

Darstellung von neuen verzweigten und unverzweigten Cyclitolen

Vom Fachbereich 9 - Chemie -
der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation

von
Martin Braun
aus Wuppertal
2000

meinen Eltern

Eingereicht am:

11. März 2000

Tag der mündlichen Prüfung:

14. April 2000

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1997 bis März 2000 im Fach Organische Chemie des Fachbereichs 9 - Chemie - der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach gilt mein Dank für die interessante Themenstellung, die Gewährung wissenschaftlicher Freiheit sowie seiner Bereitschaft, mir jederzeit mit hilfreichen Ratschlägen zur Seite zu stehen. Die freundliche Betreuung und die zahlreichen anregenden Diskussionen habe ich während dieser Zeit schätzen gelernt.

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

Abstract

Starting from methyl- α -D-glucopyranoside the synthesis of protected 5-*epi*-valiolone could be carried out via a *chiral-pool*-synthesis using the Ferrier reaction as key-step. Valiolones are of biological and biochemical interest because of their possible function as an intermediate in the biosynthesis of acarbose, which is one of the most potent α -glucosidase-inhibitors and is commercially used for the treatment of diabetes mellitus.

Also by this route the synthesis of an inositol substituted with a C₁-branch was realized. This substance has pharmacological potential as a new, so far untested glycosidase-inhibitor.

In an alternative *de-novo*-synthesis, starting from *p*-benzoquinone, some biologically, biochemically and pharmacologically interesting substances could be synthesized:

Valiol and 1-*epi*-valiol are also possible intermediates of the acarbose-biosynthesis. These compounds could be synthesized for the first time and can now be used for testing in enzyme-reactions.

Many amino-substituted cyclitols are known to be highly effective glycosidase-inhibitors. The most prominent example is valienamine, but there are many other examples of branched and unbranched cyclitols with a amino-group in different positions. The synthesis of 7-amino valiol gave access to a new class of amino-substituted, branched cyclitols, which also may have potential as a glycosidase-inhibitor.

In the *de-novo*-synthesis starting from *p*-benzoquinone an independent synthesis of the cyclohexenone system, that results from the Ferrier reaction, could be carried out.

The advantage of this method is that all the products synthesized via pathways starting from *p*-benzoquinone, can be obtained in both enantiomers, using a powerful enzymatic resolution with *Pig Pancreas Lipase*.

Abkürzungen

abs.	absolut
aq.	wässrig
Äquiv.	Äquivalente
Bn	Benzyl
CH	Cyclohexan
COSY	zweidimensionales NRM-Spektrum
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dubletts
de	Diastereomerenüberschuß
dt	Dublett von Triplets
dΨt	Dublett von Pseudo-Triplets
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethyl-amino-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan
EE	Essigsäureethylester
ee	Enantiomerenüberschuß
Et	Ethyl
eq	Äquivalente
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunden
Hal	Halogen
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HV	Hochvakuum
LDA	Lithium-diisopropylamid
LG	Abgangsgruppe
m	Multipllett
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minuten
Ms	Methansulfonyl
NMO	<i>N</i> -Methyl-morpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PPL	Pig Pancreas Lipase
PPTS	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure – Pyridiniumsalz
proz.	prozentig
Py	Pyridin
Ψt	Pseudotriplett
q	Quartett

R_f	Ratio of front
R_t	Retentionszeit
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
SET	Einelektronenübertragungsprozeß
t	Triplett
TBDMS	<i>tertiär</i> -Butyl-dimethyl-silyl
TBDMSCl	<i>tertiär</i> -Butyl-dimethyl-silyl-chlorid
THF	Tetrahydrofuran
verd.	verdünnt
z.T.	zum Teil
Zersp.	Zersetzungspunkt

Inhaltsverzeichnis

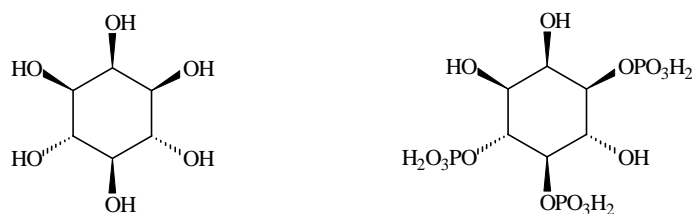
Einleitung und Problemstellung	1
Diskussion und Ergebnisse	12
I Synthese verzweigter Cyclitole über <i>chiral-pool</i>-Synthesen	12
1 Synthese von Valiolon-Derivaten	12
1.1 Vorbemerkungen	12
1.2 Synthese des Ferrier-Eduktes	13
1.3 Die Ferrier-Umlagerung	17
1.4 Einführung eines C ₁ -Bausteins	20
1.4.1 Umsetzungen mit dem Keton 64	20
1.4.2 Umsetzungen mit dem Cyclohexenon 77	32
1.5 Funktionalisierung der Ringdoppelbindung	39
1.6 Oxidation der freien OH-Gruppe	44
1.7 Versuche zur Entschützung	46
2 Versuche zur Synthese von Carbazuckern	48
2.1 Vorbemerkungen	48
2.2 Baylis-Hillman-Reaktion	48
2.3 Hydrocyanierung	50
3 Darstellung substituierter Inositole	52
3.1 Vorbemerkungen	52
3.2 Hydroborierung und <i>cis</i> -Hydroxylierung von 86	52
3.3 Freisetzung	54
II Synthese verzweigter und unverzweigter Cyclitole über <i>de-novo</i>-Synthesen	55
1 Synthesen über C ₂ -symmetrische Konduritol-Zwischenstufen	55
1.1 Synthese der Vorstufen	55
1.2 Racematspaltung	56
1.3 Synthese des geschützten Konduritols 109	57
1.4 Funktionalisierung der Konduritol-Doppel-Bindung	58
1.5 Darstellung einer <i>desoxy</i> -Inosose	64
1.6 Einführung eines C ₁ -Bausteins	66
1.7 Darstellung von 7-Amino-valiol	70

1.8 Darstellung von Valiol	73
1.9 Darstellun von 1-epi-Valiol	75
1.10 Darstellung von Carbazuckern	78
1.11 Addition von Allylbromid an das Keton 115	80
1.12 Versuche zur Differenzierung der 1- und 4-Position	81
2 Synthese über nicht C ₂ -symmetrische Konduritole	83
2.1 Vorbemerkungen	83
2.2 Darstellung von 1- <i>O</i> -Benzyl-Konduritol B	82
2.3 Darstellung des Michael-Systems 149	88
Zusammenfassung	90
Experimenteller Teil	94
1 Allgemeine Angaben	94
2 Versuchsdurchführung	98
Literaturverzeichnis	168

Einleitung

Seit der erstmaligen Isolierung eines Inositols (Cyclohexanhexol) aus Muskelfleischextrakten im Jahre 1850 durch den deutschen Chemiker *Scherer*¹ ist das Interesse von Chemikern, Biologen und Biochemikern an der Substanzklasse der Cyclitole (polyhydroxylierte, carbocyclische Kohlenwasserstoffe) stetig gestiegen. Das beruht hauptsächlich auf ihrer weiten Verbreitung bei den meisten Lebewesen sowie der großen Bandbreite von Funktionen in biochemischen Prozessen.

Die Bedeutung von Inositolen wurde erst richtig durch die Isolierung von freiem *myo*-Inositol (**1**), sowie dessen Phospholipiden und Phosphaten aus zahlreichen pflanzlichen und tierischen Geweben erkannt. Die Stereochemie der neun isomeren Inositole sowie deren chemische und biologische Eigenschaften wurden 1962 von *Posternak*² zusammengefaßt. Große, bis heute ungebrochene Aufmerksamkeit riefen Inositolphosphate in den 60er und 70er Jahren hervor, als die Steuerung von Calciumausschüttungen in Säugetierzellen durch das bekannteste Inositolphosphat, das *myo*-Inositol-1,4,5-trisphosphat IP₃ (**2**), entdeckt wurde.³ Dieses als „second messenger“⁴ bezeichnete Wirkprinzip der Inositolphosphate ist noch immer von großem Interesse für die medizinische Chemie.



myo-Inositol **1**

1,4,5-IP₃ **2**

Abb. 1

Darüber hinaus haben sich durch Cyclitole in der medizinischen Chemie noch andere Einsatzfelder ergeben. So ist bekannt, daß Kohlenhydrate (Zucker) nicht nur als Energielieferanten und Bausteine für die pflanzliche Zellwand dienen, sondern durch Verknüpfung mit anderen Biomolekülen sogenannte Glycokonjugate bilden, die essentielle Aufgaben bei der Fixierung und dem Transport von Enzymen, Hormonen und Antikörpern,⁵ der Kommunikation einzel-

ner Zellen untereinander⁶ sowie der Immunabwehr⁷ haben. Beispielsweise hat sich herausgestellt, daß für die Symptomatik einiger Krankheiten, wie der Leukozytenadhäsionsdefizienz, die Veränderungen von Zuckerstrukturen maßgebend ist. Solche Veränderungen können auch Anzeichen kanzerogener Erkrankungen sein.⁸

Aufgrund der angesprochenen Bedeutung von Glycokonjugaten für den Stoffwechsel ist daher die gezielte Beeinflussung dieser aber auch anderer mit Zuckern verknüpfter Verbindungen ein grundlegendes Ziel der medizinischen Chemie. Enzyme, die für selektive Verknüpfungen bzw. Spaltungen von Zuckern untereinander oder mit anderen Molekülen verantwortlich sind, haben somit große Aufmerksamkeit auf sich gezogen.⁹ Diese Enzyme werden als Glycosidasen bzw. Glycosyltransferasen bezeichnet. Durch eine gezielte Hemmung solcher Enzyme kann die Bildung bzw. der Abbau entsprechender Glycokonjugate geregelt und somit therapeutisch auf dadurch bedingte Krankheiten eingewirkt werden.

Zur Beeinflussung dieser Enzyme können Cyclitole genutzt werden, die aus Mikroorganismen isoliert werden können. Diese Verbindungen bewirken eine Inhibition bestimmter Glycosidasen. So zählen die Verbindungen Glyo I (**3**) (Glyoxylase-Inhibitor aus *Streptomyces griseosporus*), Cyclophellitol (**4**) (β -Glucosidase-Inhibitor aus *Pehllinus species*) sowie Valienamin (**5**) (Saccharase-Inhibitor aus *Pseudomonas maltophila*) zu den natürlich vorkommenden Glycosidase-Inhibitoren (Abb. 2)

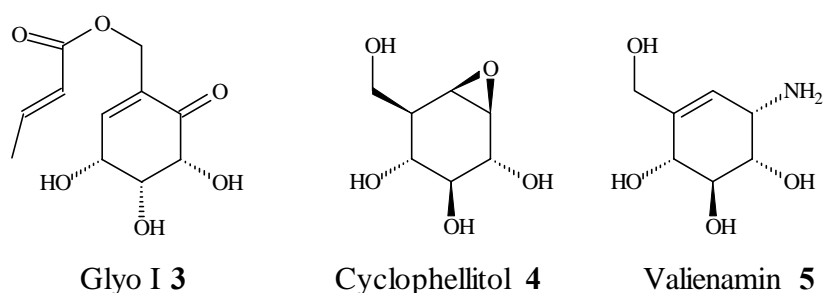
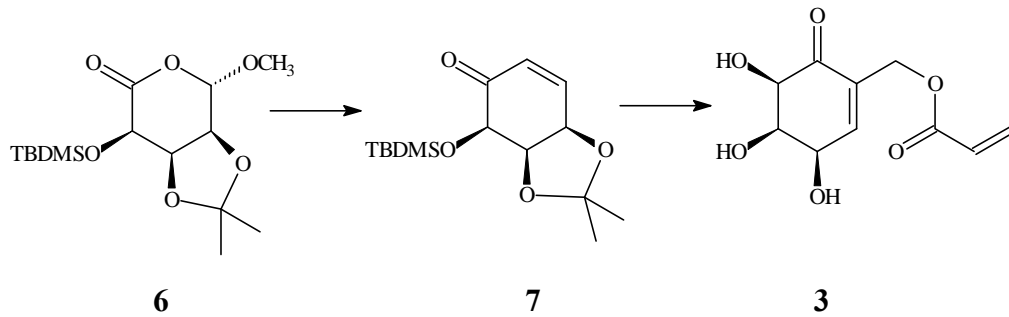


Abb. 2: Natürlich vorkommende Glycosidase-Inhibitoren.

Aufgrund des oben beschriebenen Potentials solcher Inhibitoren als Pharmaka war und ist ihre Synthese eine große Herausforderung für präparative organische Chemiker. Somit ist in den letzten Jahren ein Vielzahl von Synthesen für Glyo I (**3**),¹⁰ Cyclophellitol (**4**)¹¹ und Valienamin (**5**)¹² publiziert worden.



Schema 1: Synthese von Glyo I (**3**) nach *Vasella*.

Auch bei natürlich vorkommenden Oligosacchariden mit mehreren carbocyclischen Bausteinen konnten bemerkenswerte biologische Wirkungen beobachtet werden. So ist Acarbose (**8**), Mitglied der Validamycin-Familie, ein hervorragender α -Glucosidase-Inhibitor,¹³ der in der Therapie von Diabetes mellitus medizinische Anwendung gefunden hat¹⁴ und mittlerweile unter dem Handelsnamen GLUCOBAY vertrieben wird. Darüber hinaus sind Anwendungen auf dem Gebiet der Krebs- bzw. AIDS-Therapie denkbar.

Validamycin selbst ist ein natürliches Antibiotikum (aus *Streptomyces kasugaensis*) und wird, wie auch Kasugamycin (**9**), als Fungizid im Pflanzenschutz gegen Reis-Mehltau verwendet.^{15,16}

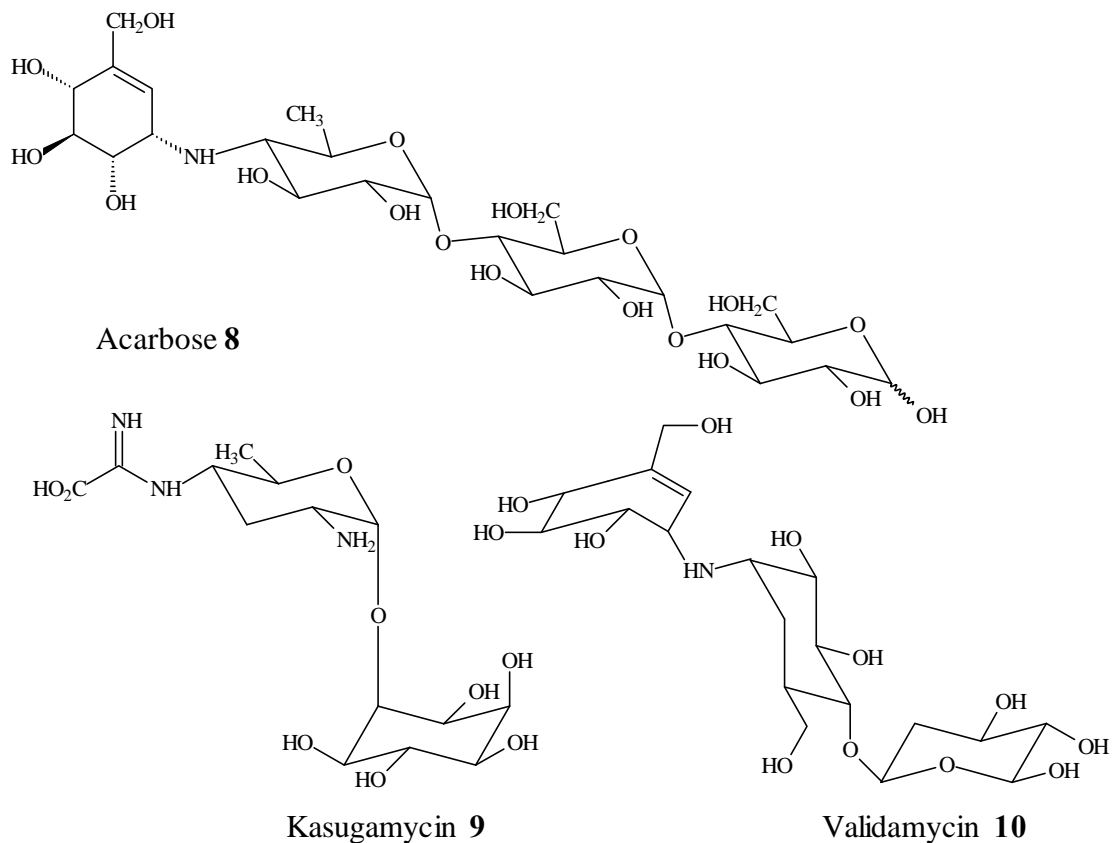
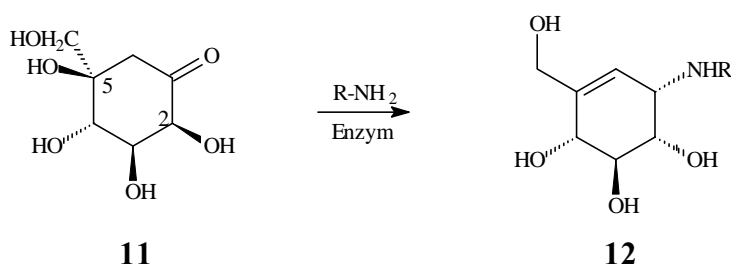


Abb. 3: Natürliche Oligosaccharide als Therapeutika.

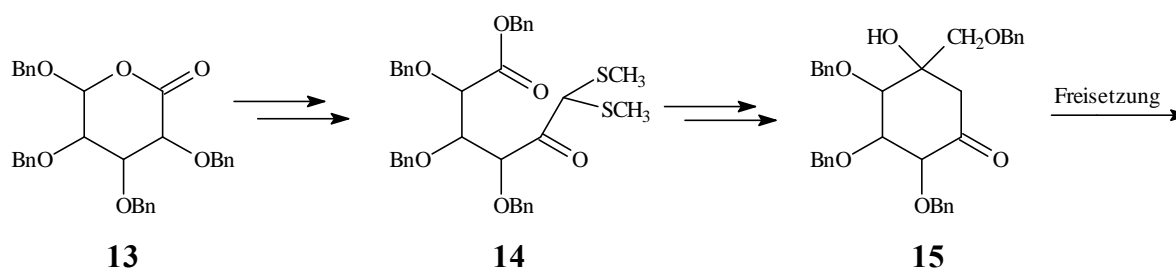
Die Biosynthese von Acarbose ist weitestgehend ungeklärt. Fest steht nur, daß der Valienamin-Baustein nicht als Valienamin eingebaut wird, sondern aus einem Keton über eine reduktive Aminierung gebildet wird.^{17,18} Als Startverbindung dient ein Valiolon,¹⁹ nach neusten Erkenntnissen wahrscheinlich das *2-epi-5-epi*-Valiolon (**11**),¹⁷ das in einem enzymatischen Schritt über die Carbonylfunktion mit der Aminkomponente verknüpft, reduziert, an C-2 epimerisiert und an C-5 dehydratisiert wird (Schema 2). Unklar ist, ob diese Verknüpfung durch ein oder mehrere Enzyme geschieht und welche Zwischenstufen dabei durchlaufen werden.



Schema 2: Biosynthese der Valienamin-Einheit von Acarbose.

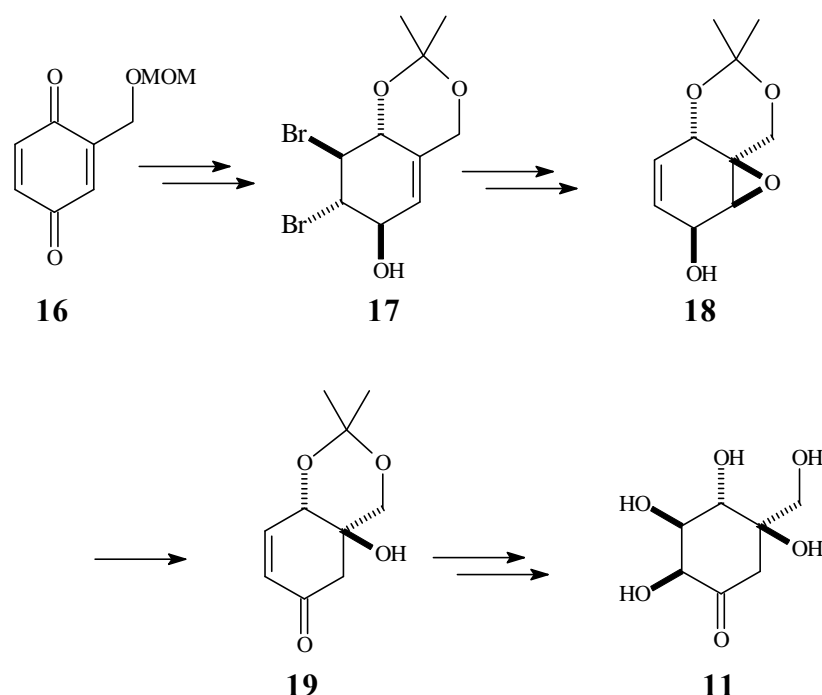
Zur genaueren Aufklärung dieser enzymatischen Schritte ist es nötig, die denkbaren Intermediate auf synthetischem Wege bereit zu stellen. Dadurch wäre es möglich herauszufinden, ob und wie diese Intermediate durch entsprechende Enzyme verknüpft werden.

Für Valiolon-Systeme gibt es bislang nur eine literaturbekannte Synthese von *Floss*,¹⁷ die auf Arbeiten von *Fukase*²⁰ zurückgeht (Schema 3). Es handelt sich um *chiral-pool*-Synthesen, die von natürlichen Zuckern ausgehen.



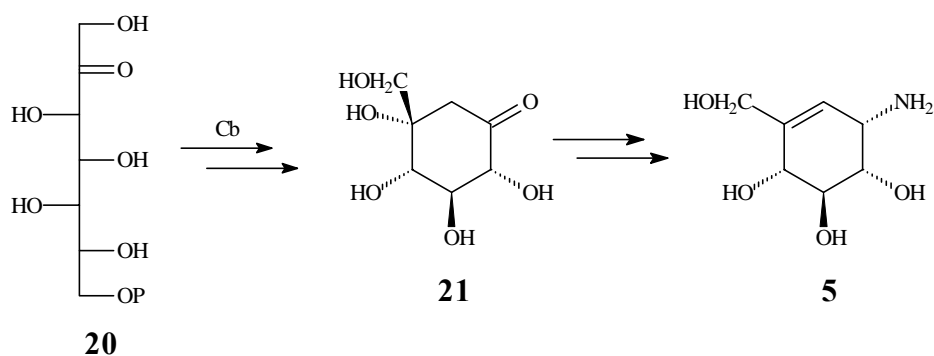
Schema 3: Valiolon-Synthese von *Floss*.

Im hiesigen Arbeitskreis konnte von *Block*²¹ die Synthese von racemischem *2-epi-5-epi*-Valiolon (**11**) in einer *de-novo*-Synthese, ausgehend von *p*-Benzochinon, durchgeführt werden (Schema 4).



Schema 4: Synthese von 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (**11**) nach *Block*.

Die Biosynthese von Valiolon (**21**) erfolgt aus Sedoheptulose-7-phosphat (**20**) über den sogenannten Dehydrochinat-Weg (Cb-Weg),²² durch Oxidation mit NAD^+ , Eliminierung des Phosphats und schließlich Kondensation zum 6-Ring. Die Umsetzungen zu weiteren Biomolekülen, wie z.B. Valienamin (**5**) durch Transaminierung, schließen sich an²³ (Schema 5).



Schema 5: Biosynthese von Valiolon (**21**) und Valienamin (**5**).

Ein Ziel dieser Arbeit sollte es daher sein, einen flexiblen, enantiomerenreinen Zugang zu Valiolon-Systemen zu entwickeln. Es sind jedoch nicht nur Valiolone, sondern auch die reduzierten Formen, die Valiole von Interesse. Nach einer Hypothese von *Piepersberg*²⁴ erfolgt die

biochemische Verknüpfung der Carbonylkomponente mit dem Amin nicht durch Bildung eines Imins und anschließende Reduktion, da für Verknüpfungen dieser Art keine Beispiele bekannt sind. Aufgrund anderer biochemischer Beispiele ist zu vermuten, daß zuerst eine Reduktion des Ketons, gefolgt von einer Phosphorylierung und einer weiteren Aktivierung stattfindet. Anschließend würde dann die Verknüpfung durch eine Substitution des aktivierten Phosphats durch die Aminkomponente erfolgen.

Durch Bereitstellung der potentiell an der Acarbose-Biosynthese beteiligten Zwischenstufen und Untersuchung ihrer enzymatischen Umwandlung, könnte herausgefunden werden, wie und wann die Reduktion des Ketons erfolgt, bzw. ob freie Valiolo bei der Verknüpfung überhaupt auftreten, wenn sie von diesen Enzymen umgesetzt werden können.

Dargestellt werden sollten daher die Verbindungen Valiolon (**21**), 5-*epi*-Valiolon (**22**), Valiol (**23**) sowie 1-*epi*-Valiol (**24**) (Abb. 4).

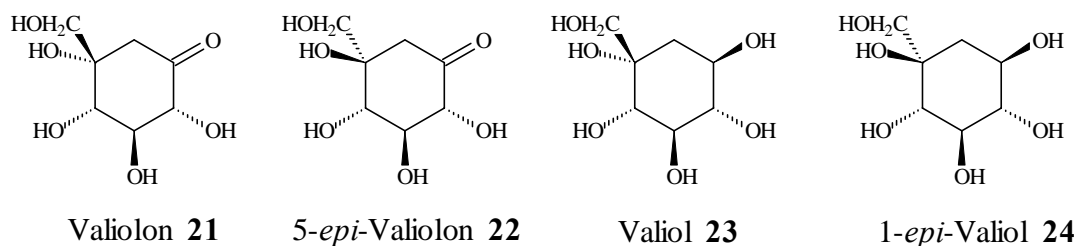


Abb. 4: Zielmoleküle dieser Arbeit.

In einem weiteren Teil dieser Arbeit sollen darüber hinaus flexible Zugänge zu anderen Cyclitolsystemen entwickelt werden. Von besonderem Interesse sind sogenannte Carbazucker²⁵ - früher Pseudozucker²⁶ - und deren Derivate. Bei Carbazuckern ist formal der Ringsauerstoff gegen eine CH₂-Gruppe ausgetauscht. Das hat zur Folge, daß diese Verbindungen nicht mit einer ringoffenen Form im Gleichgewicht stehen und somit durch enzymatische Reaktionen nicht abgebaut werden können.

