2 mmol) Triethylamin gegeben. Nach 30 Minuten werden 0.1 ml (0.16 g 1.2 mmol) Sulfurylchlorid gegeben. Nach weiteren 6 Stunden wird der Feststoff über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (CH/EE: 8/2) gereinigt.

Es werden 0.11 g (32%) eines farblosen Öls erhalten.

Variante B:

Zu einer Lösung aus 0.24 g (1.0 mmol) *N*-tert-Butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*,6*R*)-tetrahydro-4,5-dihydroxy-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**46**) in 5 ml abs. Dichlormethan werden bei 0 °C langsam 0.56 ml [0.40 g; 4.0 mmol] Triethylamin getropft und 30 min nachgerührt. Es wird der Reaktionslösung 0.11 ml (1.5 mmol) Thionylchlorid gegeben und 3 Stunden nachgerührt. Die mit 10 ml Diethylether verdünnte Reaktionsmischung wird 3 mal mit dest. Wasser extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand [0.22 g; 0.67 mmol (67%)] wird in 2 ml Acetonitril und 3 ml dest. Wasser gelöst und sowohl mit 17 mg RuCl_3 als auch mit 0.29 g (1.4 mmol) Natrium-(*meta*)-periodat versetzt. Die Lösung wird nach 2 Stunden mit 5 ml Diethylether verdünnt und die organische Phase mit dest. Wasser extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Reinigung durch Flashchromatographie (CH/EE: 7/3) werden 0.15 g (45%) eines farblosen Öls erhalten.

DC [CH/EE: 7/3]

 $R_f = 0.21$ 

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.55$ (s, 9H, C-9), 3.82 (s, 3H, C-6), 4.83 (m, 2H, C-1), 4.84 (d, 1H, $^3J_{43} = 9.7$ Hz, C-4), 4.86 (m, (br.), 1H, C-3), 5.02 (m, 1H, C-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28.6$; (q, C-9), 48.7 (t, C-1), 53.5 (q, C-6), 65.3 (d, C-2), 66.8 (d, C-3), 82.1 (d, C-4), 82.3 (s, C-8), 154.8 (s, C-7), 170.4 (s, C-5).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2980, 2960 \text{ cm}^{-1}$ [νCH_{al} (m)], 1820, 1740 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ (s)], 1640 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamat}}$ (s)], 1460 [δ_{asCH} (s)], 1370 [δ_{sCH} (s)], 1220 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 1000, 975 (m), 840 (s), 700 (m).

$[\alpha]_D^{25} = -88.3$ (c 0.5; CH_2Cl_2)

IV.2.1.23 (4R,5R,6R)-tetrahydro-4,5-dihydroxy-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (52)

Variante A:

Zu einer Lösung aus 0.15 g (0.54 mmol) (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-4,5-dihydroxy-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**46**) und 11.6 ml abs. Methanol werden unter Eiskühlung 3.32 ml (3.67 g; 46.7 mmol) Acetylchlorid langsam getropft. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50 W X 8) gereinigt. [Reinigungsvorgang mittels Ionenaustauscher: Der verbleibende Rückstand, der in 5 ml tridest. Wasser gelöst ist, wird auf einem mit tridest. Wasser, 1 N Salzsäure und abs. Methanol

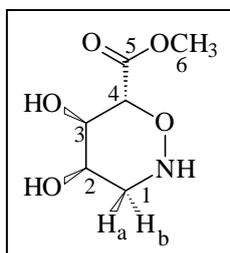
konditionierten Ionenaustauscher aufgetragen. Es wird sukzessive mit 10 ml dest. Wasser, 20 ml abs. Methanol, 15 ml Wasser und mit je 25 ml 1proz., 3proz., 6proz., 12proz. und 50 ml 25proz. Ammoniak-Lösung eluiert. Die basischen Fraktionen werden vom Lösungsmittel befreit.]

Es werden 91 mg (95 %) eines farblosen Schaum erhalten.

Variante B:

0.15 g (0.54 mmol) (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-4,5-dihydroxy-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**46**) werden in 12 ml dest. Methanol und mit 20 ml Dowex 50 W X 8 versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden am Rückfluß erhitzt.

Nach Beendigung der Reaktion wird der Ionenaustauscher sukzessive 10 ml dest. Wasser, 20 ml abs. Methanol, 15 ml Wasser und mit je 25 ml 1proz., 3proz., 6proz., 12proz. und 50 ml 25proz. Ammoniak-Lösung eluiert. Die basischen Fraktionen werden vom Lösungsmittel befreit. Es werden 87 mg (91 %) eines farblosen Schaums erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (MeOD- d_4): δ = 3.11 (dd, 1H, $^2J_{1b2} = 2.3$ Hz, $^3J_{1b1a} = 13.9$ Hz, C-1b), 3.17 (dd, 1H, $^2J_{1a2} = 5.9$ Hz, $^3J_{1a1b} = 13.9$ Hz, C-1a), 3.76 (s, 3H, C-6), 3.88 (dd, 1H, $^2J_{32} = 3.6$ Hz, $^3J_{34} = 7.1$ Hz, C-3), 3.90 (m, 1H, C-2), 4.19 (d, 1H, $^3J_{43} = 7.1$ Hz, C-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (MeOD- d_4): δ = 49.2 (t, C-1), 53.8 (q, C-6), 65.7 (d, C-2), 70.2 (d, C-3), 81.1 (d, C-4), 176.9 (s, C-5).

MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 178 (2.9) [$M^+ + 1$], 177(5.9) [M^+], 118 (5.9) [$M^+ - C_2H_3O_2$], 101 (18.5), 100 (100), 83 (14.9), 456(44.5), 41 (32.3).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2980, 2960 \text{ cm}^{-1}$ [νCH_{al} (m)], 1820, 1730 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ (s)], 1460 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (s)], 1370 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (s)], 1420, 1410, 1220 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 950 (m), 845 (s), 760 (m).

$$[\alpha]_D^{25} = -27.4 \text{ (c 0.3; H}_2\text{O)}$$

Berechnet: C (33.71); H (5.62), N (6.55)

Gefunden: C (33.49); H (5.82), N (5.93)

(als Hydrochlorid)

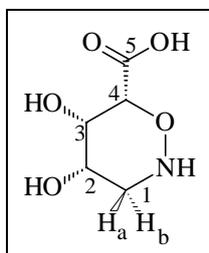
IV.2.1.24 (4S,5S,6R)-tetrahydro-4,5-dihydroxy-2H-1,2-oxazin-6-carbonsäure (54)

Variante A:

Zu einer Lösung aus 0.15 g (0.54 mmol) (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-4,5-dihydroxy-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**47**) und 11.6 ml abs. Methanol werden unter Eiskühlung 3.32 ml (3.67 g; 46.7 mmol) Acetylchlorid langsam getropft. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende farblose Feststoff wird in 10 ml abs. Methanol gelöst und mit 3 ml konz. KOH versetzt. Nach weiteren 3 Stunden wird die Reaktionslösung sauer gestellt und vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird mittels Ionenaustauschchromatographie gereinigt. [Der Reinigungsvorgang mittels Ionenaustauscher wurde wie folgt durchgeführt: Der verbleibende Rückstand, der in 5 ml tridest. Wasser gelöst ist, wird auf einem mit tridest. Wasser, 1 N Salzsäure und abs. Methanol konditionierten Ionenaustauscher aufgetragen. Es wird sukzessive mit 10 ml dest. Wasser, 20 ml abs. Methanol, 15 ml Wasser und mit je 25 ml 3proz., 6proz., 12proz. und 50 ml 25proz. Ammoniak-Lösung eluiert. Die basischen Fraktionen werden vom Lösungsmittel befreit.]. Es werden 79 mg (90 %) eines farblosen Schaum erhalten.

Variante B:

0.15 g (0.54 mmol) (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-4,5-dihydroxy-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**47**) werden in 9 ml dest. Methanol und 3 ml dest. Wasser gelöst und mit 20 ml Dowex 50 W X 8 versetzt. Die Reaktionslösung wird 36 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ionenaustauscher sukzessive 10ml dest. Wasser, 20 ml abs. Methanol, 15 ml Wasser und mit je 25 ml 1proz., 3proz., 6proz., 12proz. und 50 ml 25proz. Ammoniak-Lösung eluiert. Die basischen Fraktionen werden vom Lösungsmittel befreit. Es werden 81 mg (92 %) eines farblosen Schaums erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (D_2O): $\delta = 2.83$ (dd, 1H, $^2J_{1a2} = 5.1$ Hz, $^3J_{1a1b} = 12.8$ Hz, C-1a), 2.97 (m, 1H, C-1b), 3.75 (m, 1H, C-3), 4.03 (m, 1H, C-2), 4.19 (d, $^3J_{43} = 1.7$ Hz, C-4).

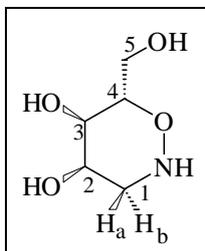
$^{13}\text{C NMR}$ (D_2O): $\delta = 49.5$ (t, C-1), 66.1 (d, C-2), 69.0 (d, C-3), 83.9 (d, C-4), 177.9 (s, C-5).

MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 224 (3.6) [$\text{MH}^+ + \text{CH}_3\text{CO}_2$], 163(8.8) [M^+], 156 (16.8), 149 (9.4), 118 (3.9) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$], 97 (22), 69 (14.9), 57 (100) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$], 45 (44.5), 41 (32.3).

IV.2.1.25 Entschützung von 58: Synthese des (4*R*,5*R*,6*R*)-tetrahydro-4,5-dihydroxy-6-methyloxy-2*H*-1,2-oxazin (56)

Zu einer Lösung aus 0.31 g (0.83 mmol) Synthese des *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*,6*R*)-tetrahydro-4,5-diacetyloxy-6-acetoxymethyl-2*H*-1,2-oxazin (**58**) und 17.9 ml abs. Methanol werden unter Eiskühlung 5.10 ml (5.64 g; 71.74 mmol) Acetylchlorid langsam hinzugegeben. Nach 6 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende

Rückstand wird mittels Ionenaustauscher gereinigt. Es werden 80 mg (65 %) eines farblosen Schaum erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (MeOD₄): $\delta = 3.03$ (dd, 1H, $^2J_{1b1a} = 14.2$ Hz, $^3J_{1b2} = 2.71$ Hz, C-1a), 3.29 (m (br.), 1H, C-1b), 3.54 (dd, 1H, $^3J_{32} = 3.2$ Hz, $^3J_{34} = 9.9$ Hz, C-3), 3.59 (dd, 1H, $^2J_{55} = 12.3$ Hz, $^3J_{53} = 6.03$ Hz, C-5), 3.80 (m (br.), 3H, C-2/C-4/C-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (D₂O): $\delta = 53.5$ (t, C-1), 61.3 (t, C-5), 64.9 (d, C-2), 65.9 (d, C-3), 74.5 (d, C-4).

MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 149 (7.9)[M⁺], 118 (5.6) [M⁺ - CH₃O], 100 (69.2) [C₄H₆O₂N⁺], 86 (20.7), 73 (55.8), [C₄H₅ON⁺], 60 (45.9), 46 (100), 43 (45.5).

$[\alpha]_D^{20} = -58.5$ (c 0.9; MeOH)

Berechnet: C (40.23); H (7.38), N (9.39)

Gefunden: C (39.85); H (7.25), N (8.94)

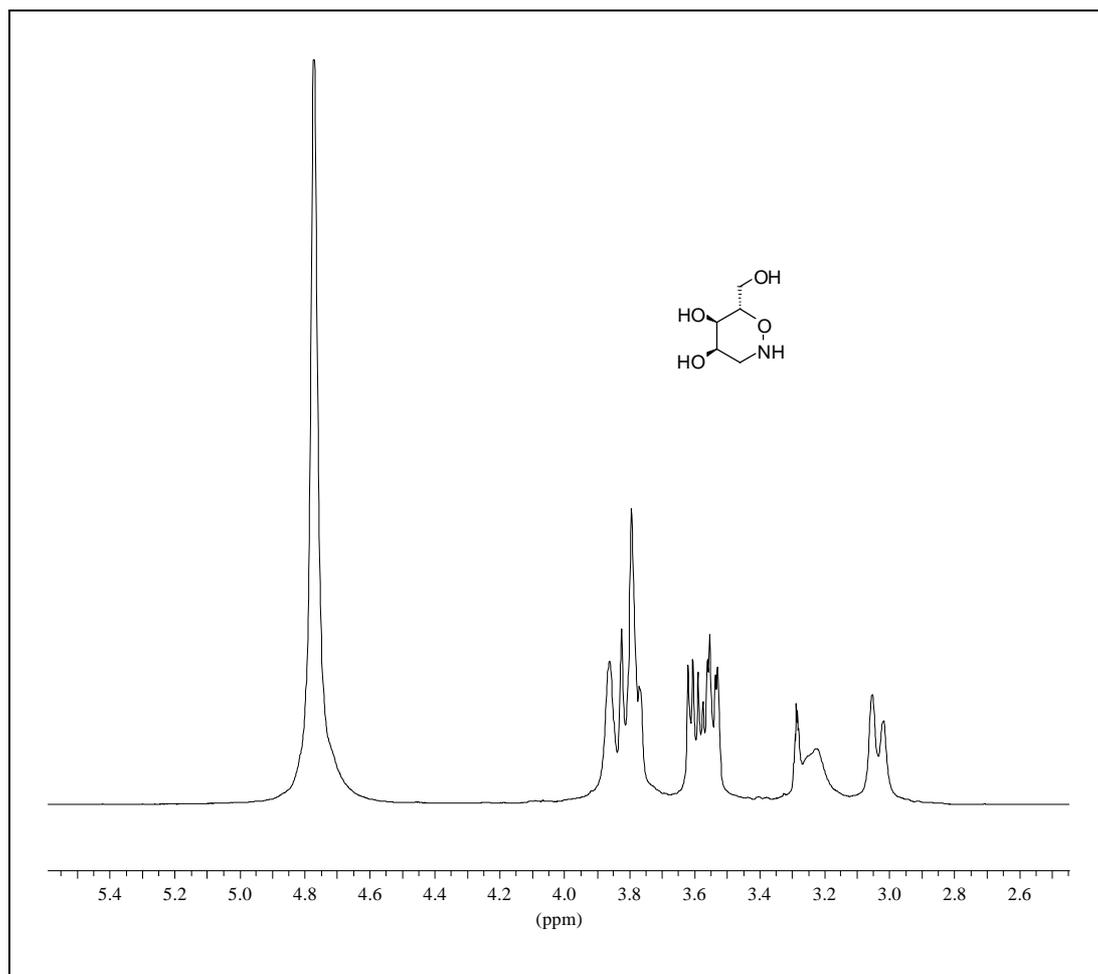
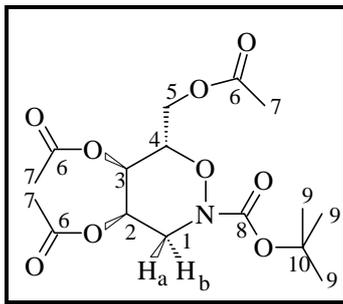


Abbildung IV-5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **56**.

IV.2.1.26 Reduktion des Methylesters: Synthese des *N*-tert-Butoxycarbonyl-(4*R*,5*R*,6*R*)-tetrahydro-4,5-diacetyloxy-6-acetoxymethyl-2*H*-1,2-oxazin (58**)**

Zu einer Suspension, bestehend aus 22 mg Lithiumborhydrid, 3.5 ml abs. Diethylether und 0.12 ml abs. Methanol, werden 0.28 g (1.01 mmol) (*R*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-4,5-dihydroxy-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**46**), gelöst in 4 ml abs. Diethylether, langsam getropft. Nach 90 Minuten wird die Reaktionslösung mit 3 ml dest. Wasser gequench und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in 6 ml abs. Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Nach Beendigung der Reaktion (5 Stunden) wird das Lösungsmittelgemisch entfernt und der zurückbleibende Rückstand durch Flashchromatographie [CH/EE: 8/2] gereinigt. Es werden 0.31 g (81 %) eines farblosen Öls isoliert.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.51$ (s, 9H, C-9), 2.07, 2.08, 2.09 (s, 3H, C-7), 3.53 (dd, 1H, $^2J_{1b1a} = 14.9$ Hz, $^3J_{1b2} = 1.4$ Hz, C-1b), 4.25 (Ψ d (br.), 1H, C-4), 4.34 (m, 3H, C-1a und C-5), 5.03 (dd, 1H, $^3J_{34} = 10.2$ Hz, $^3J_{32} = 3.05$ Hz, C-3), 5.26 (ddd, 1H, $^3J_{23} = 3.05$ Hz, $^3J_{21a} = 4.6$ Hz, C-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.5, 20.6, 20.8$ (q, C-7), 28.2 (q, C-9), 48.6 (t, C-1), 61.3 (t, C-5), 65.9 (d, C-2), 66.4 (C-3), 74.6 (d, C-4), 82.1 (s, C-10), 155.7 (s, C-8), 169.4, 169.8, 170.6 (s, C-6).

MS [70eV], m/z (%): 375 (4.7)[M^+], 316 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$], 254 (3), 147 (5.9), 81 (11.1), 60 (27.3), 43 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2980$ cm^{-1} , 2960 [νCH_{al} (m)], 1820, 1780 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$ (br.)], 1730 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ (s)], 1640 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamat}}$ (s)], 1450 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (s)], 1380 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (s)], 1420, 1410, 1210 [$\nu\text{C}=\text{O}$ (s)], 960 (m), 850 (s), 765 (m).

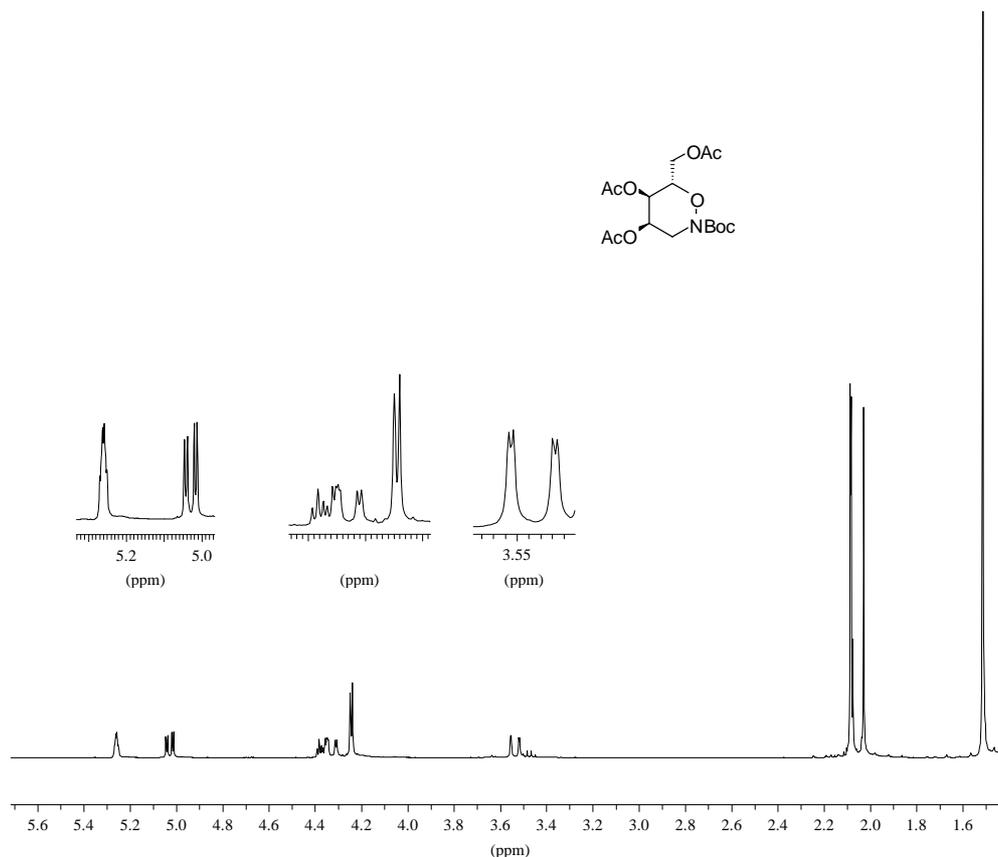
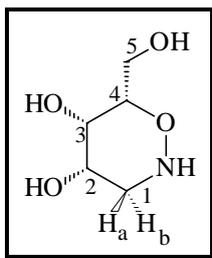


Abbildung IV-6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **58**.

IV.2.1.27 Entschützung von 60: Synthese des (4*S*,5*S*,6*R*)-tetrahydro-4,5-dihydroxy-6-methoxy-2*H*-1,2-oxazin (61)

Zu einer Lösung aus 0.31 g (0.83 mmol) *N-tert*-Butoxycarbonyl-(4*S*,5*RS*,6*R*)-tetrahydro-4,5-diacetyloxy-6-acetoxymethyl-2*H*-1,2-oxazin (**60**) und 17.9 ml abs. Methanol werden unter Eiskühlung 5.10 ml (5.64 g; 71.74 mmol) Acetylchlorid langsam hinzugegeben. Nach 6 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Ionenaustauscher gereinigt. Es werden 80 mg (65 %) eines farblosen Schaum erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 2.98$ (dd, 1H, $^2J_{11} = 12.9$ Hz, $^3J_{12} = 4.8$ Hz, C-1), 3.11 (m (br.), 1H, C-1), 3.65 (m, 2H, C-3/C-5), 3.84 (m (br.), 3H, C-2/C-4/C-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (D_2O): $\delta = 50.0$ (t, C-1), 63.8 (t, C-5), 68.8 (d, C-2), 69.1 (C-3), 73.9 (d, C-4).

MS [70eV], m/z (%): 149 (7.9) [M^+], 118 (5.6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$], 100 (69.2) [$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2\text{N}^+$], 86 (20.7), 73 (55.8), [$\text{C}_4\text{H}_5\text{ON}^+$], 60 (45.9), 46 (100), 43 (45.5).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2980, 2960$ cm^{-1} [νCH_{al} (m)], 1820, 1460 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (s)], 1370 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (s)], 1420, 1410, 950 (m), 845 (s), 760 (m).

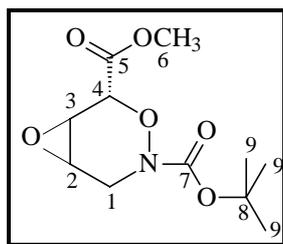
IV.2.1.28 Synthese des Epoxids von (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (68)

Variante A:

Zu einer Lösung aus 0.24 g (1.0 mmol) (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**45**) in 10 ml abs. Dichlormethan werden 0.29 g [1.2 mmol (70 %)] 3-Chlorperbenzoesäure gegeben. Nach 48 Stunden wird dem Reaktionsgemisch 15 ml Dichlormethan und 5 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung zugefügt. Die organische Phase wird 2mal mit ges. Natrihydrogencarbonat-Lösung und mit dest. Wasser extrahiert. Nach Flashchromatographie (CH/EE: 6/4) werden 91 mg (35 %) eines farblosen Öls erhalten.

Variante B:

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 5 ml Dichlormethan und 0.7 ml (4.9 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid werden langsam 0.13 ml (ca. 4.6 mmol) einer ca. 85 %igen Wasserstoffperoxidlösung zugetropft. Es wird 1 weitere Stunde bei RT nachgerührt. Die frisch hergestellte Trifluorperessigsäure wird bei 0 °C zu einer Lösung aus 0.24 g (1.0 mmol) (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin-6-carbonsäuremethylester (**45**) und 0.31 g (3.75 mmol) Natriumcarbonat in 5 ml Dichlormethan gegeben. Nach zweistündigem Rühren wird die Reaktion durch Zusatz von 2 ml einer 20proz. Natriumhydrogensulfit-Lösung beendet. Nachdem die Reaktionslösung mit einer 4 N Natriumhydroxid-Lösung schwach basisch gestellt wurde, wird die organische Phase mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Flashchromatographie (CH/EE: 6/4) werden 52 mg (20 %) eines farblosen Öls erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.49; 1.53 (zwei Diastereomere: s, 9H, C-9), 3.41; 3.56 (m, 2H, C-1), 3.82; 3.86 (s, 3H, C-6), 3.92; 3.98 (m, 1H, C-3), 4.03; 4.17 (m, 1H, C-2), 4.84 (d, 1H, $^3J_{43\text{trans}}$ = 5.7 Hz, C-4), 4.95 (d, 1H, $^3J_{43\text{cis}}$ = 1.3 Hz, C-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 28.7; 27.8 (q, C-9), 48.8; 48.6 (t, C-1), 52.5; 53.0 (q, C-6) 64.9; 65.5 (d, C-2), 67.4; 67.8 (d, C-3), 82.1 (d, C-4), 82.3 (s, C-8), 153.8 (s, C-7), 170.2; 171.4 (s, C-5).