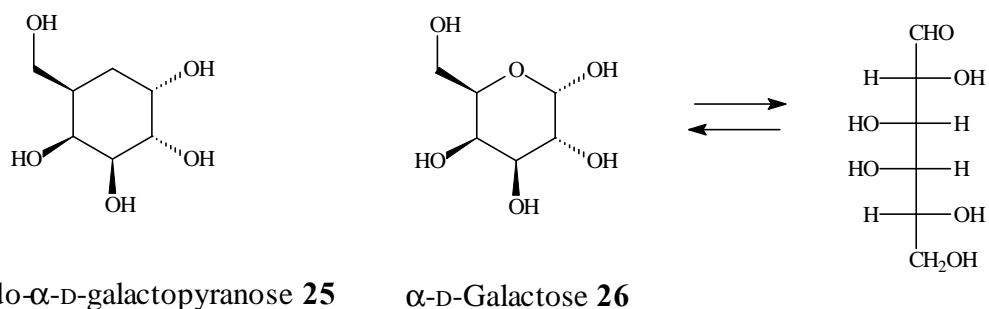


Abb. 5: Zucker und Carbazucker.

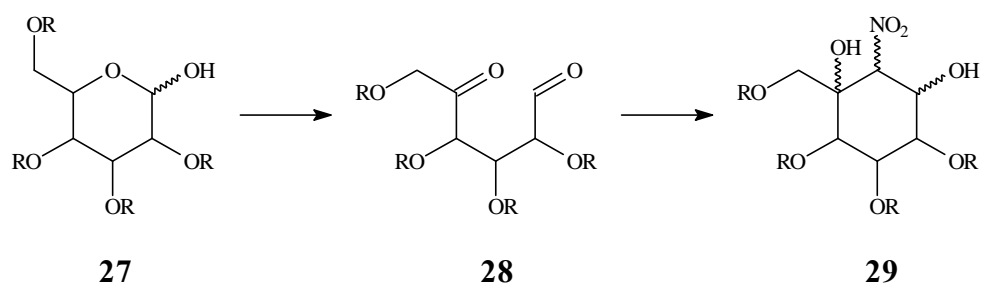
Durch die strukturelle Ähnlichkeit werden diese Carbazucker jedoch von Enzymen erkannt und sind somit geeignet, diese zu inhibieren. Die Beispiele der natürlichen Inhibitoren Glyo I (3), Cyclophellitol (4) und Valienamin (5) (Abb. 2) zeigen, daß für potentielle Inhibitoren nicht nur Carbazucker als direkte Strukturanaloga von Zuckern, sondern auch andere Cyclitole, bei denen keine direkte Analogie vorliegt,²⁷ in Betracht gezogen werden sollten.

Darüber hinaus sind auch Carbazuckerderivate, wie Valienamin (5), Bestandteil bioorganischer Verbindungen (z.B. Acarbose) und aus diesem Grund ebenfalls von Interesse für präparative Chemiker.

Prinzipiell können für die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen zwei verschiedene Ansätze verfolgt werden. Zum einen kann von natürlich vorkommenden Verbindungen mit bereits vorhandenen Stereozentren ausgegangen werden. Diese sogenannten *chiral-pool*-Synthesen haben den Vorteil, daß bereits vorhandene Stereozentren nicht mehr selektiv aufgebaut werden müssen und deren Konfiguration bereits bekannt ist.

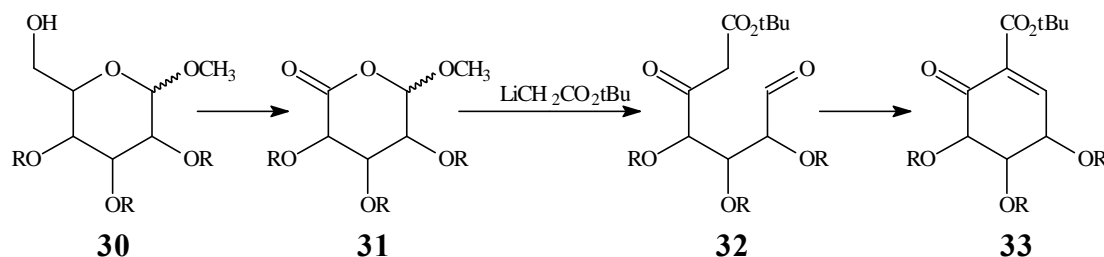
Der andere Ansatz geht von einfachen, achiralen Edukten aus. Hierbei werden dann sämtliche Stereozentren neu aufgebaut. Diese Methoden werden als *de-novo*-Synthesen bezeichnet.

Zu den *chiral-pool*-Synthesen zu zählen sind Methoden, die aus Zuckern Carbazucker synthetisieren. Ein recht altes Verfahren zur Darstellung von Cyclitolen geht auf Arbeiten von *Fischer*²⁸ aus den 40er Jahren zurück. Dabei wird durch eine Henry-Reaktion mit einem geeigneten Zuckerderivat ein C₁-Baustein eingeführt. Es entstehen mehrere Carbazucker als Diastereomerenmischung, deren Trennung schwierig ist (Schema 6).



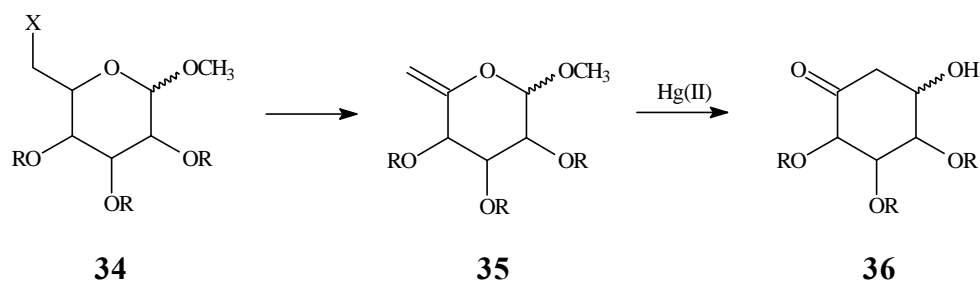
Schema 6: Synthese von Carbazuckern nach *Fischer*.

Ein allgemeines Verfahren von *Vasella*,¹⁰ das in modifizierter Form für die Synthese von Glyco I (**3**) (Schema 1) genutzt wurde, überführt Zucker-Lactone durch einen Angriff von geeigneten Kohlenstoffnucleophilen in einem Schritt in Carbazucker (Schema 7).



Schema 7: Überführung von Zuckern in Cyclitole nach *Vasella*.

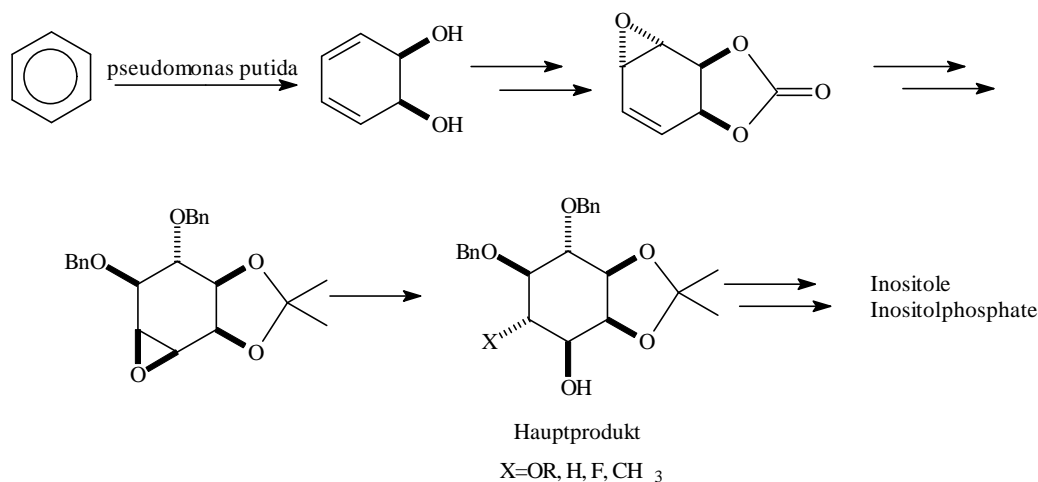
Die wohl bekannteste und am häufigsten genutzte Methode zur Umwandlung von Zuckern in carbocyclische Systeme ist die sogenannte Ferrier-Umlagerung, die auf Arbeiten von *Ferrier*²⁹ zurückgeht. Hierbei wird ein Enoether **35**, wie er auch beim Verfahren von *Vasella* auftritt, durch Quecksilbersalze hydratisiert und bildet in einer intramolekularen Aldolkondensation ein Cyclohexanonderivat **36** (Schema 8). Dieses dient dann als Edukt für zahlreiche Synthesen verzweigter und unverzweigter Cyclitole.



Schema 8: Überführung von Zuckern in Cyclohexanone nach *Ferrier*.

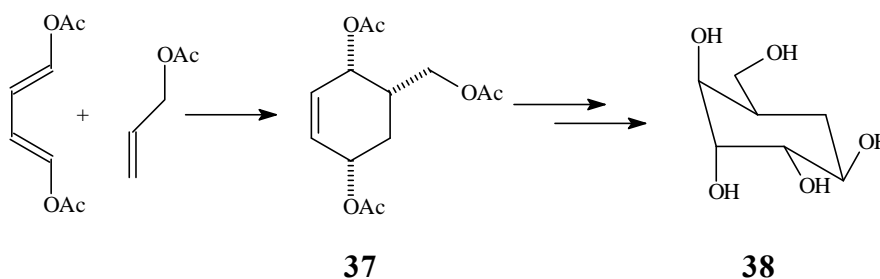
Besonders für die Synthese von Inositolphosphaten bietet sich als gut zugängliches, natürliches Edukt das käufliche *myo*-Inositol (**1**) an. Durch gezielte Einführung von Schutzgruppen können die unterschiedlichen Positionen differenziert und anschließend phosphoryliert bzw. substituiert werden.³⁰ Da es sich bei *myo*-Inositol um eine achirale *meso*-Verbindung handelt, muß allerdings auf einer Stufe eine Racematspaltung durchgeführt werden. Dadurch, sowie Problemen bei der Differenzierung der einzelnen OH-Gruppen untereinander sind dieser Methode Grenzen gesetzt, so daß für viele Systeme der stufenweise Aufbau sinnvoller erscheint.

Ein Aufbauweg von Cyclitolen durch eine *de-novo*-Synthese konnte durch die Entdeckung der mikrobiologischen *cis*-Dihydroxylierung von aromatischen Systemen durch *pseudomonas putida* von Gibson³¹ entwickelt werden. Grundlegende Arbeiten auf diesem Gebiet wurden schließlich von Hudlicky³² veröffentlicht. Von Ley³³ wurde diese Methodik zur Synthese von Inositolen, Inositolphosphaten sowie deren Analoga verwendet (Schema 9).



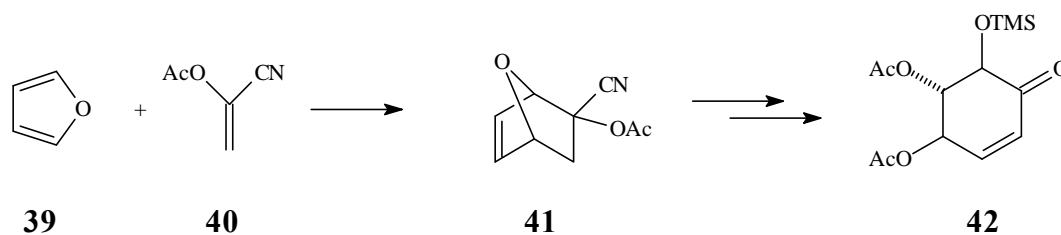
Schema 9: Aufbau von Inositolssystemen aus Aromaten nach Ley.

Eine andere *de-novo*-Synthese von Cyclitolen ist die Darstellung von Carbazuckern nach McCasland.³⁴ Er verwendet als Schlüsselschritt eine Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Carbocyclus. Die Synthese von Pseudo- β -DL-glucopyranose (**38**) konnte so durchgeführt werden (Schema 10).



Schema 10: Synthese von Carbazuckern über Diels-Alder-Reaktionen nach McCasland.

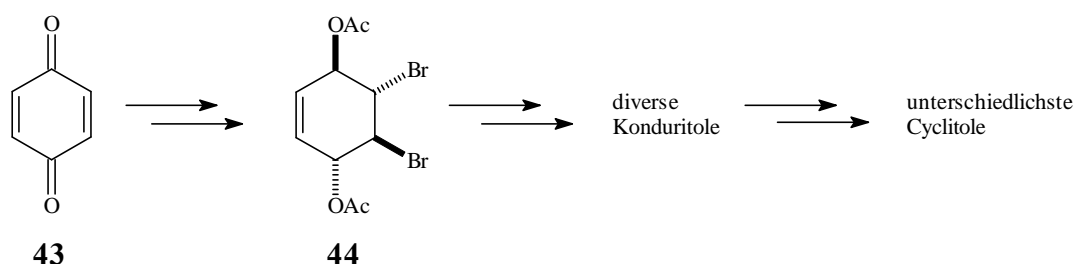
Ebenfalls über eine Diels Alder-Reaktion als Schlüsselschritt werden die von *Vogel*³⁵ entwickelten „naked sugar“ Systeme aufgebaut (Schema 11).



Schema 11: „Naked Sugar“ Synthese von *Vogel*.

Bicyclische Systeme wie **41**, von *Vogel* als naked-sugars bezeichnet, können auf vielfache Art funktionalisiert werden. Der quartäre Kohlenstoff stellt ein geschütztes Cyanhydrin dar, das als verkappte Carbonylfunktion anzusehen ist, über die eine Verzweigung eingeführt werden kann. Die Doppelbindung kann durch *cis*-Dihydroxylierung bzw. Epoxidierung zur Einführung von Hydroxyfunktionalitäten sowie Halogen- oder Stickstoffs substituenten genutzt werden. Durch baseninduzierte Öffnung der Sauerstoffbrücke kann das Michael-System **42** dargestellt werden, das vielfältige Möglichkeiten zur Funktionalisierung eröffnet.

Auf Arbeiten von *Altenbach*^{36,27} geht ein flexibler *de-novo*-Zugang von Cyclitolen ausgehend von *p*-Benzoquinon (**43**) zurück. Dabei werden in den ersten Schritten Konduritole synthetisiert, aus denen anschließend verzweigte und unverzweigte Cyclitole dargestellt werden können (Schema 12).



Schema 12: Zugang zu Cyclitol-Systemen nach *Altenbach*.

Über diesen Syntheseweg konnten zahlreiche Konduritole^{37,38} Inositolphosphate^{39,38b} und dargestellt werden. Nach neuesten Erkenntnissen von *Block*⁴⁰ können diese Synthesen auch mit einem C₁-substituierten *p*-Benzochinon durchgeführt werden, so daß man direkt verzweigte Cyclitole erhält (vgl. Synthese von *2-epi-5-epi-Valiolon*, Schema 4).

Im Rahmen dieser Arbeit sollen sowohl die *chiral-pool*-Synthese nach Arbeiten von *Ferrier*, als auch das *de-novo*-Verfahren von *Altenbach* für die Darstellung verzweigter und unverzweigter Cyclitole genutzt werden. Dargestellt werden sollen die möglichen Intermediate der Biosynthese von Acarbose (**8**) (Abb. 4), sowie andere Cyclitole mit potentieller biologischer bzw. pharmakologischer Wirksamkeit.

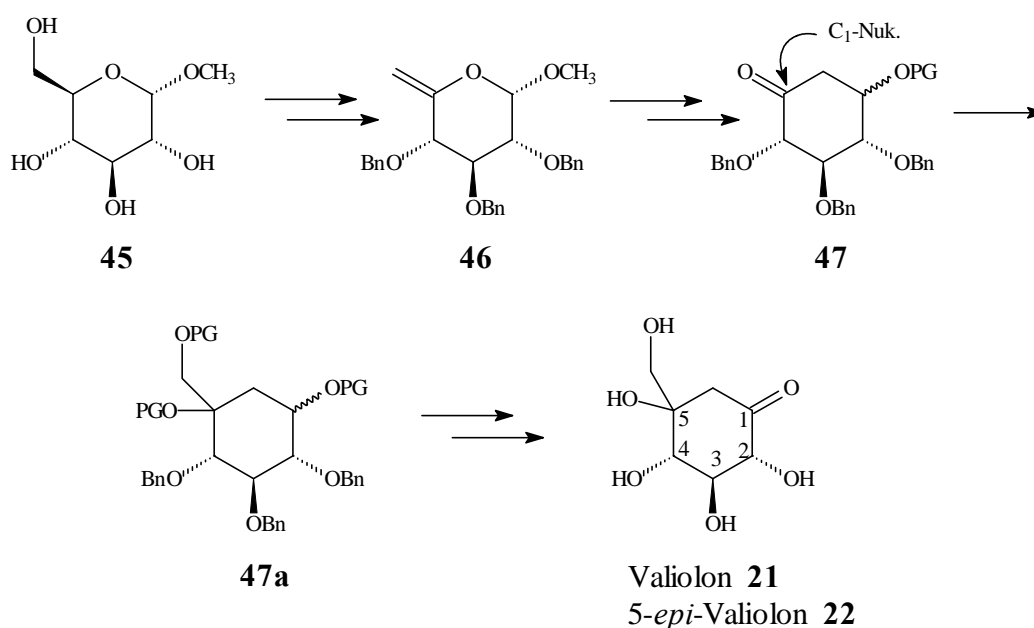
Diskussion und Ergebnisse

I Synthesen verzweigter Cyclitole über *chiral-pool*-Synthesen

1 Synthese von Valiolon-Derivaten

1.1 Vorbemerkungen

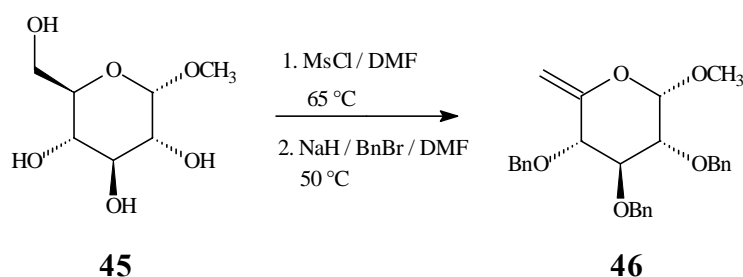
Aufgrund der Bedeutung von Acarbose als Glucosidase-Inhibitor ist es, wie bereits in der Einleitung beschrieben, von Interesse, deren Biosynthese aufzuklären. Daher sollte versucht werden Valiolone, als bekannte Intermediate dieser Biosynthese auf chemischem Wege darzustellen. Als geeignet für diese Synthese erscheint ein *chiral-pool*-Zugang ausgehend von Methyl- α -D-gluco-pyranosid (**45**), da im Valiolon (**21**) die Stereozentren 2, 3 und 4 in *gluco*-Konfiguration vorliegen und diese somit nicht mehr aufgebaut werden müssen. Die Synthese soll als Schlüsselschritt die Ferrier-Umlagerung verwenden. Durch nukleophile Addition eines geeigneten C₁-Bausteins an die Carbonylfunktion des entstandenen Cyclohexanon-Derivats soll anschließend die Verzweigung an C-5 aufgebaut werden. Schließlich soll durch Oxidation an C-1 das Valiolon-System dargestellt und die Freisetzung durchgeführt werden (Schema 13). Auf diesem Weg wären Valiolon (**21**) und 5-*epi*-Valiolon (**22**) erhältlich.



Schema 13: Geplante Synthese von Valiolonen.

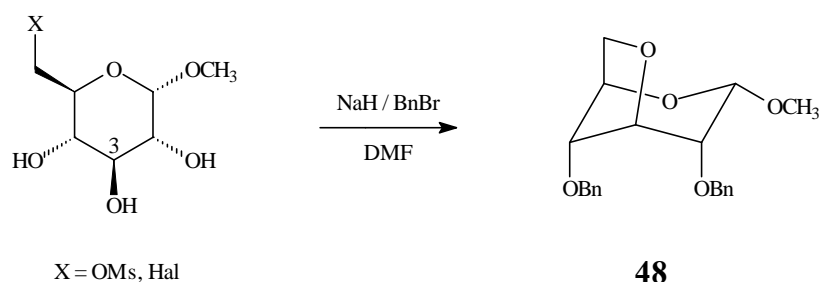
1.2 Synthese des Ferrier-Eduktes

Für die Darstellung der Ausgangsverbindung für die Ferrier-Umlagerung sind in der Literatur zahlreiche Synthesen beschrieben. Ein sehr schneller Zugang wurde von *Uzan et al.* im Rahmen der Synthese von Pseudosacchariden veröffentlicht.⁴¹ Ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**45**) wird in zwei Schritten der Enolether **46** erhalten. Im ersten Schritt wird dabei die primäre OH-Funktion in eine *O*-Mesylgruppe überführt, die anschließend durch Chlorid substituiert wird. Hierbei handelt es sich um ein allgemeines Verfahren zur Überführung eines Alkohols in ein Chlorid, das von *Parrish* vorgestellt wurde.⁴² Im zweiten Schritt werden die sekundären Hydroxyfunktionen deprotoniert und mit Benzylbromid verethert. Gleichzeitig wird unter den basischen Bedingungen Chlorwasserstoff eliminiert (Schema 14).



Schema 14: Synthese des Enolethers **46** nach *Uzan et al.*.

Die Ausbeute ist aufgrund von Nebenreaktionen selbst in der Originalliteratur mit 47 % recht gering. Insbesondere ist hier die literaturbekannte Bildung des Bicyclus **48** zu nennen: Das durch die im zweiten Schritt durchgeführte Deprotonierung entstandene Alkoholat der OH-Gruppe in 3-Position substituiert intramolekular des Chlorid und liefert so **48** (Schema 15).^{43,44,45}



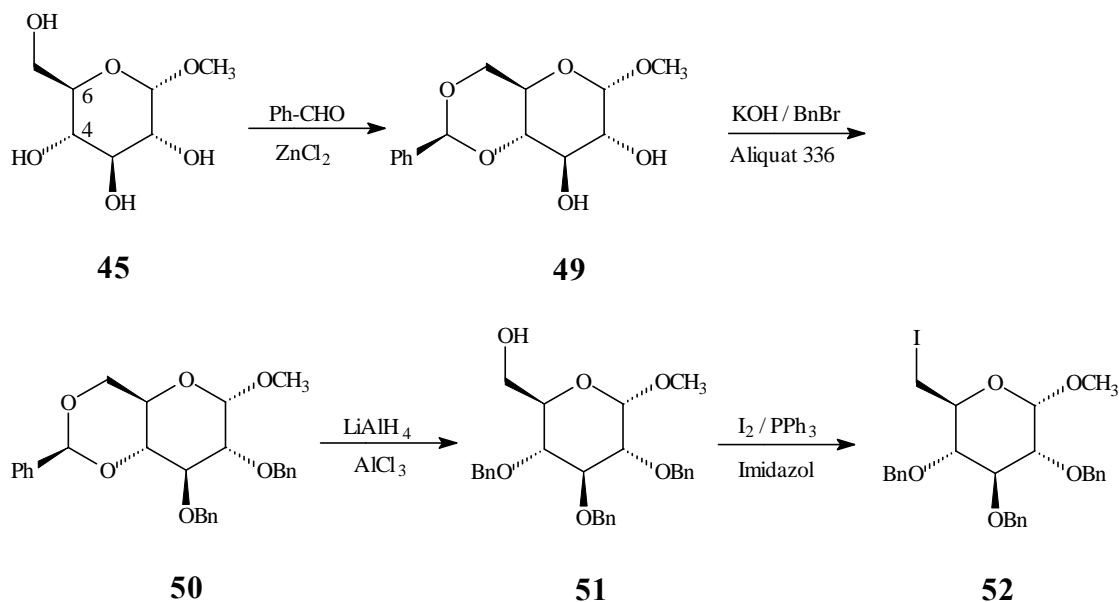
Schema 15: Bildung des Bicyclus **48** als Nebenreaktion.

Ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid (**45**) wurde zunächst mit Benzaldehyd ein Sechsringacetal **49** mit den OH-Gruppen in 4- und 6-Position gebildet. Die Reaktion wurde nach einer Vorschrift von *Hanessian*⁴⁶ durchgeführt und verläuft in guten Ausbeuten (92 %). Im zweiten Schritt wurden die beiden verbleibenden sekundären OH-Funktionen nach einem Verfahren von *Dubreuil*⁴³ benzyliert. Die Reaktion verläuft lösungsmittelfrei in Benzylbromid mit Kaliumhydroxid als Base und Aliquat-336 als Phasentransferkatalysator. Nach Säulenfiltration erhält man das benzylgeschützte Acetal **50** in 87proz. Ausbeute. Anhand von ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren konnte die Verbindung eindeutig identifiziert werden, die Daten stimmen auch mit entsprechenden Vergleichswerten überein.⁴⁵

Die primäre OH-Funktion kann durch reduktive Spaltung des Acetals **50** nach einem Verfahren von *Lipták et al.*⁴⁷ freigesetzt werden. Hierbei wird das Acetal mit Lithiumaluminiumhydrid / Aluminiumchlorid selektiv an der primären Position gespalten, so daß der 2,3,4-**51** in 95proz. Ausbeute erhalten wurde.

Für die Darstellung des Enolethers **46** ist die Eliminierung der primären OH-Gruppe erforderlich. Dazu wurde diese zuerst in eine Abgangsgruppe überführt, um anschließend mit Hilfe einer geeigneten Base eliminiert zu werden. Als Abgangsgruppe eignet sich Iodid recht gut. Die Iodierung wurde nach einem Verfahren von *Ogawa*⁴⁸ bzw. *Anisuzzaman*⁴⁹ durchgeführt und lieferte durch Umsetzung des Zuckers **51** mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol den

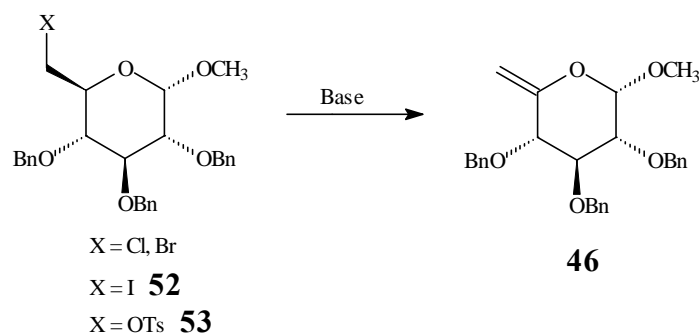
Iodo-*desoxy*-zucker **52** in 85proz. Ausbeute. Das Produkt kann mit Hilfe eines ^{13}C -NMR-Spektrums anhand der Verschiebung der CH_2I Kohlenstoffs bei 7,6 ppm im Vergleich zum CH_2OH Kohlenstoff des Eduktes bei 62,1 ppm identifiziert werden.



Schema 16: Synthese des Iodozuckers **52**.