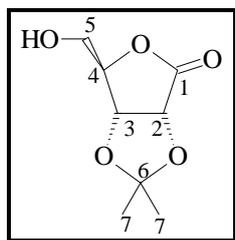
IV.2.2 VERBINDUNGEN ZU SYNTHESE VON PYRIDAZIN-ANALOGA**IV.2.2.1 2,3-O-Isopropyliden-D-ribo-1,4-lacton (69)**

Zu 25.00 g (0.17 mol) D-(+)-Ribono-1,4-lacton in 450 ml abs. Aceton werden 50 g (0.31 mol) wasserfreies Kupfer(II)-sulfat sowie 3 ml konz. Schwefelsäure gegeben. Die Reaktionslösung wird 15 Stunden (nicht länger!) gerührt und mit 9.5 g (0.13 mol) Calciumhydroxid neutralisiert. Die Mischung wird nach 90 Minuten über Celite abgesaugt und vom Lösungsmittel befreit. Nach Umkristallisation aus Aceton und Pentan werden 28.12 g (88 %) farbloser Kristalle erhalten.

Schmp.: 139 °C

DC [CH/EE: 6/4]

R_f = 0.2



¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.35; 1.46 (s, 3H, C-7), 3.01 (s (br.), 1H, OH), 3.88 (AB, 2H, J_{ab} = 12.4 Hz, C-5), 4.62 (m, 1H, C-4), 4.77 (d, 1H, ³J₂₃ = 5.6 Hz, C-2), 4.83 (d, 1H, ³J₃₂ = 5.6 Hz, C-3).

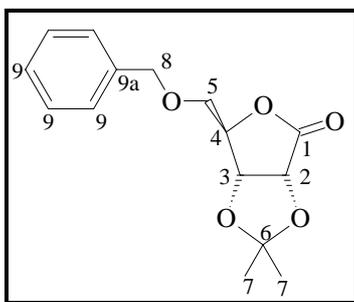
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 25.4; 26.7 (q, C-7), 61.8 (t, C-5), 75.6 (d, C-3), 78.3 (d, C-2), 83.0 (d, C-4), 113.1 (s, C-6), 175.2 (s, C-1).

MS [70eV], m/z (%): 173 (48.9) [M⁺-CH₃], 129 (9.2) [M⁺-C₃H₆O], 85 (36.2), 59 (98.2), 41 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 2985 - 2945 cm⁻¹ [νCH_{al}. (m)], 1735 [νC=O_{Ester} (s)], 1450 [δ_{as}CH (m)], 1245; 1090 [νC-O (s)], 940 (m), 870 (m).

IV.2.2.2 5-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribono-1,4-lacton (70)

Zu einer Lösung aus 1.00 g (5.3 mmol) 2,3-O-Isopropyliden-D-ribono-1,4-lacton (**69**), 30 ml abs. Dichlormethan und 60 ml abs. Cyclohexan werden 2.68 g (10.6 mmol) Trichloracetimidäurebenzylester (Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat) und 80 μ l Trifluormethansulfonsäure gegeben. Nachdem 16 Stunden nachgerührt wurde, wird die Reaktionslösung 2mal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit dest. Wasser gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 1.34 g (91 %) eines farblos-gelblichen Öls erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.37; 1.46 (s, 3H, C-7), 3.68 (AB, 2H, $J_{\text{ab}} = 5.1$ Hz, C-8), 4.28 (AB, 2H, $J_{\text{ab}} = 12.3$ Hz, C-5), 4.67 (d, 1H, $^3J_{23} = 5.6$ Hz, C-2), 4.75 (dd, 1H, $^3J_{32} = 5.6$ Hz, $^3J_{34} = 8.2$ Hz, C-3), 4.76 (m, 1H, C-4), 7.25 - 7.33 (m, 5H, C-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 25.5; 26.7 (q, C-7), 69.4 (t, C-5), 73.8 (t, C-8), 75.6 (d, C-3), 78.3 (d, C-2), 81.0 (d, C-4), 113.1 (s, C-6), 127.5, 128.0; 128.5 (d, C-9), 136.8 (s, C-9a), 174.3 (s, C-1).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3040\text{-}3020$ cm^{-1} [νCH_{ar} (m)], 2985 - 2945 [νCH_{al} (m)], 1450 [δ_{asCH} (m)], 1245; 1090 [$\nu\text{C-O}$ (s)], 940 (m), 870 (m).

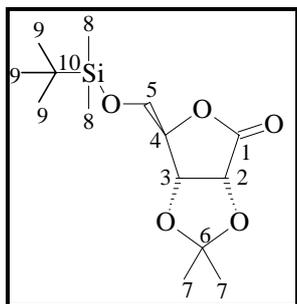
IV.2.2.3 5-*O*-tert-Butyldimethylsilyl-2,3-*O*-isopropyliden-D-ribo-1,4-lacton (72)

Zu einer Suspension aus 1.80 g (12.0 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, 1.70 g (25.0 mmol) Imidazol in 4 ml abs. Dimethylformamid werden 1.90 g (10.0 mmol) 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribo-1,4-lacton (**69**) zugegeben. Es wird 16 Stunden gerührt und anschließend wird extraktiv wäßrig aufgearbeitet. Die gemeinsamen organischen Phasen werden mit einer 15proz. Nickel(II)-sulfat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung durch Flashchromatographie [CH/EE: 2/1] werden 2.89 g (95 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Schmp.: 75 °C

Lit.: 74.7 °C

DC [CH/EE: 2/1]

 $R_f = 0.25$ 

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.08$; 0.10 (s, je 3H, C-8), 0.90 (s, 9H, C-9), 1.41; 1.49 (s, 3H, C-7), 3.86 (AB, 2H, $J_{\text{ab}} = 11.4$ Hz, C-5), 4.61 (m, 1H, C-3), 4.73 (m, 2H, C-2/C-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 18.3$ (s, C-10), 25.8; 25.9; 26.9 (q, C-7/C-8/C-9), 63.2 (t, C-5), 75.9 (d, C-2), 78.6 (d, C-3), 82.4 (d, C-4), 113.1 (s, C-6), 174.2 (s, C-1).

MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 302 (21.7) [$\text{M}^+ + 1$], 301 (47.5) [M^+] 244 (48.2) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$], 171 (37.7) [$\text{M}^+ - \text{TBDMSO}$], 113 (61.0), 67 (12.2).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2980 - 2945 \text{ cm}^{-1}$ [νCH_{al} (m)], 1785 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Lacton}}$ (s)], 1440 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1240; 1090 [$\nu\text{C}-\text{O}$ (s)], 960 (m), 850 (m).

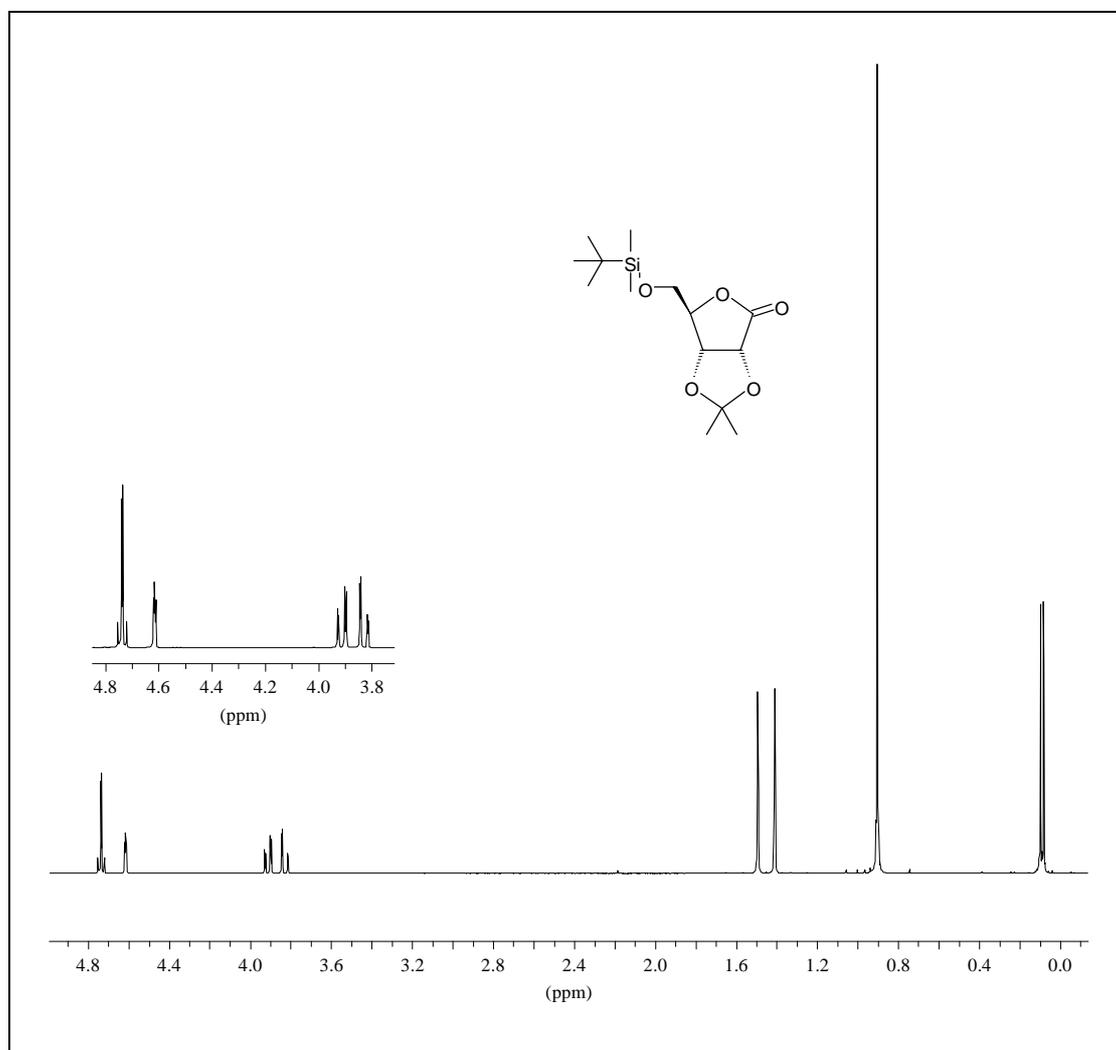
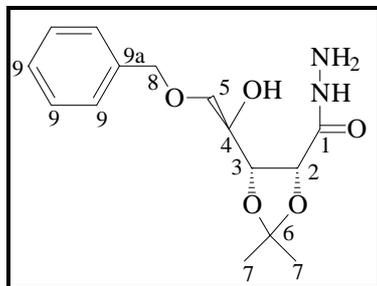


Abbildung IV-7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **72**.

IV.2.2.4 5-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribonohydrazid (**73**)

Eine Lösung aus 1.30 g (4.7 mmol) 5-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribo-1,4-lacton (**70**), 5 ml abs. Dichlormethan und 7 ml abs. Methanol werden mit 0.26 ml (ca. 5.2 mmol) Hydrazinhydratmonohydrat versetzt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird

eingengt, in Essigsäureethylester gelöst und abermals vom Lösungsmittel befreit. Es werden 1.34 g (93 %) eines farblos-gelblichen viskosen Öls erhalten.



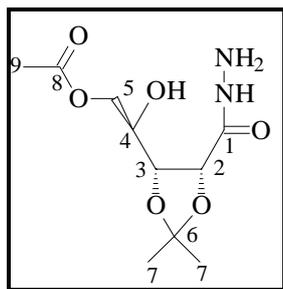
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.39$; 155 (s, 3H, C-7), 3.60 (s (br.), 1H, NH), 3.68 (AB, 2H, $J_{ab} = 5.1$ Hz, C-8), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{54} = 6.4$ Hz, $^2J_{55} = 11.7$ Hz, C-5), 3.80 (t, 2H, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{H}_2\text{N-NH}$), 4.14 (dd, 1H, $^3J_{54} = 6.4$ Hz, $^2J_{55} = 11.7$ Hz, C-5), 4.39 (dd, 1H, $^3J_{32} = 7.2$ Hz, $^3J_{34} = 9.6$ Hz, C-3), 4.74 (d, 1H, $^3J_{23} = 7.2$ Hz, C-2), 4.86 (m, 1H, C-4), 7.25 - 7.33 (m, 5H, C-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 25.5$; 26.7 (q, C-7), 69.4 (t, C-5), 73.8 (t, C-8), 75.6 (d, C-3), 78.3 (d, C-2), 80.5 (d, C-4), 113.1 (s, C-6), 127.5, 128.0; 128.5 (d, C-9), 136.8 (s, C-9a), 170.3 (s, C-1).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3450 - 3030 \text{ cm}^{-1}$ [$\nu(\text{NH})$ (br.)], 3040 - 3020 [νCH_{ar} (m)], 2980 - 2950 [νCH_{al} (m)], 1785; 1735, [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester; Amid}}$ (s)], 1380 [δ_{asCH} (m)], 1245; 1080 [$\nu\text{C}-\text{O}$ (s)], 900 (m), 880 (m).

IV.2.2.5 5-O-Acetoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribohydrazid (74)

Eine Lösung aus 5.00 g (21.7 mmol) 5-O-Acetoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribo-1,4-lacton (**71**), 20 ml abs. Dichlormethan und 30 ml abs. Methanol werden mit 1.2 ml (ca. 24 mmol) Hydrazinhydratmonohydrat versetzt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt, in Essigsäureethylester gelöst und abermals vom Lösungsmittel befreit. Es werden 5.3 g (93 %) eines farblos-gelblichen viskosen Öls erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.39$; 155 (s, 3H, C-7), 2.01 (s, 3H, C-9), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{54} = 6.4$ Hz, $^2J_{55} = 11.7$ Hz, C-5), 3.80 (t, 2H, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{H}_2\text{N-NH}$), 4.14 (dd, 1H, $^3J_{54} = 6.4$ Hz, $^2J_{55} = 11.7$ Hz, C-5), 4.39 (dd, 1H, $^3J_{32} = 7.2$ Hz, $^3J_{34} = 9.6$ Hz, C-3), 4.74 (d, 1H, $^3J_{23} = 7.2$ Hz, C-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.8$ (q, C-9), 24.4; 26.8 (q, C-7), 65.6 (t, C-5), 68.8 (d, C-3), 77.7 (d, C-2), 79.5 (d, C-4), 110.7 (s, C-6), 170.0; 170.1 (s, C-1/C-8).

MS [70eV], m/z (%): 215 (11.5) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{N}_2\text{H}_4$], 117 (81.4), 82 (34.0), 59 (15.7), 43 (100).

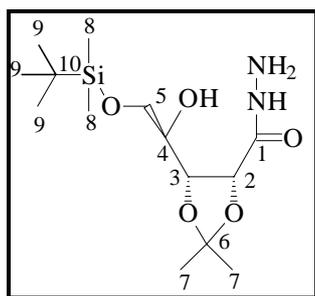
IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3450 - 3030$ [$\nu(\text{NH})$ (br.)] cm^{-1} , 2980 - 2950 [νCH_{al} (m)], 1785; 1735, [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester; Amid}}$ (s)], 1380 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1245; 1080 [$\nu\text{C}-\text{O}$ (s)], 900 (m), 880 (m).

IV.2.2.6 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribohydrazid (75)

Eine Lösung aus 2.00 g (6.62 mmol) 5-O-tert-Butyldimethylsilyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribo-1,4-lacton (72), 20 ml abs. Dichlormethan und 50 ml abs. Methanol werden mit 0.37 g (ca. 7.3 mmol) Hydrazinhydratmonohydrat versetzt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt, in Essigsäureethylester gelöst und abermals vom Lösungsmittel befreit. Es werden 2.04 g (92%) eines farblos-gelblichen viskosen Öls erhalten.

DC [CH/EE: 6/4]

$R_f = 0.21$



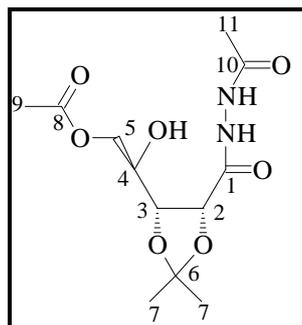
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.11$; 0.12 (s, 3H, C-8), 0.93 (s, 9H, C-9), 1.40 ; 1.56 (s, 3H, C-7), 3.60 (ddd, 1H, $^3J_{45} = 2.5$ Hz, $^3J_{45} = 4.6$ Hz, $^3J_{43} = 7.2$ Hz, C-4), 3.85 (AB, 2H, $J_{AB} = 10.7$ Hz, C-5), 4.50 (dd, 1H, $^3J_{32} = 7.2$ Hz, $^3J_{45} = 2.5$ Hz C-3), 4.72 (d, 1H, $^3J_{23} = 7.2$ Hz, C-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 18.6$ (s, C-10), 24.8 ; 26.1 ; 27.2 (q, C-7/C-8/C-9), 64.2 (t, C-5), 71.2 (d, C-4), 76.9 (d, C-2), 77.4 (d, C-3), 110.4 (s, C-6), 171.5 (s, C-1).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3450 - 3030$ cm^{-1} [$\nu(\text{NH})$ (br.)], $2980 - 2950$ [νCH_{al} (m)], 1735 , [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Amid}}$ (s)], 1380 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1245 ; 1070 [$\nu\text{C}-\text{O}$ (s)], 905 (m), 880 (m).

IV.2.2.7 5-O-Acetoxy-2,3-O-isopropyliden-N-acetyl-D-ribohydrazid (82)

Zu einer Lösung aus 2.00 g (7.63 mmol) 5-O-Acetoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribohydrazid (**74**) und 30 ml abs. Ethanol werden 0.86 g (1.08 g; 8.4 mmol) Essigsäureanhydrid gegeben und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, werden 1.67 g (72%) eines farblos-gelblichen Öls erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 3H, C-11), 1.37; 1.46 (s, 3H, C-7), 1.95 (s, 3H, C-9), 3.82 (dd, 1H, $^3J_{54} = 1.7$ Hz, $^2J_{55} = 12.4$ Hz, C-5), 3.92 (dd, 1H, $^3J_{54} = 2.3$ Hz, $^2J_{55} = 12.4$ Hz, C-5), 4.77 (m, 1H, C-3), 4.82 (d, 1H, $^3J_{23} = 5.6$ Hz, C-2), 4.85 (m, 1H, C-4).

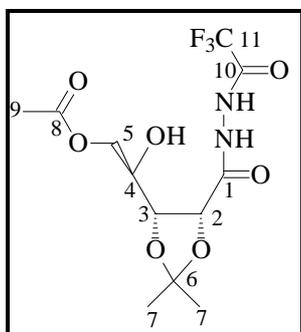
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.7$ (q, C-11), 20.1 (q, C-9), 24.6; 26.9 (q, C-7), 63.6 (t, C-5), 75.9 (d, C-3), 78.5 (d, C-2), 83.1 (d, C-4), 110.7 (s, C-6), 168.1 (s, C-10), 171.1 (s, C-8), 175.0 (s, C-1).

MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 304 (1) [M^+], 173 (84.4), 116 (17.7), 85 (57.4), 74 (100), 68 (17.3), 41 (18.2).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3450 - 3030$ cm^{-1} [$\nu(\text{NH})$ (br.)], 2980 - 2950 [νCH_{al} (m)], 1770, 1735, [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester/Amid}}$ (s)], 1380 [δ_{asCH} (m)], 1250; 1060 [$\nu\text{C}-\text{O}$ (s)], 860 (m).

IV.2.2.8 5-O-Acetoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonohydrazid (83)

Zu einer Lösung aus 2.00 g (7.6 mmol) 5-O-Acetoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonohydrazid (74) und 120 ml abs. Ethanol werden bei 0 °C 1.39 g (1.1 ml; 8.8 mmol) Trifluoressigsäure-S-ethylester zugegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 24 Stunden bei 0 °C gerührt und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 2.08 g (76 %) eines farblos-gelblichen viskosen Öls erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.43, 1.51$ (s, 3H, C-7), 2.11 (s, 3H, C-9), 4.26 (dd, 1H, $^3J_{25} = 2.5$ Hz, $^2J_{55} = 12.4$ Hz, C-5), 4.40 (dd, 1H, $^3J_{54} = 3.0$ Hz, $^2J_{55} = 12.4$ Hz, C-5), 4.62 (m, 1H, C-4), 4.73 (d, 1H, $^3J_{23} = 5.6$, C-2), 4.81 (dd, 1H, $^3J_{23} = 5.6$, $^3J_{34} = 5.6$ Hz, C-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.5$ (q, C-9), 25.5; 26.7 (q, C-7), 63.4 (t, C-5), 75.2 (d, C-4), 77.7 (d, C-2), 79.6 (d, C-3), 110.8 (s, C-6), 116.2 ($^1J_{\text{C,F}} = 283$ Hz), 164 (s, C-10), 169.8 (s, C-8), 173.6 (s, C-1).

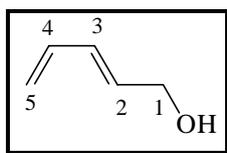
MS [70eV], $\underline{m/z}$ (%): 358 (0.8) [M^+], 112 (21.3), 97 (100), 69 (38.5), 56 (56.1), 45 (72.3).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3450 - 3030$ cm^{-1} [$\nu(\text{NH})$ (br.)], 2980 - 2950 [νCH_{al} (m)], 1770, 1680, [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester/Amid}}$ (s)], 1380 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1200; 1120 [$\nu\text{C}-\text{O}$ (s)], 810 (m), 730 (m).

IV.2.3 VERBINDUNGEN ZUR SYNTHESE VON ISOFLAGOMIN-ANALOGA

IV.2.3.1 Synthese von Penta-2,4-dien-1-ol (89)

Zu einer Lösung aus 3.39 g (89.3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 250 ml abs. Diethylether werden 10.00 g (89.3 mmol) *trans*-2,4-Pentandien-carbonsäuremethylesters (**34**) bei -25 °C langsam getropft. Nachdem 3 Stunden bei -10 °C nachgerührt wurde, wird die Reaktionslösung sauer gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die gemeinsamen organischen Lösungsmittel werden mit halbges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach destillativer Reinigung (0.05 Torr bei Raumtemperatur) werden 3.38 g (45 %) eines farblosen Öls erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.10$ (m, 2H, C-1), 5.06 (m, 1H, C-5), 5.16 (m, 1H, C-5), 5.78 (m, 1H, C-2), 6.15 - 6.40 (m, 2H, C-3/C-4),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 64.3$ (q, C-1), 122.7 (t, C-2), 125.6 (t, C-5), 135.6 (d, C-4), 145.2 (d, C-3).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3300 - 3150 \text{ cm}^{-1}$ [νOH (m)], 2850 [νCH_{al} (m)], 1600 (m), 1330 [$\delta_s\text{CH}$ (s)], 1180 (m), 1080 (m), 895 (m).

IV.2.3.2 *Synthese des Pivalinsäureiodmethylesters (97)*

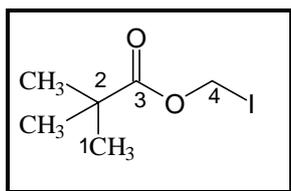
2.60 g (17.3 mmol) Natriumiodid werden in 40 ml abs. Aceton gelöst und unter Inertgasatmosphäre mit 2.60 g (17.2 mmol) Pivalinsäurechlormethylester versetzt. Die Mischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über Celite abgesaugt, und die braune Lösung im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Destillation im Wasserstrahlvakuum. Es werden 3.30 g (80 %) einer gelbbraunen Flüssigkeit erhalten.

Sdp.: 74-75 °C / 17 mbar

(Lit.³³⁴ 71-73 °C / 12 Torr)

GC [80/2/8/300/5]:

$R_t = 1.8 \text{ min}$



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.22$ (s, 9H, C-1), 5.96 (s, 2 H, C-4).

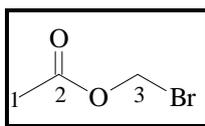
^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 27.0$ (q, C-1), 31.8 (t, C-4), 39.3 (s, C-2), 176.7 (s, C-3).

IV.2.3.3 Synthese von Essigsäurebromethylester (98)

12.30 g (100.0 mmol) Acetylbromid werden mit 350 mg Zink(II)chlorid versetzt und 10 Minuten gerührt. Anschließend werden 3.00 g (100.0 mmol) Paraformaldehyd zugegeben und die nun klare Lösung 3 Stunden bei $85\text{ }^\circ\text{C}$ nachgerührt. Nach Destillation werden 9.60 g (63 einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Sdp.: $128 - 130\text{ }^\circ\text{C}$

Lit.³³⁵: $130 - 133\text{ }^\circ\text{C}$



^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2.14$ (s, 3H, C-1), 5.81 (s, 2H, C-3).

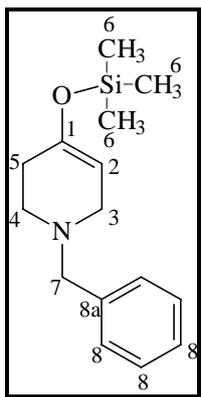
^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 21.5$ (q, C-1), 57.5 (t, C-3), 169.1 (s, C-2).

IV.2.3.4 Synthese des Silylenolethers von 1-Benzyl-piperidin-4-on 101

Einer Lösung aus 0.75 g (5.03 mmol) Natriumiodid in 15 ml abs. Acetonitril werden 0.51 g (5.03 mmol) Triethylamin und 0.54 g (5.03 mmol) Trimethylsilylchlorid beigelegt, und es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe 5 ml dest. Wassers wird dreimal mit Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 0.8 g (90 %) eines gelblichen Öls erhalten.

GC [120/0/15/300/5]:

$R_t = 3.9$ min



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.24$ (s, 9H, C-6), 2.16 - 2.22 (m, 2H, C-5), 2.65 (t, 2H, $^3J = 5.8$ Hz, C-4) 3.02 - 3.06 (m, 2H, C-3), 3.63 (s, 2H, C-7), 4.81 - 4.85 (m, 1H, C-2), 7.30 - 7.41 (m, 5H, C-8).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.5$ (q, C-6), 30.6 (t, C-5), 50.1 (t, C-4), 51.7 (t, C-3), 60.3 (t, C-7), 101.6 (d, C-2), 127.6; 128.4; 129.3 (d, C-8), 138.4 (s, C-8a), 149.12 (s, C-1).

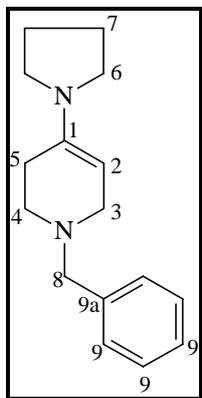
MS [70eV], m/z (%): 263 (3.04) [$\text{M}^+ + 2$], 262 (13.04), 262 (13.64) [$\text{M}^+ + 1$], 261 (61.04) [M^+], 246 (8.67) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 189 (21.92) [$\text{M}^+ - \text{SiCH}_3$], 172 (32.72), 170 (37.46) [$\text{M}^+ - \text{Bn}$], 146 (4.06), 144 (2.07), 143 (4.65), 142 (5.85) [$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{OSi}^+$], 129 (3.22), 128 (3.31), 127 (19.83) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OSi}^+$], 120 (2.05), 118 (5.30) [CH_2NBn^+], 117 (2.25), 115 (2.17), 112 (12.48), 91 (100) [Bn^+], 85 (3.10), 80 (3.85), 75 (17.54) [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}^+$], 65 (2.85) [C_5H_5^+], 42 (10.97) [$\text{C}_2\text{H}_4\text{N}^+$].

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3040 - 3020 \text{ cm}^{-1}$ [νCH_{ar} (m)], 2980 - 2920 [νCH_{al} (m)], 1690 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{enol}}$ (s)], 1380 (m), 1360 (m), 1300 (w), 1260 (w), 1240 (w), 1200 (w), 1180 (w), 1140 - 1080 [$\nu\text{C}-\text{O}$, (s)], 940 (w), 900 (s), 860 (s), 750; 710 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$ (s)].

IV.2.3.5 Synthese des Pyrrolidinenamins von 1-Benzyl-piperidin-4-on 102

Einer Lösung aus 1.86 ml (10.0 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on und 2.5 ml (30.0 mmol) Pyrrolidin in 50 ml abs. Benzol werden eine Spatelspitze Toluol-4-sulfonsäure-Monohydrat

zugemischt. Es wird 16 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Nach destillativer Entfernung des Benzol können 0.83 g (34 %) des gewünschten Produkts durch Kugelrohrdestillation (10^{-2} mbar; 150 °C) isoliert werden.



DC [CH/EE: 6/4]:

$R_f = 0.2.8$ UV, Vanillin-Schwefelsäure

GC [120/0/15/300/5]:

$R_t = 2.9$ min

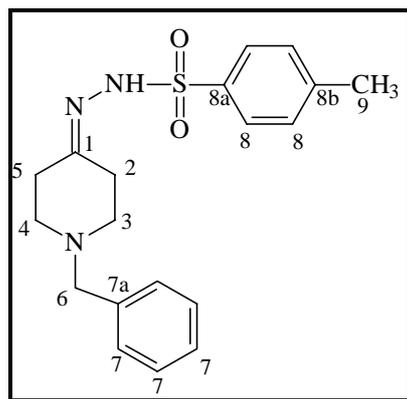
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.72 - 1.90$ (m, 4H, C-7), 2.35 - 2.80 (m, 6H, C-3/C-4/C-5), 2.91 - 3.12 (m, 4H, C-6), 3.61 (s, 2H, C-8), 4.23 - 4.59 (m, 1H, C-2), 7.23 - 7.42 (m, 10H, C-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 23.5$ (t, C-7), 28.5 (t, C-5), 47.4 (t, C-6), 53.1 (t, C-4), 54.4 (t, C-3), 62.9 (t, C-8), 90.6 (d, C-2), 127.0; 128.3; 129.3 (d, C-9), 139.0 (s, C-9a), 141.8 (s, C-1).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3040 \text{ cm}^{-1}$ [νCH_{ar} . (m)], 3000 - 2900 [νCH_{al} . (m)], 2840 (w), 2760 (m), 2780 (s), 2690 (w), 1710 (m), 1640 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Enamin}}$ (s)], 1380 (m), 1340 (m), 1300 (w), 1160 (w), 1110 (s), 1040 (w), 1030 (w), 960 (w), 900 (w), 810 (w), 720 - 680 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$. (s)].

IV.2.3.6 Synthese des Toluol-4-sulfonsäurehydrazons von 1-Benzyl-4-piperidon 103

Zu einer Lösung aus 0.83 g (4.4 mmol) Toluol-4-sulfonsäurehydrazid in 10 ml Ethanol werden 0.7 g (3.7 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on und 3 Tropfen konz. Salzsäure gegeben. Die Lösung wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird, werden 1.2 g (92 %) grünliche Nadeln erhalten.



DC [CH/EE: 6/4]:

$R_f = 0.13$ UV, Vanillin-Schwefelsäure

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.39 - 2.49$ (m, 4H, C-4/C-3), 2.44 (s, 3H, C-9), 2.56 - 2.60 (m, 4H, C-5/C-2), 3.74 (s, 2H, C-6), 7.30 - 7.41 (m, 5H, C-7/C-8).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.73$ (q, C-9), 25.4; 34.3; 52.0; 53.3 (t, C-2/C-3/C-4/C-5), 62.3 (t, C-6), 127.6; 128.2; 129.1 (d, C-7), 128.7, 129.7 (d, C-8) 129.9 (s, C-8b), 137.4 (s, C-7a), 144.0 (s, C-8a), 159.2 (s, C-1).

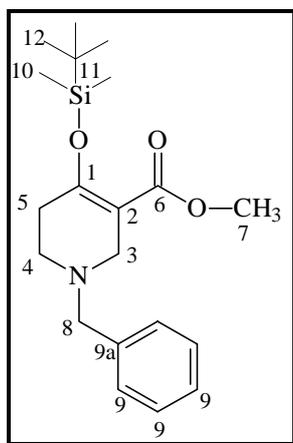
IV.2.3.7 Synthese des 1-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (109)

Zu einer Suspension aus 4.00 g (14.0 mmol) 1-Benzyl-4-piperidin-4-on-3-carbonsäuremethylester Hydrochlorid in 125 ml abs. DMF werden 9.00 g (46.0 mmol) Imi-

dazol und 2.40 g (16.0 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid gegeben. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 25 ml halbges. Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit einer ges. Nickel(II)-sulfat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 4.1 g (76 %) eines farblosen Öls erhalten.

GC [120/0/15/300/5]:

$R_t = 7.9$ min



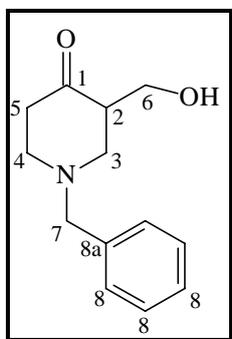
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.24$ (s, 6H, C-10), 1.01 (s, 9H, C-12), 2.33 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, C-4), 2.60 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, C-5), 3.32 (s, 2H, C-3), 3.66 (s, 3H, C-7), 3.71 (s, 2H, C-8), 7.28 - 7.38 (m, 5H, C-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -3.5$ (q, C-10), 18.5 (s, C-11), 25.8 (q, C-12), 32.8 (t, C-5), 49.2 (t, C-3), 51.0 (q, C-7), 52.7 (t, C-4), 62.0 (t, C-8), 106.8 (s, C-2), 127.3; 128.4; 129.2 (d, C-9), 138.4 (s, C-9a), 158.8 (s, C-1), 166.7 (s, C-6).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3080 - 3020$ cm^{-1} [νCH_{ar} (m)], 2960 - 2920 [νCH_{al} (m)], 1690 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Enol}}$ (s)], 1490 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1440 (m) [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1380 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (m)], 1370 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (m)], 1300 (m), 1120 (m), 1050 [$\nu\text{C}-\text{O}$, (s)], 1030 [$\nu\text{C}-\text{O}$, (s)], 900 (m), 840 (m), 780 (m), 740 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ (s)], 700 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ (s)].

IV.2.3.8 Synthese des 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-piperidin-4-ons (110)

Zu einer Lösung aus 3.90 g (10.8 mmol) 1-Benzyl-4-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (**109**) in 150 ml abs. Diethylether werden 0.48 g (10.8 mmol) LAH gegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ablauf von 16 Stunden werden der Reaktionslösung sukzessive 0.41 ml dest. Wasser, 0.41 ml 15proz. Natriumhydroxid-Lösung, 1.23 ml dest. Wasser und 3.41 g (10.8 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat) unter ständigem Rühren hinzugefügt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 2.80 g (78 %) eines farblosen Öls erhalten.



DC [CH/EE: 6/4]:

$R_f = 0.29$ UV, Vanillin-Schwefelsäure

GC [120/0/15/300/5]:

$R_t = 3.4$ min

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.54\text{-}2.60$ (m, 3H, C-2/C-5), 3.01 - 3.12 (m, 4H, C-3/C-4), 3.83 (s, 2H, C-7), 4.01 (m, 2H, C-6), 7.30 - 7.41 (m, 5H, C-8).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 41.5$ (t, C-5), 51.4 (d, C-2), 53.2 (t, C-3), 56.1 (t, C-4), 62.2 (t, C-7), 66.0 (t, C-6), 127.3; 128.5; 129.2 (d, C-8), 138.4 (s, C-8a), 211.7 (s, C-1).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3500 - 3200$ cm^{-1} [νOH (br.)], 3080; 3060; 3020 [νCH_{ar} (m)], 2960 [νCH_{al} (m)], 1690 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Enol}}$ (s)], 1490;1460; 1450 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1350 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (m)], 1260 (m), 1180; 1080; 1020 [$\nu\text{C}-\text{O}$, (s)], 910 (m), 880 (m), 800 (m), 780 (m), 760; 700 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ (s)].

IV.2.3.9 Synthese von 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (111)

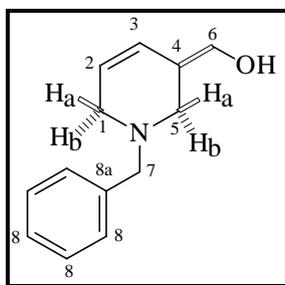
Zu einer Suspension aus 0.44 g (11.7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 70 ml abs. Diethylether werden bei 0 °C 2.70 g (11.7 mmol) 1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (**112**) langsam zugegeben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 5 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung sukzessive mit 0.44 ml H₂O, 0.44 15proz. Natriumhydroxid-Lösung und abermals 1.32 ml H₂O versetzt. Der entstehende weiße Feststoff wird über Kieselgur abgetrennt und mit viel Diethylether gewaschen (!). Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und mittels Flashchromatographie (CH/EE: 1/1) gereinigt. Es werden 2.33 g (98 %) eines farblosen Öls erhalten.

DC [CH/EE:1/1]

R_f = 0.22 UV, Phosphormolybdänsäure

GC [80/2/12/300]

R_t = 8.9 min



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (Ψs, 1H, C-4), 2.72 (dd, 1H, ²J_{1a1b} = 11.1 Hz, ³J_{1a2} = 3.8 Hz, C-1a), 2.85 (dd, 1H, ²J_{5a5b} = 16.4 Hz, ³J_{5a4} = 2.0 Hz, C-5a), 2.85 (dd, 1H, ²J_{1b1a} = 11.1 Hz, ³J_{1b2} = 2.8 Hz, C-1b), 3.25 (dd, 1H, ²J_{5b5a} = 16.4 Hz, ³J_{5b4} = 2.9 Hz, C-5b), 3.70 - 3.74 (m, 1H, C-6), 3.71 (AB, 2H, J_{ab} = 12.7 Hz, C-7), 3.83 (dd, 1H, ²J₆₆ = 11.2 Hz, ³J₆₄ = 3.6 Hz, C-6), 5.76 - 5.82 (m, 1H, C-3), 5.85 - 5.89 (m, 1H, C-2), 7.37 - 7.31 (m, 5H, C-8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 37.1 (d, C-4), 52.4 (t, C-1), 54.7 (t, C-5), 62.8 (t, C-7), 66.3 (t, C-6), 126.2; 127.0 (d, C-2/C-3), 127.5; 128.4; 129.1 (d, C-8), 136.9 (s, C-8a).

Ms (70 eV): 204 (11.39 [M⁺ + 1], 203 (63.4) [M⁺], 172 (62.1) [M⁺ - CH₃O], 120 (40.1), 112 (66.7) [M⁺ - C₇ H₇], 91 (100) [C₇ H₇⁺], 65 (47.1) [C₅H₅⁺], 55 (29.2), 41 (34.9).

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3480 - 3200 cm⁻¹ [νOH (br.)], 3020 [νCH_{ar.} (m)], 2930 [νCH_{al.} (m)], 2820; 2790 [νNC (m)], 1620 [νC=C], 1485; 1445 [δ_{as}CH (m)], 1370 [δ_sCH (m)], 1200 (m), 1140; 1080; 1030 [νC-O, (s)], 740; 700 [νC=C_{Ar.} (s)].

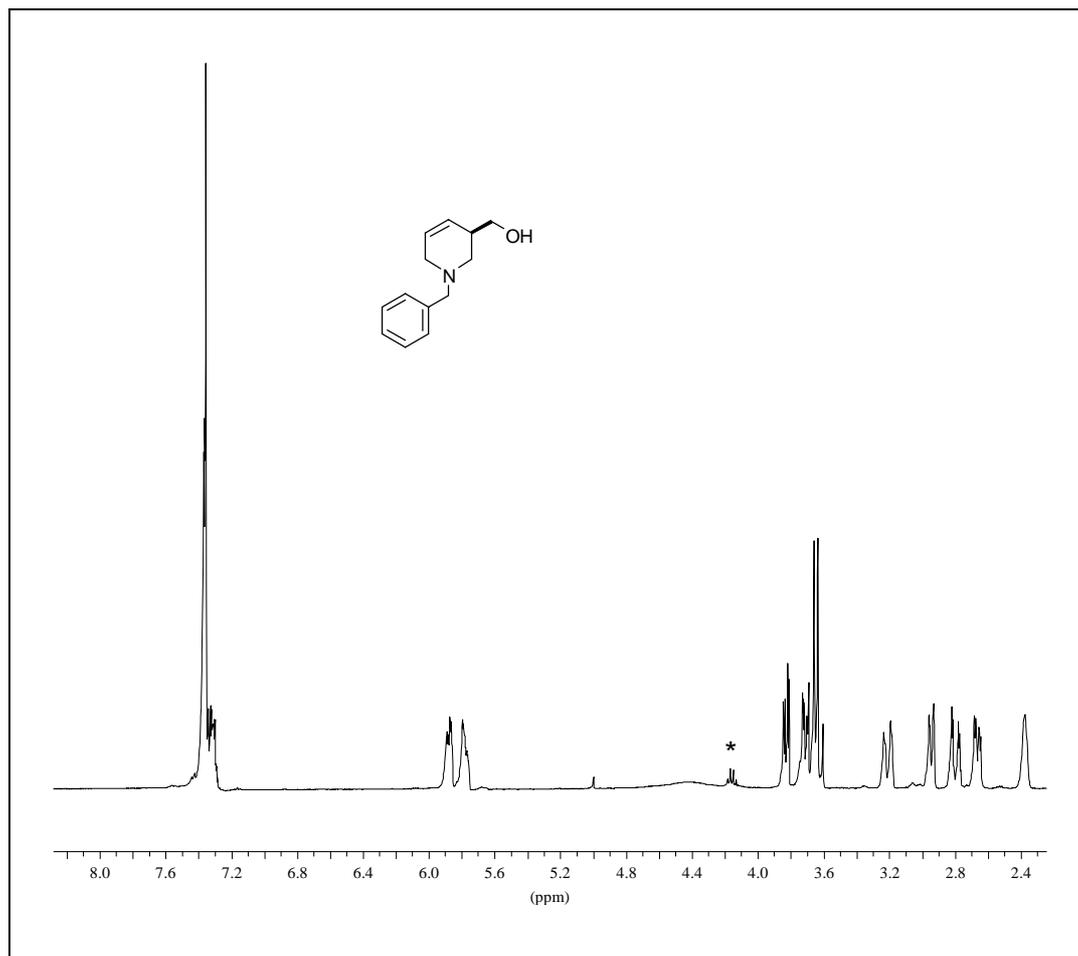


Abbildung IV-8: ¹H-NMR-Spektrum von **111**.

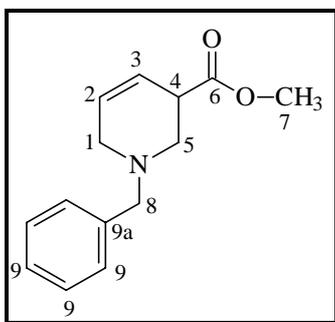
IV.2.3.10 1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester 112

Zu einer Lösung aus 11.00 g (44.5 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on-3-carbonsäuremethylester in 200 ml abs. CH₂Cl₂ werden 9.85 g (53 mmol) Toluol-4-sulfonsäurehydrazid und 3 g

Molsieb 4 Å gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 d bei Raumtemperatur gerührt, anschließend filtriert und eingeengt. Es werden 16.00 g Rohprodukt des Hydrazons erhalten.

Zu einer Lösung aus 20.02 g (27.8 ml; 197.84 mmol) Diisopropylamin in 320 ml abs. THF wird langsam 123.8 ml einer Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 198 mmol) bei -78°C zutropft. Es wird anschließend bei -20 °C weitere 30 Minuten gerührt.

Nachdem die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt wurde, werden 16.00 g (40.0 mmol) des Hydrazons von 1-Benzyl-piperidin-4-on-3-carbonsäuremethylester in 100 ml abs. THF zur Lösung gegeben. Es wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit 200 ml Wasser versetzt und 4mal mit Diethylether extrahiert. Die gemeinsamen organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie [CH/EE: 8/2] werden 8 g (86 %) eines farblosen Öls isoliert.



DC [CH/EE: 8/2]

$R_f = 0.15$ UV, Phosphormolybdänsäure

GC [80/2/10/300/5]

$R_t = 10.7$ min

HPLC (chiracel OD) [Hpt/IPA: 99/1]

15.57 und 17.30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.80$ (m, 2H, C-5), 2.95 (ABX, 1H, $^3J = 5.10$ Hz, C-1), 3.04 (ABX, 1H, $^3J = 2.54$ Hz, C-1), 3.36 (Ψ s (br.), 1H, C-4), 3.72 (Ψ s (br), 5H, C-7/C-8), 5.87 (ddd, 1H, $^2J_{23} = 9.9$ Hz, $^3J_{21} = 5.1$ Hz, $^3J_{21} = 2.54$ Hz, C-2), (dd, 1H, $^2J_{32} = 9.9$ Hz, $^2J_{34} = 4.6$ Hz, C-3), 7.35 (m, 5H, C-9).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 42.0$ (d, C-4), 51.3; 52.3 (d, C-1/C-5), 51.8 (q, C-7), 62.3 (t, C-8), 123.0; 127.0 (d, C-2/C-3), 128.2; 128.3; 129.0 (d, C-9), 137.9 (s, C-9a), 173.0 (s, C-6).

Ms (70 eV): 231 (56.2) [M^+]; 216 (6.9) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 200 (17.8) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 172 (41.2) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$], 154 (12.1), 140 (80.7) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 118 (18.3), 91 (100) [C_7H_7^+], 81 (40.9), 65 (42.2), 42 (23).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3020 \text{ cm}^{-1}$ [νCH_{ar} (m)], 2980; 2960 [νCH_{al} (m)], 2820; 2760 [νNC (m)], 1740 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ (s)], 1620 [$\nu\text{C}=\text{C}$] 1490;1460; 1445 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1360 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (m)], 1200 (m), 1140; 1080; 1030 [$\nu\text{C}-\text{O}$, (s)], 740; 700 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ (s)].

Berechnet: C: 72.63 %, H: 7.35 %, N: 6.05 %

Gefunden: C: 72.32 %, H 7.25 %, N 5.75%

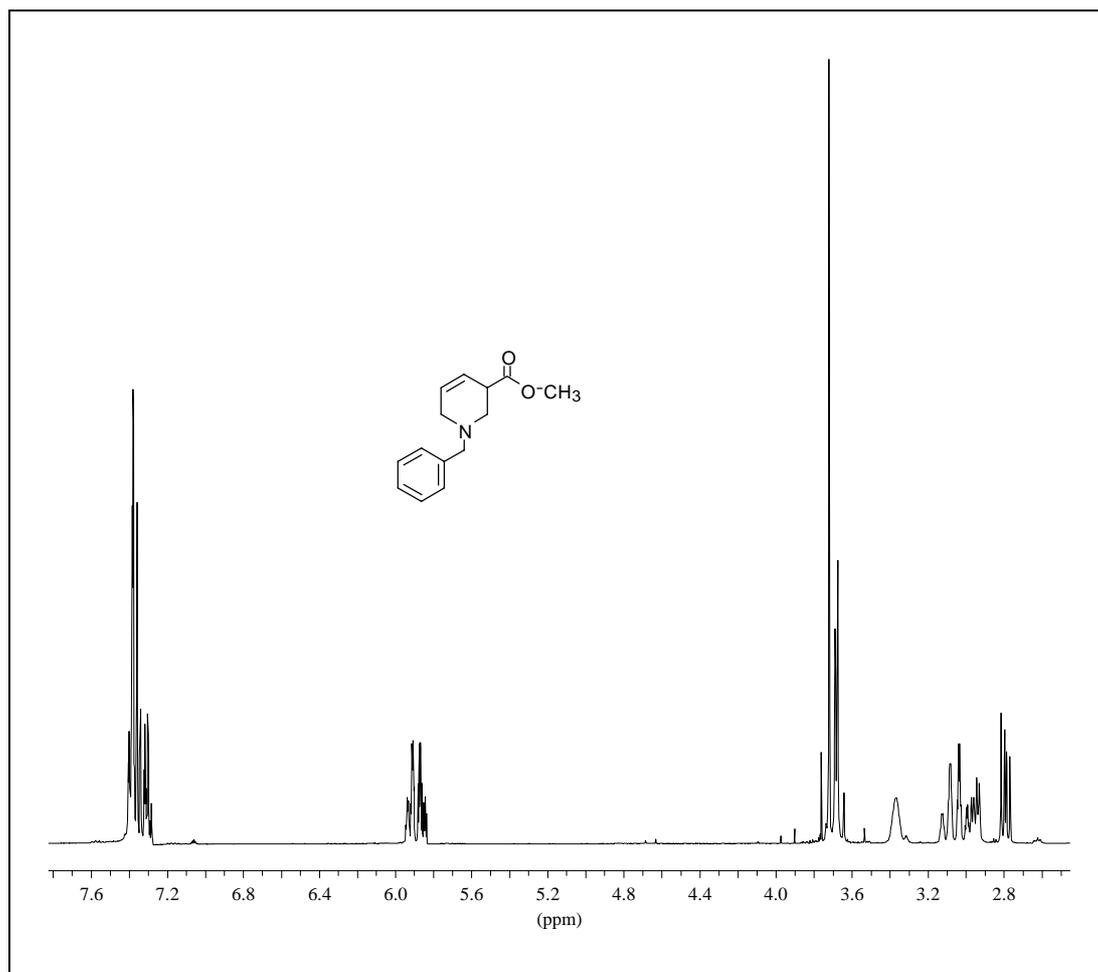


Abbildung IV-9: ¹H-NMR-Spektrum von **112**.

IV.2.3.11 Synthese von 1-Benzyl-3-acetoxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**113**)

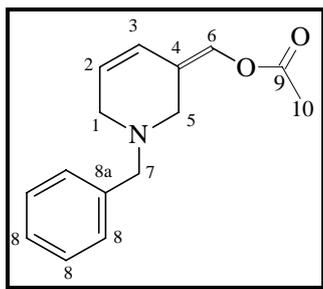
2.00 g (9.84 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**111**) werden in 10 ml abs. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung werden 6 ml Essigsäureanhydrid langsam hinzugegeben. Nach 15 h wird das Lösungsmittel sowie das Reagenz entfernt und das erhaltende Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie [CH/EE: 8/2] gereinigt. Es werden 2.37 g (98%) eines farblosen Öls erhalten.

DC [CH/EE: 8/2]

$R_f = 0.29$ UV, Phosphormolybdänsäure

GC [80/2/10]

$R_t = 11$ min



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.02 (s, 3H, C-10), 2.20 (m, 1H, C-4), 2.65, (m, 2H, C-5), 3.02, (m, 2H, C-1), 3.64 (AB, 2H, $^2J=13.23$ Hz, C-7), 4.09 (ABX, 2H, $J_{ab} = 10.68$ Hz, C-6), 5.68 (m, 1H, C-3), 5.82 (ddd, 1H, $^3J = 1.52$ Hz, $^3J=3.05$ Hz, $^2J = 11.71$ Hz, C-2), 7.31 - 7.37 (m, 5H, C-8).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.8 (q, C-10), 35.9 (d, C-4), 51.7 (t, C-5), 52.8 (t, C-1), 62.4 (t, C-7), 65.9 (t, C-6), 125.0; 127.6 (d, C-2/C-3), 127.1; 128.2; 129.0 (d, C-8), 138.1 (s, C-8a), 170.9 (s, C-9).