Dieses Verfahren wurde im hiesigen Arbeitskreis bereits von *Temeltas*⁵⁰ in ähnlicher Form anhand von Arbeiten aus dem Arbeitskreis *Vasella*⁵¹ durchgeführt. Durch Modifikationen der Synthese konnten aufgrund einer geringeren Zahl chromatographischer Aufreinigungen präparative Vorteile und eine um 20 % höhere Gesamtausbeute erzielt werden.

Für die jetzt folgende Eliminierung zum Enoether **46** ist aufgrund seiner Bedeutung als zentraler Baustein in den Methoden von *Vasella* und *Ferrier* eine Vielzahl von Vorschriften literaturbekannt. So wird unter anderem in den Originalarbeiten von *Ferrier et al.*²⁹ Silberfluorid in Pyridin als Base verwendet.⁵² Aus Kostengründen ist die Verwendung dieser Base, genauso wie die von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)^{50,53,54} ungünstig im Vergleich zu Basen wie Natriumhydrid^{43,44,55,56,57} oder Kalium-*tert.*butylat⁴⁸ und darüber hinaus in der Aufarbeitung aufwendiger, so daß letztere in jüngster Zeit bevorzugt werden.

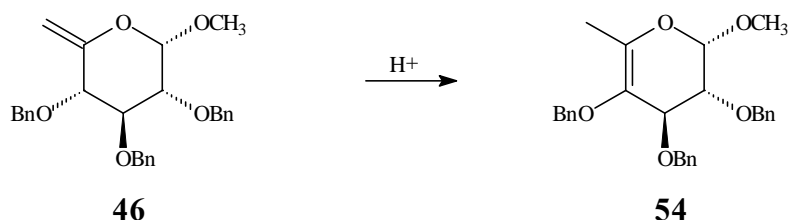


Schema 18: Eliminierung zum Enolether **46**.

Die Ausbeuten der Eliminierung sind deutlich vom eingesetzten Halogen abhängig. So führt der Einsatz von Brom an Stelle von Iod zu etwa 20 % geringeren Ausbeuten: *Bols* konnte an einem vergleichbaren System mit Brom als Abgangsgruppe lediglich 73 % Ausbeute erzielen,⁴⁴ wohingegen in dieser Arbeit die Eliminierung beim Iodozucker **52** nach der gleichen Vorschrift mit 95 % Ausbeute erreicht werden konnte. Die Reaktion wurde in *N,N*-Dimethylformamid mit Natriumhydrid als Base durchgeführt, der entstandene Enolether **46** kann anhand der Lage der *exo*-Methylengruppe im ¹³C-NMR-Spektrum bei 97,2 ppm, sowie dem Verschwinden des CH₂I Kohlenstoff Signals bei 7,6 ppm identifiziert werden.

Die Eliminierung mit Tosylat als Abgangsgruppe (**53**) liefert ebenfalls schlechtere Ergebnisse als mit Iodid.

Das erhaltene Produkt muß schnell weiter umgesetzt werden, da es zur Zersetzung neigt und somit nur begrenzt lagerfähig ist. Unter saurer Katalyse erfolgt eine schnelle Umlagerung zu dem stabileren cyclischen Enolether **54**⁵⁸ (Schema 18).

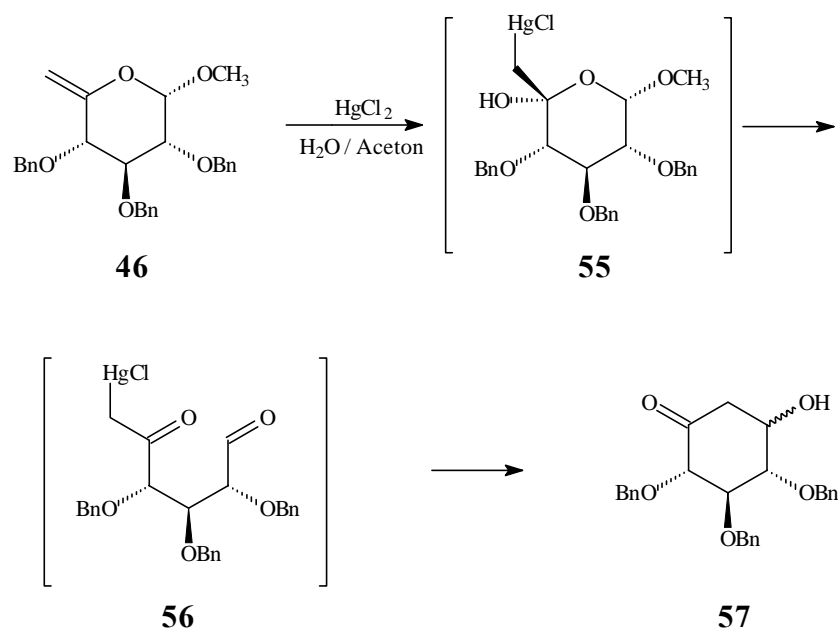


Schema 18: Umlagerung des Enolethers **46** zu **54**.

1.3 Die Ferrier-Umlagerung

Die Umlagerung von ungesättigten Zuckerderivaten (Enolethern) zu Cyclohexanonderivaten unter Quecksilberkatalyse wurde erstmals 1979 von *Ferrier*^{29b} vorgestellt und ist unter dem Namen Ferrier-Umlagerung bzw. Ferrier-Reaktion in die Literatur eingegangen. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Synthesen, unter anderem von pharmakologisch interessanten Naturstoffen, bei denen die Ferrier-Umlagerung als Schlüsselreaktion verwendet worden ist. Von *Jaramillo et al.*^{57,59} konnten mit diesem Verfahren *chiro*- und *myo*-Inositolderivate synthetisiert werden, *Lallemand*⁵⁵ nutzte diese Methode, um das das Bakterienwachstum stimulierende Calystegine aufzubauen. *Kuzuhara et al.*⁶⁰ verwendete diese Synthese-Route zur Darstellung von α -Glucosidase-Inhibitoren und *Chida et al.*^{48,54} für die Synthese natürlicher Antibiotika.

Das große präparative Interesse an dieser Reaktion führte zu näheren mechanistischen Untersuchungen dieser Umlagerung, deren Ergebnisse 1994 von *Yamauchi et al.*⁶¹ vorgestellt wurden. Mittels Deuterierungsexperimenten konnten der Reaktionsverlauf NMR-spektroskopisch verfolgt und die Postulate von *Ferrier*^{29e} bestätigt werden: Die Reaktion verläuft demnach über eine Oxymycurierung der Doppelbindung des Enolethers **46**, Spaltung des Acetals und eine quecksilberanaloge Aldoladdition (Schema 19).



Schema 19: Mechanismus der Ferrier-Reaktion.

Da der Angriff auf die Aldehydfunktion nicht stereospezifisch erfolgt, erhält man ein Diastereomergemisch von **57a** zu **57b** etwa im Verhältnis 5 : 1. Unter milden Bedingungen (bei Raumtemperatur) können sowohl das Produkt der Mercurierung **56**, als auch die ringoffene Form **58** isoliert werden⁶¹ (Abb. 6).

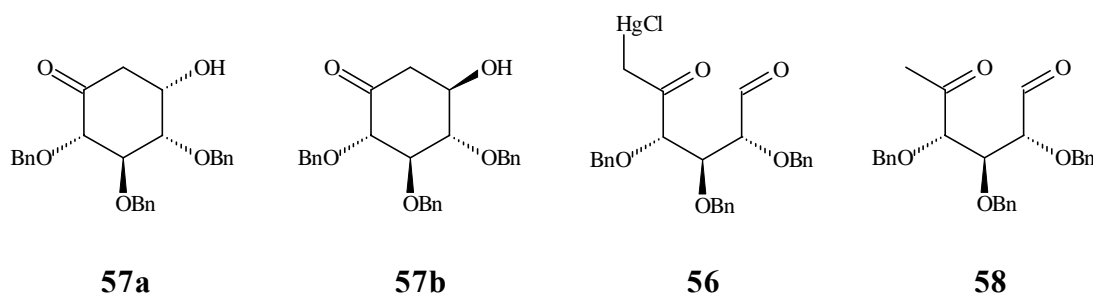
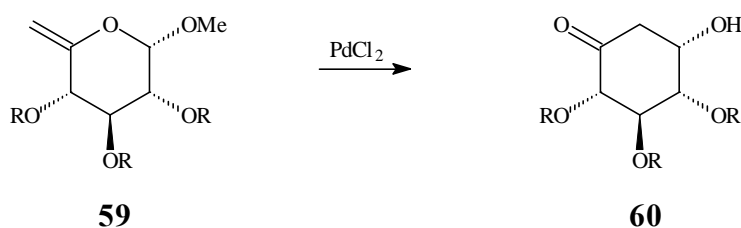


Abb. 6: Produkte der Ferrier-Reaktion.

In der jüngeren Literatur ist über die klassische Ferrier-Reaktion hinaus eine Vielzahl von Modifikationen zu finden, die sich mit einer Variation des Metalls befassen, um vom toxischen Quecksilber zu weniger giftigen Reagenzien zu gelangen.

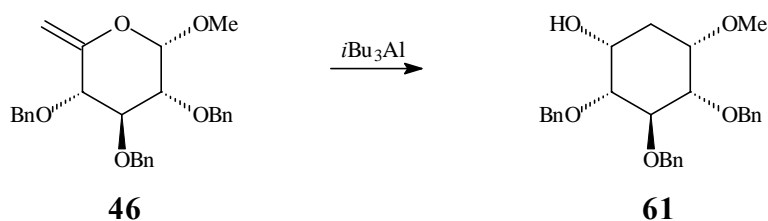
So wurde von *Adam*⁶² und später von *Lászlo*⁶³ eine Variante entwickelt, die Palladium(II)chlorid anstatt Quecksilber(II)chlorid verwendet (Schema 20). Bei dieser Umsetzung wird, im Gegensatz zur klassischen Ferrier-Reaktion, kein Diastereomergemisch erhalten.



Schema 20: Eine Ferrier-analoge Umlagerung mit PdCl₂.

Eine weitere der Ferrier-Umlagerung ähnliche Reaktion wurde von *Sinay et al.*⁶⁴ veröffentlicht. Als Reagenz wird Triisobutylaluminium verwendet. Als Produkt wird kein Cyclohexanonderivat erhalten, sondern die reduzierte Form, also ein geschütztes *desoxy*-Inositol (Schema 21). Zu beachten ist auch, daß es nicht zur Abspaltung von Methanol kommt und somit

eine der OH-Funktionen weiterhin eine Methyl-Schutzgruppe trägt. Auch in diesem Fall verläuft die Umsetzung diastereoselektiv.

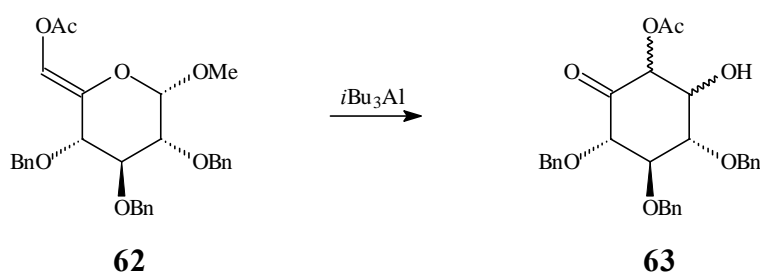


Schema 21: Umlagerung mit $i\text{Bu}_3\text{Al}$.

Eine weitere Variante konnte ebenfalls von *Sinay et al.*⁶⁵ vorgestellt werden. Als Reagenz wird $\text{Ti}(\text{OiPr})\text{Cl}_3$ verwendet. Als Produkt erhält man wieder die der Ferrier-Reaktion analogen Cyclohexanonderivate, die jedoch, wie bei obiger Reaktion, noch eine Methyl-geschützte Alkoholfunktion beinhalten.

Diese Varianten sind jedoch aufgrund der hohen Stabilität von Methylethern nicht für die geplante Synthese geeignet.

Als letztes Beispiel ist noch eine Methode von *Ikegami et al.*⁶⁶ zu erwähnen, die unter Verwendung von Pd(II)-Salzen die Darstellung komplett hydroxylierter Cyclohexanonderivate ermöglicht (Schema 22). Diese Verfahren wurde insbesondere zum Aufbau diverser Inositole verwendet.⁶⁷



Schema 22: Darstellung von Inosederivaten.

Von Nachteil bei dieser Reaktion ist allerdings, daß alle vier denkbaren Stereoisomere erhalten werden (Abb. 7).

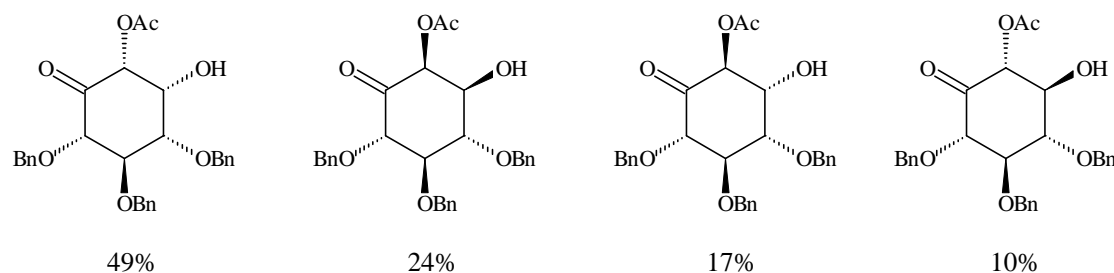


Abb. 7: Reaktionsprodukte nach *Ikegami et al.*

In dieser Arbeit wurde die Umlagerung des Enolethers **46** nach den Originalvorschriften von *Ferrier*²⁹ in einem Gemisch aus Wasser / Aceton 1 : 2 und Quecksilber(II)chlorid durchgeführt. In 96proz. Ausbeute konnte ein gelbes Öl isoliert werden, das die beiden Diastereomere **57a** und **57b** in einem Verhältnis von etwa 5 : 1 enthält. Die Verhältnisabschätzung wurde anhand von ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren vorgenommen und entspricht den Literaturwerten. Die Verbindungen konnten anhand der Signale der beiden Carbonylgruppen bei 203,7 und 203,1 ppm, sowie dem Verschwinden der *exo*-Methylengruppe des Eduktes bei 97,2 ppm identifiziert werden.

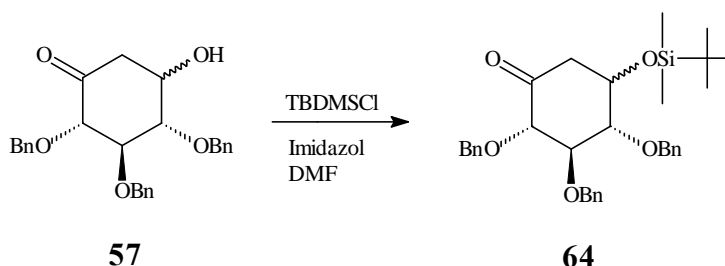
Zu analytischen Zwecken können die Diastereomere mittels HPLC voneinander getrennt werden, was aber für die geplante Synthese nicht erforderlich war und somit nicht in größerem

_____ C₁-Bausteins

1.4.1 Umsetzungen mit dem Keton **64**

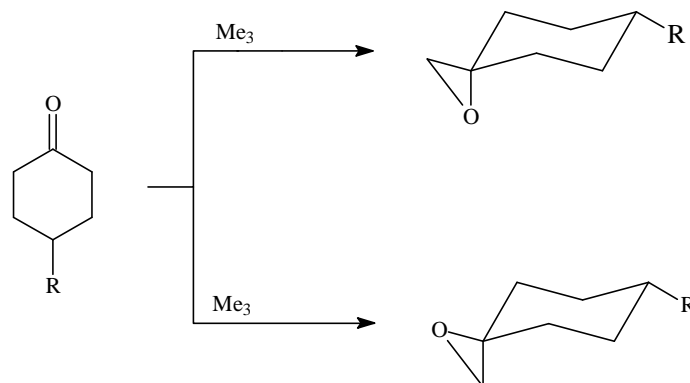
In der Literatur ist eine Vielzahl von Möglichkeiten beschrieben, an Carbonylfunktionen einen C₁-Baustein mittels nukleophilem Angriff zu addieren. Es konnte allerdings davon ausgegangen werden, daß es zu Problemen mit der freien OH-Gruppe durch Reaktion mit den meist basischen Nucleophilen kommen würde. Daher wurde zunächst die freie Hydroxyfunktion geschützt. Hierbei ist zu beachten, daß für die nachfolgenden Reaktionsschritte eine Differenzierung zu den bereits vorhandenen Benzylschutzgruppen erforderlich ist. Die Schutzgruppe muß daher orthogonal zu den Benzylethern sein und darf in Hinblick auf die Einführung des C₁-Bausteins nicht basenlabil sein. Als geeignet erschien eine Silylgruppe. Um auch eine

säulenschromatographische Reinigung zu ermöglichen, wurde die weniger säurelabile *tert*-Butyldimethylsilylgruppe (TBDMS) verwendet, die nach einer Standardvorschrift durch Umsetzung des Ketons **57** mit TBDMS-Clorid und Imidazol als Hilfsbase eingeführt wurde⁶⁸ (Schema 23).



Schema 23: Einführung der TBDMS-Schutzgruppe.

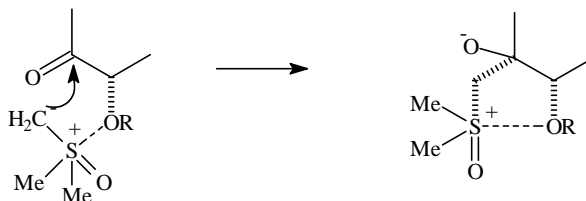
Zur Einführung des C₁-Bausteins sollte nun eine elegante Methode zur Überführung einer Carbonylfunktion in ein Epoxid nach Arbeiten von *Corey*⁶⁹ verwendet werden. Bei diesem Verfahren werden Schwefel-Ylide als nukleophil angreifende Agenzien verwendet. In Abhängigkeit von der eingesetzten Schwefelverbindung erfolgt der Angriff der Methylengruppe axial oder äquatorial: Mit dem aus Trimethylsulfoxoniumiodid erzeugten Ylid erfolgt nach *Corey* der Angriff bevorzugt äquatorial, bei Verwendung von Trimethylsulfoniumiodid primär axial (Schema 24).



Schema 24: Diastereoselektive Bildung von Epoxiden nach *Corey*.

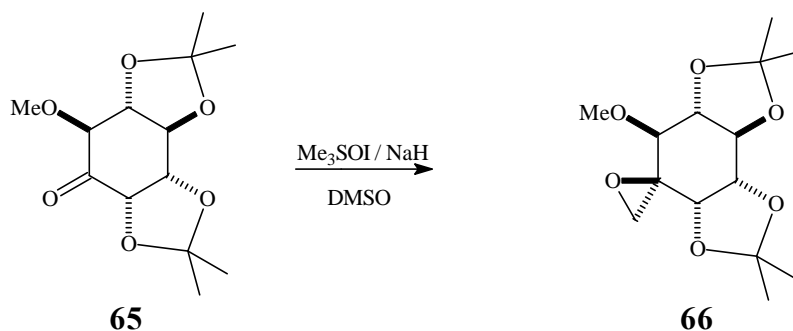
Bei cyclischen Ketonen mit axialen, α -ständigen Alkoxy-Substituenten konnte von *Marshner*⁷⁰ gezeigt werden, daß diese mit dem Ylid – unabhängig davon, ob es sich um das

Trimethylsulfoxonium- oder das Trimethylsulfonium-Ylid handelt – komplexieren und somit die Methylengruppe *cis* zum α -ständigen, axialen Alkoxy-Substituenten eintritt und im Produkt demzufolge äquatorial steht (Schema 25).



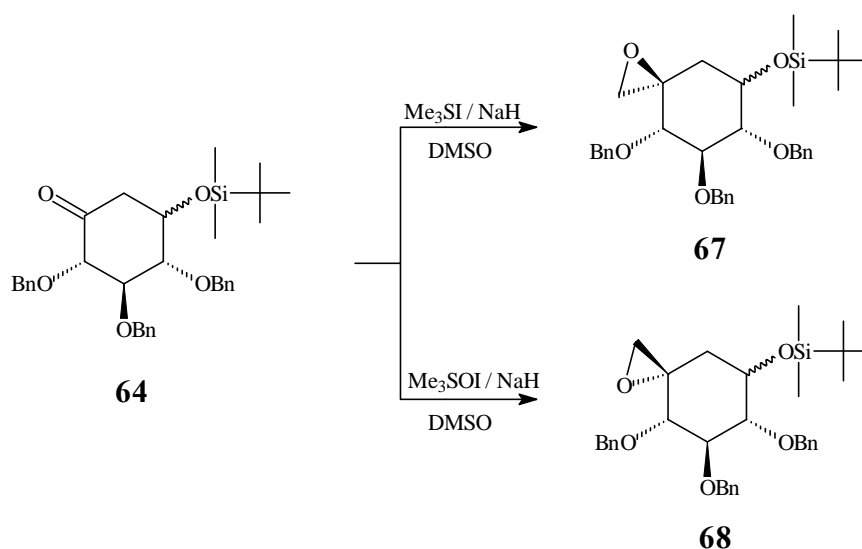
Schema 25: Komplexierung des Schwefel-Ylids mit Alkoxy-Substituenten.

Dieser Effekt wurde von *Paulsen*⁷¹ bei der Synthese von Valienamin genutzt und lieferte in 90proz. Ausbeute das gewünschte Diastereomer (Schema 26).



Schema 26: Schwefel-Ylide in der Valienamin-Synthese von *Paulsen*.

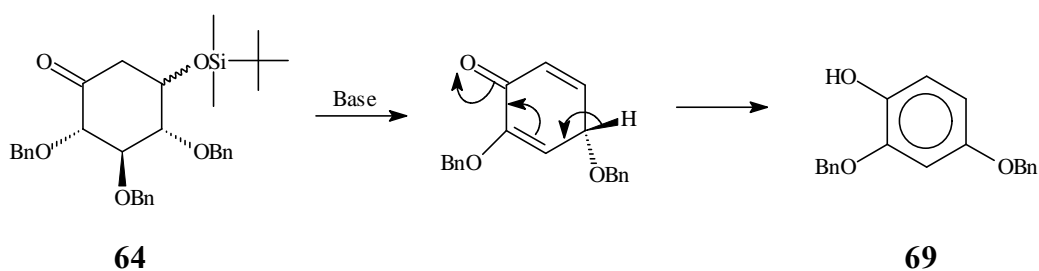
Da bei dem in dieser Arbeit verwendeten Keton keine axialen Alkoxy-Substituenten in α -Position vorhanden sind, konnte davon ausgegangen werden, daß Selektivitäten entsprechend der Arbeiten von *Corey* erzielt werden würden. Es sollten also je nach Schwefel-Ylid die entsprechenden Diastereomere als Hauptprodukt erhalten werden (Schema 27).



Schema 27: Erwartete Reaktionsprodukte nach *Corey*.

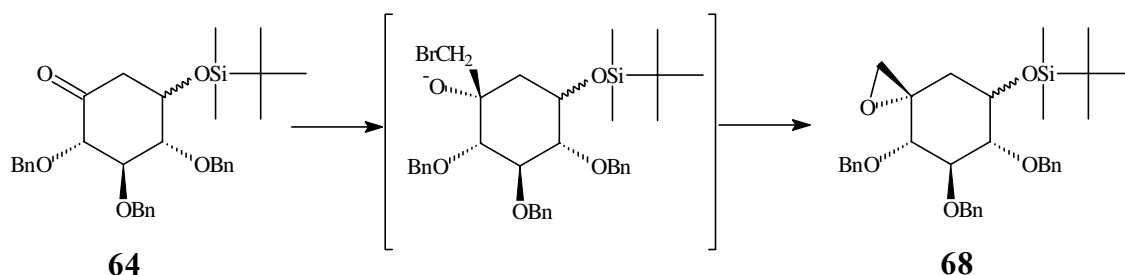
Die Reaktion wurde mit beiden Schwefelverbindungen entsprechend der Vorschriften von *Corey* durchgeführt, lieferte aber in keinem Fall das gewünschte Produkt, sondern in beiden Fällen die gleiche Verbindung als Hauptprodukt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum waren nur noch zwei Singulets für 2 CH_2 -Gruppen von Benzylschutzgruppen zu sehen. Sowohl Signale der 6-Ring- CH_2 -Gruppe, als auch der Epoxid- CH_2 -Gruppe waren nicht vorhanden. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum waren ebenfalls nur 2 CH_2 -Gruppen zu sehen. Die TBDMS-Gruppe war auch nicht mehr vorhanden.

Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, daß unter den basischen Bedingungen der Reaktion keine Addition an die Carbonylfunktion, sondern die Eliminierung der Silylgruppe sowie einer Benzylgruppe und anschließende Aromatisierung auftritt (Schema 28). Als Produkt dieser Aromatisierung ergibt sich 2,4-Dibenzyloxy-phenol (**69**). Diese unerwünschte Nebenreaktion ist unter ähnlichen Bedingungen bereits von *Schmidt* beobachtet worden.⁷²



Schema 28: Aromatisierung von **64** unter Baseneinwirkung.

Ein anderes Verfahren zur Darstellung von Epoxiden aus Carbonylverbindungen wurde von *Matteson*⁷³ entwickelt. Hierbei erfolgt zunächst die nukleophile Addition eines CH_2Br^- -Ions an das Keton, gefolgt von einer intramolekularen Substitution des verbleibenden Broms durch das aus der Carbonylfunktion entstandene Alkoholat. Die Darstellung des CH_2Br^- -Ions erfolgt *in situ* aus Dibrommethan und Butyllithium als Base. Da hier keine Komplexierung mit Substituenten des Ketons möglich ist, erfolgt der Angriff bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite und sollte somit das Produkt mit der äquatorialen CH_2 -Gruppe liefern (Schema 29).



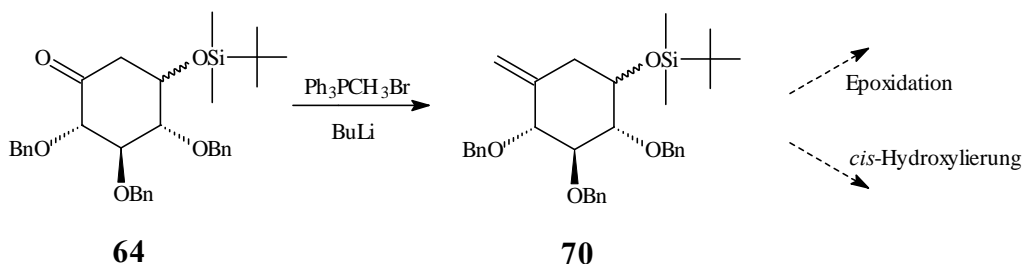
Schema 29: Erwartetes Ergebnis nach *Matteson*.