Ms (70 eV): 245 [M^+], 202 (10.9) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$], 154 (73.9) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 91 (100) [C_7H_7^+], 65 (47.1) [C_5H_5^+], 55 (29.2), 41.

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3040$; 3020 cm^{-1} [νCH_{ar} (m)], 2980; 2940 [νCH_{al} (m)], 2800; 2780 [νNC (m)], 1750 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ (s)], 1600 [$\nu\text{C}=\text{C}$ (w)], 1490; 1450 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1360 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (m)], 1250 (s), 1150 (m); 1080 (w); 1030 (w) [$\nu\text{C}-\text{O}$], 735; 700 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ (s)].

IV.2.3.12 Synthese von 1-Benzyl-3-butylcarbonyloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (114)

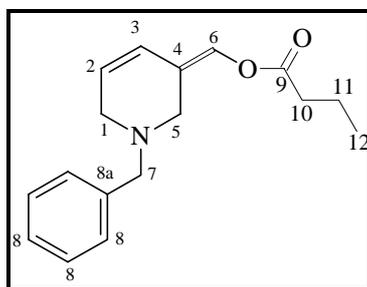
2.00 g (9.8 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**111**) werden in 10 ml abs. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung werden 6 ml Buttersäureanhydrid langsam hinzugegeben. Nach 15 h wird die Reaktionslösung mit 5 ml einer 15proz. Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 15 min nachgerührt. Es werden 10 ml dest. Wasser zugegeben und 4mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend eingengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie [CH/EE: 9/1] werden 2.10 g (90 %) eines gelblichen Öls erhalten.

DC [CH/EE:8/2]

$R_f = 0.45$ UV, Phosphormolybdänsäure

GC [80/2/10]
[100/0/12]

$R_t = 13.3$ min
 $R_t = 8:6$ min



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.95$ (t, 3H, $^3J = 7.4$ Hz, C-12), (sex, 2H, $^3J = 7.4$ Hz, C-11), 2.26 (t, 2H, $^3J = 7.4$ Hz, C-10), 2.49 (m, 1H, C-4), 2.61 - 2.67 (m, 2H, C-1/C-5), 3.01 - 3.03 (m, 2H, C-1/C-5), 3.63 (AB, 2H, $J_{ab} = 13.3$, C-7), 4.09 (m, 2H, C-6), 5.68 - 5.80 (m, 1H, C-2), 5.81 - 5.84 (m, 1H, C-3), 7.30 - 7.40 (m, 5H, C-8).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 13.6$ (q, C-12), 18.4 (t, C-11), 36.0 (d, C-4), 36.1 (t, C-10), 51.8 (t, C-5), 52.8 (t, C-1), 62.5 (t, C-7), 65.7 (t, C-6), 128.9; 128.3; 127.0 (d, C-8), 125.1; 127.6 (d, C-2/C-3), 138.2 (s, C-8a), 173.5 (s, C-9).

IV.2.3.13 Synthese von 3-Acetoxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (115)

Zu einer Lösung aus 1.40 g (5.7 mmol) 1-Benzyl-3-acetoxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**115**) und 3.15 ml abs. Toluol werden 0.98 g (0.79 ml; 6.3 mmol) Chlorameisensäurephenylester zugetropft. Es wird 15 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel sowie das Reagenz am Hochvakuum entfernt. Nach Flashchromatographie (CH/EE: 7/3) werden 2.1 g (80 %) eines gelblichen Öls erhalten.

DC [CH/EE: 7/3]

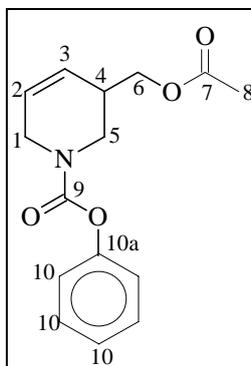
$R_f = 0.28$; Phosphormolybdänsäure

GC [80/2/10]

$R_t = 14.9$ min

HPLC (Chiracel OD) [Hept/IPA: 90/10] 13.92 min und 17.23 min

HPLC (Nucleosil) [Hept/IPA: 90/10] 5.9 min



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.09 (s, 3H, C-8), 2.71 (Ψs (br), 1H, C-4), 3.77; 3.80 (m (br), 4H, C-1/C-5), 4.09 (m, 2H, C-6), 5.84 (m (br), 2H, C-2/C-3), 7.23 (m, 5H, C-10).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.0 (q, C-8), 34.9; 35.2 (zwei Rotamere: d, C-4), 42.9; 43.5; 44.0 (zwei Rotamere: t, C-1/C-5), 64.7; 64.9 (zwei Rotamere: t, C-6), 121.9; 125.7; 126.1 (d, C-10), 125.1; 126.9 (d, C-2/C-3), 151.1 (s, C-10a), 167.4 (s, C-9) 171.0 (s, C-7).

Ms (70 eV): 275 (1.7) [M⁺], 215 (27) [M⁺ - C₂H₄O₂], 140 (90.3), 79 (57), 77 (26.2), [C₇H₇⁺], 67 (53.5), 43 (100) [C₂H₃O⁺], 39 (20.3).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3040 cm⁻¹; 3020 [νCH_{ar} (m)], 2980; 2940 [νCH_{al} (m)], 2800; 2780 [νNC (m)], 1750 [νC=O_{Ester} (s)], 1720 [νC=O_{Carbamat} (s)], 1580 [νC=C (w)], 1485; 1450 [δ_{as}CH (m)], 1360 [δ_sCH (m)], 1230 (s), 1140 (m); 1070 (w); 1030 (w) [νC-O], 7305; 710 [νC=C_{Ar} (s)].

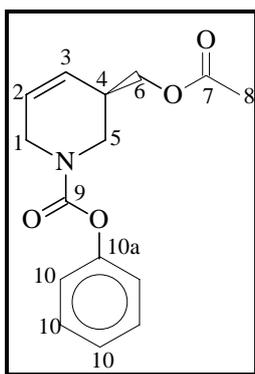
IV.2.3.14 Synthese von (3R)-3-Acetoxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-115

3-Acetoxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (**115**), gelöst in 7 ml Phosphatpuffer (pH = 7) und mit 30 mg Lipase von *Pseudomonas Caepacia* versetzt, wird am Autotitrator mit 1 N NaOH-Lösung hydrolysiert. Nach einem Umsatz von 58 % wird die Reaktionslösung über Kieselgur abfiltriert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die

gemeinsamen organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Flashchromatographie (CH/EE: 7/3) werden 0.20 g (40 %) eines gelblichen Öls erhalten.

Bei einer Erhöhung der Ansatzgröße wird die Hydrolyse bei ca. 50 % abgebrochen und wie im obigen Abschnitt aufgereinigt. Anschließend wird der Vorgang wiederholt, wobei diesmal die Hydrolyse bei einem Umsatz von 12 % abgebrochen wird.

DC [CH/EE: 7/3]	$R_f = 0.28$; Phosphormolybdänsäure
GC [80/2/10]	$R_t = 14.9\text{min}$
HPLC (Chiracel OD) [Hept/IPA: 90/10]	13.92 min
HPLC (Nucleosil) [Hept/IPA: 90/10]	5.9 min



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.09$ (s, 3H, C-8), 2.71 (Ψ s (br), 1H, C-4), 3.77; 3.80 (m (br), 4H, C-1/C-5), 4.09 (m, 2H, C-6), 5.84 (m (br), 2H, C-2/C-3), 7.23 (m, 5H, C-10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ (q, C-8), 34.9; 35.2 (zwei Rotamere: d, C-4), 42.9; 43.5; 44.0 (zwei Rotamere: t, C-1/C-5), 64.7; 64.9 (zwei Rotamere: t, C-6), 121.9; 125.7; 126.1 (d, C-10), 125.1; 126.9 (d, C-2/C-3), 151.1 (s, C-10a), 167.4 (s, C-9) 171.0 (s, C-7).

Ms (70 eV): 275 (1.7) [M^+], 215 (27) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$], 140 (90.3), 79 (57), 77 (26.2), [C_7H_7^+], 67 (53.5), 43 (100) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$], 39 (20.3).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3040 \text{ cm}^{-1}$; 3020 [νCH_{ar} (m)], 2980; 2940 [νCH_{al} (m)], 2800; 2780 [νNC (m)], 1750 [$\nu\text{C=O}_{\text{Ester}}$ (s)], 1720 [$\nu\text{C=O}_{\text{Carbamat}}$ (s)], 1580 [$\nu\text{C=C}$ (w)], 1485; 1450 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1360 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (m)], 1230 (s), 1140 (m); 1070 (w); 1030 (w) [$\nu\text{C-O}$], 730; 710 [$\nu\text{C=C}_{\text{Ar}}$ (s)].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60$; (c 1.23, CH_2Cl_2).

Berechnet: C 65.38 %, H 6.18 %, N 5.09 %

Gefunden: C 64.85 %, H 5.95 %, N 4.95 %

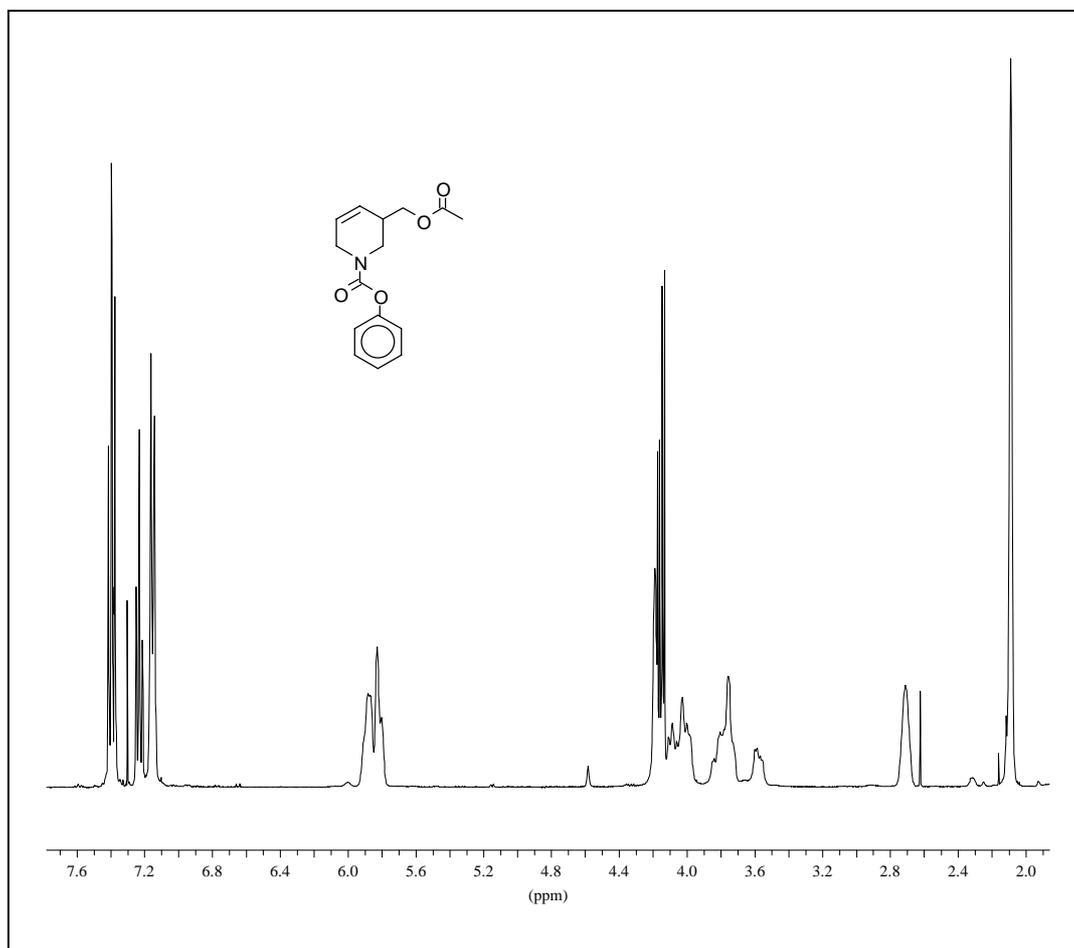
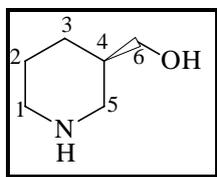


Abbildung IV-10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (-)-115.

IV.2.3.15 Bestimmung der absoluten Konfiguration: Synthese von (+)-3-Hydroxymethylpiperidin – ausgehend von (-)-115

Im ersten Schritt werden 1.00 g (3.34 mmol) (3*R*)-3-Acetoxyethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**115** hydrolysiert (IV.2.3.21; Methode I, Variante A).

Im zweiten Schritt werden in einem Dreihalskolben 450 mg Palladium auf Aktivkohle (10%, Fa. Fluka) vorgelegt, der Kolben gründlich mit Argon gespült und 50 ml abs. Methanol zugegeben. Der Katalysator wird vorhydriert und über ein Septum 0.75 g (3.2 mmol) (3*R*)-3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**119** gelöst in Methanol zugetropft. Es wird mehrfach Vakuum angelegt und die Apparatur mit Wasserstoff gespült. Es werden 48 Stunden intensiv gerührt. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 8 ml Hydrazin-Monohydrat gelöst und 36 Stunden bei 75 °C gerührt. Die Reinigung erfolgte mittels Kugelrohrdestillation. Es werden 62 mg (17 %; über zwei Reaktionsschritte) erhalten



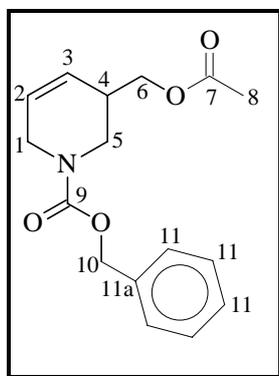
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 1.45 - 1.98 (m, 5H, C-2/C-3/C-4), 2.78 - 3.89 (m, C-1/C-5), 4.20 (m, C-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 26.5; 27.7 (t, C-2/C-3); 48.4; 47.6 (t, C-1/C-5), 67.5 (t, C-6).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 5.4$ (c 2, Py).

IV.2.3.16 Synthese von 3-Acetoxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester (116)

Zu einer Lösung aus 2.00 g (5.7 mmol) 1-Benzyl-3-acetoxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**113**) und 4.67 ml abs. Toluol werden 1.54 g (9.1 mmol) Chlorameisensäurebenzylester zugetropft. Es wird 15 h unter Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel sowie das Reagenz am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Flashchromatographie [CH/EE: 9/1] werden 0.68 g (41 %) eines gelblichen Öls erhalten.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (s, 3H, C-8), 2.49 (Ψ s (br.), 1H, C-4), 2.65; 3.02 (m (br.), 4H, C-1/C-5), 3.62 (AB, 2H, J_{ab} = 13.1 Hz, C-10), 4.08 (m, 2H, C-6), 5.80; 5.84 (m (br.), 2H, C-2/C-3), 7.26 - 7.40 (m, 5H, C-11).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (q, C-8), 36.0 (d, C-4), 42.5 (t, C-5), 43.5 (t, C-1), 62.5 (t, C-10), 67.2 (d, C-6), 126.9; 128.2; 128.9 (d, C-11), 125.0; 127.8 (d, C-2/C-3), 138.4 (s, C-11a), 151.2 (s, C-9), 171.9 (s, C-7).

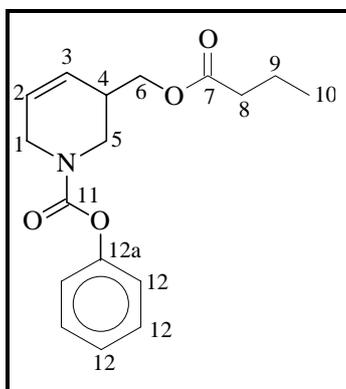
IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3040; 3020 cm⁻¹ [ν CH_{ar} (m)], 2980; 2940 [ν CH_{al} (m)], 2800; 2780 [ν NC (m)], 1750 [ν C=O_{Ester} (s)], 1720 [ν C=O_{Carbamat} (s)], 1580 [ν C=C (w)], 1485; 1450 [δ_{as} CH (m)], 1360 [δ_s CH (m)], 1230 (s), 1140 (m); 1070 (w); 1030 (w) [ν C-O], 730; 710 [ν C=C_{ar} (s)].

IV.2.3.17 Synthese von 3-Butylcarbonyloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (117)

Zu einer Lösung aus 1.00 g (3.7 mmol) 1-Benzyl-3-butylcarbonyloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**114**) und 2.05 ml abs. Toluol werden 0.64 g (0.52 ml; 4.1 mmol) Chlorameisensäurephenylester zugetropft. Es wird 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel sowie das Reagenz am Hochvakuum entfernt. Nach Reinigung mittels Flaschromatographie (CH/EE: 85/15) werden 0.94 g (85 %) eines gelblichen Öls erhalten.

DC [CH/EE: 85/15] $R_f = 0.3$ Phosphormolybdänsäure**GC** [100/012] $R_t = 10.5$ min**HPLC** (Chiracel OD) [Hep/IPA: 90/10]

23.7 min und 36.4 min



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (t, 3H, C-10), 1.70 (sex, 2H, C-9), 2.38 (t, 2H, C-8), 3.75 (s (br), 1H, C-4), 3.76 (m (br), 2H, C-1/C-5), 4.31 (m, 4H, C-1/C-5/C-6), 5.83 (m (br), 2H, C-2/C-3), 7.27 (m, 5H, C-12).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$ (q, C-10), 18.4 (t, C-9), 34.8; 35.1 (zwei Rotamere: d, C-4), 36.1 (t, C-8), 42.4; 42.7; 43.4; 43.8 (zwei Rotamere: t, C-1/C-5), 64.2; 64.5 (zwei Rotamere: t, C-6), 121.6; 125.8; 129.6 (d, C-12), 125.0; 126.8 (d, C-2/C-3), 151.3 (s, C-12a), 167.8 (s, C-11), 173.4 (s, C-7).

Ms (70 eV): 303 (2.5) [M⁺], 215 (46.5) [M⁺ - C₄H₈O₂], 140 (100), 77 (10.6) [C₇H₇⁺], 43 (19.1) [C₂H₃O⁺].

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3040 cm⁻¹; 3020 [νCH_{ar.} (m)], 2975; 2955 [νCH_{al.} (m)], 2870; 2775 [νNC (m)], 1750 [νC=O_{Ester} (s)], 1720[νC=O_{Carbamat} (s)], 1575 [νC=C (w)], 1485; 1450 [δ_{as}CH (m)], 1360 [δ_sCH (m)], 1225 (s), 1140 (m); 1070 (w); 1020 (w) [νC-O], 730; 710 [νC=C_{Ar.} (s)].

IV.2.3.18 *Synthese von (3S)-3-Butylcarbonyloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (+)-117*

Zu einer Lösung aus 0.50 g (2.1 mmol) 3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (**119**) in 8 ml *n*-Hexan werden 30 mg Lipase von *Pseudomonas Caepacia* und 1.20 g (10.5 mmol) Vinylbutyrat zugegeben. Nach 45 - 50 min wird die Reaktionsmischung über Kieselgur abgesaugt und mit *n*-Hexan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Flaschchromatographie werden 0.2 g (30 %) eines gelblichen Öls erhalten.

DC [CH/EE: 85/15]

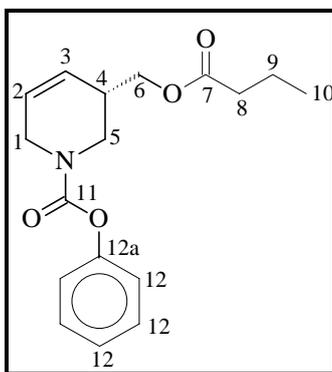
R_f = 0.3 Phosphormolybdänsäure

GC [100/012]

R_t = 10.5 min

HPLC (Chiracel OD) [Hep/IPA: 90/10]

23.7 min



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (t, 3H, C-10), 1.70 (sex, 2H, C-9), 2.38 (t, 2H, C-8), 3.75 (s (br), 1H, C-4), 3.76 (m (br), 2H, C-1/C-5), 4.31 (m, 4H, C-1/C-5/C-6), 5.83 (m (br), 2H, C-2/C-3), 7.27 (m, 5H, C-12).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$ (q, C-10), 18.4 (t, C-9), 34.8; 35.1 (zwei Rotamere: d, C-4), 36.1 (t, C-8), 42.4; 42.7; 43.4; 43.8 (zwei Rotamere: t, C-1/C-5), 64.2; 64.5 (zwei Rotamere: t, C-6), 121.6; 125.8; 129.6 (d, C-12), 125.0; 126.8 (d, C-2/C-3), 151.3 (s, C-12a), 167.8 (s, C-11), 173.4 (s, C-7).

Ms (70 eV): 303 (2.5) [M^+], 215 (46.5) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$], 140 (100), 77 (10.6) [C_7H_7^+], 43 (19.1) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$].

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3040 \text{ cm}^{-1}$; 3020 [νCH_{ar} (m)], 2975; 2955 [νCH_{al} (m)], 2870; 2775 [νNC (m)], 1750 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$ (s)], 1720 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamat}}$ (s)], 1575 [$\nu\text{C}=\text{C}$ (w)], 1485; 1450 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1360 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (m)], 1225 (s), 1140 (m); 1070 (w); 1020 (w) [$\nu\text{C}-\text{O}$], 730; 710 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ (s)].

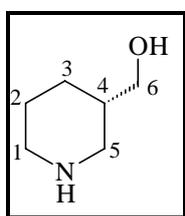
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44$; (c 2.66, CH_2Cl_2).

Berechnet: C: 67.25 %, H 6.92 %, N 4.62 %

Gefunden: C 66.73 % N 4.03 %, H 6.90 %

IV.2.3.19 Bestimmung der absoluten Konfiguration: Synthese von (-)-3-Hydroxymethylpiperidin – ausgehend von (+)-117

Die Darstellung von (-)-3-Hydroxymethylpiperidin erfolgt in Anlehnung an IV.2.3.15 ausgehend von (+)-117.



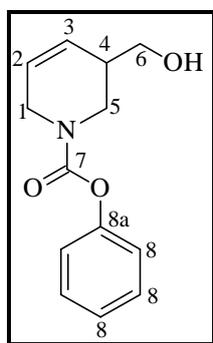
Analytische Daten: IV.2.3.15.

$[\alpha]_D^{20} = -5.3$ (c 1.7, Py).

IV.2.3.20 Synthese von 3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester **119**

Die Enschützung von 3-Acetoxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester **115**

zum racemischen 3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester **119**, erfolgt unter Verwendung der Methoden, die in IV.2.3.21 beschrieben werden.



Analytische Daten: IV.2.3.21

IV.2.3.21 Synthese von (3R)-3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**119**

Methode I: *basische Varianten*

Variante A: Natriumhydroxid/Ethanol

Zu einer Lösung aus 1.10 g (4.0 mmol) (3R)-3-Acetoxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**115** in 50 ml abs. Ethanol werden innerhalb 30 min 4 ml einer

0.2 N ethanolischen NaOH-Lösung (0.8 mmol) bei 0 °C zugetropft. Nach 2 Tagen wird die Reaktionslösung mit 2 M Essigsäure neutralisiert und 4mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (CH/EE: 6/4) werden 0.83 g (89 %) eines farblosen Öls erhalten.

Variante B: Methanol/Natrium

Zu einer Lösung aus 1.10 g (4.0 mmol) (3*R*)-3-Acetoxymethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**115** und 25 ml abs. Methanol werden eine katalytische Menge an Natrium gegeben und 2 Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ca. 5 ml Kationenaustauscher versetzt, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Die anschließende Flashchromatographie [CH/EE: 6/4] führt zu 0.58 g (63 %) eines farblosen Öls.

Methode II: saure Varianten

Variante C: Kationenaustauscher/Methanol

Eine Lösung aus 1.10 g (4.0 mmol) (3*R*)-3-Acetoxymethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**115**, 60 ml abs. Methanol und 30 ml Kationenaustauscher wird 3 Tage geschüttelt. Anschließend wird der Ionenaustauscher abgetrennt, die Reaktionslösung eingengt und durch Flashchromatographie [CH/EE: 6/4] gereinigt. Es werden 0.85 g (92 %) eines farblosen Öls erhalten.

Variante D: Acetylchlorid/Methanol

Zu einer Lösung aus 1.10 g (4.0 mmol) (3*R*)-3-Acetoxymethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**115** und 81.63 ml abs. Methanol werden unter Eiskühlung 25.3 ml (26.93 g; 342 mmol) Acetylchlorid langsam bei 0°C hinzugegeben. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Flashchromatographie [CH/EE: 6/4] gereinigt. Es werden 0.71 g (77 %) eines farblosen Öls erhalten.

DC [CH/EE: 60/40]

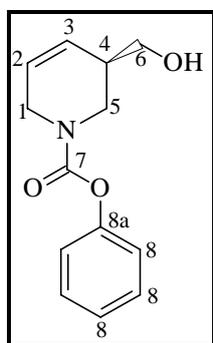
R_f = 0.18; Phosphormolybdänsäure

GC [100/0/12]

R_t = 9.3 min

HPLC (chiral-OD) [Hept/IPA = 90/10] 16.5 min

HPLC (Nucleosil) [Hept/IPA = 90/10] 13.6 min



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.53 [Ψ s (br.), 1H, C-4], 3.59 (m, 2H, C-1/C-5), 4.01 (m, 2H, C-1/C-5), 4.27 (m, 2H, C-6), 5.81 (m, 2H, C-2/C-3), 7.30 (m, 5H, C-8).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 38.0 (d, C-4), 41.3; 43.44 (t, C-1/C-5), 61.3 (t, C-6), 115.4; 117.43 (d, C-2/C-3), 125.2; 126.1 129.2 (d, C-8), 154.7 (s, C-7), 156.2 (s, C-8a).

Ms (70 eV): 232 [$\text{M}^+ - \text{H}$], 231 [$\text{M}^+ - 2\text{H}$], 216 (7.0) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 140 (10.6), 91 (100), 65 (37.8), 53 (10.4), 43 (63.4) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$].

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3400-3450 cm^{-1} , 3040; 3020 [νCH_{ar} (m)], 2975; 2955 [νCH_{al} (m)], 2870; 2775 [νNC (m)], 1690 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamate}}$ (s)], 1575 [$\nu\text{C}=\text{C}$ (w)], 1495; 1450 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1360 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (m)], 1225 (s), 1140 (m); 1070 (w); 1020 (w) [$\nu\text{C}-\text{O}$], 720; 710 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ (s)].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72$; (c 3.15, CH_2Cl_2).

IV.2.3.22 3,6-Dihydro-1-phenoxycarbonyl-2H-pyridin-3-carbonsäuremethylester (120)

Zu einer Lösung aus 2.00 g (8.6 mmol) 1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (**112**) und 4.75 ml abs. Toluol werden 1.48 g (9.45 mmol)

Chlorameisensäurephenylester zugetropft. Es wird 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel sowie das Reagenz am Hochvakuum entfernt. Nach Flashchromatographie (CH/EE: 8/2) werden 1.84 g (82 %) eines gelblichen Öls erhalten.

DC [CH/EE: 60/40]

$R_f =$

0.33

UV,

Phosphormolybdänsäure

GC [80/2/10]

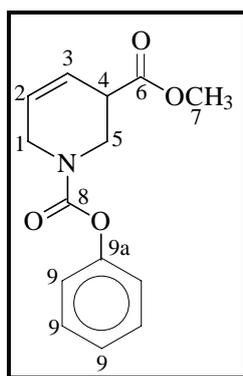
$R_t = 11$ min

HPLC (Nucleosil) Hep/IPA (90/10)

6.7 min

HPLC (chiracel OD) [Hpt/IPA: 99/1]

13.5 und 15.5 min

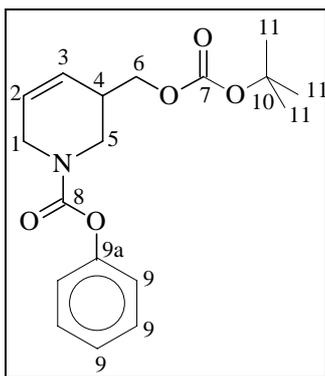


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.39$ (Ψ s (br.), 1H, C-4), 3.77 (s, 3H, C-7), 4.01 - 4.11 (m (br.), 4H, C-1/C-5), 5.94; 6.03 (Ψ s (br.), 2H, C-2/C-3), 7.18 - 7.42 (m, 5H, C-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 40.7$; 40.9 (zwei Rotamere: d, C-4), 42.2; 42.8; 43.5; 43.6 (zwei Rotamere: t, C-1/C-5), 51.7 (q, C-7), 121.6; 125.3; 129.2 (d, C-9), 123.0; 123.6; 125.8; 129.2 (zwei Rotamere: d, C-2/C-3), 151.3 (s, C-9a), 153.4 (s, C-8), 171.8 (s, C-6).

IV.2.3.23 3-tert-Butoxycarbonyloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (122)

0.23 g (1.0 mmol) 3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (**119**) werden in 15 ml abs. Diethylether gelöst und bei -5 °C unter Inertgasatmosphäre mit 0.63 ml (1.0 mmol) 1.6 N Butyllithium-Lösung versetzt. Anschließend wird bei Raumtemperatur 0.25 g (1.0 mmol) 2-(tert-Butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril (BOC-ON) in 5 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben und 1.5 h gerührt. Die gelbe Lösung wird mit Wasser versetzt, mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (CH/EE:8/2) gereinigt. Es werden 0.31 (93 %) eines farblosen Öls erhalten.



DC [CH/EE: 6/4]

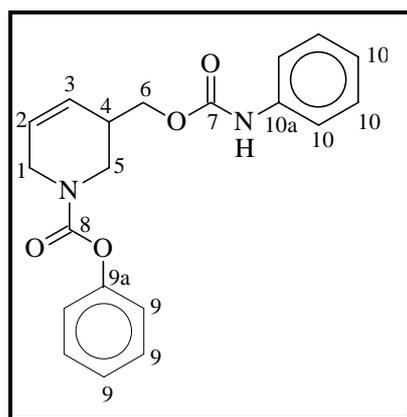
$R_f = 0.36$ Phosphormolybdänsäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52$ (s, 9H, C-11), 2.85 - 2.90 (Ψ s (br.), 1H, C-4), 4.05 - 4.11 (m, 4H, C-1/C-5), 4.17 - 4.22 (m, 2H, C-6), 5.82 - 5.95 (m, 2H, C-2/C-3), 7.14 - 7.48 (m, 5H, C-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.8$ (q, C-11), 35.0 (d, C-4), 42.8; 43.4; 43.8 (zwei Rotamere: t, C-1/C-5), 66.9; 67.4 (zwei Rotamere: t, C-6), 82.2; 82.3 (zwei Rotamere: s, C-10), 121.7; 125.3; 129.2 (d, C-9), 124.8; 126.8 (d, C-2/C-3), 151.3 (s, C-9a), 153.5; 156.0 (s, C-7/C-8).

IV.2.3.24 Synthese von 3-Benzylcarbamoyloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (123)

Eine Mischung aus 0.40 g (1.7 mmol) 3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (**119**) und 0.20 g (3.2 mmol) Phenylisocyanat werden in 10 ml Ligorin unter Kupfer(I)-Katalyse 16 h unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wird mit Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit *c*-Hexan/Essigsäureethylester versetzt, das überschüssige Phenylisocyanat abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie [CH/EE: 8/4] gereinigt. Es werden 0.54 g (90 %) eines farblosen Öls erhalten



DC [CH/EE: 6/4]

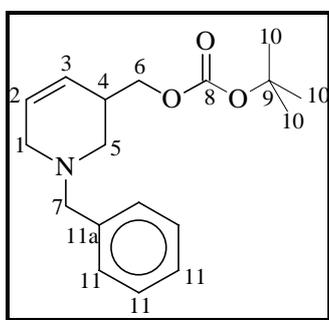
$R_f = 0.37$ Phosphormolybdänsäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.65 - 3.75$ (Ψ s (br.), 1H, C-4), 3.60 - 4.00 (m, 4H, C-1/C-5), 4.03 - 4.30 (m, 2H, C-6), 5.76 - 5.88 (m, 2H, C-2/C-3), 7.01 - 7.43 (m, 10H, C-9/C-10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 35.2$ (d, C-4), 42.7; 43.4; 43.9 (zwei Rotamere: t, C1/C-5), 65.3; 65.8 (zwei Rotamere: t, C-6), 124.8; 126.4 (C-2/C-3) 121.7; 123.4; 125.3; 129.0; 129.2; 128.9; (d, C-9/C-10), 153.3; 154.1 (s, C-7/C-8).

IV.2.3.25 Synthese von 3-tert-Butoxycarbonyloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (125)

0.40 g (2.0 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**111**) werden in 25 ml abs. Diethylether gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Inertgasatmosphäre mit 1.23 ml (2.0 mmol) 1.6 N Butyllithium-Lösung versetzt. Anschließend wird bei Raumtemperatur 0.49 g (1.97 mmol) BOC-ON in 15 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben und 3 h gerührt. Die gelbe Lösung wird mit Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (CH/EE: 8/2) gereinigt. Es werden 0.56 g (93 %) eines farblosen Öls erhalten.



DC [CH/EE: 6/4]

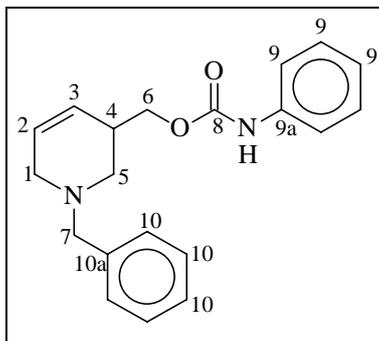
$R_f = 0.31$; Phosphormolybdänsäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52$ (s, 9H, C-10), 2.51 (m, 1H, C-5), 2.72 (m, 2H, C-4/C-5), 3.00 (m, 2H, C-1), 3.64 (Ψ s (br.), 2H, C-7), 4.08 (m, 2H, C-6), 5.64 (m, 1H, C-2), 5.86 (m, 1H, C-3), 7.30 -7.38 (m, 5H, C-11).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 28.0$ (q, C-10), 32.0 (s, C-9), 36.3 (d, C-4), 52.3 (t, C-5), 52.8 (d, C-1), 62.8 (t, C-7), 68.8 (t, C-6), 125.0; 127.2 (d, C-2/C-3), 127.9; 128.4; 129.0 (d, C-11), 129.2 (s, C-11a), 151.3 (C-8).

IV.2.3.26 Synthese von 1-Benzyl-3-Benzylcarbamoyloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (127)

Eine Mischung aus 0.40 g (82.0 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**111**) und 0.23 g (3.7 mmol) Phenylisocyanat werden in 15 ml Ligorin unter Kupfer(I)-Katalyse 16 h unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wird mit Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird in *c*-Hexan/Essigsäureethylester gelöst, das überschüssige Phenylisocyanat abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie [CH/EE:7/3] gereinigt. Es werden 0.58 g (91 %) eines farblosen Öls erhalten.



DC [CH/EE: 6/4]

$R_f = 0.55$ Phosphormolybdänsäure

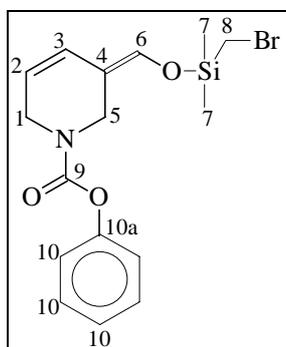
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.53 - 2.56$ (m, 1H, C-5), 2.66 - 2.67 (m, 2H, C-4/C-5), 3.02 - 3.05 (m, 2H, C-1), 3.65 (AB, 2H, $^2J_{ab} = 13.14$ Hz, C-7), 4.19 - 4.21 (m, 2H, C-6), 5.73 - 5.74 (m, 1H, C-2), 5.84 - 5.85 (m, 1H, C-3), 7.08 - 7.41 (m, 10H, C-9/C-10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 36.5$ (d, C-4), 52.0 (t, C-5), 53.1 (C-1), 61.8 (t, C-7), 65.4 (t, C-6), 118.9; 120.5; 125.2; 127.2; 128.4; 129.1 (d, C-9/C-10), 123.6; 128.1 (d, C-2/C-3), 129.8 (s, C-10a), 143.8 (s, C-9a).

IV.2.3.27 3-(Bromomethyldimethylsilanyloxymethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (128)

Eine Lösung aus 0.23 g (1.0 mmol) 5-Hydroxymethyl-1-phenyloxycarbonyl-2,5,6-trihydroazin (**119**) und 5 ml abs. Dichlormethan werden mit 1.07 ml (0.78 g; 7.7 mmol) Triethylamin versetzt und 30 Minuten gerührt. Es wird langsam 0.21 ml (0.29 g; 1.6 mmol) Brommethyl-dimethylchlorsilan zu der Mischung zugetropft und 15 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 7 ml Dichlormethan und 7 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt. Die organische Phase wird anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Flashchromatographie (CH/EE: 8/2) des zurückbleibenden Rückstandes werden 0.33 g (86 %) eines farblosen Öls erhalten.

DC: [CH/EE: 8/2]

 $R_f = 0.21$ Phosphormolybdänsäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.28$ (s, 6H, C-7), 2.45 - 2.56 (m (br.), 3H, C-1/C-4/C-5), 3.58 - 3.75 (m (br.), 4H, C-1/C-5/C-8), 4.03 - 4.14 (m (br.), 2H, C-6), 5.81 (m (br.), 2H, C-2/C-3), 7.18 - 7.38 (m, 5H, C-10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -3.2$; (q, C-7), 15.7 (t, C-8), 37.8; 38.2 (zwei Rotamere: d, C-4), 42.6; 43.3; 43.9 (zwei Rotamere: t, C-1/C-5), 64.2; 64.4 (zwei Rotamere: t, C-6), 121.7; 125.2; 129.2 (d, C-10), 125.1; 126.4 (d, C-2/C-3), 151.4 (s, 10a), 154.1 (C-9).

Ms (70 eV): 385 (2.7), 383 (3.2) [M⁺], 248 (15.6), 246 (22.0), 215 (75.6), 153 (49.3), 151 (49.0), 125 (16.2), 123 (11.2), 67 (100), 41 (15.6).

IV.2.3.28 (3R)-3-Trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-130

Methode A:

1.40 g (6.0 mmol) (3R)-3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**119** und 1.69 g (6.0 mmol) Tritylchlorid werden in 30 ml abs. Pyridin gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird bis zur Trockne eingeengt, wobei ein gelbes Öl zurückbleibt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (CH/MTBE: 9/1) gereinigt. Es werden 2.14 g (75 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

Methode B:

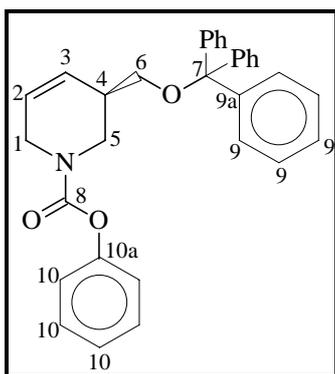
1.50 g (6.4 mmol) (3R)-3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**119** und 2.90 g (7.1 mmol) Tritylpyridiniumfluoroborat (TrpyBF₄) werden in 30 ml Acetonitril gelöst. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird, wurden nach Reinigung durch Flashchromatographie (CH/MTBE: 9/1) 2.83 g (93 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

Methode C:

Eine Lösung aus (3R)-3-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**119** 0.23 g (1.0 mmol) und 4.0 ml abs. Dichlormethan wird sukzessive mit 0.18 g (0.20 ml; 1.5 mmol) 2,4,6-Trimethylpyridin (*sym*-Collidin), 0.28 g (1.0 mmol) Triphenylchlormethan, gelöst in 2.0 ml abs. Dichlormethan und 0.34 g (0.8 mmol) Terabutylammoniumperchlorat, gelöst in 2.0 ml abs. Dichlormethan, versetzt. Nach 4 Stunden wird die Reaktionslösung über Kieselgur abfiltriert, eingeengt und mittels Flashchromatographie (CH/MTBE): 9/1) gereinigt. Es werden 0.42 g (87 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

DC [CH/MTBE: 9/1]

R_f = 0.18 Phosphormolybdänsäure



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.62 - 3.52$ (m (br.), 4H, C-1/C-5), 3.75 - 4.32 (m (br.), 3H, C-4/C-6), 5.73; 5.81 (Ψ s (br.), 1H, C-2/C-3) 7.15 - 7.63 (m, 20H, C-9/C-10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) two amide isomers: $\delta = 34.9$; 35.3 (t, C-1/C-5), 44.0 (d, C-4), 64.6 (t, C-6), 86.6 (s, C-7), 121.7; 125.2; 127.0 (d, C-9), 127.2; 128.0 (d, C-2/C-3), 127.8; 128.7; 129.2 (d, C-10), 144.0 (s, C-9a), 151.5 (s, 10a), 154.1 (s (br.), C-8).

Ms (70 eV): 475 (0.7) [M^+], 243 (100) [$\text{C}_{19}\text{H}_{15}^+$], 232 (74.9) [$\text{M}^+ - \text{C}_{19}\text{H}_{15}$], 105 (10.2), 77 (13.6) [C_7H_7^+], 67 (25.7).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3040$; 3020 cm^{-1} [νCH_{ar} (m)], 2970; 2965 [νCH_{al} (m)], 2870; 2775 [νNC (m)], 1690 [$\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Carbamat}}$ (s)], 1575 [$\nu\text{C}=\text{C}$ (w)], 1495; 1445 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}$ (m)], 1360 [$\delta_{\text{s}}\text{CH}$ (m)], 1225 (s), 1140 (m); 1065 (w); 1030 (w) [$\nu\text{C}-\text{O}$], 725; 715 [$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ (s)].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.7$ (c 2.29, CH_2Cl_2).

IV.2.3.29 Tritylfluoroborat (TrBF_4)

90.00 g (0.3 mol) Triphenylmethanol werden in 900 ml (7.0 mmol) Propionsäureanhydrid unter Erwärmen gelöst. Bei einer Temperatur von etwa 20 °C werden 90 ml (0.8 mmol) Fluoroborsäure in kleinen Portionen (0.5 - 1ml) so hinzugegeben, daß die Reaktionstemperatur sich in einem Temperaturintervall von 15 - 25°C befindet. Die gelben

Kristalle (Eisbad) werden solange mit kaltem, absolutem Diethylether gewaschen, bis die Etherlösung farblos verbleibt. Zur Ermittlung des Schmelzpunktes wird ein kleiner Teil in Acetonitril umkristallisiert.

Schmp.: 203°C (Lit: 200°C, ³³⁶ 195-196 °C³³⁷; 215°C³³⁸)

IV.2.3.30 Tritylpyridiniumfluoroborat (Trpy BF₄)

80.00 g (0.3 mol) Tritylfluoroborat (TrBF₄) werden in 1.1 l abs. Pyridin gegeben und 1 h gerührt. Anschließend wird solange CCl₄ zugegeben bis Kristallisation eintritt. Die Kristalle werden mit Petrolether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Schmp.: 200 g (Lit³³⁹: 218-220 °C)

IV.2.3.31 Synthese des Sulfats von 1-Benzyl-3,4-dihydroxy-5-trityloxymethyl-piperidin (132)

Variante A:

Zu einer Lösung aus 0.45 g (0.95 mmol) 3,4-Dihydroxy-5-trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (**131**) in 10 ml abs. Dichlormethan werden 0.16 ml (0.11 g; 1.1 mmol) Triethylamin gegeben. Nach 30 Minuten wird die Reaktionslösung mit 0.1 ml (0.15 g 1.1 mmol) Sulfurylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird nach 6 Stunden über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (MTBE/CH: 1/1) gereinigt. Es werden 0.33 g (65 %) eines farblosen Öls erhalten.

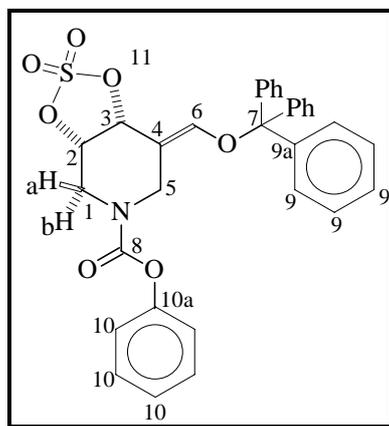
Methode B:

Zu einer Lösung aus 0.45 g (0.95 mmol) 3,4-Dihydroxy-5-trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (**131**) in 5 ml abs. Dichlormethan werden bei 0 °C langsam 0.53 ml (0.38 g; 3.8 mmol) Triethylamin zugetropft und es wird 30 min nachgerührt. Es wird der Reaktionslösung 0.10 ml (1.4 mmol) Thionylchlorid zugegeben und weitere 3 Stunden

nachgerührt. Die mit 10 ml Diethylether verdünnte Reaktionsmischung wird 3mal mit dest. Wasser extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand [0.34 g; 0.67 mmol (71 %)] wird in 2 ml Acetonitril und 3 ml dest. Wasser gelöst und sowohl mit 17 mg Ruthenium(III)-chlorid als auch mit 0.29 g (1.4 mmol) Natrium-(*meta*)-periodat versetzt. Die Lösung wird nach 2 Stunden mit 5 ml Diethylether verdünnt und die organische Phase mit dest. Wasser extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Reinigung durch Flashchromatographie (MTBE/CH: 1/1) werden 0.35 g (69 %) eines farblosen Öls erhalten.

DC: [MTBE/CH: 1/1]

$R_f = 0.23$ Phosphormolybdänsäure



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.52$ (Ψ_s (br.), 1H, C-4), 3.35 (m, 1H, C-1a), 3.36 (2H, C-5), 3.54 (dd, 1H, $^2J_{1b2} = 3.4$ Hz, $^2J_{1b1a} = 15.6$ Hz, C-1b), 4.41 (m (br.), 1H, C-3), 4.96 (m (br.), 1H, C-2), 7.15 - 7.44 (m, 20H, C-10/C-9).

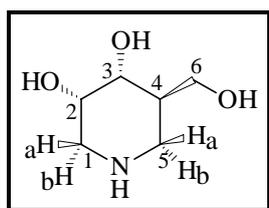
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 38.1$ (d, C-4), 42.8; 42.9 (d, C-1/C-5), 62.3 (t, C-6), 77.7 (d, C-3), 80.3 (C-2), 87.2 (s, C-7), 121.4; 125.5; 127.4; 127.4; 128.5; 129.4 (d, C-9/C-10), 143.3 (s, C-9a), 151.3 (s, C-10a), 155.2 (s, C-8).

Ms (70 eV): 475 (0.8) [$\text{M}^+ - \text{SO}_4$], 243 (38.8) [Tr^+], 242 (100) [$\text{Tr}^+ - 1$], 165 (76.0), 152 (19.6), 64 (41.2), 44 (92.7).

IV.2.3.32 (3S, 4R, 5R)-3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin (-)-136

Eine Lösung aus 0.27 g (1.0 mmol) (3S, 4R, 5R)-3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**140** und 8 ml Hydrazin-Monohydrat wird 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird in 5 ml tridest. Wasser aufgenommen und auf eine mit vorkonditioniertem Ionenaustauscher belegte Säule gefüllt. Es wird mit 40 ml tridest. Wasser nachgespült und das Eluat wird anschließend nach zwei weitere Male auf die Säule aufgetragen. Nachdem der Kationenaustauscher mit abs. Methanol/tridest. Wasser von organischen Verunreinigungen befreit wurde, wird bis zur Neutralität mit tridest. Wasser gespült. Es wird anschließend sukzessive mit je 25 ml einer 1proz., 3proz., 6proz., 12proz. und 50 ml einer 25proz. Ammoniak-Lösung eluiert und fraktioniert gesammelt (3 ml - 5 ml). Die Eluatproben, die das gewünschte Produkt (Laufmittel: DCM/MeOH/NH₄OH: 10/6/0.5; R_f = 0.32) aufweisen, werden vom Lösungsmittel befreit. Es werden 0.134 (92 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

DC [DCM/MeOH/NH₄OH: 10/6/0.5] R_f = 0.32 Phosphormolybdänsäure
oder Ninhydrin



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (m, 1H, C-4), 2.64 (dd (=Ψs), 1H, ²J_{1b1a} = 12.4 Hz, ³J_{1b4} = 12.4 Hz, C-1b), 2.90 (dd, 1H, ²J_{5a5b} = 13.2 Hz, ³J_{5a2} = 1.5 Hz, C-5a), 3.16 - 3.28 (m, 2H, C-1a/C-5b), 3.55 (dd, 1H, ³J₃₂ = 2.9 Hz, ³J₃₄ = 10.5 Hz, C-3), 3.68 (ABX, 2H, J_{ab} = 11.1 Hz, C-6), 3.92 (m, 1H, C-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 39.7 (d, C-4), 46.60 (t, C-1), 50.0 (t, C-5), 61.7 (t, C-6), 67.6 (d, C-2), 70.2 (d, C-3).

Ms (70 eV): 148 (9.2) [$M^+ + 1$], 147 (2.9) [M^+], 130 (10.3) [$M^+ - OH$], 113 (10.2) [$M^+ - O_2H_2$], 99 (33.9), 74 (15.2), 61 (20.1), 44 (89.0), 42 (100), 36 (11.9).