Dieses entspricht dem nach *Corey* unter Verwendung von Trimethylsulfoxoniumiodid zu erwartenden Produkt (Schema 27).

Auch in diesem Fall konnte die Bildung des erwarteten Produktes nicht beobachtet werden, es wurde vielmehr erneut das Phenol **69** als Hauptprodukt erhalten. Auch hier ist diese Ergebnis auf den basischen Charakter des Reagenzes zurückzuführen.

Eine andere Möglichkeit zur Einführung eines C_1 -Bausteins ist die Überführung der Carbonylfunktion in eine *exo*-Methylengruppe. Dies ist für die geplante Synthese allerdings mit einem zusätzlichen Schritt verbunden, da noch eine Dihydroxylierung angeschlossen werden muß.

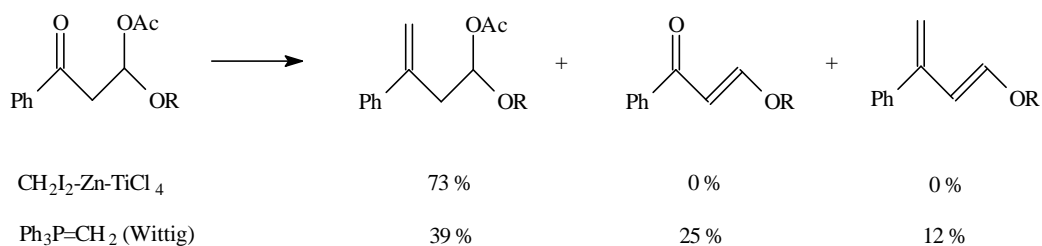
Die wohl bekannteste Möglichkeit hierzu stellt sicherlich die Wittig-Reaktion dar. Die Umsetzung wurde nach einer Standardvorschrift⁷⁴ durchgeführt und sollte das Produkt **70** liefern (Schema 30).



Schema 30: Geplante Umsetzung nach Wittig sowie Folgereaktionen.

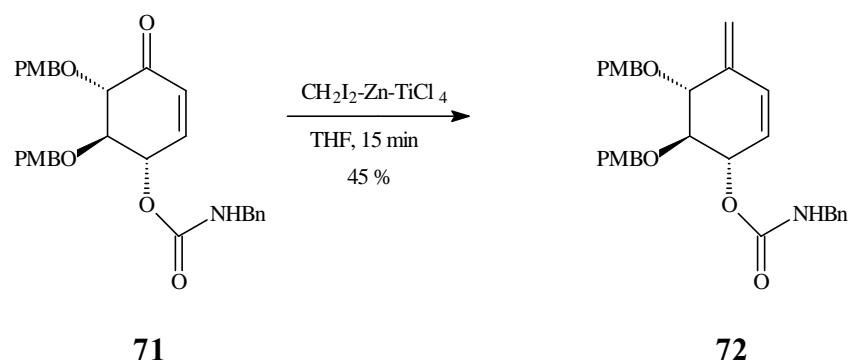
Diese Reaktion lieferte als Produkt ebenfalls nur das Phenol **69**.

Da es sich auch in diesem Fall um ein stark basisches Reagenz handelt, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, das gewünschte Produkt unter nicht basischen Bedingungen darzustellen. Ein solches Verfahren wurde von *Nozaki et al.*⁷⁵ vorgestellt und wird als modifizierte Lombardo-Reaktion bezeichnet. Die Umsetzung bedient sich eines $\text{CH}_2\text{I}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ -Systems zur Einführung der Methylengruppe. Zum Mechanismus ist wenig bekannt. Sicher ist, daß keine basischen Bedingungen auftreten, die zur Eliminierung von β -ständigen Abgangsgruppen führen können. Ein Vergleich mit der klassischen Wittig-Reaktion bei der Umsetzung von β -Acetoxy-ketonen zeigt, daß nach der Methode von *Nozaki* keine Eliminierungsprodukte isoliert werden, wohingegen die Wittig-Reaktion insgesamt 37% dieser Eliminierungsprodukte liefert (Schema 31).



Schema 31: Vergleich von Wittig- und modifizierter Lombardo-Reaktion bei β -Acetoxy-ketonen.

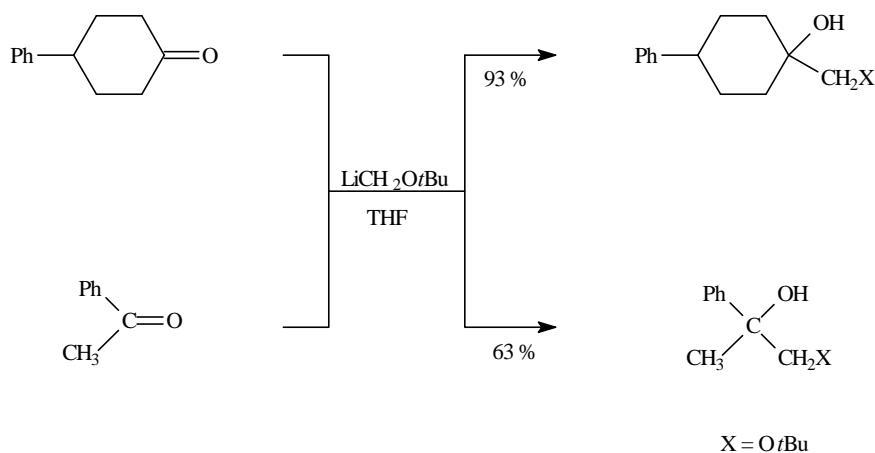
Aus diesem Grund wurde diese Methode von *Danishefsky et al.*⁷⁶ bei der Synthese von Valienamin (**5**) eingesetzt und lieferte in noch akzeptablen Ausbeuten (45 %) das gewünschte Produkt (Schema 32).



Schema 32: Aus der Valienamin-Synthese von *Danishefsky*.

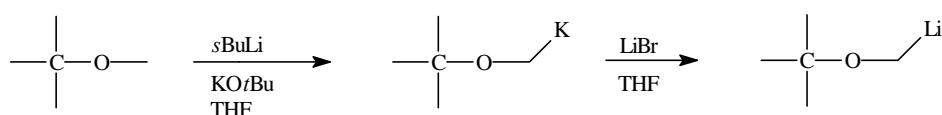
Die Reaktion wurde mit dem Keton **64** nach den in der Literatur beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Jedoch auch nach deutlich verlängerten Reaktionszeiten von 20 Stunden (Literatur: 15 Minuten) war keine Umsetzung festzustellen, sondern nur das Edukt zurückisolierbar. Auch durch Temperaturerhöhung konnte keine Reaktion erzielt werden. Der Unterschied zum System von *Danishefsky* und dem von *Nozaki* als Modellsystem betrachteten Cyclohexanon liegt zum einen im deutlich höheren sterischen Anspruch des Ketons **64** und, im Vergleich mit dem Keton **71**, in der unterschiedlichen Geometrie. Das Vorhandensein von zwei weiteren sp_2 -Zentren erleichtert den Angriff auf die Carbonylfunktion offenbar erheblich.

Ein weiteres Verfahren zur direkten Einführung eines C_1 -Bausteins wurde 1983 von *Corey*⁷⁷ publiziert. Als angreifendes Nukleophil dient $^-\text{CH}_2\text{O}t\text{Bu}$ mit Lithium als Gegenion. An den untersuchten Modellsystemen konnten von *Corey* gute Ergebnisse erzielt werden (Schema 33).



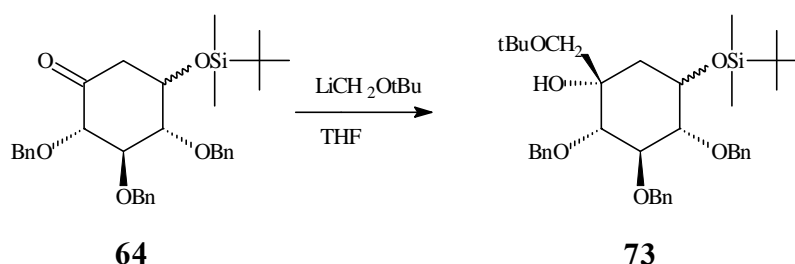
Schema 33: $\text{LiCH}_2\text{O}t\text{Bu}$ als C_1 -Baustein nach *Corey*.

Die Darstellung des Reagenzes ist aufwendig, da man ausgehend von Methyl-*tert.*butyl-ether, ein Proton der wenig aciden CH₃-Gruppe abstrahieren muß. Eine Metallierung dieser Position bedarf somit einer sehr starken Base. Bedingungen unter denen solche Metallierungen durchgeführt werden können, gehen auf Arbeiten von *Schlosser*⁷⁸ zurück: In Gegenwart von Kalium-*tert.*butylat können sehr schwach acide Kohlenwasserstoffe durch Butyllithium oder Phenyllithium metalliert werden. Der Zusatz von Lithiumbromid führt zu einer Ummetallierung wodurch die in Tetrahydrofuran unlösliche Kaliumverbindung in die lösliche Lithiumverbindung übergeht (Schema 34). Durch diese Ummetallierung ist die Verbindung erheblich weniger basisch und wirkt, im Gegensatz zur Kaliumverbindung, im wesentlichen als Nukleophil.



Schema 34: Darstellung des Reagenzes nach *Corey*.

Die Umsetzung des Ketons **64** mit diesem Reagenz sollte aufgrund sterischer Effekte überwiegend zu einer äquatorialen Addition führen und somit die Verbindung **73** liefern (Schema 35). Die Addition eines solchen Nukleophils hätte den Vorteil, daß keine weiteren Schutzgruppen mehr einzuführen wären und man nach Abspaltung der Silylschutzgruppe und Oxidation der freien OH-Gruppe direkt zum geschützten Zielmolekül gelangen sollte.



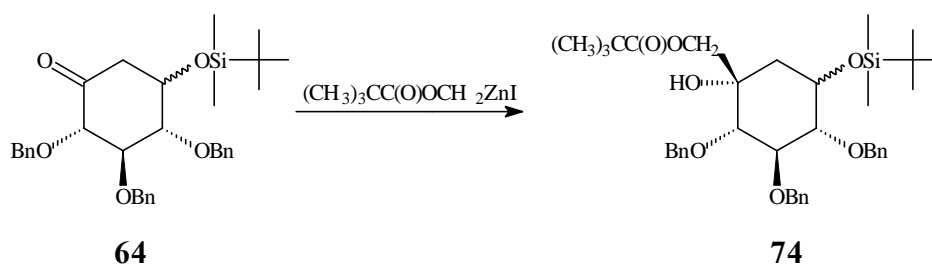
Schema 35: Erwartete Reaktion von **64** mit LiCH₂OtBu.

Das für die Reaktion benötigte Reagenz wurde *in situ* dargestellt; die Reaktion von **64** unter den von *Corey* beschriebenen Standardbedingungen mit 1,4 Äquivalenten Reagenz führte zu keiner Reaktion. Beim Einsatz von 2,0 Äquivalenten konnte eine teilweise Zersetzung beobachtet werden, beim Einsatz von 5,0 Äquivalenten trat schließlich vollständige Zersetzung auf. Die Zersetzungsprodukte konnten weder getrennt noch charakterisiert werden, anhand

von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren konnte jedoch die Bildung des Phenols **69** als Hauptprodukt ausgeschlossen werden.

Der Grund für die schlechte Reaktivität des Ketons **64** mit diesem Reagenz könnte in seiner sterischen Hinderung liegen. Im Vergleich zu den von *Corey* verwendeten Modellverbindungen 4-Phenyl-cyclohexanon und Acetophenon ist der sterische Anspruch des Ketons **64** offenbar zu groß, da schon bei Acetophenon nur noch Ausbeuten von 63 % erzielt werden können.

Eine weitere, ebenfalls nicht unter stark basischen Bedingungen verlaufende, Methodik zur Einführung von C_1 -Nucleophilen, ist die Verwendung von zinkorganischen Verbindungen. Diese auf Arbeiten von *Knochel*⁷⁹ zurückgehende Reaktion, verwendet das Carbenoid $\text{PivOCH}_2\text{ZnI}$ als angreifendes Agens. Das Reagenz wird aus Pivaloylsäure-iodmethyl-ester durch Insertion von Zink in die C-I-Bindung erzeugt und sollte bei Umsetzung mit dem Keton **64** analog zur vorherigen Reaktion ebenfalls bevorzugt äquatorial angreifen und somit das Produkt **74** liefern (Schema 36).

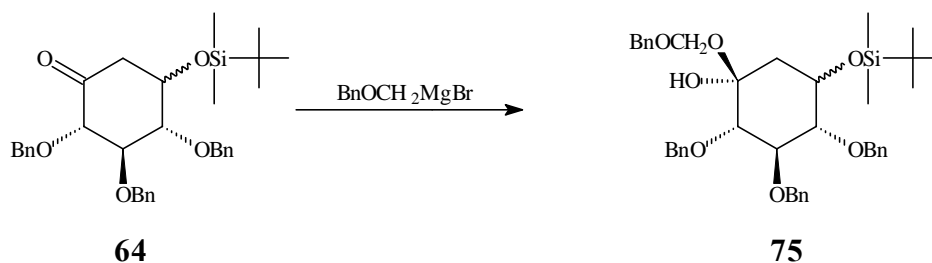


Schema 36: Erwartete Reaktion von **64** mit dem Knochel-Reagenz.

Die entsprechend der Vorschrift von *Knochel* durchgeführte Reaktion lieferte nur das Edukt. Auch zahlreiche Modifikationen der Reaktionsbedingungen bezüglich Temperatur, Reaktionszeit und eingesetzten Reagenzmengen führten nicht zur gewünschten Addition, sondern lieferten jeweils nur das Edukt.

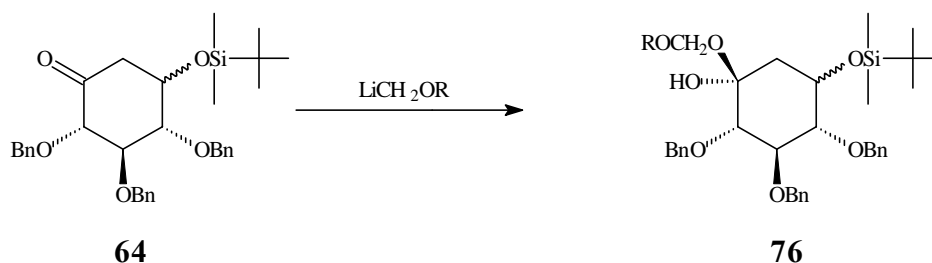
Als weitere Möglichkeit wurde eine Grignard-Addition an das Keton **64** getestet. Analog zu Arbeiten zur Synthese von Valienamin von *Nicotra et al.*⁸⁰ wurde versucht, ein Methyl(O-Benzyl)-Grignard-Reagenz zu addieren (Schema 37). Die Grignardverbindung wurde *in situ* entsprechend der Originalliteratur hergestellt. Die anschließende Umsetzung mit dem

Keton **64** lieferte allerdings nicht die gewünschte Verbindung **75**, sondern als Hauptprodukt das Phenol **69**. Dieses Ergebnis war aufgrund der bislang mit diesem Keton gemachten Erfahrungen und der starken Basizität von Grignard-Verbindungen nicht sehr überraschend.



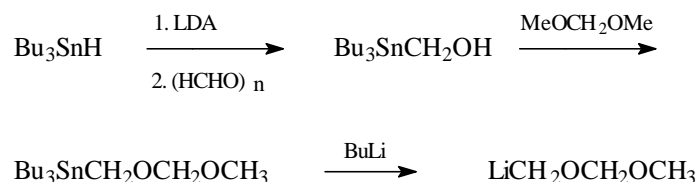
Schema 37: Geplante Reaktion von **64** mit einer Grignard-Verbindung.

Weitere Möglichkeiten zur direkten Einführung eines geschützten $\text{CH}_2\text{-OH}$ -Körpers stellen Reaktionen analog eines Verfahrens von *Corey* (Schema 33) dar. Hierbei werden ebenfalls CH_2OR^- -Nukleophile mit Lithium als Gegenion zur Addition an die Carbonylfunktion benutzt. Der Angriff sollte wiederum aus sterischen Gründen aus der Äquatorialen erfolgen. Eingesetzt werden sollten die Verbindungen LiCH_2OBn und LiCH_2OMOM (Schema 38).



Schema 38: Geplante Umsetzung mit Lithiumorganyle.

Ein Verfahren zur Einführung einer CH_2OMOM -Gruppe wurde von *Danheiser et al.*⁸¹ publiziert. Die Darstellung des Reagenzes erfolgt in zwei Stufen aus käuflichem Tributylzinnhydrid durch Umsetzung mit LDA und *para*-Formaldehyd in Tetrahydrofuran zum (Tributylstannyl)methanol und anschließende Reaktion mit Dimethoxymethan zum CH_2OMOM -Tributylstannan. Ummetallierung mit einem Äquivalent Butyllithium ergibt schließlich das⁸² (Schema 39).



Schema 39: Darstellung von LiCH_2OMOM .

Eine entsprechende Addition dieses Reagenzes konnte von *Danheiser et al.*⁸² mit gutem Erfolg an Cycloheptanon durchgeführt werden.

Angewendet auf das Keton **64** konnte jedoch wiederum nur das Phenol **69** isoliert werden, was aufgrund der höheren Empfindlichkeit dieser Verbindung im Vergleich zu der Modellsubstanz Cycloheptanon erklärt werden kann.

Ein ähnliches Verfahren stellt der Einsatz von LiCH_2OBn dar, da anstatt der MOM-Schutzgruppe nur eine Benzyl-Schutzgruppe verwendet wird. Es wurde von *Ireland*⁸³ für die Synthese des Antibiotikums Monsein verwendet.

Für dieses Reagenz wurde von *Corey*⁸⁴ eine Darstellungsmethode vorgestellt. Bei dieser Synthese bildet man zunächst aus Zinn(II)chlorid und Lithiumbromid einen Komplex, der dann mit Chlormethyl-benzyl-ether umgesetzt wird. Es entsteht ein Stannan mit drei Halogen- und dem CH_2OBn -Substituenten. Durch Umsetzung mit vier Äquivalenten Butyllithium erhält man schließlich das gewünschte Reagenz (Schema 40).

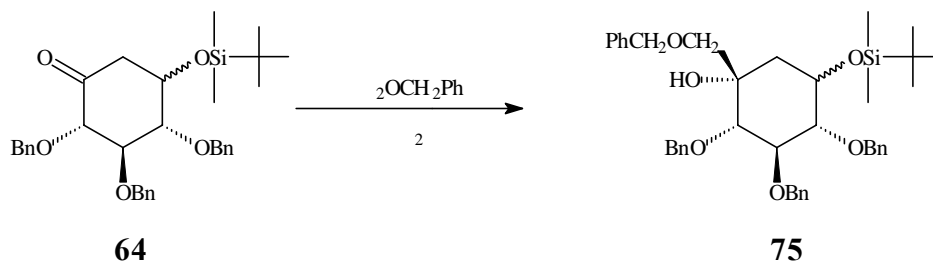


Schema 40: Darstellung von LiCH_2OBn .

Bei Versuchen mit diesem Reagenz (Schema 38) am Keton **64** konnte wiederum nur das Phenol **69** isoliert werden.

Diese Ergebnisse zeigen, daß selbst Lithium-organische Reagenzien, die sich durch ihre verhältnismäßig geringe Basizität und hohe Nukleophilie auszeichnen, nicht zur Addition an das Keton **64** geeignet sind, da auch deren Basizität zu hoch ist und zu Eliminierungen führt.

Als letztes Verfahren an diesem System wurde eine von *Imamoto*⁸⁵ vorgestellte Reaktion eingesetzt. Hierbei wird Chlormethy-benzyl-ether mit Hilfe von Samarium(II)iodid an eine Carbonylfunktion addiert⁸⁶. Die Reaktion verläuft radikalisch und wird über einen SET-Prozeß von Samariumiodid induziert. Der Angriff sollte wieder von der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgen, also das Additionsprodukt mit dem äquatorialen C₁-Baustein liefern (Schema 41).



Schema 41: Erwartete Umsetzung nach der Methode von *Imamoto*.

Die Reaktion wird mit 1,1 Äquivalenten Chlormethy-benzyl-ether und 2-3 Äquivalenten Samariumiodid in Tetrahydrofuran durchgeführt und sollte laut Literatur bei Raumtemperatur innerhalb von wenigen Minuten das Additionsprodukt ergeben. Doch weder nach dieser Vorschrift, noch durch Modifikationen wie längeren Reaktionszeiten, größeren Überschuß Samariumiodid oder höhere Temperatur konnte eine Addition erzielt werden. Als Produkt wurde jedesmal das Edukt zurückisoliert.

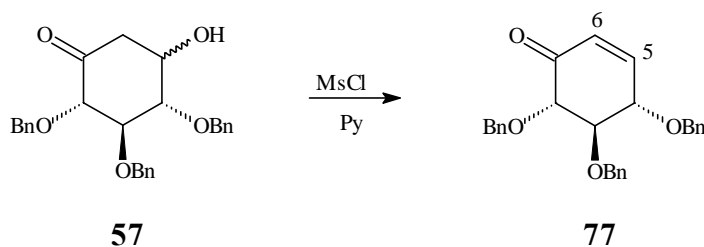
Fazit:

Die direkte Einführung eines C₁-Bausteins in das Keton **64** ist, zumindest mit dem hier beschriebenen, breit angelegten Methodenspektrum nicht möglich. Der nukleophile Angriff diverser Reagenzien führt nicht zur Addition, sondern zur Eliminierung und anschließender Aromatisierung, so daß nur das Phenol **69** erhalten wird. Beim Einsatz anderer, weniger basischer Reagenzien wird entweder keine Reaktion oder Zersetzung beobachtet. Somit muß der Plan einer direkten Einführung des benötigten C₁-Bausteins an **64** aufgegeben werden.

1.4.2 Umsetzungen mit dem Cyclohexenon **77**

Deshalb wurde beschlossen, zunächst die nach der Ferrier-Reaktion ungeschützte OH-Gruppe zu eliminieren, um anschließend eine Addition an die Carbonylfunktion durchzuführen. Dieser Umweg wird bei Syntheserouten, die auf der Ferrier-Reaktion aufbauen, häufig gewählt, da zum einen die Eliminierung zum α,β -ungesättigten System schwierig zu verhindern ist und zum anderen vielfältigere Möglichkeiten zur Funktionalisierung des Michael-Systems bestehen. Aufgrund von Beispielen aus der Literatur ist davon auszugehen, daß durch die geänderte Geometrie des Moleküls die Eliminierungstendenz herabgesetzt wird. Daher wurde dieser Umweg in Kauf genommen.

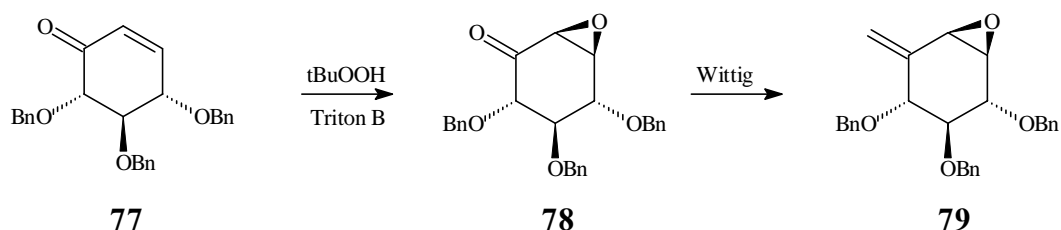
Die Bildung des Michael-Systems wurde in einer Ein-Topf-Reaktion durch Überführung der OH-Gruppe in eine *OMesyl*-Gruppe und anschließende Eliminierung durch Pyridin nach einer Vorschrift von *Semeria*⁵² durchgeführt und liefert nach Säulenfiltration in 70proz. Ausbeute odukt **77** (Schema 42).



Schema 42: Eliminierung zum Michael-System **77**.

Das Produkt kann anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sehr gut an der für Michael-Systeme charakteristischen Lage der Doppelbindungsprotonen bei 6,87 ppm (H-5) und 6,10 ppm (H-6) identifiziert werden.

Die nächsten Schritte sollten nun analog der Synthese von Cyclophellitol (**4**) bzw. Valienamin (**5**) nach *Uzan et al.*⁸⁷ durchgeführt werden. Es erfolgt zunächst eine stereoselektive Epoxidierung der Doppelbindung durch *tert.*Butylhydroperoxid mit Triton-B als Hilfsbase und anschließend die Überführung der Carbonylfunktion in eine *exo*-Methylengruppe durch eine Wittig-Reaktion (Schema 43).

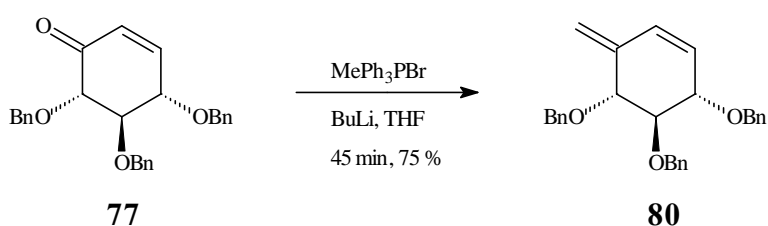


Schema 43: Aus der Valienamin-Synthese von *Uzan*.

In den folgenden Schritten müßte dann eine *cis*-Dihydroxylierung der Doppelbindung und ein regioselektive Öffnung des Epoxids mit Hydrid erfolgen, um zu den gewünschten Zielsystemen zu gelangen.

In den eigenen Versuchen konnte jedoch die Epoxidierung der Doppelbindung unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen nicht zufriedenstellend realisiert werden, da die Ausbeuten gering und das erhaltene Produkt verunreinigt waren. Auch andere Epoxidationsmethoden für elektronenarme Doppelbindungen wie die Systeme Natriumhypochlorit / Natronlauge bzw. Natronlauge / Wasserstoffperoxid lieferten keine besseren Ergebnisse, so daß dieser Zugang nicht weiter verfolgt wurde.

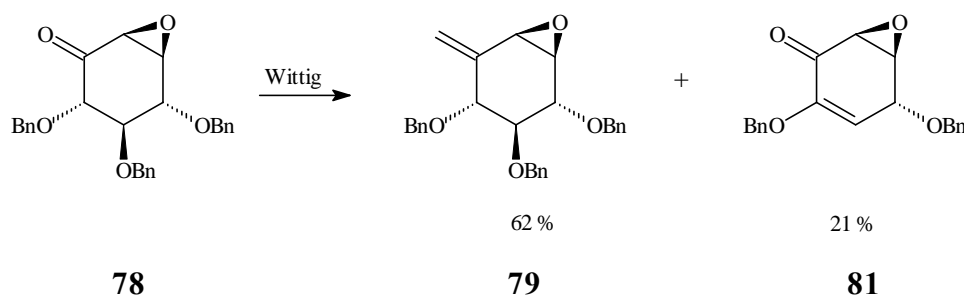
Statt dessen wurde die Wittig-Reaktion direkt am Michael-System **77** analog der Vorschrift von *Uzan* durchgeführt. Als Produkt erhält man das erwartete Cyclohexenderivat mit einer *exo*-Methylengruppe (Schema 44).