$[\alpha]_D^{20} = -17.3$ (c 0.5; MeOH)

Berechnet: C: 48.95 %, H: 8.84 %, N: 9.52 %

Gefunden: C: 48.62 %, H 8.80 %, N 9.12 %

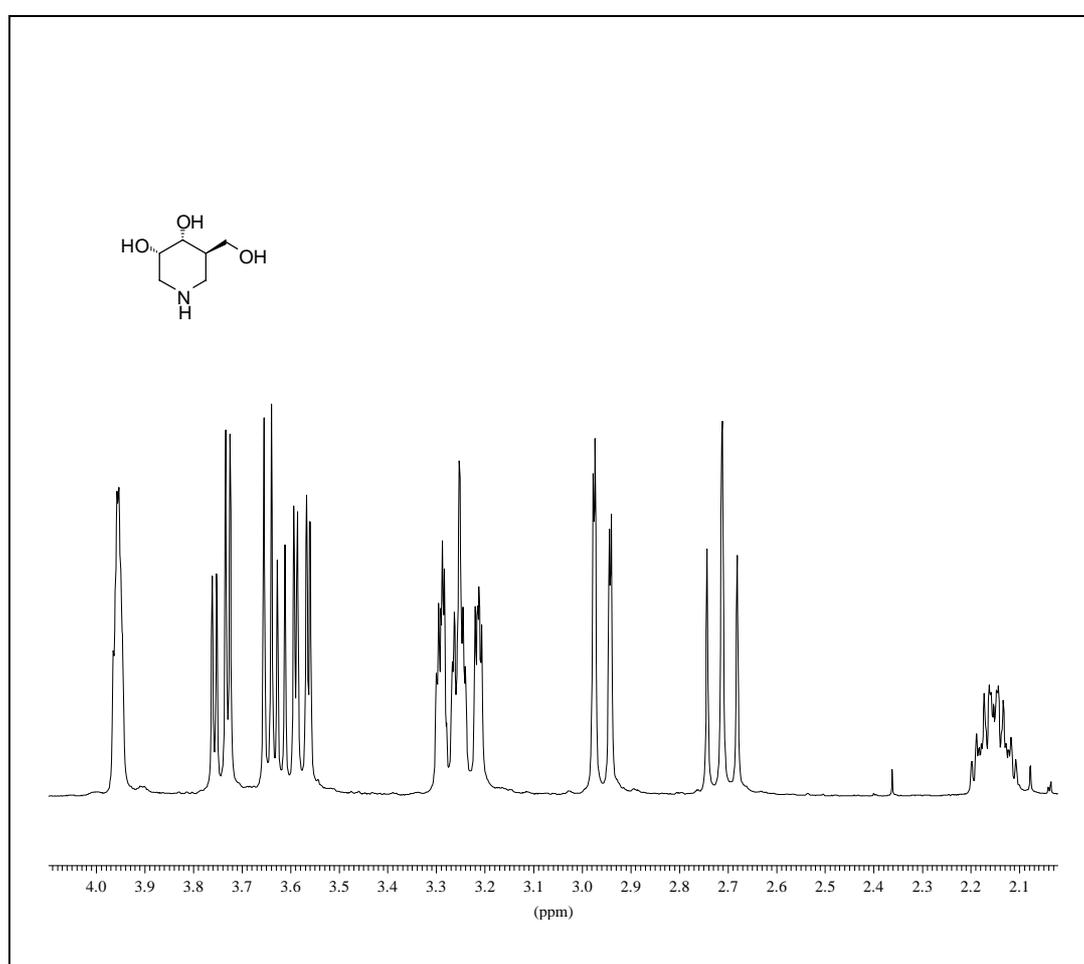


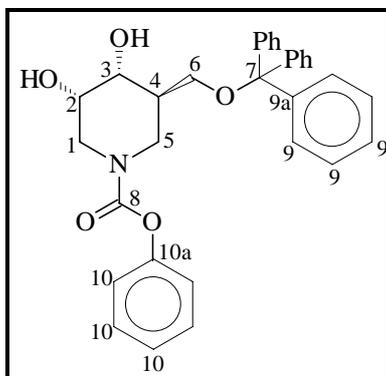
Abbildung IV-11: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (-)-136.

IV.2.3.33 (3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester ((-)-139)

Zu einer Lösung aus 2.10 g (4.37 mmol) 3-Trityl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-**130**, 1.00 g NMO (8.47 mmol) und 11.6 ml Aceton werden 11.6 ml einer wäßrigen OsO₄-Lösung (2 mg/ml) gegeben. Die Reaktionslösung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und die organische Phase am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende wäßrige Phase wird 4mal Essigsäurethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeignet. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (MTBE/CH: 9/1) gereinigt. Es werden 1.60 g (77 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

DC [CH/EE: 60/40]

R_f = 0.18 Phosphormolybdänsäure



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 - 2.48 (Ψs, 1H, C-4), 3.23 -3.29 (m (br.), 4H, C-1/C-5), 4.41 -4.55 (m (br.), 2H, C-6), 5.20 (Ψs (br.), 1H, C-3), 5.38 (Ψs (br.), 1H, C-2), 7.12 - 7.44 (m, 20H, C-9/C-10).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) two amide isomers: δ = 36.2 (d, C-4), 45.9; 46.8 (t, C-1/C-5), 60.1 (t, C-6), 67.3 (d, C-2), 70.5 (d, C-3), 86.5 (s, C-7), 121.3; 125.3; 127.1 (d, C-9), 127.8; 128.6; 129.3 (d, C-10), 143.6 (s, C-9a), 151.3 (s, C-10a), 154.1 (s, C-8).

Ms (70 eV): 509 (0.9) [M^+], 266 (26.8) [$M^+ - Tr$], 243 (100) [Tr^+], 165 (25), 94 (25.3), 57 (5.9), 39 (13.1).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3400-3450 \text{ cm}^{-1}$, 3040; 3020 [νCH_{ar} (m)], 2975; 2955 [νCH_{al} (m)], 2870; 2775 [νNC (m)], 1690 [$\nu C=O_{Carbamat}$ (s)], 1580 [$\nu C=C$ (w)], 1495; 1450 [$\delta_{as}CH$ (m)], 1360 [δ_sCH (m)], 1225 (s), 1120 (m); 1070 (w); 1020 (w) [$\nu C-O$], 720; 710 [$\nu C=C_{Ar}$ (s)].

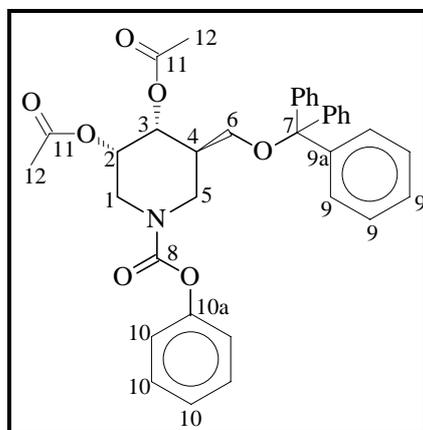
$[\alpha]_D^{20} = -53.4$ (c 0.7, MeOH).

IV.2.3.34 (3S, 4R, 5R)-3,4-Diacetoxy-5-trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (139a)

Das Diacetat wurde zur besseren strukturellen Aufklärung des Diols (-)-**139** synthetisiert. 0.48 g (1.0 mmol) werden in 5 ml abs. Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Es wird 5 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 0.55 g (99 %) eines gel-braunes Öls erhalten.

DC [CH/EE: 6/4]

$R_f = 0.23$ Phosphormolybdänsäure



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.88; 2.11 (s, 3H, C-12), 2.40 - 2.48 (Ψ s, 1H, C-4), 3.23 - 3.29 (m (br.), 4H, C-1/C-5), 4.41 - 4.55 (m (br.), 2H, C-6), 5.20 (dd, 1H, $^3J_{32} = 2.1$ Hz, $^3J_{34} = 11.0$ Hz, C-3), 5.38 (Ψ s, 1H, C-2), 7.12 - 7.44 (m, 20H, C-9/C-10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) two amide isomers: δ = 20.7; 20.9 (q, C-12), 36.2 (d, C-4), 45.9; 46.8 (t, C-1/C-5), 60.1 (t, C-6), 67.3 (d, C-2), 70.5 (d, C-3), 86.5 (s, C-7), 121.3; 125.3; 127.1 (d, C-9), 127.8; 128.6; 129.3 (d, C-10), 143.6 (s, C-9a), 151.3 (s, C-10a), 154.1 (s, C-8), 169.9; 170.0 (s, C-11).

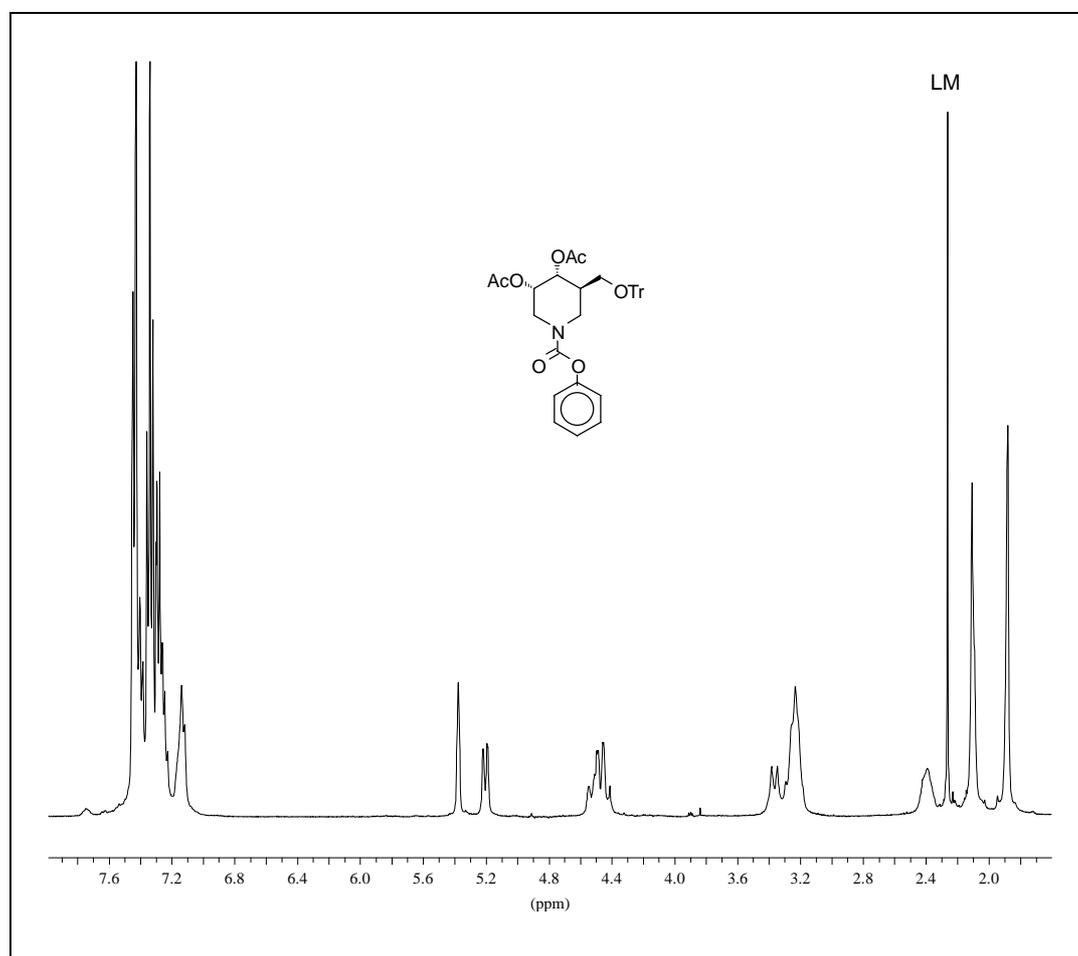


Abbildung IV-12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **139a**.

IV.2.3.35 (3S, 4R, 5R)-3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-140

Methode I: *Ausgehend (3S, 4R, 5R)-3,4-Diacetoxy-5-trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (139a)*

Variante A: Acetylchlorid/Methanol

Zu einer Lösung aus 0.59 g (1.0 mmol) (3S, 4R, 5R)-3,4-Diacetoxy-5-trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (**139a**) und 21.8 ml abs. Methanol werden unter Eiskühlung 6.2 ml (6.8 g; 86.5 mmol) Acetylchlorid langsam hinzugegeben. Nach 45 Minuten wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Flashchromatographie [DCM/MeOH: 9/1] gereinigt. Es werden 0.20 g (75 %) eines farblosen Schaum erhalten.

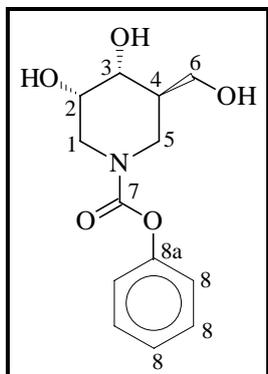
Methode 2: *Ausgehend von (3S, 4R, 5R)-3,4-Dihydroxy-5-trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (-)-139*

Variante A: Acetylchlorid/Methanol

Zu einer Lösung aus 0.50 g (1.0 mmol) (3S, 4R, 5R)-3,4-Dihydroxy-5-trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (**-139**) und 20.9 ml abs. Methanol werden unter Eiskühlung 6.2 ml (6.6 g; 83.7 mmol) Acetylchlorid langsam hinzugegeben. Nach 45 Minuten wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Flashchromatographie (DCM/MeOH: 9/1) gereinigt. Es werden 0.20 g (77 %) eines farblosen Schaum erhalten.

Variante B: Ameisensäure/Diethylether

Zu einer Lösung aus 0.50 g (0.98 mmol) (3S, 4R, 5R)-3,4-Dihydroxy-5-trityloxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester (**-139**) und 12.5 ml abs. Diethylether werden unter Eiskühlung 12.5 ml Ameisensäure gegeben. Nach 6 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Flashchromatographie (DCM/MeOH: 9/1) gereinigt. Es werden 0.17 g (65 %) eines farblosen Schaum erhalten.

DC [CH₂Cl₂/MeOH: 9/1] $R_f = 0.27$ Phosphormolybdänsäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.10 - 2.15$ (Ψ s (br.), 1H, C-4), 3.02 (m (br.), 2H, C-1 oder C-5), 3.59 (m (br.), 2H, C-1 oder C-5), 3.71 - 3.87 (m (br.), 2H, C-6), 4.0 - 4.3 (m (br.), 2H, C-2/C-3), 7.05 - 7.40 (m, 5H, C-8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 40.9$; 41.4 (zwei Rotamere: d, C-4), 46.2; 50.0 (t, C-1/C-5), 62.4 (t, C-6), 69.0; 71.9 (d, C-2/C-3), 122.9; 126.4; 130.3 (d, C-8); 152.9 (s, C-8a), 157.8 (s, C-7).

Ms (70 eV): 279 (3.4) [M⁺], 262 (5.4) [M⁺ - OH], 165 (25), 94 (25.3), 57 (5.9), 39 (13.1).

$[\alpha]_D^{20} = -25.4$ (c 0.4; MeOH)

IV.2.3.36 1-Benzyl-3-trityloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (141)

Variante A:

0.60 g (3.0 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**111**) und 1.34 g (3.0 mmol) Tritylpyridiniumfluoroborat (TpyBF₄) werden in 30 ml Acetonitril gelöst. Das Reaktionsprodukt wird 60 h bei RT gerührt. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird, werden nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie [(CH₂/MTBE)/NH₄OH: (9/1=) 10/0.5] 1.22 g (93 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

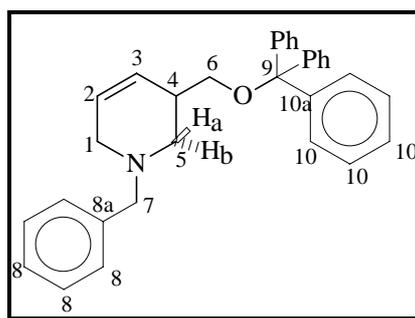
Variante B:

0.60 g (3.0 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**111**) und 0.83 g (2.9 mmol) Tritylchlorid werden in 20 ml abs. Pyridin gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird bis zur Trockne eingengt, wobei ein gelber Feststoff zurückbleibt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie [(CH/MTBE)/NH₄OH: (9/1=) 10/0.5] gereinigt. Es werden 0.97 g (71 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Methode C

Eine Lösung aus 0.60 g (3.0 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**111**) und 11.8 ml abs. Dichlormethan wird sukzessive mit 0.53 g (0.58 ml; 4.3 mmol) 2,4,6-Trimethylpyridin (*sym*-Collidin), 0.83 g (3.0 mmol) Triphenylchlormethan, gelöst in 5.9 ml abs. Dichlormethan und 1.01 g (2.33 mmol) Terabutylammoniumperchlorat, gelöst in 5.9 ml abs. Dichlormethan, versetzt. Nach 4 Stunden wird die Reaktionslösung über Kieselgur abfiltriert und mittels Flashchromatographie [(CH/MTBE)/NH₄OH: (9/1=) 10/0.5] gereinigt. Es werden 1.16 g (85 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

DC [(CH/MTBE)/NH₄OH: 10 (9/1)/0.5] $R_f = 0.25$ Phosphormolybdänsäure



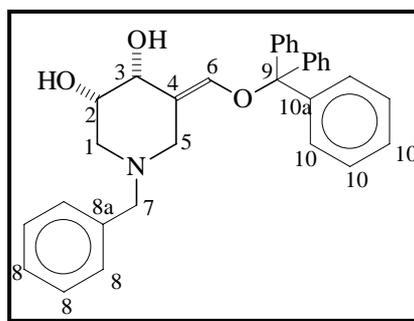
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.52$ (Ψ_s , 1H, C-4), 3.10 (dd, 1H, $^2J_{11} = 13.2$ Hz, $^3J_{14} = 4.1$ Hz, C-1), 3.20 - 3.52 (m, 2H, C-1/C-5a), 3.76 (dd, 1H, $^2J_{5a5b} = 10.4$ Hz, $^3J_{5b4} = 3.6$ Hz, C-5b), 4.05 (AB, 2H, $J_{ab} = 17.6$ Hz, C-7), 4.06 (m, 2H, C-6), 5.75; 5.80 (Ψ_s , 2H, C-2/C-3), 7.22 - 7.48 (m, 20H, C-8/C-10).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 35.9$ (d, C-4), 51.2 (t, C-5), 53.8 (t, C-1), 61.5 (t, C-7), 64.9 (t, C-6), 86.8 (s, C-9), 123.9; 126.8 (d, C-2/C-3), 123.4; 124.0; 127.1; 127.9; 128.6; 129.2 (d, C-8/C-10), 130.1 (s, C-8a), 143.7 (s, C-10a).

Ms (70 eV): 243 (32.2) [Tr^+], 203 (48.2) [$\text{M}^{+1} - \text{Tr}$], 202 (45.1) [$\text{M}^+ - \text{Tr}$], 165 (54.8), 112 (53.3), 91 (100) [C_7H_7^+], 77 (42.7) [C_6H_5^+], 65 (63.1), 55 (41.8) [C_5H_5^+].

IV.2.3.37 1-Benzyl-3,4-dihydroxy-5-trityloxymethyl-piperidin (142)

Zu einer Lösung aus 0.45 g (1.0 mmol) 1-Benzyl-3-trityloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (141), 0.22 g NMO (1.88 mmol) und 2.6 ml Aceton werden 2.6 ml einer wässrigen OsO_4 -Lösung (2 mg/ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 36 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird mittels Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Es werden 0.34 g (71 %) eines farblosen Öls erhalten.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.30$ (m, 1H, C-4), 2.82 (m, 1H, C-1), 2.91 (m, 1H, C-5), 3.15 (m, 1H, C-5), 3.42 (m, 1H, C-1), 3.56 (dd, 1H, $^3J_{34} = 10.2$ Hz, $^3J_{32} = 3.0$ Hz, C-3), 3.64 (dd, 1H, $^2J_{66} = 11.2$ Hz, $^3J_{64} = 6.4$ Hz, C-6), 3.75 (dd, 1H, $^2J_{66} = 11.2$ Hz, $^3J_{64} = 3.7$ Hz, C-6), 3.95 (m, 1H, C-2), 4.15 (AB, 2H, $J_{ab} = 13.1$ Hz, C-7), 7.20 - 7.51 (m, 20H, C-8/10).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 39.7 (d, C-4), 55.3 (d, C-5), 56.8 (d, C-1), 61.8(t, C-6), 61.9 (t, C-7), 67.9 (d, C-2), 69.8 (d, C-3), 86.8 (s, C-9), 123.4; 124.0; 127.1; 127.9; 128.6; 129.2 (d, C-8/C-10), 130.1 (s, C-8a), 143.7 (s, C-10a).

Ms (70 eV): 243 (32.2) [Tr^+], 234 (34.1) [$\text{M}^+ - \text{Tr}$], 165 (54.8), 112 (53.3), 91 (100) [C_7H_7^+], 77 (42.7) [C_6H_5^+], 65 (63.1), 55 (41.8) [C_5H_5^+].

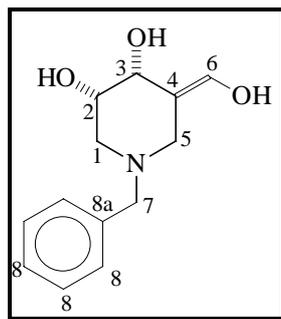
IV.2.3.38 1-Benzyl-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin (143)

Methode I: 1-Benzyl-3-trityloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (141)

Zu einer Lösung aus 0.45 g (1.0 mmol) 1-Benzyl-3-trityloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (141), 0.22 g NMO (1.88 mmol) und 2.6 ml Aceton werden 2.6 ml einer wäßrigen OsO_4 -Lösung (2 mg/ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 36 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird in 8 ml 15proz. Salzsäure suspendiert und durch Erhitzen in Lösung gebracht. Die Reaktionslösung wird 10 min am Rückfluß gekocht und anschließend mittels Ionenaustauscher gereinigt. Es werden 0.13 g (53 %) eines nicht ganz analysenreinen farblosen Öls erhalten.

Methode II: Ausgehend von 1-Benzyl-3,4-dihydroxy-5-trityloxymethyl-piperidin (142)

Zu einer Lösung aus 0.48 g (1.0 mmol) 1-Benzyl-3,4-dihydroxy-5-trityloxymethyl-piperidin (142) und 21.5 ml abs. Methanol werden unter Eiskühlung 6.2 ml (6.8 g; 86.5 mmol) Acetylchlorid langsam hinzuge tropft. Nach 1 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Ionenaustauscher gereinigt. Es werden 0.21 g (88 %) eines nicht ganz analysenreinen farblosen Schaum erhalten.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): δ = 2.30 (m, 1H, C-4), 2.82 (m, 1H, C-1), 2.91 (m, 1H, C-5), 3.15 (m, 1H, C-5), 3.42 (m, 1H, C-1), 3.56 (dd, 1H, $^3J_{34} = 10.2$ Hz, $^3J_{32} = 3.0$ Hz, C-3), 3.64 (dd, 1H, $^2J_{66} = 11.2$ Hz, $^3J_{64} = 6.4$ Hz, C-6), 3.75 (dd, 1H, $^2J_{66} = 11.2$ Hz, $^3J_{64} = 3.7$ Hz, C-6), 3.92 (m, 1H, C-2), 4.15 (AB, 2H, $J_{ab} = 13.1$ Hz, C-7), 7.20 - 7.51 (m, 5H, C-8).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 39.7 (d, C-4), 55.3 (d, C-5), 56.8 (d, C-1), 61.8 (t, C-6), 61.9 (t, C-7), 67.9 (d, C-2), 69.8 (d, C-3), 130.1; 130.6; 132.0 (d, C-8), 132.2 (s, C-8a).

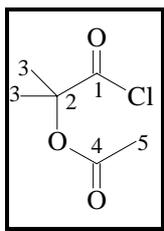
Ms (70 eV): 237 (14.1) [M^+], 160 (44.8), 146 (53.3), 91 (100) [C_7H_7^+], 77 (42.7) [C_6H_5^+], 65 (63.1), 55 (41.8) [C_5H_5^+].

IV.2.3.39 Acetoxyisobuttersäure

50.00 (48.0 mmol) α -Hydroxyisobuttersäure werden langsam mit 100 g Acetylchlorid versetzt und nach Beendigung der Gasentwicklung weitere 22.5 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und die verbleibende Reaktionsmischung mit 50.00 g (41 mmol) Thionylchlorid versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die Lösung 2 Stunden am Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel entfernt und durch Vakuumdestillation gereinigt.

Sdp.: 90-93 °C / 20 mbar

Lit.³⁴⁰: 55 - 56 °C / 7 mbar

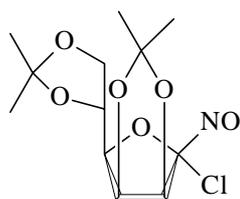
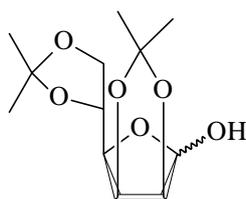
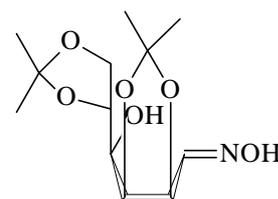
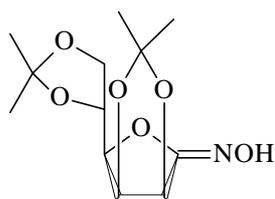
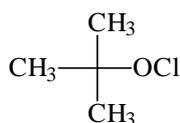
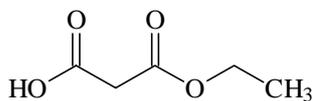
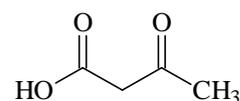
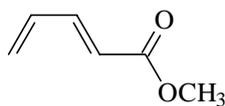
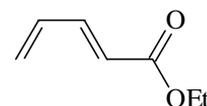
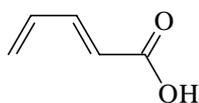
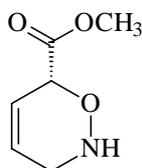
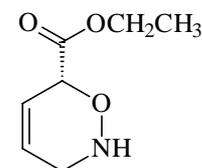
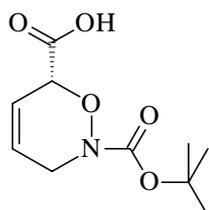
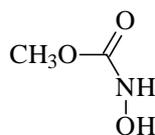
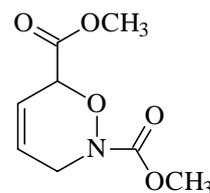


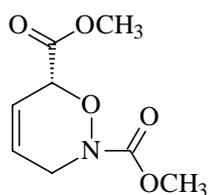
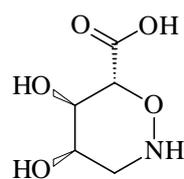
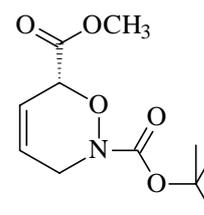
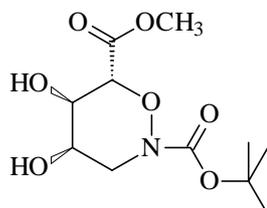
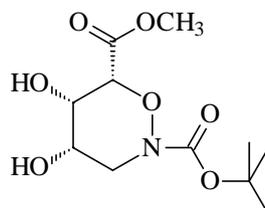
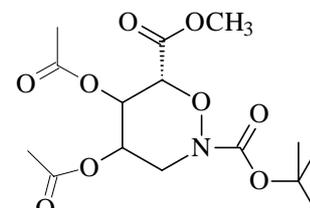
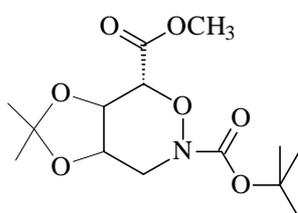
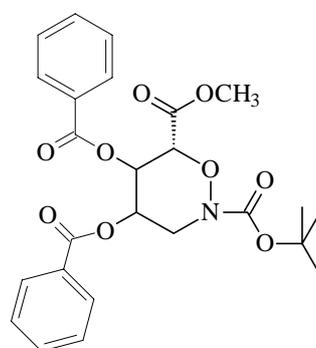
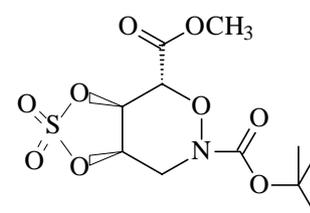
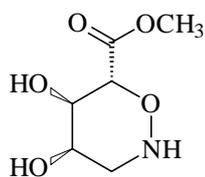
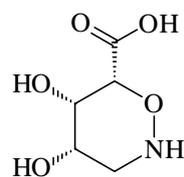
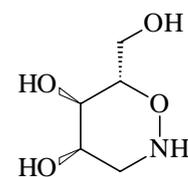
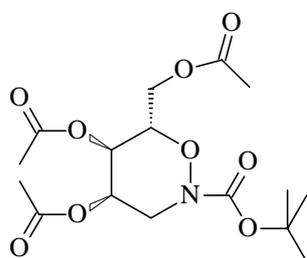
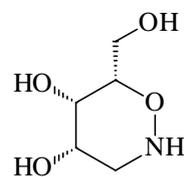
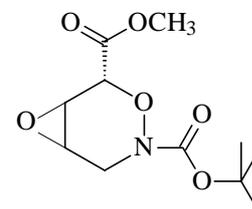
^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.64$ (s, 6H, C-3), 2.11 (s, 3H, C-5)

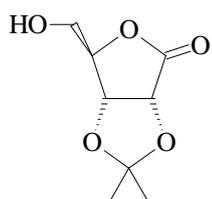
^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 20.9$ (q, C-5), 24.3 (q, C-7), 83.3 (s, C-2), 170.3 (s, C-4), 174.9 (s, C-1).

V VERBINDUNGSVERZEICHNIS

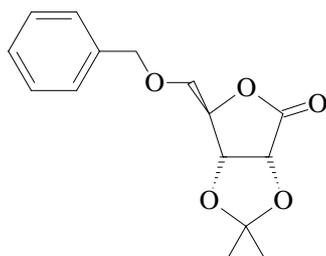
In dieser Zusammenstellung sind nur jene Substanzen abgebildet, die im Verlauf dieser Arbeit synthetisiert wurden. Neue erstmals synthetisierte und charakterisierte Verbindungen wurden mit * versehen. Das Zeichen + weist auf Verbindungen hin, die nicht diastereomerenrein synthetisiert wurden.

**27****28****29****30****31****32****34****35****36****37*****38*****40*****41****42***

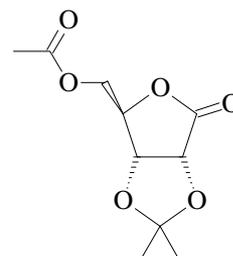
**42*****44*****45*****46*****47*+****48*****49*****50*****51*****52*****54*+****56*****58*****61*+****68**



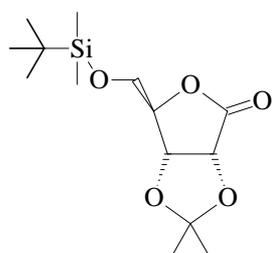
69



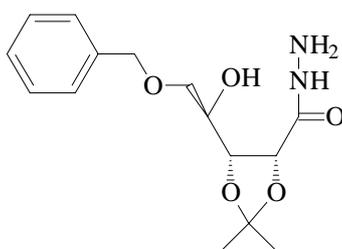
70



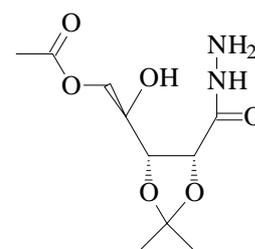
71



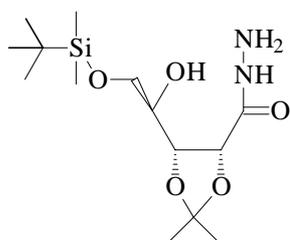
72



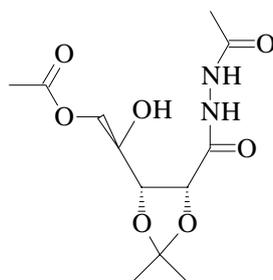
73



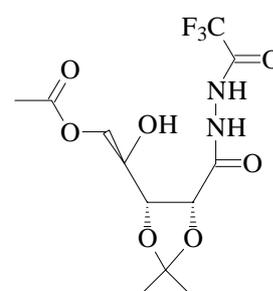
74



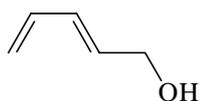
75



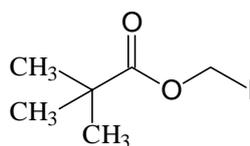
82



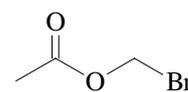
83



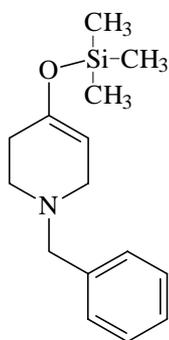
89



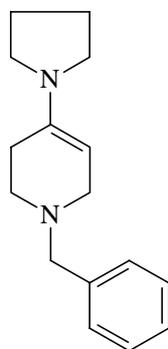
97



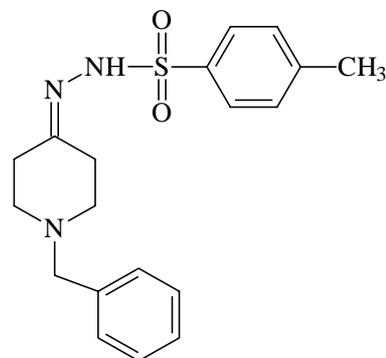
98



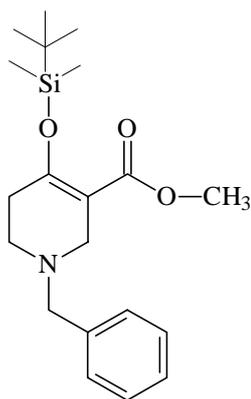
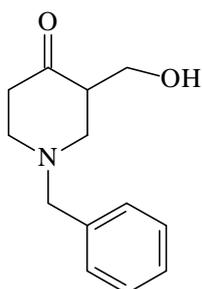
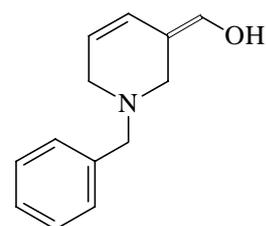
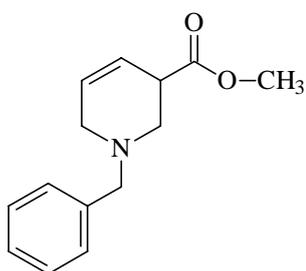
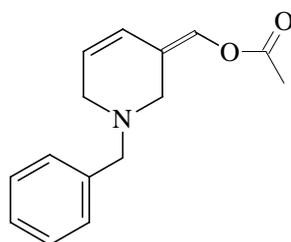
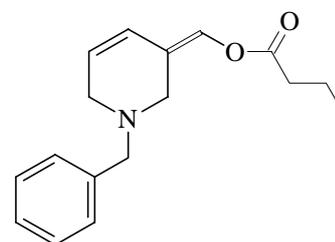
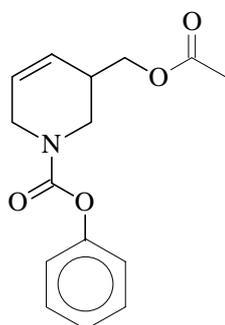
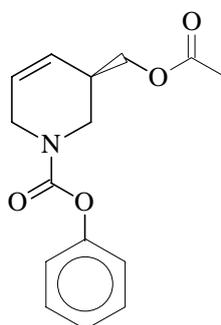
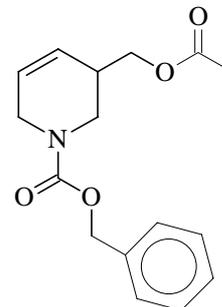
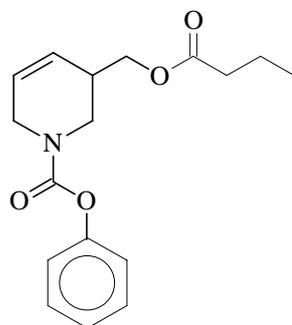
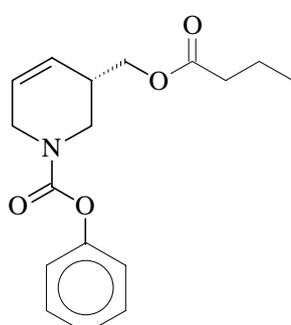
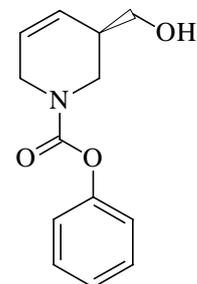
101

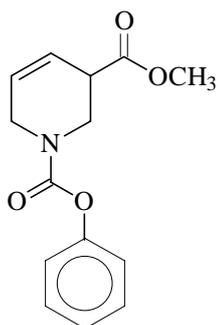
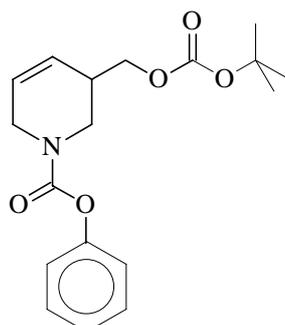
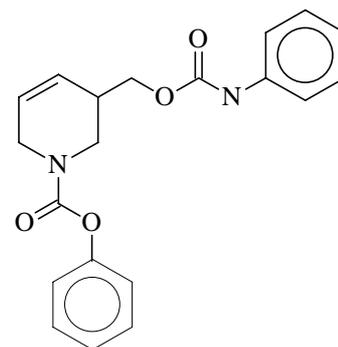
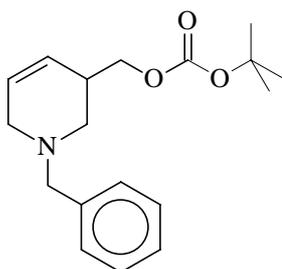
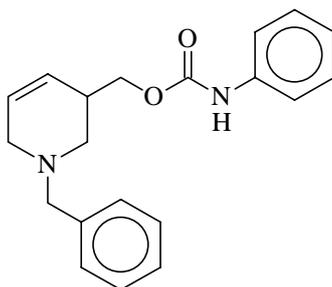
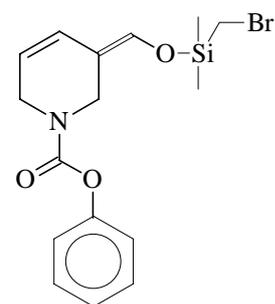
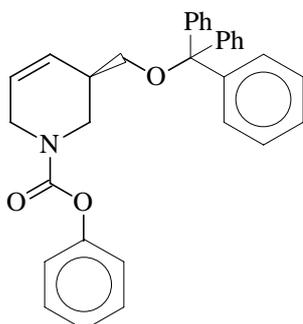
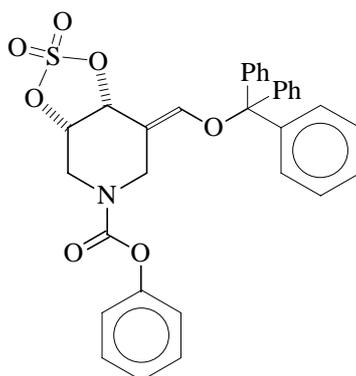
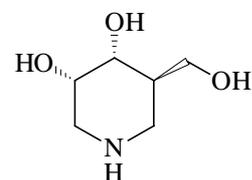
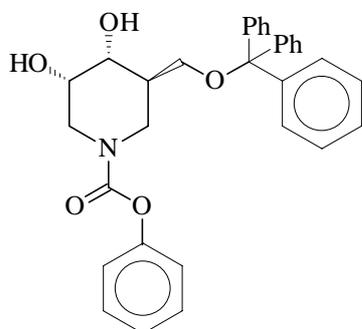
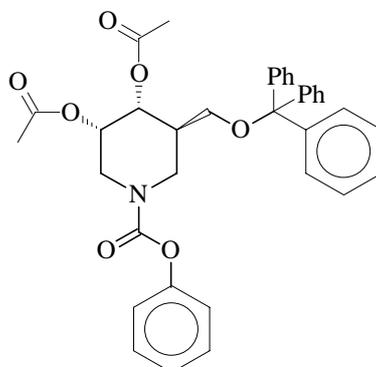
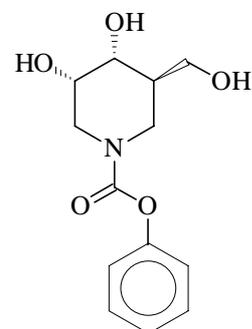


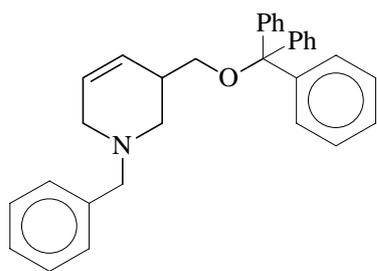
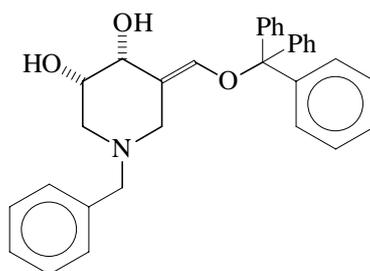
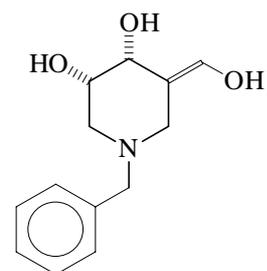
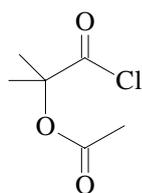
102



103

**109****110****111*****112*****113*****114*****115*****(-)-115*****116*****117*****(+)-117*****(-)-119***

**120*****122*****123*****125*****127*****128*****(-)-130*****132*****(-)-136*****(-)-139*****(-)-139a*****(-)-140***

**141*****142*****143***

VI LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ Streyer, L. *Biochemie*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1991**.
- ² Voet, D.; Voet, J. G.; *Biochemie*; VCH Verlagsgesellschaft mbH; Weinheim; **1992**.
- ³ Gabius, H.J. *Nach. Chem. Tech. Lab.* **1992**, *40*, 182.
- ⁴ Cornelius, G. *Naturw. Rundschau* **1994**, *5*, 181.
- ⁵ Fukuda, M. *Biorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 207.
- ⁶ Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97.
- ⁷ McCoy, J.P.; Cambers, W.H. *Glycobiology* **1991**, *1*, 312.
- ⁸ Ishida, N.; Kumagai, K.; Tsuruko, T.; Yumuto, H. *J. Antibiot., Ser. A* **1967**, *20*, 66.
- ⁹ Evans, S.V.; Fellows, L.E. Shing, T.K. M.; Fleet, G.W.J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1953.
- ¹⁰ Fleet, G.W.J.; Karpas, A.; Dwek, R.A.; Petursson, S.; Namgoong, S.K.; Fellows, L. E.; Tyms, A.S. Wilson, F.; Witty, D.R.; Rademacher, Th.W. *FEBS Lett.* **1988**, *237*, 128
- ²⁹ Gruters, R.A.; Neefjies, J.J.; Tersmette, M.; de Goede, R.E.Y.; Tulp, A.; Huisman, H.G.; Ploegh, H. *Nature*, **1987**, *330*, 74.
- ¹² a. van den Broeck, L.A.G.M.; Vermaas, D.J.; Heskamp, B.M.; van Boeckel, C.A.A.; Tan, M.C.A.A.; Bolscher, J.G.M.; Ploegh, H.L.; van Kemenade, F.J.; de Goede, R.E. Y.; Miedema, F. *Recl. Trav. Chim Pays-Bas* **1993**, *112*, 82.
- b. Ratner, E.; Heyden, N.V.; Dederá, D. *Virology* **1991**, *181*, 180.
- c. Hückler, D.A.; Holan, G. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2084.
- d. siehe auch Literaturstelle 10.
- e. siehe auch Literaturstelle 11.
- ¹³ Humpheries, M.J. Matsumoto, K.; White, S.L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215.
- ¹⁴ Gross, P.E.; Baker, M.A.; Carver, J.P.; Dennis, J.W.; *Clin. Cancer. Res.* **1995**, *1*, 935.
- ¹⁵ a. Truscheit, E; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D.; Wingender, W. *Angew.Chem.* **1981**, *20*, 744.
- b. Elbein, A.D. *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497.
- c. Liu, P.S. *J. Org. Chem* **1987**, *52*, 4717.
- d. Rhinehart, B.L.; Robinson, A.J.; King, C.-H.R.; Liu, P.S. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1537.
- e. Joubert, P.H.; Venter, C.P.; Hillebrand, L. *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *28*, 705.
- f. Anzeveno, P.B.; Creemer, L.J.; Daniel, J.K.; King, C.-H.; Liu, P.S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2539.
- g. Balfour, J.A.; McTavish, D. *Drugs* **1993**, *46*, 1025.

- ¹⁶ Kolter, T. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2044.
- ¹⁷ Platt, F. M.; Neises, G.R.; Reinkensmeier, G.; Townsend, M.J.; Perry, V.H.; Proia, R. L.; Winchester, B.; Dweck, R.A.; Butters, T.D. *Science*, **1997**, *276*, 428.
- ¹⁸ In Anlehnung an: Ichikawa, Y.; Igarashi, Y.; Ichikawa, M.; Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007.
- ¹⁹ Kirby, A.J. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 305.
- ²⁰ Gorenstein, D.G. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1047.
- ²¹ Sinnott, M.L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171.
- ²² Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319.
- ²³ Franck, R.W. *Bioorg. Chem.* **1992**, *20*, 77.
- ²⁴ Dale, M.P.; Ensley, H.E.; Kern, K.; Sastry, K.A.R.; Byers, L.D. *Biochemistry* **1985**, *24*, 3530.
- ²⁵ Kempton, J.B.; Withers, S.G. *Biochemistry* **1992**, *31*, 9961.
- ²⁶ Richard, J.P.; Huber, R.; Heo, C.; Amyes, T.L. Lin, S. *Biochemistry*, **1996**, *35*, 12387.
- ²⁷ Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1.
- ²⁸ Ichikawa, Y.; Igarashi, Y.; Ichikawa, M.; Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007.
- ²⁹ Als Beispiel: Wong, C.-H.; Provencher, L.; Porco, J.A.; Jung, S.-H.; Wang, Y.-F.; Chen, L.; Wang, R.; Steensam, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1492.
- ³⁰ Daigo, K.; Inomari, Y.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2243.
- ³¹ Schmidt, R.; Michel, J.; Rückner, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 423.
- ³² Beaupere, D.; Stasik, D.; Uzan, R.; Demailly, G. *Carbohydr. Res.* **1989**, *191*, 163.
- ³³ Pan, Y.; Hori, H.; Saul, R.; Sanford, B.A.; Molyneux, R.J.; Elbein, A.D. *Biochemistry* **1983**, *22*, 3973.
- ³⁴ Trugnan, G.; Rousset, M.; Zweibaum, A. *FEBS Lett.* **1986**, *195*, 28.
- ³⁵ Legler, G.; Sinnott, M.L.; Withers, S.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1376.
- ³⁶ Legler, G. *Biochem. Biophys. Acta* **1978**, *529*, 94.
- ³⁷ Legler, G.; Herrchen, M. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 95.
- ³⁸ Schweden, J.; Borgmann, C.; Legler, G.; Bause, E. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *248*, 335.
- ³⁹ Granier, T.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 865.
- ⁴⁰ Horsch, M.; Hoesch, L.; Vasella, A. *Eur. J. Biochem.* **1991**, *197*, 815.
- ⁴¹ Ganem, B.; Papandreou, G.; Tong, M.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6137.
- ⁴² Garnier, T.; Pandey, N.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 475.
- ⁴³ Garnier, T.; Pandey, N.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 979.
- ⁴⁴ Garnier, T.; Gaiser, F.; Hintermann, L.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1443.
- ⁴⁵ Heightman, T. D.; Locatelli, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2190.
- ⁴⁶ Reymond, J.-L.; Jander, K.D.; Lerner, R.A. *Angew. Chem.* **1991**, *30*, 1711.

- 47 Jespersen, T. M.; Bols, M.; Sierkes, M.R.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13449.
- 48 Jespersen, T.; Dong, W.; M.; Sierkes, M.R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1858.
- 49 Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2097.
- 50 Hansen, A.; Tagmose, T. M.; Bols, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 697.
- 51 Hansen, A.; Tagmose, T. M.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2649.
- 52 Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2097.
- 53 Tagmose, T.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 453.
- 54 Dong, W.; Jespersen, T.; Bols, M.; Skrydstrup, T.; Sierks, M. R. *Biochemistry* **1996**, *35*, 2788.
- 55 Kajimoto, T.; Liu, K.K.-C.; Pederson, R.L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187.
- 56 Ichikawa, M.; Igarashi, Y.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1767.
- 57 Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 169.
- 58 Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 553.
- 59 Igarashi, Y.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4585.
- 60 Schneider, C.; Katzmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1155.
- 61 Schneider, C.; Katzmaier, U. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 817.
- 62 Bols, M.; Hazell, R. G.; Thomsen, I. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 940.
- 63 Thomsen, I. B.; Ernholz, B. V.; Bols, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9357.
- 64 Mulder, G.J. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1992**, *32*, 25.
- 65 Paul, D.; Standifer, K.M.; Inturrisi, C.; Pasternack, G.W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, *251*, 477.
- 66 Vore, M. Durham, S.; Yeh, S.; Ganguly, T. *Biochem. Pharmacol* **1991**, *41*, 431.
- 67 Kann, K.; Monte, M.; Parslow, R.; Coleman, R. *Biochem. J.* **1989**, *261*, 297.
- 68 Hoos, R.; Huxin, J.; Vasella, A.; Weiss, P. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1757.
- 69 Tsuruoka, T.; Fukuyasu, H.; Ishii, M.; Usui, T.; Shibahara, S.; Inouye, S. *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 155.
- 70 Bashyal, B.P.; Chow, H.-F.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3205.
- 71 Nishimura, Y.; Satho, T.; Kudo, T.; Kondo, S.; Takeuchi, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 91.
- 72 Nishimura, Y.; Kudo, T.; Kondo, S.; Takeuchi, T. *J. Antibiotics* **1994**, *47*, 101.
- 73 a. Streith, J.; Defoin, A.; Behr, J. B. *Heterocycles* **1994**, *34*, 747.
b. Streith, J.; Defoin, A.; Pires, J.; Tissot, I.; Tschamber, Th.; Bur, D. Zehnder, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 363.
- 74 Streith, J.; Defoin, A.; Sarazi, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4327.
- 75 Shishido, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2876.