Schema 44: Wittig-Reaktion am Michael-System **77**.

Die Reaktion verläuft glatt ohne die Bildung definierbarer Nebenprodukte und liefert nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Produkt in 75proz. Ausbeute. Insbesondere wird hier keine Eliminierung und die damit verbundene Bildung des Phenols **69** beobachtet. Da in den Arbeiten von *Uzan* bei der Wittig-Reaktion an **78** ebenfalls die Eliminierung einer Benzylgruppe zum Cyclohexenon **81** beobachtet werden konnte (Schema 45), ist davon auszugehen, daß die Eliminierungstendenz in der Tat entscheidend von der Geometrie

des Moleküls abhängt. Das Vorhandensein von zwei weiteren sp_2 -Zentren in **77** führt offenbar dazu, daß die Addition von Nucleophilen, hier dem Phosphor-Ylid, an die Carbonylfunktion gegenüber der Abstraktion eines Protons stark begünstigt ist. Sobald die Addition an die Carbonylfunktion erfolgt ist, sind ohnehin keine stark aciden Protonen mehr vorhanden, so daß eine Eliminierung dann unwahrscheinlich wird.

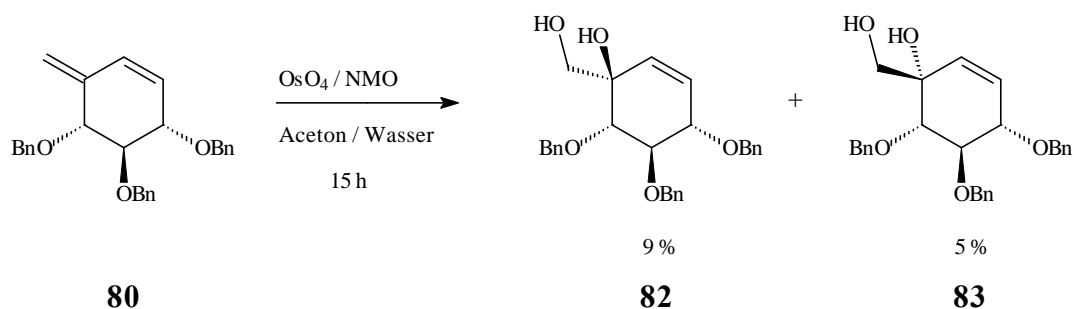


Schema 45: Eliminierung bei der Wittig-Reaktion am System von *Uzan*.

Im nächsten Schritt soll jetzt die Funktionalisierung der *exo*-Methylengruppe von **80** erfolgen. Von *cis*-Dihydroxylierungen mit Osmiumtetroxid ist bekannt, daß *cis*-Olefine, insbesondere 6-Ringdoppelbindungen, langsam bzw. gar nicht reagieren. Zu erwarten ist daher, daß die *exo*-Methylengruppe bevorzugt angegriffen wird und bei entsprechender Reaktionsführung die Ring-Doppelbindung erhalten bleibt.

Die Reaktion wurde nach einer Standardvorschrift⁸⁸ mit Osmiumtetroxid und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Cooxidans in Wasser / Aceton und einer Reaktionszeit von 15 Stunden durchgeführt. Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte das Verschwinden der *exo*-Methylengruppe bei 112,4 ppm beobachtet werden. Im Doppelbindungsbereich waren sowohl im ^1H -NMR, als auch im ^{13}C -NMR mehrere Signale zu sehen. Das ließ darauf schließen, daß die *exo*-Methylengruppe tatsächlich bevorzugt angegriffen wurde. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigten die Bildung von zwei Hauptprodukten.

Eine säulenchromatographische Trennung lieferte schließlich die beiden Produkte, die anhand von NMR-Spektren als die beiden denkbaren Diastereomere der *cis*-Dihydroxylierung der *exo*-Methylengruppe identifiziert werden konnten (Schema 46).



Schema 46: *Cis*-Dihydroxylierung von **80**.

Die Ausbeuten waren mit einer Gesamtausbeute von 14 % nach Säulenchromatographie recht schlecht. Die Gründe hierfür könnten zum einen in der langen Reaktionszeit, die ggf. zu einer doppelten Dihydroxylierung führt und das Produkt dadurch nicht mehr aus der wässrigen Phase extrahiert werden kann, liegen. Ein anderer Grund könnte darin liegen, daß die beiden Produkte zu gut auf dem Säulenmaterial adsorbieren und somit ein großer Teil nicht von der eluiert wird.

Um diese Probleme zu beseitigen, wurde die Reaktionszeit auf 4 Stunden verkürzt und das erhaltene Rohprodukt direkt mit Aceton / 2,2-Dimethoxypropan umgesetzt, um die entstandenen Hydroxyfunktionen mit einer Isopropyliden-Schutzgruppe zu versehen, was zu einer geringeren Affinität gegenüber dem Säulenmaterial führen sollte. Nach Aufarbeitung waren jedoch dünnschichtchromatographisch 4 Produkte mit ähnlichen R_f -Werten zu beobachten. Nach säulenchromatographischer Trennung wurden die erhaltenen Produkte NMR-spektroskopisch charakterisiert: Zum einen konnte das Edukt der *cis*-Dihydroxylierung zurückgehalten werden, zum anderen wurden die beiden Diastereomere der *cis*-Dihydroxylierung der *exo*-Methylengruppe in geschützter Form, sowie eines der denkbaren Diastereomere der *cis*-Dihydroxylierung der Ringdoppelbindung, ebenfalls geschützt, erhalten (Abb. 8).

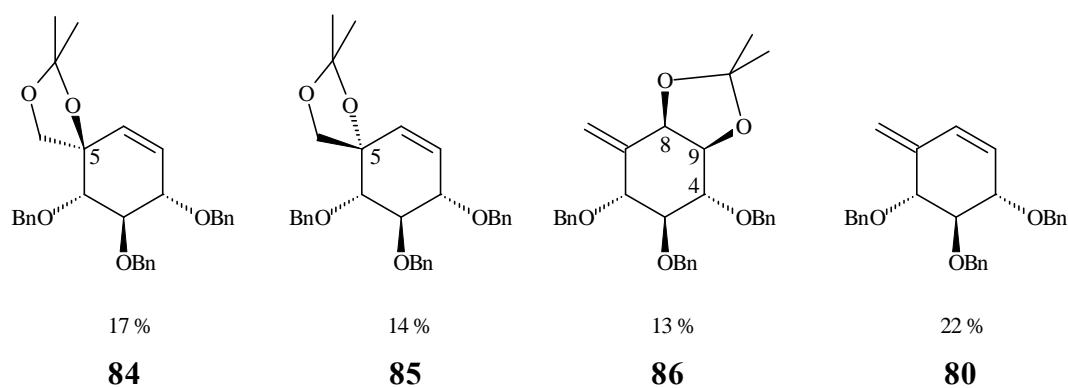


Abb. 8: Produkte der *cis*-Dihydroxylierung von **80** mit anschließender Schützung.

Diese Ergebnisse waren unerwartet. So wurde bei der *cis*-Dihydroxylierung offenbar die *exo*-Methylengruppe von beiden Seiten mit nur geringem Selektivitätsunterschied angegriffen, so daß die beiden entsprechenden Diastereomere in ähnlichen Ausbeuten erhalten wurden. Erstaunlich ist jedoch, daß auch die Ringdoppelbindung in ähnlichen Mengen und somit ähnlicher Geschwindigkeit reagiert hat. Hier wurde jedoch nur eines der beiden denkbaren Diastereomere gebildet, und zwar das aus sterischen Gründen begünstigte.

Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß bei den ersten Versuchen mit längeren Reaktionszeiten dieses Produkt nicht isoliert werden konnte. Das ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß nach erfolgter *cis*-Dihydroxylierung der Ringdoppelbindung eine zweite *cis*-Dihydroxylierung der *exo*-Methylengruppe auftritt und somit ein Produkt mit 4 Hydroxyfunktionen entsteht, welches zu gut wasserlöslich ist. Ist jedoch die *exo*-Methylengruppe einmal *cis*-hydroxyliert, so tritt eine Reaktion mit der Ringdoppelbindung sehr langsam ein, was die literaturbekannten Schwierigkeiten der *cis*-Dihydroxylierung von *cis*-Olefinen, speziell 6-Ringdoppelbindungen bestätigt. Nur so ist zu erklären, warum bei deutlich längeren Reaktionszeiten die beiden Reaktionsprodukte der *exo*-Methylengruppe isoliert werden, jedoch nicht einmal Spuren der *cis*-Dihydroxylierung der Ringdoppelbindung beobachtet werden.

Die Zurückisolierung großer Mengen Edukt ist auf die kurze Reaktionszeit zurückzuführen, bei längeren Reaktionszeiten reduzierte sich jedoch die Gesamtausbeute an einmal *cis*-hydroxylierten Produkten, so daß 4 Stunden Reaktionszeit als optimal anzusehen sind.

Die Verbindung **86** konnte anhand des Vorhandenseins der *exo*-Methylengruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 116,1 ppm identifiziert werden. Die Stereochemie der beiden neu entstandenen Stereozentren konnte anhand von Kopplungskonstanten aus den ^1H -NMR-Spektrum bestimmt werden: So ist für H-9 ein Dublett von Dubletts zu sehen, das eine *trans*-Kopplung zu H-4 aufweist, sowie eine *cis*-Kopplung zu H-8. Für die übrigen CH-O-Protonen ergeben sich *trans*-Kopplungen. Somit ist klar, daß die Substituenten an C-9 und C-4 *trans*-ständig und an C-9 und C-8 *cis*-ständig sein müssen. Die Stereochemie der neuen Stereozentren C-8 und C-9 ist damit eindeutig bestimmt.

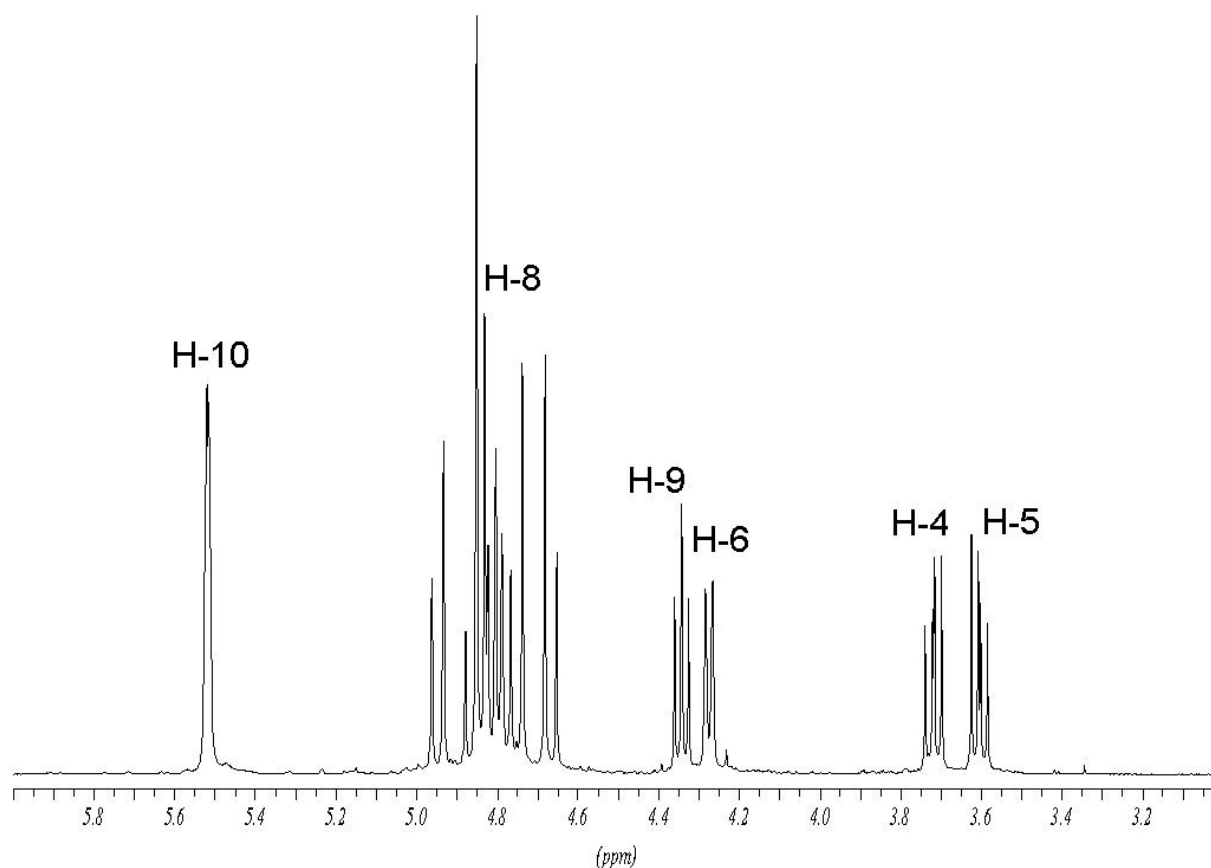


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **86**.

Die beiden Diastereomere der *cis*-Dihydroxylierung der *exo*-Methylen­gruppe **84** und **85** konnten im ^{13}C -NMR-Spektrum jeweils daran identifiziert werden, daß zusätzlich zu den drei CH_2 -Gruppen der Benzylschutzgruppen noch eine weitere CH_2OH -Gruppe bei 70 ppm beobachtet werden kann und gleichzeitig die *exo*-Methylen­gruppe bei 112,7 ppm nicht mehr zu sehen ist. Ebenfalls zu sehen sind die Ringdoppel­bindungskohlenstoffe im Bereich von 130 ppm, deren Protonen im ^1H -NMR-Spektrum im Bereich von 5,8 ppm beobachtet werden.

Die Bestimmung der Stereochemie am quartären Kohlenstoff C-5 war schwierig, da hier keine ^1H , ^1H -Kopplungen auftreten, anhand derer eine Strukturaussage hätte getroffen werden können. Aus mechanistischen Überlegungen ergibt sich, daß die Bildung des sterisch günstigeren Produkts in höheren Ausbeuten verlaufen sollte. Hieraus ergibt sich, daß die Verbindung **84** diejenige mit der axialen CH_2 -Gruppe sein muß, da der Angriff des Osmiumtetroxid aus der äquatorialen Position sterisch begünstigt ist und das Produkt **85** liefert. Diese Überlegung ist allerdings nicht als sehr sicher anzusehen, da die Unterschiede in der isolierten Ausbeute nicht sehr hoch sind. Auf der folgenden Stufe konnte jedoch ein eindeutiger Strukturbeweis mittels NMR-Spektroskopie geführt werden. Die beiden Diastereomere unterscheiden sich nur ge-

ringförmig in den chemischen Verschiebungen in den jeweiligen ^1H -NMR-Spektren (Schema 48 und 49).

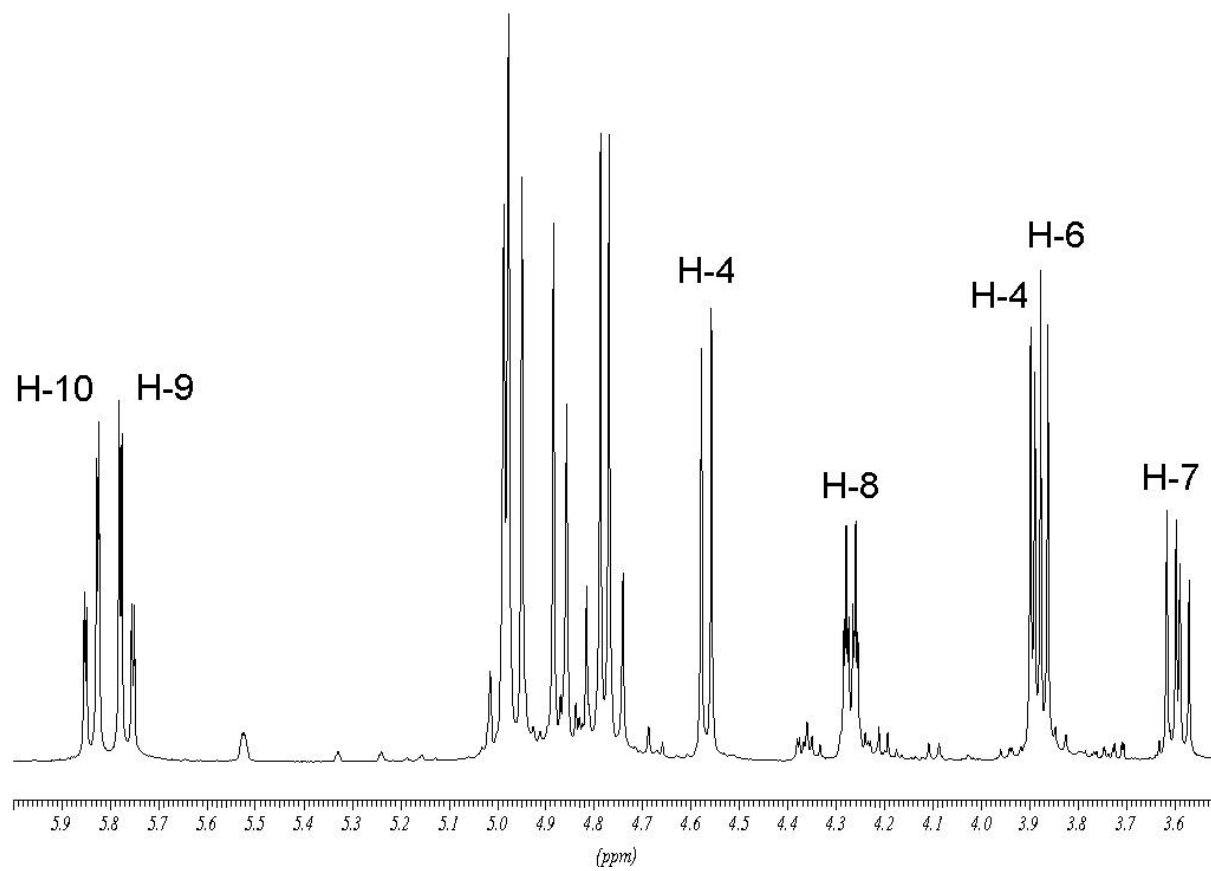


Abb. 10: ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **84**.

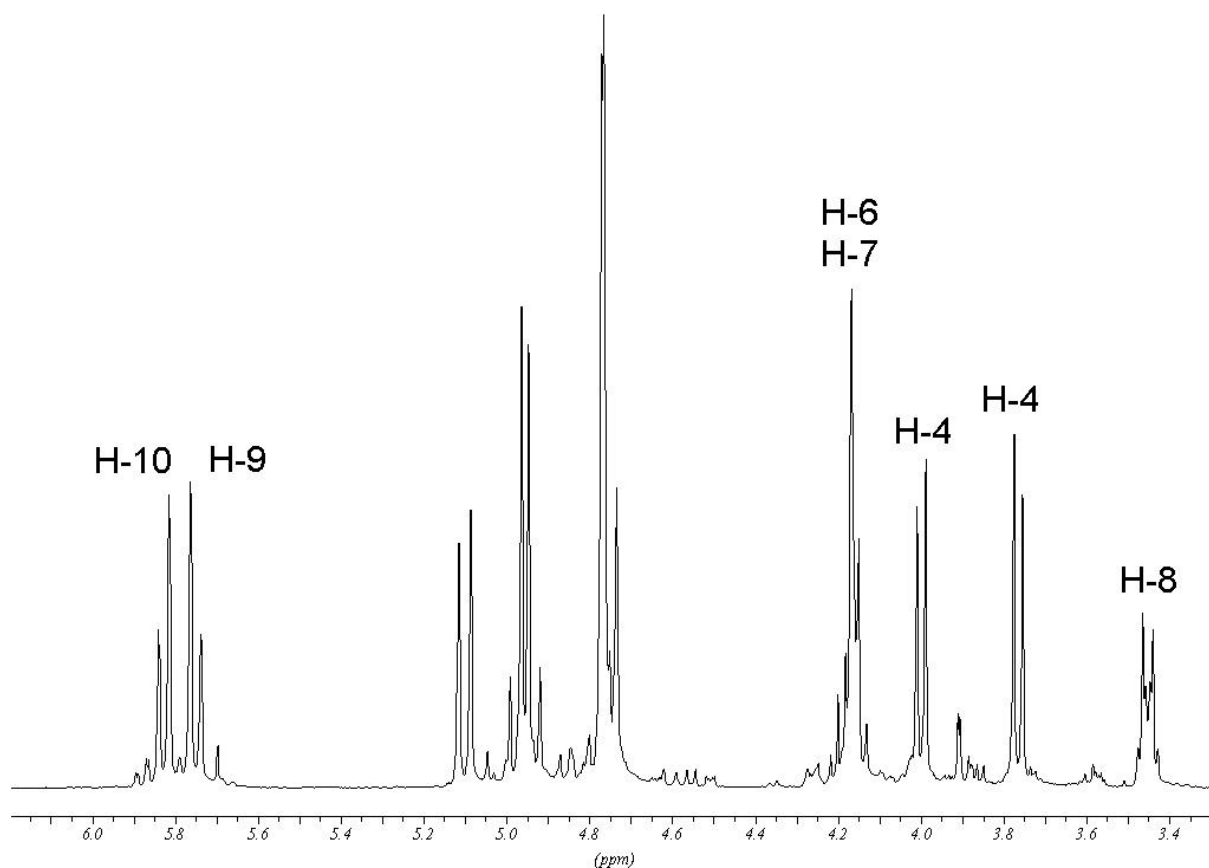
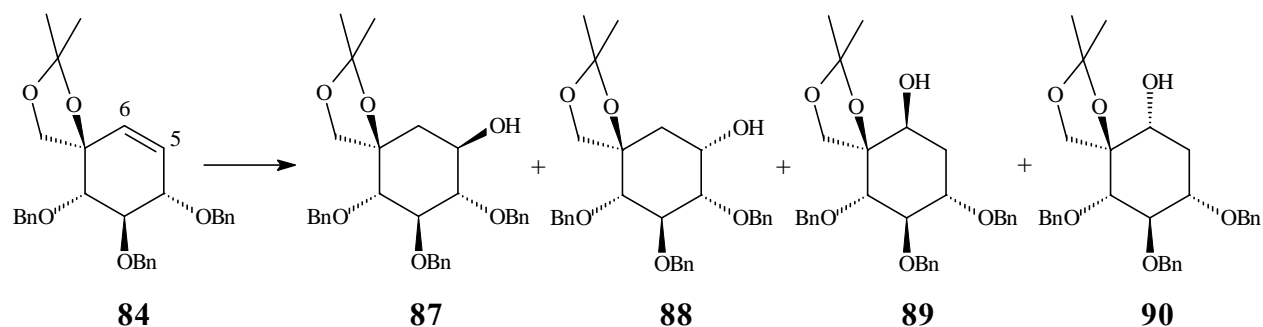


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **85**.

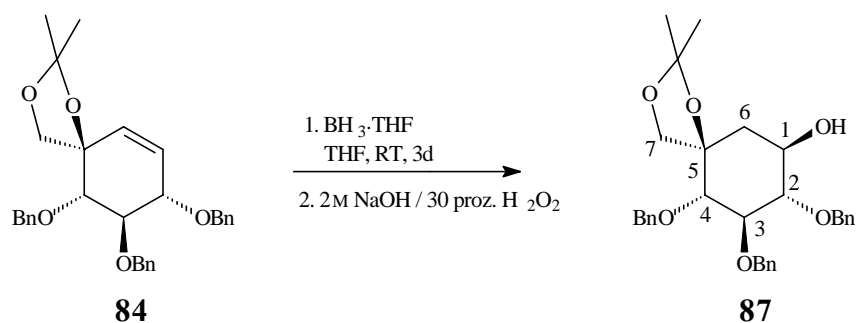
1.5 Funktionalisierung der Ringdoppelbindung

Um zu dem gewünschten Zielsystem zu gelangen, muß letztlich die Ringdoppelbindung in eine $\text{CH}_2\text{-C(O)}$ -Einheit überführt werden. Hierzu bietet sich eine Hydroborierung mit oxidativer Aufarbeitung mit anschließender Oxidation der freien OH-Gruppe an. Das Problem bei der Hydroborierung besteht darin, daß sie regioselektiv erfolgen muß, die beiden Positionen der Doppelbindung jedoch gleichhoch funktionalisiert sind und es somit keine direkt bevorzugte Angriffsposition gibt. Aufgrund des sterischen Anspruchs der Umgebung des quartären Kohlenstoffs ist jedoch eine Abschirmung des Kohlenstoffs C-6 zu erwarten, so daß der Angriff des Borans hauptsächlich an C-5 erfolgen sollte. Die Stereochemie des Produktes an C-5 spielt hier keine Rolle, da die entstandene OH-Funktion ohnehin anschließend aufoxidiert wird und somit die Stereochemie dieser Position aufgehoben wird.



Schema 47: Mögliche Produkte der Hydroborierung von **84**.

Die Reaktion wurde zuerst an der Verbindung **84** mit käuflicher 1M Boran-Tetrahydrofuran-Lösung in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur nach einer abgewandelten Vorschrift von *Bien*⁸⁹ durchgeführt und liefert nach oxidativer Aufarbeitung ein Isomerengemisch, das jedoch ein Hauptprodukt enthält. Durch Umkristallisation aus Cyclohexan / Essigsäureethylester konnte dieses Isomer in 60proz. Ausbeute erhalten werden. Die NMR-spektroskopische Charakterisierung ergab, daß es sich bei **87** um das gewünschte Regioisomer mit äquatorialer OH-Gruppe handelt (Schema 51).



Schema 48: Isoliertes Hauptprodukt der Hydroborierung von **84**.

Die Verbindung **87** ergibt sich bei Betrachtung der Geometrie des Eduktes als das aus sterischen Gründen begünstigte Produkt. Der Angriff an die 6-Position wird durch die Substituenten am quartären Zentrum abgeschirmt. Der Angriff an C-5 aus der äquatorialen ist leichter möglich als aus der axialen (Abb. 12). Daher kann die Bildung von **87** als Hauptprodukt aus sterischen Gründen rationalisiert werden.