- 76 Keck, G. E.; Romer, D. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6083.
- 77 Braun, H. Felber, H. Kresze, G. Schmidtchen, F.P.; Prewo, R. Vasella, A. *Liebigs An. Chem.* **1993**, 261.
- 78 Ghosez, L.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1849.
- 79 Tabtoxin- β -Lactame: Baldwin, J.E.; Bailey, P.D.; Gallacher, G.; Otsuka, M.; Singleton, K.A.; Wallace, P.M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3695.
- 80 Tabtoxinin- β -Lactam: Baldwin, J.E.; Otsuka, M.; Wallace, P.M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3097.
- 81 Danishefsky, S.J.; McClure, K.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6094.
- 82 Danishefsky, S.J.; McClure, K.F.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12305.
- 83 Hudlicky, T.; Olivio, H.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694.
- 84 Behr, J.-B.; Streith, J.; Defoin, A. *Heterocycles* **1994**, *37*, 747.
- 85 Behr, J.-B.; Macko, L. Zehnder, M. Streith, J.; Defoin, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3286.
- 86 Pires, J.; Streith, J.; Defoin, A. *Synlett* **1991**, 417.
- 87 Fleming, I. *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*; Weinheim; VCH, **1990**.
- 88 Klopman, G. *J. Am. Chem.* **1968**, *90*, 223.
- 89 Salem, L. *J. Am. Soc. Chem.* **1968**, *90*, 543.
- 90 Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092.
- 91 Rewiev: Streith, J.; Defoin, A. *Synlett* **1996**, 189.
- 92 Rewiev: Kirby, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 1.
- 93 Kirby, G.W.; Horsewood P. *Chem. Comm.* 1971, 1139.
- 94 Kirby, G.W.; Horsewood P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 1587.
- 95 Kirby, G.W.; Horsewood P.; Sharma, R.P.; Sweenty, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 1802.
- 96 Schmidlin, C.; Streith, J.; Defoin, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 554.
- 97 a. Miller, A. Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1043.
b. Miller, A.; McC. Paterson, T.; Procter, G. *Synlett* **1989**, 32.
- 98 a. Streith, J.; Defoin, A.; Brouillard-Poichet, A. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 109.
b. Felber, H.; Kresze, G.; Prewo, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1137.
Gouverneur, V.; Ghosez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *32*, 5349. Martin, S. F.; Hartmann, M.; Josey, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3583.
c. Streith, J.; Defoin, A.; Sarazin, H.; Sifferlen, T. Strehler, C. *Helv. Chim. Acta* 1998, *81*, 1417.
d. Streith, J.; Defoin, A.; Sarazin, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13769.
e. Streith, J.; Defoin, A.; Sifferlen *Synlett* **1997**, 1294.
f. Streith, J.; Defoin, A.; Brouillard-Poichet, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7061.

- g. Streith, J.; Defoin, A.; Sarazin, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 560.
- h. siehe auch Literaturstelle 73b.
- ⁹⁹ siehe Literaturstellen: 73b; 98b, 98c; 98d; 98e; 98g:
- ¹⁰⁰ Streith, J.; Defoin, A.; Sarazin, H. *Synlett* **1995**, 1187.
- ¹⁰¹ Streith, J.; Defoin, A.; Sarazin, H.; Strehler, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5653.
- ¹⁰² Werbitzky, O.; Klier, K.; Felber, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 267.
- ¹⁰³ Braun, H.; Charles, R.; Kresze, G.; Sabuni, M.; Winkler, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1129.
- ¹⁰⁴ Es handelt sich um ein Riboso-Derivat, das dem Enantiomer vom Mannose-Dienophil **27** sehr ähnelt, so daß man bei der HDA-Reaktion zu dem enantiomeren Produkt gelangt: siehe Felber, H.; Kresze, G.; Prewo, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1137.
- ¹⁰⁵ Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 1273.
- ¹⁰⁶ Aebischer, B. M.; Hanssen, H. W.; Vasella, A. T. *J. Chem. Perkin Trans I* **1982**, 2139.
- ¹⁰⁷ Felber, H.; Kresze, G.; Prewo, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1137.
- ¹⁰⁸ Rao, G.S.; Murali D. *Synthesis* **1987**, 254.
- ¹⁰⁹ Tomizawa, K.; Watt, D.S. *Synthesis* **1985**, 887.
- ¹¹⁰ Waegell, B.; Rodriguez, J. *Synthesis*, **1987**, 534.
- ¹¹¹ Cocker, W.; McMurry, T.B.H.; Sainsbury, D.M. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, XX; 1152.
- ¹¹² Schjanberg, E. *Chem. Ber.* **1937**, 70, 2385; b. Woodward, R.B.; Bader, F.E.; Frey, A. J. Bickel, H.; Kierstead, R.W. *Tetrahedron* **1958**, 2, 1.
- ¹¹³ Mandai, T.; Moriyama, T.; Tsujimoto, K.; Kwada, M.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 603.
- ¹¹⁴ Trost, B. M.; Lautens, M.; Peterson, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4525.
- ¹¹⁵ Posner, G. H.; Crouch, R. D.; Kinter, C. M.; Carry, J.-C. *J. Org. Chem* **1991**, 56, 6981.
- ¹¹⁶ Engler, T. A.; Falter, W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4115.
- ¹¹⁷ Siehe Literaturstellen: 73b; 77; 98b; 98c; 98d; 98g; 98e; 100; 101; 103.
- ¹¹⁸ Werbitzky, O.; Klier, K.; Felber, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 267.
- ¹¹⁹ Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1988**.
- ¹²⁰ Hudlicky, M. *Oxidation of Organic Compounds*, Nr. 186, S. 67, American Chemical Society, Washington, **1990**.
- ¹²¹ a. Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187.
b. Cha, J.K.; Christ, W.J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3943.
c. Cha, J.K.; Christ, W.J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3947.
- ¹²² Shing, T.K.M.; Tam, E.K.W.; Tai, V.W.-F.; Chung, I.H.F. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 50.

- 123 Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1987**, 85.
- 124 Van Rheenen, V. Kelly, R.C.; Cha, D.Y. *Tetrahedron Lett* **1976**, 1973.
- 125 Iwasawa, N.; Kato, T.; Narasaka *Chem. Lett.* **1988**, 1721.
- 126 Ray, R.; Matteson, D.S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 449.
- 127 Sharpless, K.B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1986.
- 128 Sharpless, K.B.; Akashi, K.; Palermo, R. E. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2063
- 129 Milas, N.A.; Sussmann *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 60, 2345.
- 130 Kende, A.S.; Bentley, R. A.; Ridge, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4332.
- 131 Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766.
- 132 Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
- 133 Lohary, B. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 2, 1317.
- 134 Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.
- 135 Lee, D.G.; Chang, V.S. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1532.
- 136 Weber, W.P.; Shepherd, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4907.
- 137 Reed, A. D.; Hegedus, L.S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3787.
- 138 Hahn, M. laufende Dissertation, BUGU-Wuppertal.
- 139 Kresze, G.; Braun, H. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1743.
- 140 Kresze, G.; Firl, J. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 3695.
- 141 Sulfuryl-Methode: Vanhessche, K. P. M.; Sharpless, K. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 517.
- 142 SOCl₂/RuCl₃/NaIO₄-Methode: Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7538; Defoin, A.; Sarazin, H.; Sifferlen, T.; Strehler, C. Streith, J. *Helv. Chim Acta* **1998**, 81, 1417.
- 143 Das Massenverhältnis von zu trennendem Diastereomergemisch und Adsorbtionsmittel betrug 1 zu 160 und es wurde eine breite Säule verwendet.
- 144 Eschenmoser, A. Elsinger, F. *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 113.
- 145 Müller, P.; Siegfried, B. *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 987. Der Versuch wurde mit dem HMPA-Ersatz DMPU durchgeführt.
- 146 Malek, J. *Org. React.* **1989**, 36, 249; Malek, J. *Ibid* **1985**, 34, 1.
- 147 Singh, V.K. *Synthesis* **1992**, 605;
- 148 Malek, J. *Org. React.* **1988**, 36, 249.
- 149 Singh, V.K. *Synthesis* **1992**, 605
- 150 Brown, H.C.; Krishnamurthy, G. *Tetrahedron* **1979**, 35, 567.
- 151 Huwe, C.M.; Blechert, S. *Synthesis* **1997**, 61.
- 152 Brown, H.C.; Heim, P. *J. Org. Chem* 1973, 38, 912.

- 153 Brown, H.C.; Yoon, N. M.; Park, C. S., Park; Stocky, T.P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*,
2786.
- 154 Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617.
- 155 McKennon, M.J.; Meyers, A.I.; Drautz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*,
3568.
- 156 Oida, S.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull* **1969**, *17*, 1990
- 157 Strouf, O *J. Organomet. Chem. Libary* 15; Elsevier, Amsterdam; **1985**.
- 158 Dowle, M.D.; Davies, D.I. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 171.
- 159 Harding, K. E.; Tiner, T. H., *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Trost, B.M.;
Fleming, I., Vol 1, 363, Pergamon Press, New York, **1991**.
- 160 Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321.
- 161 a. Bougault, M. *J. Ann Chim. Phys.* **1908**, *14*, 145.
b. Bougault, M. *J. Ann Chim. Phys.* **1908**, *15*, 29.
c. Van Tamelen, E. E.; Shamma, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2315.
d. Corey, E.J.; Haste, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 335.
e. Newkom, C.; Richardson, D.P.; Myerson, J.; Bartlett, P.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**,
108, 5559.
f. Chamberlin, A. R.; Dezube, M.; Dussault, P.; McMills, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**,
105, 5819.
- 162 Bartlett, P.D.; Myerson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3950.
- 163 Evans, R.D.; Magee, J.W.; Schauble, J.H. *Synthesis*, **1988**, 862.
- 164 Simonot, B.; Rousseau, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4.
- 165 Royer, A.C.; Mebane, R.C.; Swafford, A.M. *Synlett*, **1993**, 899.
- 166 Guidon, Y.; St Denis, Y.; Daigneault, S.; Morton, H.E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*,
1237.
- 167 Peterson, A.J.; Ray, T. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5765.
- 168 Cambie, R.C.; Rutledge, P.S.; Woodgate, P.D. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2793.
- 169 Cambie, R. C.; Rutledge, P.S.; Somerville, R.F.; Woodgate, P. D. *Synthesis* **1988**, 1009.
- 170 Backväll, J.E.; Anderson, P.G.; Vagberg, O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 137.
- 171 Person, A. J.; Ray, T. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5765.
- 172 Barnett, W.E.; Sohn, W.H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 472.
- 173 Barnett, W.E.; Needham, L.L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2843.
- 174 a. Baldwin, J. *J. Chem. Soc. Commun.* **1976**, 734.
b. Baldwin, J.; Lusch, M.J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939.
- 175 Mulzer, J. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1984**, *32*, 226.
- 176 Do Amaral, L.; Melo, S.C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 800.
- 177 Bartlett, P.A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *23*, 619.

- 178 Bartlett, P.A. *J. Am. Chem.* **1978**, *100*, 3950.
- 179 Sibi, M.P.; Christensen, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6216.
- 180 Review: Lohray, B. *Synthesis* **1992**, 1035.
- 181 Z. B.: Tomalia, D.A.; Falk, J. C. *Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 891; Lohray, B. *Synthesis* **1992**, 1035
- 182 Beispiel an einem Oxazin-Derivat: Defoin, A. Sarazin, H.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 560. Übersicht: Lohray, B. *Synthesis* **1992**, 1035.
- 183 Sharpless, K. B.; Gao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538. Übersicht: Lohray, B. *Synthesis* **1992**, 1035.
- 184 Vanhessche, K.P. M.; Sharpless, K. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 517.
- 185 Defoin, A.; Sarazin, H.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 560.
- 186 Das Konzept und einen Teil der Ergebnisse wurde bereits vorgestellt: *Royal Society of Chemistry Carbohydrate Group; Spring Meeting; Birmingham*. G. Blanda, H.-J. Altenbach **1998**, 37.
- 187 Wessel, H.-P.; Iverson, T.; Bundle, D. *J. Chem. Perkin Trans. I* **1985**, 2247.
- 188 Meng, Q.; Hesse, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6251.
- 189 Boger, D. L. *Chemtracts-Organic Chemistry* **1996**, *9*, 149.
- 190 Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, 535.
- 191 Weinreb, S.M. in „*Comprehensive in Organic Synthesis*“, Bd. 5; Pergamon Press. Oxford, **1991**, 401.
- 192 Boger, D. L. „*Comprehensive in Organic Synthesis*“, Bd. 5; Pergamon Press. Oxford, **1991**, 451.
- 193 Boger, D. L.; Weinreb „*Hetero Diels-Alder-Methodology in Organic Synthesis*“, Academic Press, San Diego, **1987**.
- 194 Boger, D.L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781.
- 195 Weinreb, S.M.; R.R. Staib *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3087.
- 196 Laschat, S.; Lauterwein, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2856.
- 197 Waldmann, H.; Braun, M.; Dräger, M. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1445.
- 198 Boger, D. L.; Nakahara, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 880.
- 199 Kelly, T.R.; Bell, S.H.; Ohashi, N.; Armstrong-Chong, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6461.
- 200 Wassermann, H. H.; DeSimone, R.W.; Boger, D. L. *J. Am. Chem.Soc.* **1993**, *115*, 8457.
- 201 Waldmann, H. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1992**, *40*, 1377.
- 202 Larsen, D.; Grieco, P.A. *J. Am. Chem.* **1985**, *107*, 1768.
- 203 Grieco, P.A.; Bahsas, A.; Grieco, P.A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5746.
- 204 Chao-Jun, Li *Chem Rev.* **1993**, *93*, 2023.
- 205 Cativiela, C.; Garcia, J.I.; Mayoral, J.A.; Salvatella, L. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 209.

- 206 Grieco, P.A.; Yoshida, K.; Garner, P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137.
- 207 Merten, R.; Müller, G. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 866.
- 208 Merten, R.; Müller, G. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 682.
- 209 Cava, M.P.; Wilkins, C.K.; Daltons, D.R.; Bessho, K. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3773.
- 210 Mathieu, J.; Weill-Rayual, J. *Formation of C-C-Bond*, Vol. I, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1973**.
- 211 Mander, L.N., Sethi, S.P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5425.
- 212 Satori, M.F. *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 237.
- 213 Bodor, N.; Sloan, K.B.; Kaminski, J.J.; Shih, C.; Pogany, S.J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5280.
- 214 Stork, G.; Danheiser, R.L. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1775.
- 215 Merhof, G. F. Dissertation, BUGH-Wuppertal, **1996**.
- 216 Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 402.
- 217 Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 173.
- 218 Enders, D.; Klatt, M.; Funk, R. *Synlett* **1993**, 226.
- 219 Le Goff, M.-T.; Fourrey, J.-L.; Das, B. C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, *8*, 389.
- 220 Warm, A. *Heterocycles* **1992**, *34*, 2263.
- 221 Zhao, G.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2298.
- 222 Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O.; Duboudin, F. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 201, C9-C13.
- 223 McCabe, P. H.; Milne, N. J.; Sim, G. A. *J. Chem. Perk. Trans. II* **1989**, 1459.
- 224 Bond, F.T.; DiPietro, R.D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1315.
- 225 Noyori, R.; Yokoyama, K.; Sakata, J.; Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265.
- 226 Alam, M.; Baty, J.D.; Jones, G.; Moore, C. *J. Chem. Soc.(C)* **1969**, 1520.
- 227 Bond, F.T.; DiPietro, R.D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1315.
- 228 a. Noyori, R.; Yokoyama, K.; Sakata, J.; Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265.
- b. Bond, F. T.; DiPietro, R. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1315.
- c. Alam, M.; Baty, J. D.; Jones, G.; Moore, C. *J. Chem. Soc.(C)* **1969**, 1520.
- 229 Csuk, R.; Glänzer, B. I. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 49.
- 230 Servi, S. *Synthesis* **1990**, 1.
- 231 Sih, C. J. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 556.
- 232 Simon, H.; Bader, J.; Gunther, H.; Neumann, S.; Thanos, J. *Angew. Chem.* **1985**, *24*, 539.
- 233 Hoffman, R.W.; Ladner, W.; Helbig, W. *Liebigs Ann. Chem* **1984**, 1170.

- 234 Frater, G. *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 1381.
- 235 Buisson, D.; Azerad, R.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2631.
- 236 Hoffmann, R.W.; Ladner, W.; Helbig, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1170.
- 237 Knight, D.W.; Gallagher, P.T.; Cooper, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1993**, 1313.
- 238 Deol, B.S.; Ridley, D.D.; Simpson, G.W. *Aus. J. Chem.* **1976**, 29, 2459.
- 239 Knight, D. W.; Lewis, N.; Share, A. C.; Haigh, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 625.
29. Seebach, D.; Roggo, S.; Maetzke, T.; Braunschweiger, H.; Cercus, J.; Krieger, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1605.
- 241 Seebach, D.; Sutter, M.A.; Weber, R.H.; Züger, M.F. *Org. Synth.* **1985**, 63, 1.
- 242 Medson, C.; Smallridge, A.J.; Trehwella, M.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1049.
- 243 Mündliche Mitteilung von Prof. M. Bols.
- 244 Byrgensen, E.; Nielson, J.; Willert, M.; Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5697.
- 245 Buisson, D.; Azerad, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2631.
- 246 Shapiro, R.H. *Org. React.* **1976**, 23, 405.
- 247 Adlington, R.M.; Barrett, G.M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 55.
- 248 Shapiro, R.H.; Heath, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5743.
- 249 Kolonko, K.J.; Shapiro, R.H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1404.
- 250 Vedejjs, E.; Stolle, W.T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 135.
- 251 Resse, C. B.; Sanders, H.P. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1982**, 2719.
- 252 Rees, W.; McCague, R.; Moody, C.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1982**, 497.
- 253 Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 2896.
- 254 Cooper, M.S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 22, 5125.
- 255 Biokquist, B. *J. Chromatogr.* **1981**, 204, 109.
- 256 Lobell, M., *Dissertation*, BUGH-Wuppertal, **1993**.
- 257 Schneider, M. P.; Lobell, M. *J. Chromatogr.* **1993**, 633, 287.
- 258 Walther, W.; Vetter, W.; Vecchi, M.; Schneider, H.; Müller, R. K.; Netscher, T. *Chimia* **1991**, 45, 121.
- 259 Schieweck, F., *Diplomarbeit*, BUGH-Wuppertal, **1997**.
- 260 Dumont, R. *J. Org. Chem.* **1996**, 51, 2515.
- 261 Dale, J.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. 1969, 34, 2543.
- 262 Kalyaman, N.; Lightner, D.A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 415.
- 263 Wright, W.B.; Brabander, H.J. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4057.
- 264 Oedinger, H.; Joop, N. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 764, 21.
- 265 Greene, T. W., *Protective Groups in Org. Synth.*; Wiley & Sons; New York; **1981**.
- 266 Hanoka, M.; Imanishi, T.; Shin, H.; Momose, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3617.
- 267 Chen, C.J.; Sih C. *Angew. Chem.* **1989**, 101, 711.

- 268 Toone, E.J.; Werth, M.J.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4946.
- 269 Ehrler, J. Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 379.
- 270 Suemune, H.; Hizuka, M. Kamashita, T.; Sakai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1379.
- 271 Weissfloch, A.N.E.; Kazlauskas, R.J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6959.
- 272 Kazlauskas, R.L.; Weissfloch, A.N.; Rappot, A.T.; Cuccia, L.A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656.
- 273 Johnson, C.R.; Golebiowski, A.; McGill, T.K.; Steensma, D.H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2597
- 274 Ader, U.; Andersch, P.; Berger, M.; Goergens, U.; Seemayer, R.; Schneider M. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1165.
- 275 Burgess, K.; Jennigs, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129.
- 276 Janas, L. E.; Kazlauskas, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3719.
- 277 Colton, I. J.; Ahmed, S. N.; Kazlauskas, R. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 212.
- 278 z. B.: Bianchi, D.; Cesti, P.; Battistel, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5531.
- 279 z.B. Bianchi, D.; Bosetti, A.; Cesti, P. Golini, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3231.
- 280 Margolin, A.L.; Klibanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *28*, 1629.
- 281 Guo, Z.-W.; Sih, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1999.
- 282 Gotor, V.; Brieva, R.; Rebolledo, F.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 957.
- 283 Klibanov, A.M.; Kirchner, G.; Scollar, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7072.
- 284 Wang, Y.-F.; Wong, C.-H.; Sweers, H.M. Hennen, W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4939.
- 285 Wong, C.-H.; West, J.B.; Scholten, J.; Stolowich, N.J.; Hoog, J.L.; Scott, A.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3709.
- 286 Gotor, V.; Pulido, R. *J. Chem. Perkin Trans I* **1991**, 491.
- 287 Ozaki, S.; Ling, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2501.
- 288 Wong, C-H.; Sweers, H.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6421.
- 289 Fang, J.-M.; Wong, C.-H. *Synlett* **1994**, 393.
- 290 Lundh, M.; Nordin, O.; Hedenström, E.; Höberg, H.-E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2237.
- 291 Kita, Y.; Takebe, Y; Murata, K.; Naka, T.; Akai, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7369.
- 292 Die für die Screenings verwendeten Enzyme wurde freundlicherweise bereitgestellt von:
Novozym 435 und Lipozym IM von der Firma **Vovo Nordisk A/S**,
candida Cylidracea der Firma **Sigma**,
Meito MY, Meito PL, Meito AL, Meito der Firma **Meito Sangyo Co**,
Amano AY, Amano PS, Amano AK der Firma **Amano Pharmaceuticals Co.**,
und SAM I von der **Arbeitsgruppe Prof. Dr. M. Schneider**.
- 293 Drautz, K.; Waldmann, H. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**.

- 294 Wong, C.-H.; Whitesides, G. M. *Enzymes in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1994**.
- 295 Ferroboschi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A.; Santaniello, E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6214.
- 296 Gottsegen, A.; Kajter, J.; Kovacs, T.; Toth, T.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 339.
- 297 De Amici, M.; Magri, P.; de Mecheli, C.; Cateni, F.; Bovara, R.; Carrea, G.; Riva, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2825.
- 298 Herradon, B.; Cueto, S.; Morcuende, A.; Valverde, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 845.
- 299 a. Schieweck, F. Altenbach, H.-J. *Tetrahedron. Asymmetry* **1998**, *9*, 403.
b. siehe Literaturstelle 260.
- 300 a. Merhof, G. Altenbach, H.-J. *Tetrahedron. Asymmetry* **1996**, *7*, 2493.
b. siehe Literaturstelle 215.
- 301 Teilergebnisse publiziert in: H.-J. Altenbach; G. Blanda *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1519.
- 302 Colton, I. J.; Ahmed, S. N.; Kazlauskas, R. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 212.
- 303 Bettoni, G.; Duranti, E.; Tortorella, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, *102*, 189.
- 304 Wirz, B.; Walther, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1049.
- 305 Bartlett, P.; Meadows, J. D.; Brown, E. E.; Moromoto, A.; Jerstedt, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4013.
- 306 Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasi, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2505.
- 307 Knapp, S.; Patel, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3539.
- 308 Baldwin, J.E.; Kelly, D.R.; Ziegler, C.B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 133.
- 309 Hildebrand, S.; Troxler, T.; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1236.
- 310 a. Merhof, G. *Dissertation*, BUGH-Wuppertal, **1996**.
a. Schieweck, F. laufende *Dissertation*, BUGH-Wuppertal, **1997**.
- 311 Brady, W. T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2949.
- 312 Huisgen, R.; Feiler, L.A. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3391.
- 313 Montagne, R.; Ghosez, J. C. *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 194.
- 314 Woodward, R.B.; Hoffmann *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797.
- 315 Greene, A.E.; Luche, M.-J.; Depres, J-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435.
- 316 Faria, A.; Matos, C.R.; Correia, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 27.
- 317 Greene, A.E.; Depres, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *30*, 7065.
- 318 Bak, D.A.; Brady, W. T. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 107.
- 319 Fong, J.; Allan, R.D. *J. Aust. Chem.* **1983**, *36*, 601.
- 320 Fleming, I. Goldhill, J.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3205.
- 321 Herrmann, J.L.; Kieczkowski, G.R.; Schlessinger, R.H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2433.

- 322 Christ, W.J.; Cha, J.K.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3947.
- 323 Reddy, M. P.; Rampal, J. B.; Beaucage, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 23.
- 324 Hanessian, S.; Staub, A. P. A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3555.
- 325 Brown, G. R.; Foubister, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1987**, 553.
- 326 Comins, D.L.; Dehghani, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 794.
- 327 Comins, D.L.; Joseph, S.P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem.* **1994**, 116, 4719.
- 328 Comins, D.L. Weglarz, M.A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2506.
- 329 Bays, D.E.; Brown, D.S.; Lloyd, J. E.; McElroy, A. B.; Scopes, D. I. C.; Birch, P. J.; Hayes, A.G.; Sheehan, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I* **1989**, 1187.
- 330 Giannis, A.; Sandhoff, K. *Angew. Chem.* **1989**, 101,220.
- 331 Olah, G.A.; Narang, S. *Tetrahedron* **1992**, 38, 2225.
- 332 *Organikum*, Hrsg. Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 16. Aufl., Berlin, 1988. D. D. Perrin, W. L. F. Armarengo, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- 333 Boyland, R.; Nery, R. *Analyst* **1964**, 89, 520. Major, R.T.; Dürsch, F.; Hess, H. J. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 431. Defoin; A. Fritz, H.; Schmidlin, C.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 554.
- 334 Srivasta, D.H.; Farquhar, D. *Bioorg. Chem.* **1984**, 12, 118.
- 335 Ulich, L. H.; Adams, R. *J. Am. Chem.* **1921**, 43, 660.
- 336 Hyp, J.D.; Lewis, R.H.; Kenneth, M. H. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1442.
- 337 Witschonke, C.R.; Kraus, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2472.
- 338 Seel, F. *Z. anorg. allg. Chem.* **1943**, 250, 331.
- 339 Hanessian, S.; Staub, A.P.A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 37, 3555.
- 340 Moffat, J. G.; Greenberg, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4016; Moffat, J. G.; Greenberg, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4025