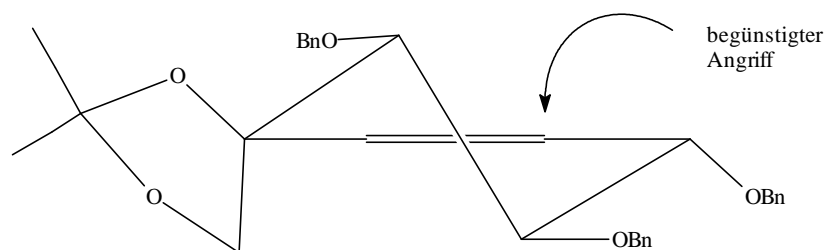


Abb. 12: Räumliche Betrachtung der Hydroborierung von **84**.

Die Bestimmung um welches Regioisomer es sich handelt, konnte anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermittelt werden: Beide Protonen der Ring- CH_2 -Gruppe (H-6) spalten jeweils zu einem Dublett von Dubletts auf. Die geminale Kopplung dieser Protonen beträgt 13,0 Hz. Die ^3J -Kopplungen betragen 4,7 Hz bzw. 11,9 Hz, was den Erwartungen für eine *cis*- bzw. eine *trans*-Kopplung entspricht. Für die drei CH-OBn-Gruppen (H-2 – H-4) ergeben sich als Multiplizitäten einmal ein Dublett und zweimal ein Pseudotriplet, jeweils mit *trans*-Kopplungen. Die das Dublett ergebende CH-Gruppe muß benachbart zum quartären Zentrum sein, ist also H-4. Anhand der jeweils etwas unterschiedlichen *trans*-Kopplungen (9,1 Hz bzw. 9,6 Hz) können die Protonen H-3 und H-2 eindeutig zugeordnet werden. Durch das Vorhandensein eines Pseudotriplets mit einer *trans*-Kopplung für das Proton H-2 ist klar, daß die CH-OH-Gruppe zu dieser CH-OBn-Gruppe benachbart sein muß und die Ring- CH_2 -Gruppe H-6 benachbart zum quartären Zentrum ist. Die relative Stereochemie an C-2 ergibt sich hieraus ebenfalls: Da, wie gesagt, das Signal des Protons H-2 ein Pseudotriplet mit einer *trans*-Kopplung ist, muß die angegebene all-äquatoriale Stereochemie vorliegen.

Die Stereochemie des quartären Zentrums C-5 konnte unter Ausnutzung des sogenannten Nu-celar-Overhauser-Effekts (NOE) bestimmt werden, durch den es möglich ist, Raumkopplungen zu beobachten und somit Aussagen über die relative räumliche Lage von Gruppen zueinander zu machen. Zunächst wurde anhand von $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -COSY-Spektren eine Zuordnung der Protonen zu den entsprechenden Kohlenstoffen durchgeführt.

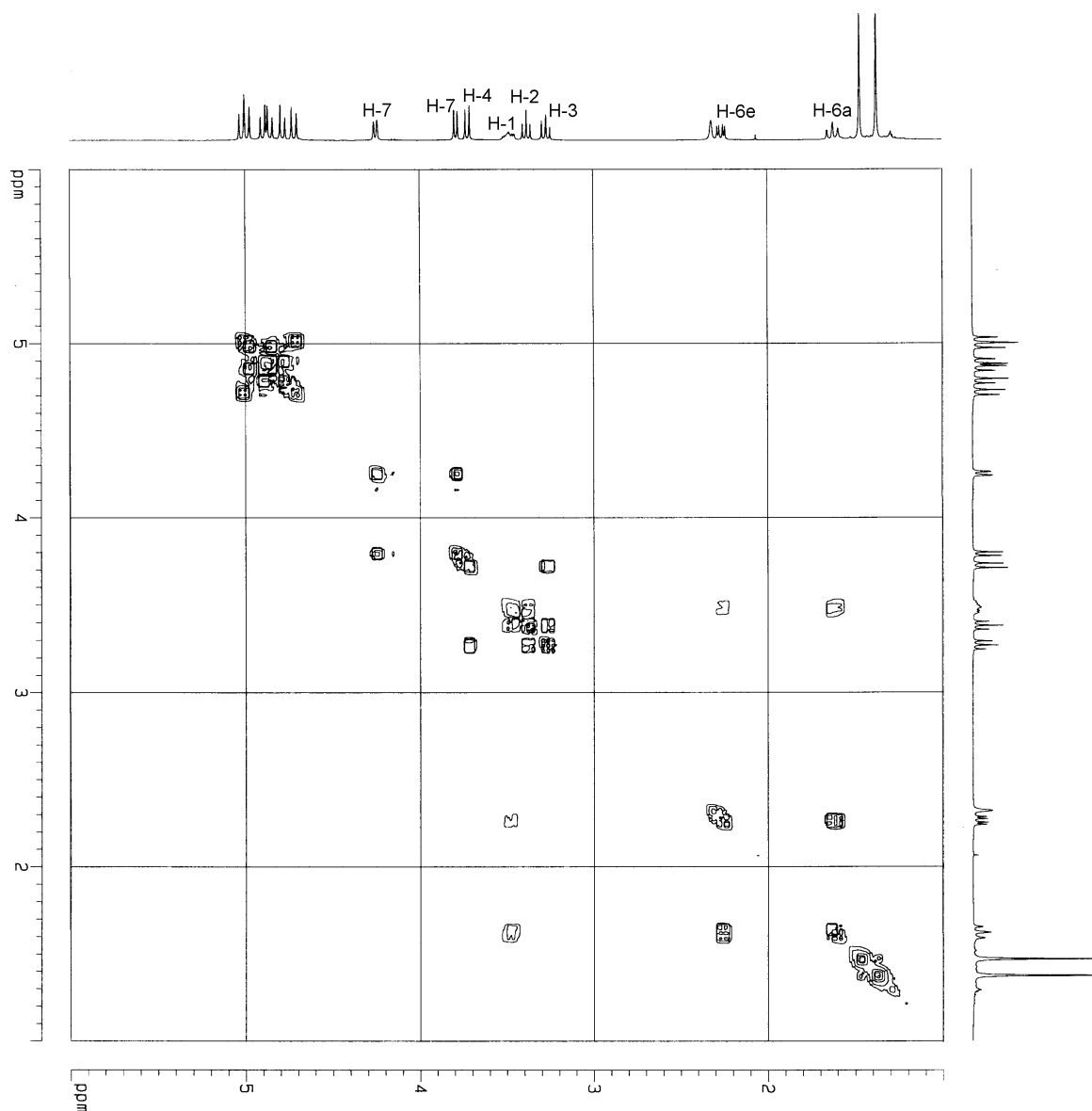


Abb. 13: H,H-COSY-Spektrum von **87**.

Die Aufnahme eines NOESY-Spektrums liefert ein einem $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY- vergleichbares Spektrum, wo allerdings zusätzlich zu den „normalen“ Kopplungen auch Raumkopplungen zu sehen sind. Im Vergleich der beiden Spektren sieht man eine Raumkopplung Protonen der $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe am quartären Zentrum (H-7) mit denen der CH-OBn -Gruppe in 3-Position. Raumkopplungen von H-7 zu H-4 bzw. H-2 werden nicht beobachtet. Daraus folgt, daß C-7 auf der gleichen Seite des Rings stehen muß wie H-3, also unterhalb. Dadurch kann die Stereochemie des quartären Zentrums eindeutig festgelegt werden und somit die gesamte Stereochemie der Verbindung **87** bestimmt werden.

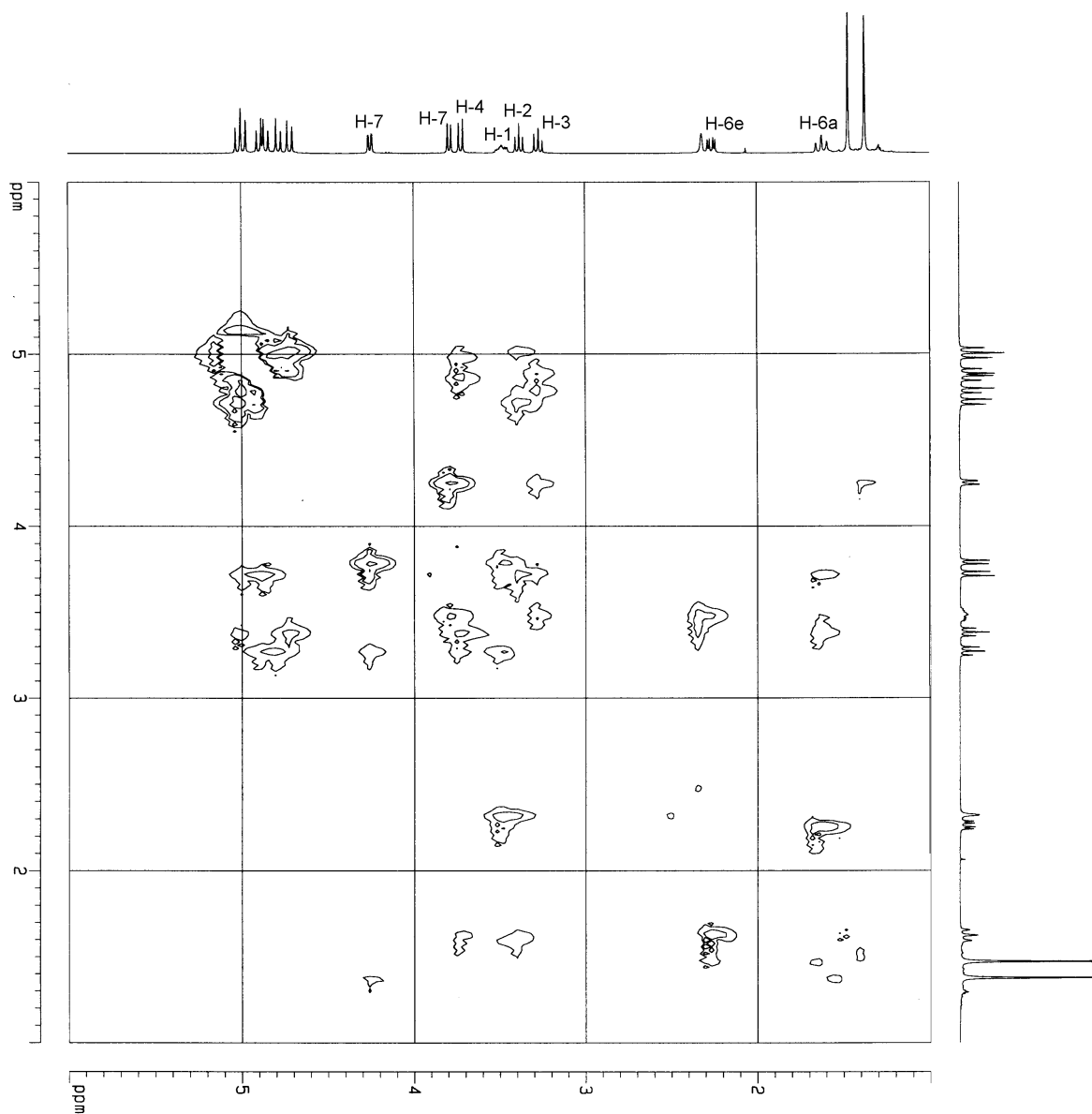


Abb. 14: NOESY-Spektrum von **87**.

Die Hydroborierung der Verbindung **85** verläuft unter den gleichen Bedingungen nicht so selektiv und liefert nicht ein Hauptprodukt in großem Überschuß. Durch Umkristallisation konnte kein Isomer isoliert werden. Die Isomere waren ebensowenig mittels Säulenchromatographie zu trennen. Da die unerwünschten Regioisomere somit nicht abgetrennt werden konnten, wurde auf Folgereaktionen mit dem Isomerengemisch verzichtet.

1.6 Oxidation der freien OH-Gruppe

Für die Oxidation sekundärer Alkohole zum Keton gibt es Vielzahl von literaturbekannten Standardverfahren. Für die Oxidation von **87** wurde zunächst ein katalytisches Verfahren von Ley⁹⁰ eingesetzt. Hierbei wirkt Tetra-*N*-propyl-ammonium-perruthenat als eigentliches Oxidationsreagenz und *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid als Cooxidans. Diese Methode wurde von Ley, aber auch vielen anderen, in komplexen Naturstoffsynthesen eingesetzt und hat den Vorteil relativ milder Bedingungen und unproblematischer Aufarbeitung.

Zu achten ist auf restriktiven Wasserausschluß, da das Perruthenat sehr hydrolyseanfällig ist. Daher wird der in Dichlormethan verlaufenden Reaktion Molsieb zugesetzt, um das bei der Oxidation entstehende Wasser abzufangen.

Die durchgeführten Versuche führten jedoch nicht zum Erfolg. Denkbar ist, daß das Perruthenat trotz Einhaltung der beschriebenen Reaktionsbedingungen hydrolysiert wurde, es konnte jedesmal nur das Edukt zurückisoliert werden.

Ein anderes schonendes Verfahren geht auf Arbeiten von Dess und Martin⁹¹ zurück, die das nach Ihnen benannte Dess-Martin-Reagenz (DMR) entwickelt haben. Nach den Originalvorschriften bzw. einigen dazu erschienenen Modifikationen treten in Abhängigkeit von der Reagenzcharge Probleme auf, die zu schlechten und nicht reproduzierbaren Ergebnissen führen (Detaillierte Ausführungen zum Dess-Martin-Reagenz in Kapitel II.1.4).

Nach einer modifizierten Vorschrift von Nicolaou⁹² konnten schließlich die besten Ergebnisse erzielt werden. Die Reaktion wird in Dichlormethan mit 2,0 Äquivalenten DMR, 10,0 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat und 10,0 Äquivalenten Pyridin durchgeführt und liefert in guten Ausbeuten das Produkt **91**, das geschützte 5-*epi*-Valiolon (Schema 49).



Schema 49: Oxidation von **87** zu **91** mit dem Dess-Martin-Reagenz.

Das Produkt kann im ^1H -NMR-Spektrum an der Lage und Multiplizität der Ring- CH_2 -Gruppe identifiziert werden. Die Tieffeldverschiebung dieser CH_2 -Gruppe bei 2,77 bzw. 2,61 ppm deutet auf eine benachbarte Carbonylfunktion hin. Als Multiplizität ergibt sich für beide Signale jeweils ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J=14,5$ Hz. Die Kopplung ist die geminale Kopplung der beiden Protonen der CH_2 -Gruppe. Es tritt keine weitere Kopplung auf, daraus ergibt sich, daß die CH_2 -Gruppe zwischen zwei quartären Kohlenstoffen isoliert liegt. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist das Signal des Carbonylkohlenstoffs in dem für Ketone zu erwartenden Bereich bei 203,6 ppm zu finden.

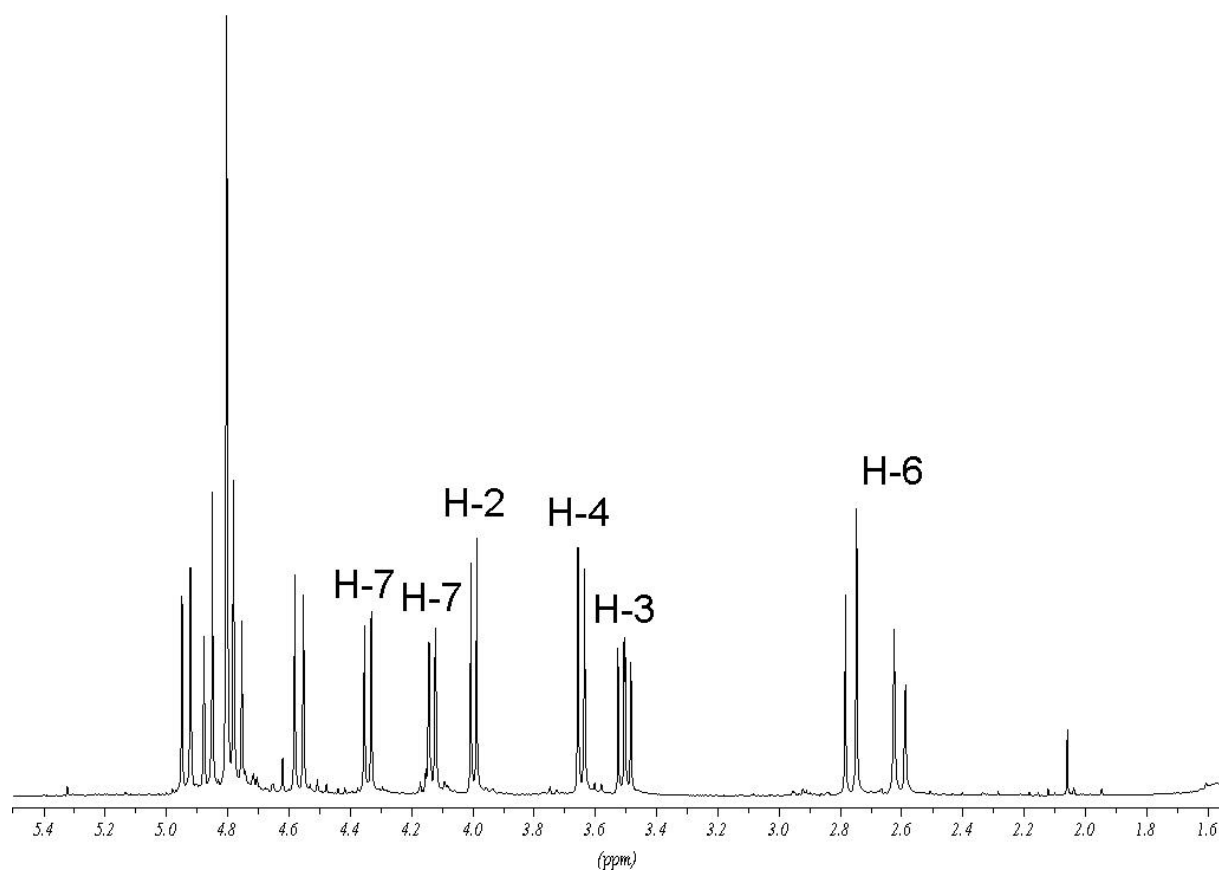


Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **91**.

Im Vergleich zu den Spektren des Eduktes kann zum einen das Verschwinden der CHOH -Gruppe und zum anderen die deutliche Tieffeldverschiebung der Ring- CH_2 -Gruppe beobachtet werden.

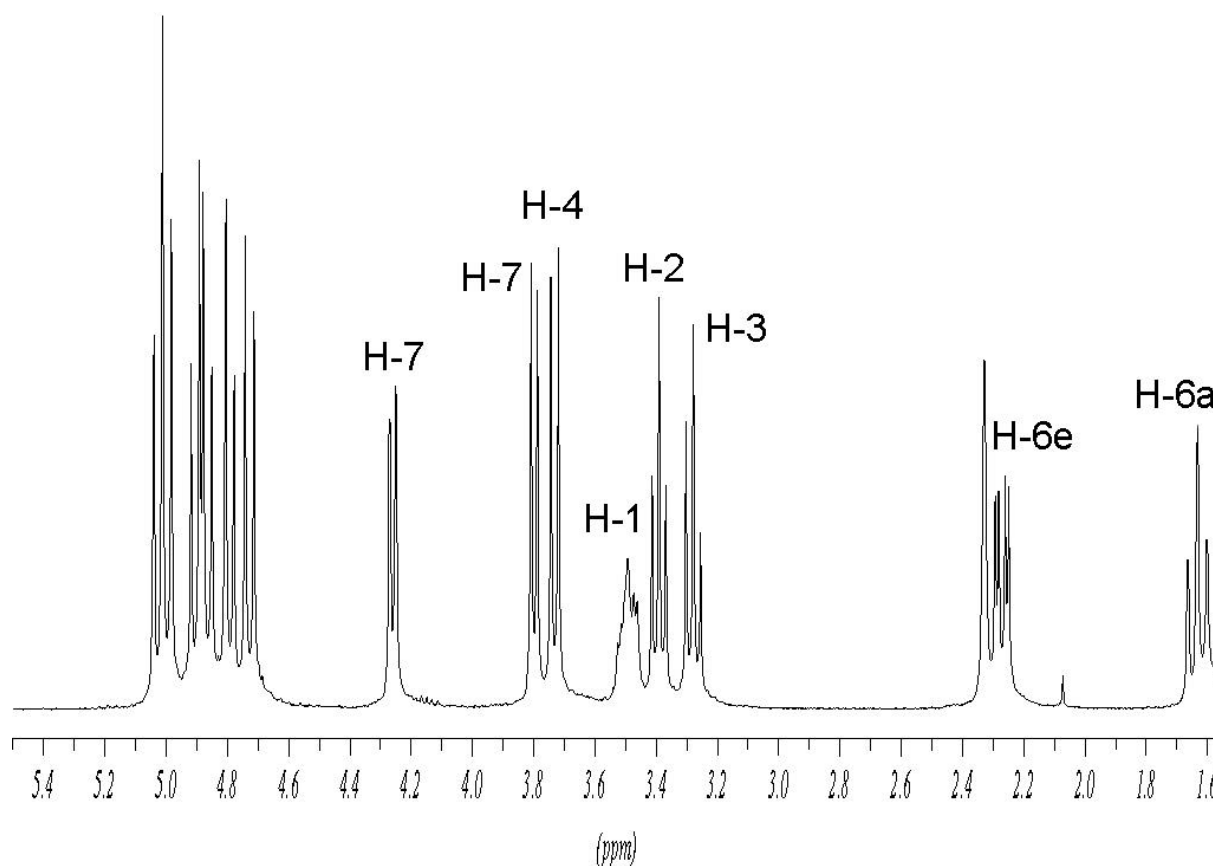
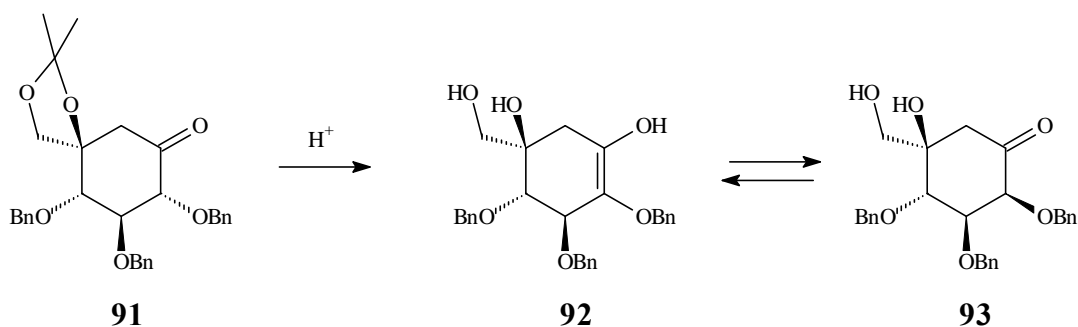


Abb. 16: ¹H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **87**.

1.7 Versuche zur Entschützung

Um das gewünschte 5-*epi*-Valiolon (**22**) freizusetzen, wurde zunächst versucht, die Isopropylidengruppe sauer abzuspalten. Hierzu gibt es zahlreiche Standardverfahren,⁶⁸ die mehr oder weniger stark saure Bedingungen verwenden. Unter stark sauren Bedingungen, wie Salzsäure, *p*-Toluolsulfonsäure oder Essigsäure in Tetrahydrofuran konnte kein einheitliches Produkt erhalten werden. Die NMR-Spektren zeigten viele Signale im Bereich von CHOR-Gruppen, was auf eine Epimerisierung am Kohlenstoff C-2 schließen lässt. Diese kann durch die säurekatalysierte Bildung eines Enols und anschließende Rückbildung der Carbonylgruppe unter Umkehrung der Stereochemie in α -Position erklärt werden (Schema 50).



Schema 50: Säurekatalysierte Isomerisierung.

Bei Verwendung weniger stark saurer Methoden, wie dem sauren Ionentauscher DOWEX konnte keine Entschützung festgestellt, sondern das Edukt zurückisoliert werden.

Bei Hydrierung sowohl der Verbindung **91**, als auch des nach der säurekatalysierten Hydrolyse erhaltenen Isomerengemisches, erhält man ein nicht mehr zu analysierendes Produktgemisch, bei dem wahrscheinlich auch Isomere vorhanden sind, bei denen die Carbonylgruppe „gewandert“ ist. Dies ist wiederum auf die Bildung eines Enols zurückzuführen. Da nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylschutzgruppen eine En-diol-Struktur vorliegt, kann die Rückbildung der Carbonylfunktion sowohl in die ursprüngliche Richtung, als auch in die andere Richtung erfolgen. Somit kann es zu einer Wanderung der Carbonylfunktion kommen.

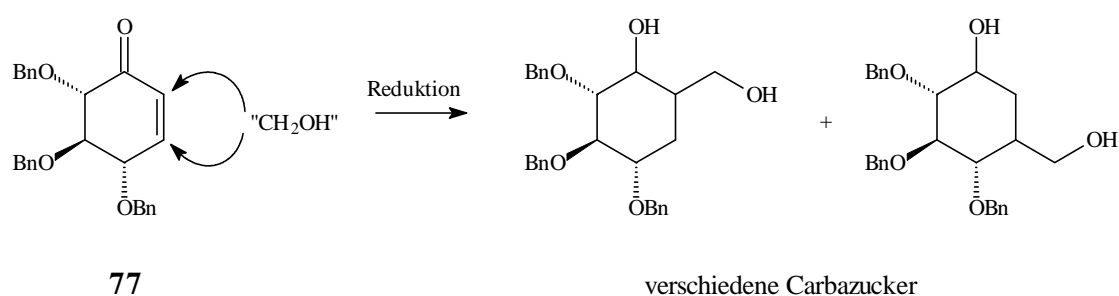
Eine Freisetzung des 5-*epi*-Valiolons konnte daher nicht erreicht werden.

2 Versuche zur Synthese von Carbazuckern

2.1 Vorbemerkungen

Die Klasse der Carbazucker besteht aus Strukturanaloga von Zuckern, bei denen der Ringsauerstoff einer Pyranose oder Furanose gegen eine CH_2 -Gruppe ersetzt ist. Die strukturelle Ähnlichkeit ermöglicht die Erkennung durch Glycosidasen, die sich bei Zuckern anschließende Spaltung kann allerdings nicht vollzogen werden, da die Acetal-Einheit ersetzt worden ist. Dieses Charakteristikum ist wesentlicher Bestandteil des inhibitorischen Potentials dieser Stoffklasse.

Ausgehend vom Michael-System **77** könnten durch Einführung einer CH_2OH -Einheit in 5- oder 6-Position und Reduktion der Carbonylfunktion verschiedene Carbazucker dargestellt werden (Schema 51).



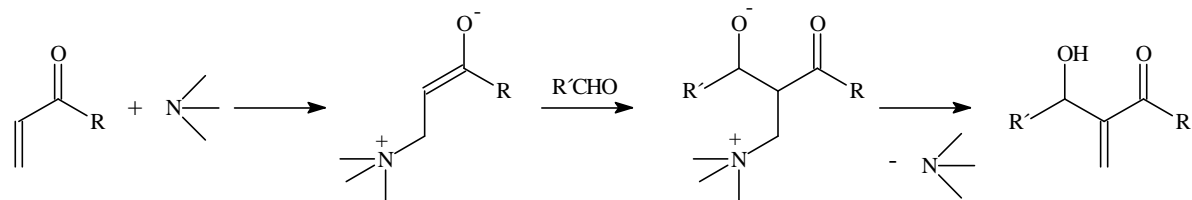
Schema 51: Denkbare Carbazuckersynthesen aus **77**.

2.2 Baylis-Hillman-Reaktion

Eine sehr interessante Möglichkeit zur Darstellung von Carbazuckern aus dem durch die Ferrier-Umlagerung (Kapitel I.1.3 – I.1.4) erhaltenen Cyclohexenonderivat **77**, stellt die Addition von Formaldehyd in einer Baylis-Hillman-Reaktion dar. An cyclischen Systemen wurden mit dieser Umsetzung erstmalig von *El Gaied et al.*⁹³ gute Ergebnisse erzielt (Schema 52). Aufbauend auf diesen Arbeiten sollte diese Reaktion am Michael-System **77** durchgeführt werden.

Baylis und *Hillman*⁹⁴ entwickelte Reaktion war für die Addition von Aldehyden an Vinyl-alkyl-ketone bzw. Acrylsäureester konzipiert und wurde von *Basavaiah*⁹⁵ weiterentwickelt. Im ersten Schritt reagiert eine in katalytischen Mengen eingesetzte Amin-komponente (meist 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan, DABCO), in einer Michael-Addition mit

dem Vinyl-keton (bzw. Ester). Im zweiten Schritt wird der zu addierende Aldehyd unter Rückbildung der Carbonylfunktion des Ketons (bzw. Esters) nukleophil angegriffen. Nach Abspaltung des Amins erhält man schließlich die gewünschten Additionsprodukte (Schema 54).

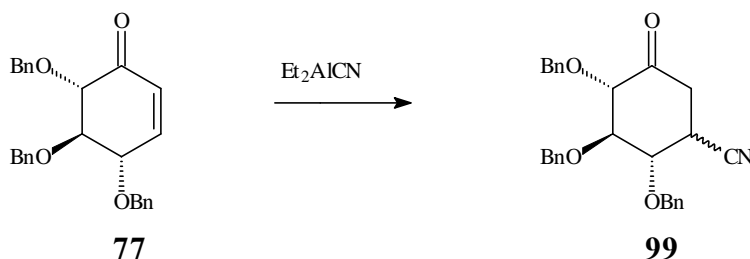


Schema 54: Mechanismus der Baylis-Hillman-Reaktion.

Die nach der Vorschrift von *El Gaid*⁹³ durchgeführten Versuche an dem Cyclohexenon **77** mit wässriger Formaldehydlösung und *N,N*-Dimethylaminopyridin lieferten jedoch nicht das gewünschte Additionsprodukt, sondern nur das Edukt bzw. nicht zu analysierende Produktgemische. Der Grund für diese Ergebnisse liegt wahrscheinlich im sterischen Anspruch des Eduktes, der schon die im ersten Schritt notwendige Michael-Addition von DMAP verhindert.

2.3 Hydrocyanierung

Die Addition von Cyanid an Carbonylfunktionen⁹⁶ bzw. die Öffnung von Epoxiden⁹⁷ durch Umsetzung des entsprechenden Eduktes mit Diethyl-aluminium-cyanid liefert die entsprechenden Cyanhydrine bzw. α -Hydroxy-nitrile. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit einer Michael-Addition an geeignete α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Diese wurde von *Nagata*⁹⁸ umfangreich untersucht. Angewendet auf das Cyclohexenon **77** ergäbe sich das Additionsprodukt **99** (Schema 55).



Schema 55: Erwartetes Produkt der Hydrocyanierung von **77**.

Durch Reduktion der Cyanofunktion zu einer CH_2OH -Gruppe und stereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion ließen sich theoretisch vier verschiedene Carbazucker darstellen, von denen zwei mit zwei der möglichen Produkte der Baylis-Hillmann-Synthese (vgl. Abb. 17)

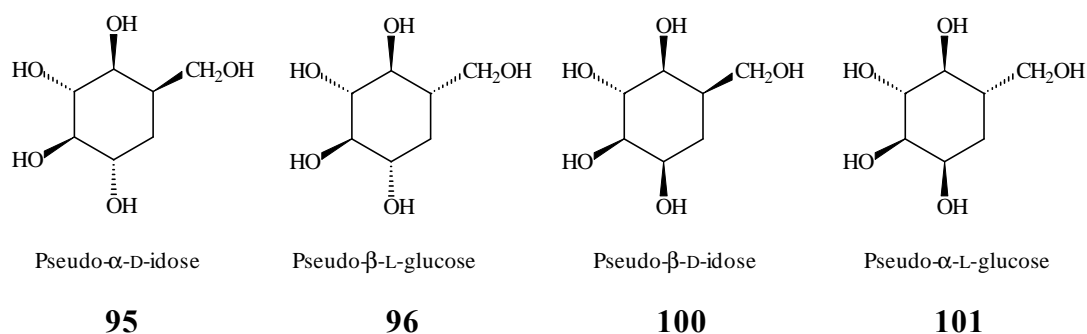


Abb. 18: Theoretisch erhältliche Carbazucker durch Hydrocyanierung.

Die nach den Vorschriften von *Nagata* durchgeführten Versuche führten jedoch nicht zum Ziel, da nur das Edukt zurückisoliert werden konnte. Zu vermuten ist, daß der sterische Anspruch des Eduktes **77** auch hier zu groß ist und daher keine Addition des Reagenzes erfolgen kann.

Die Versuche, durch Additionsreaktionen an das Cyclohexenon **77** Carbazucker herzustellen, mußten somit aufgegeben werden.

3 Darstellung substituierter Inositole

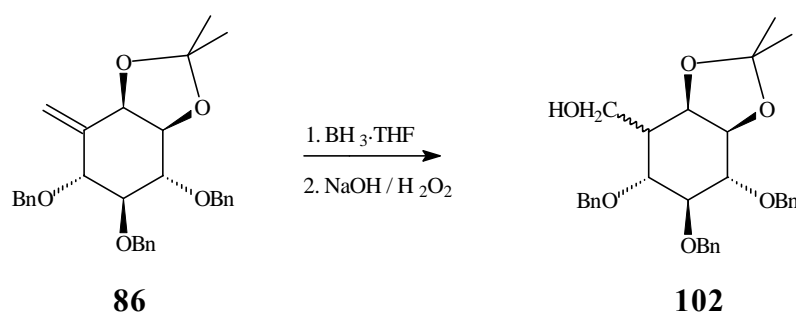
3.1 Vorbemerkungen

Die Darstellung von verzweigten Inositolen ist aufgrund der strukturellen Analogie zu Zuckern bzw. Pseudozuckern ebenfalls von Interesse, da auch bei diesen substituierten Inositolen inhibitorische Eigenschaften zu erwarten sind. Bislang sind solche Systeme mit zwei weiteren Hydroxyfunktionen weder synthetisiert noch getestet worden.

Für diese Synthese bietet sich der Methylene-cyclohexan Baustein **86**, der im Zuge der Synthese von Valiolonen erhalten werden konnte, an. Durch Hydroborierung und *cis*-Dihydroxylierung der *exo*-Methylengruppe sollten mehrere substituierte Inositole darstellbar sein.

3.2 Hydroborierung und *cis*-Hydroxylierung von **86**

Die aus der *cis*-Dihydroxylierung von **80** und anschließender Schützung erhaltene Verbindung **86** (Kap. I.1.4.) enthält noch eine *exo*-Methylengruppe. Diese kann in einer weiteren Umsetzung entweder durch Hydroborierung oder *cis*-Dihydroxylierung funktionalisiert werden. Die Hydroborierung sollte regioselektiv zu einer CH₂-OH-Gruppe führen, da hier eine *anti*-Markovnikov-Addition zu erwarten ist. Es ist jedoch davon auszugehen, daß keine große Selektivität zwischen Ober- und Unterseitenangriff erfolgt und somit zwei Diastereomere entstehen (Schema 56).

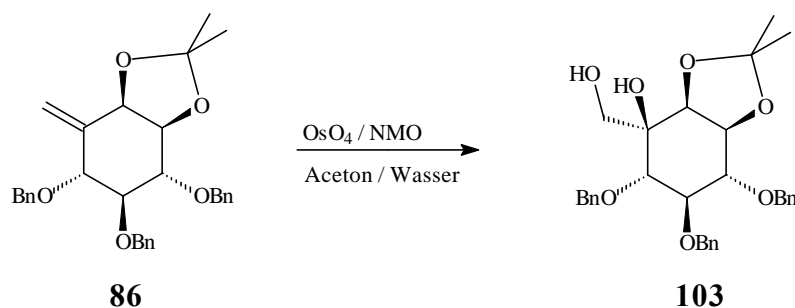


Schema 56: Erwartete Hydroborierung von **86**.

Überraschenderweise konnte die Hydroborierung am Molekül **86** nicht durchgeführt werden. Die in anderen Fällen erfolgreich verwendeten Bedingungen (vgl. Kap. I.1.5; II.1.4; II.1.10)

lieferten nur Zersetzungsprodukte, so daß mit Hilfe der Hydroborierung keine Funktionalisierung der *exo*-Methylengruppe erreicht werden konnte. Auch durch Variation der Reaktionsbedingungen konnten keine besseren Ergebnisse erzielt werden. Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da die vorhandenen Funktionalitäten die hier verwendeten Bedingungen tolerieren sollten und daher ein glatter Reaktionsverlauf erwartet wurde.

Die *cis*-Dihydroxylierung nach der bereits verwendeten Standardvorschrift⁸⁸ lieferte hingegen ein Hauptprodukt. Dabei handelt es sich um sterisch begünstigte Diastereomer (Schema 57). Die Stereochemie konnte mittels Raumkopplungen NMR-spektroskopisch belegt werden.



Schema 57: *Cis*-Dihydroxylierung von **86**.

Das andere denkbare Diastereomer konnte weder NMR-spektroskopisch noch mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Der Diastereomerenüberschuß dieser Reaktion liegt damit bei >95 %de. Offensichtlich ist der sterische Anspruch des Osmiumtetroxids so groß, daß der Angriff mit der beobachteten Selektivität, aufgrund von 1,3-diaxialen Wechselwirkungen mit den axialen Protonen, aus der pseudo-äquatorialen Position erfolgt (Abb. 19).

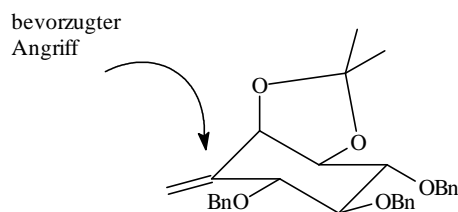


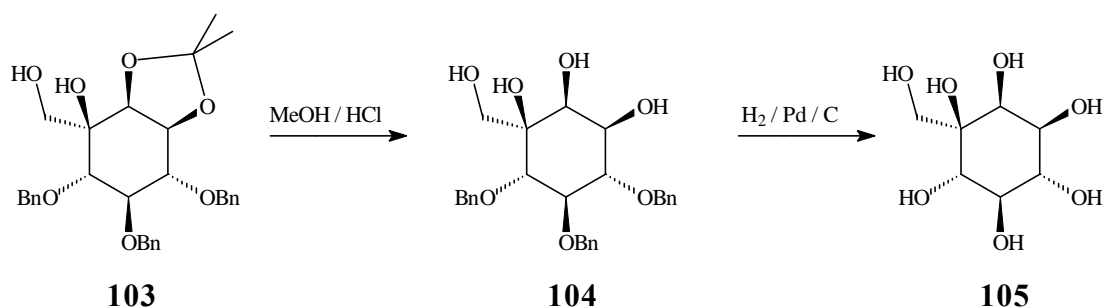
Abb. 19: Sterisch bevorzugte Angriffsrichtung an **86**.

Diese Beobachtung deckt sich mit Erkenntnissen von *Wolf*⁹⁹ aus dem hiesigen Arbeitskreis aus Versuchen zur *cis*-Dihydroxylierung der aus Menthon abgeleiteten *exo*-Methylen-

Verbindung. Auch hier wird nur ein Diastereomer gebildet, was auch auf den hohen sterischen Anspruch des verwendeten Kaliumpermangats zurückzuführen ist.

3.3 Freisetzung

Die Freisetzung des substituierten Inositols erfolgte im ersten Schritt über eine saure Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe durch Methanol / Chlorwasserstoff. Im zweiten Schritt erfolgte schließlich die Freisetzung durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen (Schema 58) und lieferte das 3-Hydroxymethyl-D-*myo*-inositol (**105**).



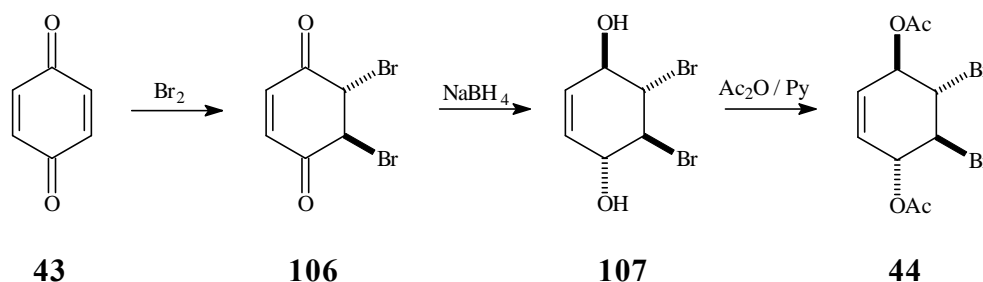
Schema 58: Freisetzung des substituierten Inositols **105**.

II Synthese verzweigter und unverzweigter Cyclitole über *de-novo*-Synthesen

1. Synthesen über C_2 -symmetrische Konduritol-Zwischenstufen

1.1 Synthese der Vorstufen

Ausgehend von *p*-Benzochinon gelangt man nach einem von *Altenbach*^{27,36} entwickelten Verfahren in zwei Stufen zum Dibromdiol **106**. Dieses Verfahren konnte im Labormaßstab in Zusammenarbeit mit *Plettenburg* verbessert werden und kann jetzt in größeren Mengen und mit kürzeren Reaktionszeiten durchgeführt werden (Schema 59).



Schema 59: Synthese des Diacetats **44** nach *Altenbach*.

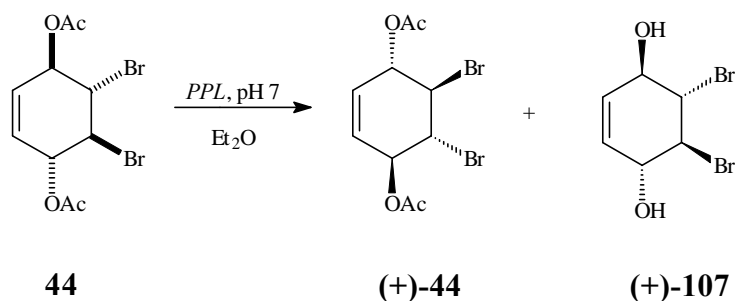
Im ersten Schritt erfolgt die Bromierung von *p*-Benzochinon (**43**) mit einem Äquivalent Brom in guten Ausbeuten. Eine Bromierung der zweiten Doppelbindung findet nicht statt. Die anschließende Reduktion der beiden Carbonylfunktionen mit Natriumborhydrid liefert bei tiefen Temperaturen hauptsächlich das thermodynamisch günstigste *all-trans*-Produkt **107** (ca. 80 %), jedoch auch andere denkbare Diastereomere¹⁰⁰ und Phenole. Durch Umkristallisation aus Toluol können die aromatischen Nebenprodukte entfernt werden. Die unerwünschten Diastereomere werden durch Umkristallisation des acetylierten Diols **44** aus Ethanol, das durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin erhalten wird, entfernt.

Für die weiteren Synthesen kann sowohl das Dibromdiol **107**, als auch das Diacetat **44** eingesetzt werden. Auf der Stufe des Diacetats kann eine Racematspaltung durchgeführt werden, durch die es möglich wird, die Synthesen enantiomerenreiner Verbindungen durchzuführen. Als Vorteil gegenüber chiral-pool-Synthesen wie der Ferrier-Route ist zu nennen, daß beide

Enantiomere gut zugänglich sind, wohingegen chiral-pool-Synthesen in der Regel nur ein Enantiomer zu akzeptablen Kosten liefern können.

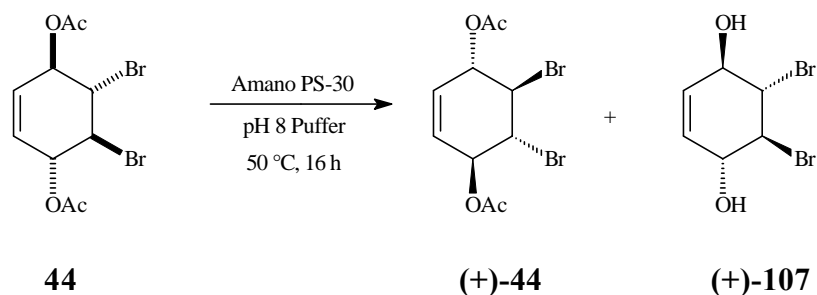
1.2 Racematspaltung

Das hier eingesetzte Verfahren zur Racematspaltung geht auf Arbeiten von *Klein*¹⁰¹ zurück und bedient sich der enzymatischen Verseifung des Diacetats **44** mit *Pig Pancreas Lipase* (PPL). Es werden beide Acetyl-Gruppen des einen Enantiomers verseift, das andere Enantiomer wird nicht angegriffen (Schema 60). Im Gegensatz zu anderen enzymatischen Racematspaltungen wirken sich zu lange Reaktionszeiten nicht negativ auf die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse aus. Die beiden Enantiomere werden nach Umkristallisation immer mit jeweils >99 % ee erhalten. Aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit in unpolaren organischen Lösungsmitteln können diese auch leicht voneinander getrennt werden. Es werden jeweils ca. 40 % Ausbeute erzielt. Die Reaktion wird in einem pH-7-Phosphat-Puffer unter Zusatz von Diethylether bei Raumtemperatur durchgeführt.



Schema 60: Racematspaltung von **44**.

Eine andere enzymatische Racematspaltung am Diacetat **44** wurde von *Johnson*¹⁰² vorgestellt. Als Enzym wird hierbei *Pseudomonas cepacia Lipase* (käuflich als Amano PS-30) verwendet (Schema 61). Die Reaktion verläuft bei 50 °C über 16 Stunden und liefert das Acetat **(+)-44** in 26proz. Ausbeute und 98 % ee sowie das Diol **(+)-107** in 47proz. Ausbeute und 90 % ee.

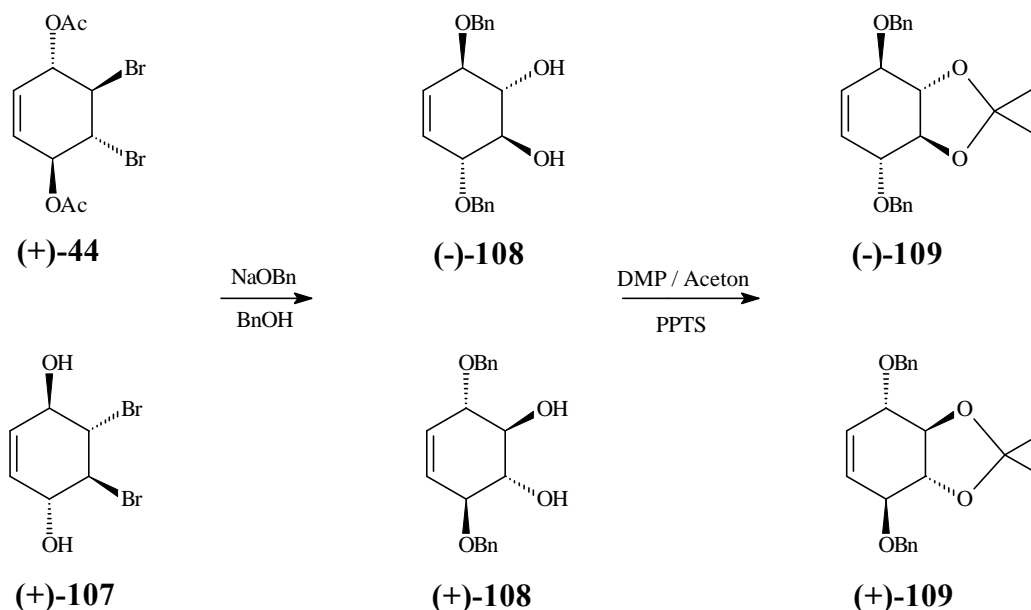


Schema 61: Racematspaltung von **44** nach *Johnson*.

Die im Verhältnis zur Racematspaltung mit PPL verhältnismäßig schlechten Ergebnisse zeigen, daß die von *Klein* entwickelte und im hiesigen Arbeitskreis eingesetzte Methode für die präparative Nutzung sehr gut geeignet ist und somit die Möglichkeit bietet, über die beschriebene *de-novo*-Synthese effektiv enantiomerenreine Verbindungen bereitzustellen.

1.3 Synthese des geschützten Konduritols **109**

Die Synthese des Konduritols **109** wurde in einem einstufigen Verfahren aus dem Diol **107** oder dem Diacetat **4** auf Grundlage der Arbeiten von *Klein*¹⁰¹ durchgeführt. Das Diol **107** wird dabei direkt mit Natriumbenzylat in Benzylalkohol umgesetzt. Es erfolgt zuerst eine Deprotonierung des Diols, gefolgt von einer intramolekularen nukleophilen Substitution des β -ständigen Bromids. Das intermediär entstandene Allylepoxyd wird aus stereoelektronischen Gründen in Allylposition durch Benzylalkohol geöffnet. Ist diese Reaktion zweimal erfolgt, erhält man das gewünschte Konduritoll **108** (Schema 62) in 44 proz. Ausbeute. Als theoretische Zwischenstufe ergibt sich *anti*-Benzoldioxid, das jedoch nicht notwendigerweise gebildet werden muß, da der Mechanismus auch stufenweise verlaufen kann. Die Umsetzung kann alternativ auch mit dem Diacetat **44** durchgeführt werden, wobei hierbei im ersten Schritt die Acetate durch Benzylalkoholat umgeestert werden. Für die Bildung des Konduritoll-B-Derivats **108** ist die all-trans Konfiguration der Edukte **44** bzw. **107** Voraussetzung.



Schema 62: Darstellung der beiden Enantiomere des Konduritols **109**.

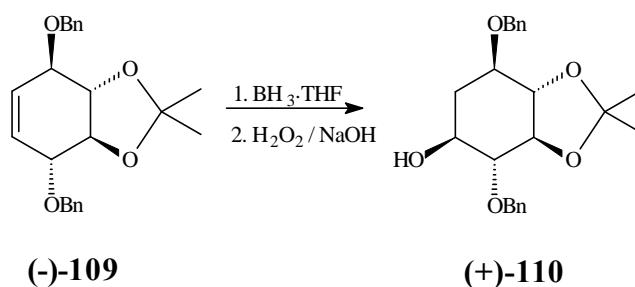
Für die Schützung der beiden freien OH-Gruppen soll eine zu den Benzylgruppen orthogonale Schutzgruppe verwendet werden. Diese darf in Hinblick auf die weiteren Umsetzungen nicht basenlabil sein. Es bietet sich daher an, eine Acetonidschutzgruppe zu verwenden. Diese wird durch Umacetalisierung des Konduritols **108** mit 2,2-Dimethoxypropan in Aceton unter Katalyse von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat nach einer Vorschrift von *Bien*⁸⁹ durchgeführt und liefert quantitativ das gewünschte Konduritol **109**.

1.4 Funktionalisierung der Konduritol-Doppel-Bindung

Um einen C₁-Baustein in das Molekül einzuführen, bieten sich die in Kap. I.1.4. vorgestellten Möglichkeiten zur Addition eines entsprechenden C₁-Körpers an eine Carbonylfunktion an. Um die Doppelbindung in eine CH₂-C(O)-Einheit zu überführen, soll eine Hydroborierung mit oxidativer Aufarbeitung gefolgt von einer Oxidation der freien OH-Gruppe genutzt werden.

Die Hydroborierung wird mit käuflicher 1M Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung nach einer modifizierten Vorschrift auf Basis von Arbeiten von *Bien* durchgeführt. Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran mit 1,25 Äquivalenten Boran-Lösung. Nach oxidativer Aufarbeitung mit 2M Natronlauge / 30proz. Wasserstoffperoxid erhält man ohne

weitere Aufreinigung die Verbindung **110**. Zu beachten ist, daß unter diesen Bedingungen ausschließlich das Diastereomer mit der äquatorialen OH-Gruppe in 95proz. Ausbeute isoliert wird.



Schema 63: Hydroborierung des Konduritols **109**.

In den Arbeiten von *Bien* wird diese Umsetzung unter Rückfluß-Bedingungen und die oxidative Aufarbeitung bei 40 °C durchgeführt. Diese Bedingungen führen zu schlechteren Ausbeuten von nur 80 %. *Bien* gibt an, daß beide denkbaren Diastereomere im Verhältnis äquatorial / axial 95 : 5 (90 % de) gebildet werden und nach Umkristallisation das diastereomerenreine Produkt erhalten wird. Er begründet die beobachtete Selektivität mit der Bildung des thermodynamisch stabileren Produkts.

Für die nachfolgenden Schritte ist es nicht von Bedeutung, ob die eingeführte OH-Gruppe axial oder äquatorial steht, da sie ohnehin zum Keton aufoxidiert werden soll. Im Rahmen von Inositolphosphat-Synthesen wurde jedoch von *Plettenburg* beabsichtigt, das Diastereomer mit der axialen OH-Gruppe einzusetzen. Daher wurde in Zusammenarbeit mit *Plettenburg* versucht, dieses Diastereomer nach der Vorschrift von *Bien* zu isolieren. Die Reaktion wurde entsprechend der Arbeiten *Biens* durchgeführt und liefert zwei Produkte im Verhältnis 3 : 1. Nach chromatographischer Trennung konnte das mit größeren Ausbeuten gebildete Produkte als das Cyclitol **110**, das unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen isoliert wird, identifiziert werden. Das andere Produkt zeigt im ^{13}C -NMR-Spektrum die für das andere Diastereomer zu erwartenden Signale. Es handelt sich jedoch nicht um ein Cyclitol mit einer freien OH-Gruppe, da eine Oxidation zum Keton nicht durchgeführt werden konnte

Die Argumentation *Biens*, bei 80 °C werde das thermodynamisch stabilere Produkt gebildet, impliziert, das Diastereomer mit der axialen OH-Gruppe sei das kinetisch stabilere Produkt. Das ist allerdings unzutreffend, da sowohl das thermodynamisch stabilere als auch das kinetisch bevorzugte Produkt das mit der äquatorialen OH-Gruppe ist. Durch die Isopropyliden-Schutzgruppe auf den trans-ständigen OH-Gruppen von **109** wird die Konformation des Rings

fixiert, was anhand der Röntgenstrukturanalyse klar zu erkennen ist. Ein Angriff an die Doppelbindung trans zur α -ständigen O-Benzylgruppe ist somit aus sterischen Gründen der kinetisch begünstigte ist. Dieser Angriff führt zu dem isolierten Produkt **110** mit allen Substituenten in äquatorialer Position. Aus energetischen Gründen ist das die günstigste Anordnung. Somit ist **110** auch das thermodynamisch stabilere Produkt.

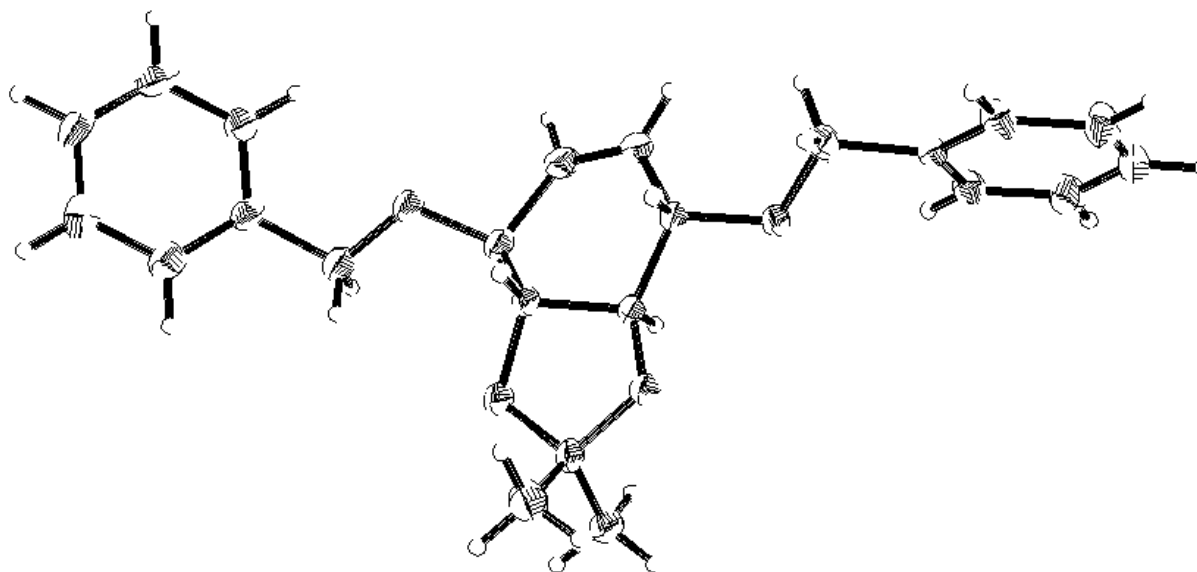
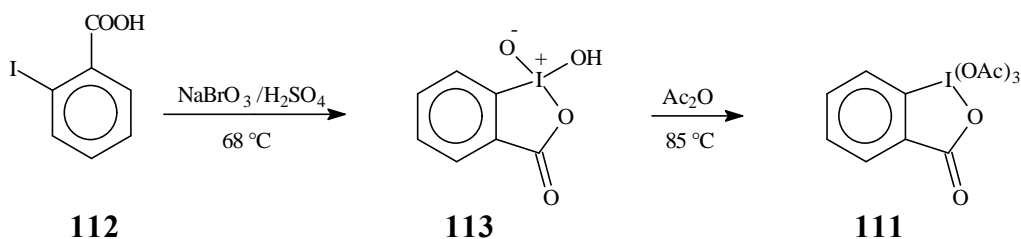


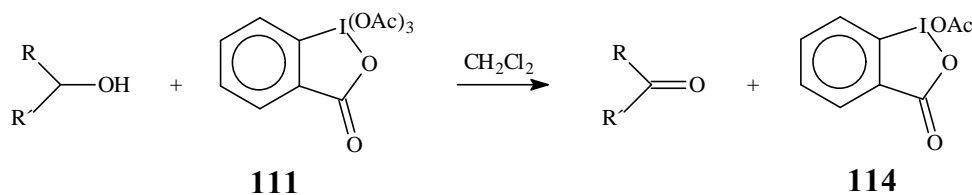
Abb. 20: Röntgenstrukturanalyse des Konduritols **109**.

Die Oxidation der freien OH-Gruppe erwies sich als überaus schwierig. Die ersten Versuche wurden mit dem Dess-Martin-Reagenz (DMR) **111** nach Vorschriften aus der Originalliteratur durchgeführt⁹¹. Die Verwendung dieses Reagenzes ist im Vergleich zu anderen Oxidationsmethoden günstig, da keine giftigen Komponenten, wie Chrom(VI)salze oder Oxalylchlorid (Swern-Oxidation) verwendet werden. Das Reagenz muß allerdings in einer zweistufigen Synthese selbst hergestellt werden: Im ersten Schritt wird das Periodan **113** durch Oxidation von *o*-Iodbenzoesäure (**112**) mit Natriumbromat in verdünnter Schwefelsäure dargestellt.^{91a} Anschließend erfolgt eine Acylierung zum Dess-Martin-Reagenz **111** nach verbesserten Vorschriften von Ireland^{91c} (Schema 64).



Schema 64: Darstellung des Dess-Martin-Reagenzes.

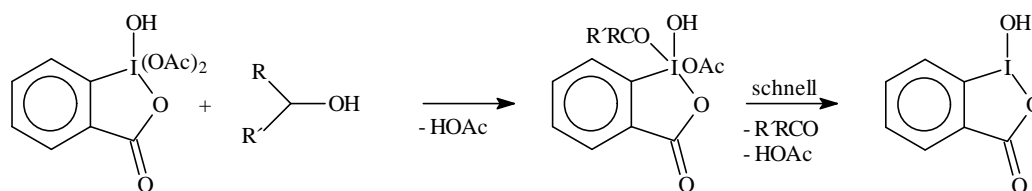
Die Oxidation nach den Originalvorschriften liefert in Abhängigkeit von der Reagenz-Charge sehr gute bis sehr schlechte Ergebnisse. Zu beobachten ist, daß alte Reagenz-Chargen die besseren Ergebnisse liefern. Diese Befunde können aus dem Reaktionsmechanismus erklärt werden. Die Reaktion verläuft stufenweise: Zuerst wird der zu oxidierende Alkohol unter Abspaltung von Essigsäure an das Reagenz **111** angelagert. Im zweiten Schritt erfolgt die Abspaltung der Carbonylverbindung und einem weiteren Äquivalent Essigsäure (Schema 65).



Schema 65: Oxidation eines Alkohols mit dem Dess-Martin-Reagenz.

Das verbleibende Acetoxiodan **114** wird bei der Aufarbeitung zur *o*-Iod-benzoesäure hydrolysiert. Ein Überoxidation von primären Alkoholen zur Carbonsäure findet nicht statt.

Aus diesem Mechanismus ergibt sich, daß zuerst die Anlagerung des Alkohols an das Reagenz erfolgen muß, um anschließend als Keton oder Aldehyd wieder abgespalten zu werden. Das scheint das Hauptproblem bei dieser Reaktion zu sein. So konnten *Meyer* und *Schreiber*^{91d} in ihren Arbeiten beobachten, daß der Umsatz von zwei Äquivalenten Ethanol mit einem Äquivalent Reagenz in sehr kurzen Reaktionszeiten genau ein Äquivalent Ethanal liefert. Die Autoren postulieren, daß zwei Acetatgruppen durch Ethanolgruppen ersetzt werden und so eine schnellere Abspaltung des Ethanals erfolgt. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, daß die Hydrolyse einer Acetatgruppe ähnlich gute Auswirkungen auf den Reaktionsverlauf hat und darüber hinaus bei allen Oxidationen eingesetzt werden kann (Schema 66).



Schema 66: Beschleunigung der Oxidation durch Wasser.

NMR-spektroskopische Untersuchungen der im hiesigen Arbeitskreis vorhandenen alten Chargen zeigten, daß es sich nicht um das eigentliche Dess-Martin-Reagenz handelt, sondern ein Gemisch, bei dem zum Teil Acetatgruppen hydrolysiert sind. Diese Hydrolyse ist auf Luftfeuchtigkeit zurückzuführen, die durch wiederholtes Öffnen und Lagerung im Tiefkühlschrank eingedrungen sein kann.

Daher wurde versucht, mit frisch hergestelltem Reagenz und dem Zusatz von einem Äquivalent Wasser vergleichbar gute Ergebnisse zu erzielen. Doch sowohl Zutropfen von Wasser als auch Vorlegen in Dichlormethan und anschließende Zugabe der Reaktionskomponenten führte nicht zum Erfolg. Isoliert werden konnte beim Umsatz mit einem Äquivalent im wesentlichen jeweils nur das Edukt, mit 2,5 Äquivalenten konnten nur ca. 50 % Umsatz erzielt werden. Das ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß keine partielle Hydrolyse eintritt, sondern ein Teil des Reagenzes vollständig hydrolysiert wird. Darauf deutet auch der entstandene gelbliche Niederschlag hin, der wahrscheinlich aus unlöslichem, hydrolysierten Reagenz stammt.

Somit konnten mit dem Dess-Martin-Reagenz zunächst keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden. Daher wurde nach anderen Oxidationsmethoden gesucht.

Eine weitere gängige Möglichkeit zur Oxidation stellt die Umsetzung mit Chrom(VI)salzen, wie Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder Pyridiniumdichromat (PDC) dar¹⁰³. Mit diesen Reagenzien konnten jedoch kein Umsätze erzielt werden.

Als weiteres Verfahren wurde Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel in verschiedenen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, *tert.*Butanol / 1M Natronlauge getestet. Diese Bedingungen führten jedoch zur Zersetzung des Eduktes.

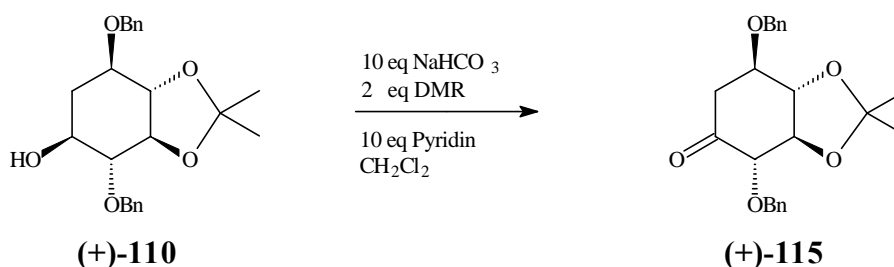
Eine alternative Oxidationsmöglichkeit besteht in der Umsetzung des zu oxidierenden Alkohols mit Nitrosylradikalen unter Säurekatalyse¹⁰⁴. In der Literatur gibt es zahlreiche Beispiele

für diese Art der Oxidation an einfachen Systemen. Die nach den bekannten Standardvorschriften durchgeführten Versuche führten an der Verbindung jedoch nicht zur Oxidation.

Recht gute Ergebnisse wurden schließlich mit einer Swern-Oxidation erzielt. Diese wurde nach Standardbedingungen von Swern¹⁰⁵ mit Dimethylsulfoxid und Oxalylchlorid durchgeführt.

Das gewünschte Keton **115** konnte in 90proz. Ausbeute erhalten werden, war aber nicht aufzureinigen. Besonders Reste von Dimethylsulfoxid und dem sehr geruchsintensiven Dimethylsulfid konnten auch durch chromatographische Verfahren nicht entfernt werden.

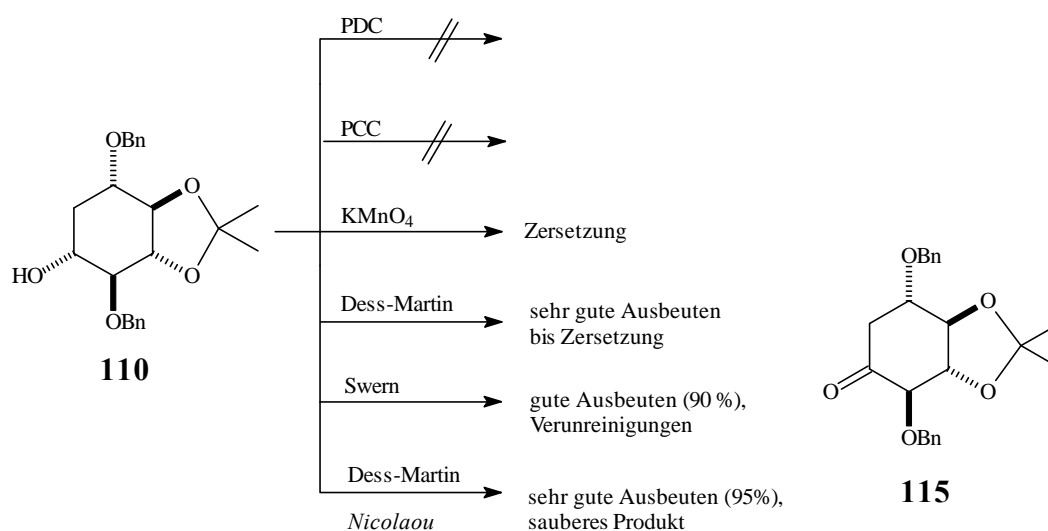
Die schließlich besten Ergebnisse wurden dann doch mit dem Dess-Martin Reagenz nach einer modifizierten Vorschrift von Nicolaou⁹² erzielt (Schema 67). Bei dieser Modifikation wird das Edukt mit 10 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in Dichlormethan vorgelegt und mit 2 Äquivalenten Dess-Martin-Reagenz versetzt. Das Hydrogencarbonat bewirkt, daß die durch Anlagerung des Alkohols an das Reagenz entstandene Essigsäure abgefangen wird. Nach kurzer Zeit wird dann Pyridin zugegeben. Dadurch wird die Abspaltung des Ketons erleichtert und beschleunigt. Die partielle Hydrolyse des Reagenzes ist somit nicht erforderlich.



Schema 67: Oxidation von **110** zu **115** mit DMR nach Nicolaou.

Die Darstellung der enantiomeren Verbindung **(-)-115** konnte analog durchgeführt werden.

Oxidationen nach dieser Methode konnten auch an anderen Cyclitolen (vgl. Kap. I.1.6.) immer mit Ausbeuten von mindestens 90 % durchgeführt werden. Die Zusammensetzung der verwendeten Chargen Dess-Martin-Reagenz ist nach dieser Methode ohne Bedeutung.



Schema 68: Versuche zur Oxidation von **115**.

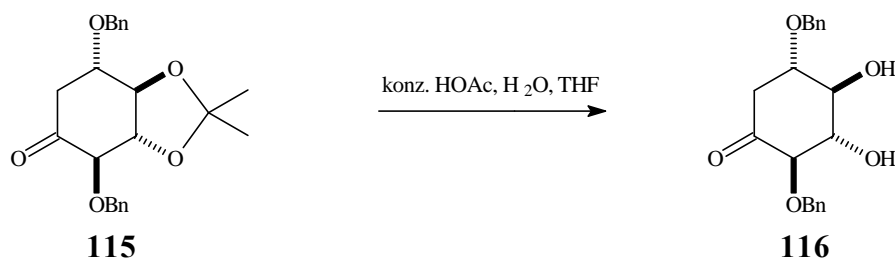
1.5 Darstellung einer *desoxy*-Inosose

Die Entschützung des Ketons **115**, das als geschützte *desoxy*-Inosose bezeichnet werden kann, erwies sich als schwierig. Wie bereits bei der Entschützung von Valiolon (Kap. I.1.7.) beobachtet, kommt es bei Versuchen zur Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe zu Isomerisierungen am Kohlenstoff α -ständig zur Carbonylgruppe. Verschiedene literaturbekannt Bedingungen zur Entschützung führten nicht zum Erfolg (Tab. 1)

Reagenz	Ergebnis
THF / PTS; 15 h	Isomerengemisch
THF / 1M HCl; 15 h	Isomerengemisch
THF / MeOH / HCl; 5 h	Isomerengemisch
MeOH / AcCl; 15 min	Isomerengemisch
DOWEX 50; 15 h	keine Reaktion
konz. HOAc / Wasser / THF; 15 min	Entschützung

Tab. 1: Versuche zur Entschützung von **115**.

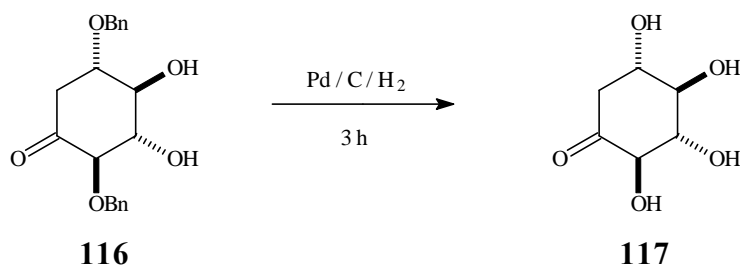
Die Abspaltung der Isopropylidengruppe konnte schließlich mit einem 1 : 1 : 1 Gemisch aus konz. Essigsäure, Wasser, Tetrahydrofuran mit einer Reaktionszeit von 15 Minuten erreicht werden (Schema 69).



Schema 69: Abspaltung der Isopropylidengruppe.

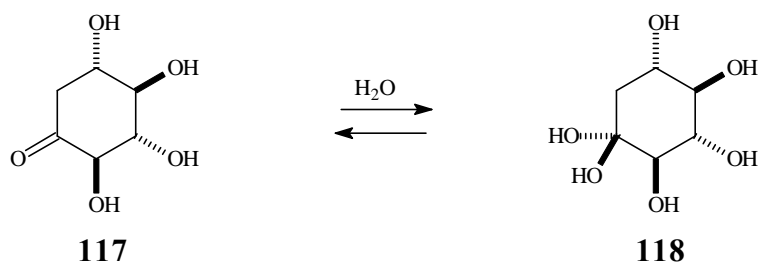
Diese Verbindung ist überraschenderweise weder in Chloroform noch in Methanol löslich.

Bei der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzylgruppen tritt ebenfalls das Problem der möglichen Isomerisierung sowie der Wanderung der Carbonylgruppe auf. Mit kurzen Reaktionszeiten und dem Einsatz von 1,5 Masseäquivalenten „Hydrierkatalysator“ Palladium auf Kohle konnte schließlich eine isomerisierungsfreie Entschützung durchgeführt werden (Schema 70).



Schema 70: Freisetzung der Inosose **117**.

Ein von der freien Inosose **117** in D₂O aufgenommenes NMR-Spektrum deutet allerdings auf die Anwesenheit zweier Verbindungen hin. So sind im ¹³C-NMR-Spektrum zum einen die erwarteten Signale zu sehen, insbesondere das der Carbonylgruppe bei 209,2 ppm. Es ist jedoch ein weiterer Satz von Signalen, etwa im Verhältnis 2 : 3 zu sehen, bei dem kein Signal der Carbonylgruppe, jedoch ein quartärer Kohlenstoff bei 95,5 ppm auftritt. Diese Beobachtung ist mit der Bildung des Hydrats **118** durch Anlagerung von Wasser an die Carbonylfunktion zu erklären (Schema 71), die schon an vergleichbaren 5-Ringsystemen von *a-ger*¹⁰⁶ aus dem hiesigen Arbeitskreis beobachtet werden konnte.



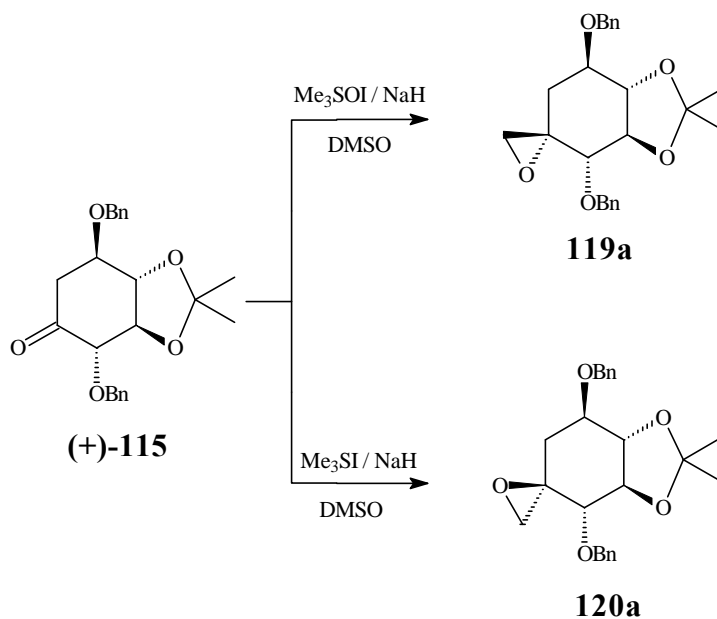
Schema 71: Addition von Wasser an die Carbonylfunktion von **118**.

Lyophilisiert man diese Probe wieder und vermisst diese erneut in deuteriertem Dimethylsulfoxid, so zeigt das Spektrum nur die Signale der Inosose **117**, sowie einen großen Wasserpeak. Das Wasser scheint trotz mehrtägigen Trocknens nicht zu entfernen zu sein. In Dimethylsulfoxid wird das Gleichgewicht zwischen **117** und **118** offenbar ganz auf die Seite der Inosose **117** verschoben.

1.6 Einführung eines C₁-Bausteins

Die bereits in Kapitel I.1.4. beschriebenen Möglichkeiten zur Überführung einer Carbonylfunktion in ein Epoxid wurden am Keton **115** bereits von *Bien* bearbeitet. Seine Ergebnisse sind jedoch zweifelhaft.

Die von *Corey*⁶⁹ beschriebene Selektivität beim Einsatz von Schwefel-Yliden sollte auch an diesem Keton erzielbar sein, da auch hier keine axialen, α -ständigen Alkoxy substituenten für eine Komplexierung mit den Schwefel-Yliden sorgen können (vgl. Kap I.1.4.). Demnach sollten sich die beiden diastereomeren Epoxide darstellen lassen (Schema 72).



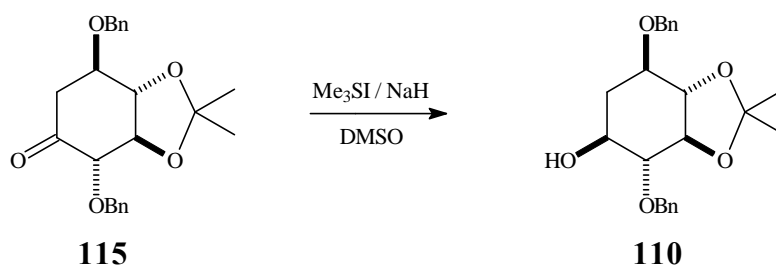
Schema 72: Erwartete Ergebnisse bei der Umsetzung von **115** nach Corey.

Die Überlegungen von *Bien*,⁸⁹ basierend auf Arbeiten von *Marshner*,⁷⁰ besagen, daß sich bei Umsetzung des Ketons **115** mit dem Sulfoxoniumylid aus mechanistischen Gründen das Epoxid **120** bilden sollte und nicht das anhand von Arbeiten *Coreys* zu erwartende Epoxid **119**. Sie berücksichtigen allerdings nicht, daß eine Komplexierung des Ylids mit α -ständigen Alkoxysubstituenten nur erfolgen kann, wenn diese axial stehen. Somit schließt *Bien* auf die falsche Stereochemie für das von ihm erhaltene Produkt. Dies wird an anderer Stelle noch zweifelsfrei durch NOE-NMR-Spektren der Öffnungsprodukte gezeigt werden können (Kap. II.1.7).

Die in dieser Arbeit gemachten Umsetzungen des Ketons (+)-**115** mit Trimethylsulfoxoniumiodid liefern in guten Ausbeuten das Epoxid **119a**, das Keton (-)-**115** liefert das Epoxid **119b**. Die Produkte konnten allerdings nicht aufgereinigt werden, da sie sich bei säulenchromatographischer Reinigung zersetzten. Auch mittels HPLC konnte keine Reinigung erzielt werden. Weitere Umsetzungen erfolgten daher mit den Rohprodukten.

Die Bildung des Epoxids kann im ^{13}C -NMR-Spektrum am Verschwinden des Signals der Carbonylgruppe bei 204,3 ppm und an der zusätzlichen $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe des Epoxidrings bei 47,6 ppm erkannt werden. Die eindeutige Bestimmung der Stereochemie des quartären Kohlenstoffs kann an dieser Stelle nicht erfolgen, da durch Signalüberlagerungen NOE-Spektren keine eindeutige Aussage liefern.

Die Reaktion mit dem Ylid aus Trimethylsulfoniumiodid hingegen lieferte nicht das gewünschte Epoxid **120**. In den meisten Versuchen war die Eliminierung von mindestens einer Benzyloxygruppe zu beobachten, was darauf schließen läßt, daß dieses Ylid deutlich basischer ist als das des Trimethylsulfoxoniumiodids. In zwei Versuchen bei denen das *in situ* gebildete Ylid längere Zeit gerührt wurde, bevor das Keton zugegeben wurde, konnte ein interessantes, aber schwer erklärliches Ergebnis erzielt werden: Es kam nicht zur Addition an die Carbonylfunktion, auch nicht zur Eliminierung, sondern zu einer diastereoselektiven Reduktion der Carbonylfunktion (Schema 73). Nach Aufarbeitung wurde der Alkohol **110**, aus dem das Keton **115** ursprünglich dargestellt worden war, isoliert.

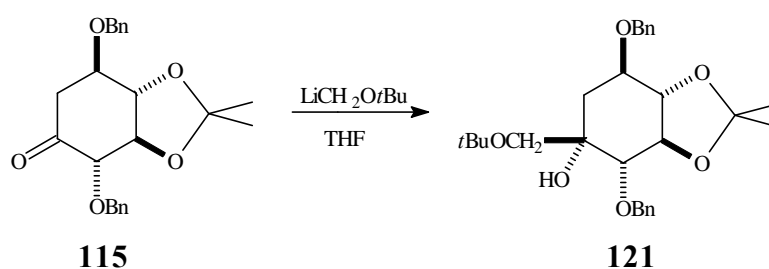


Schema 73: Unerwartetes Ergebnis der Corey-Methode.

Mechanistisch muß die Reduktion über eine Hydridaddition an die Carbonylfunktion verlaufen sein. Durch die wäßrige Aufarbeitung wird das Alkoholat gequench und man erhält den Alkohol. Für diese unerwünschte Reaktion gibt es in der Literatur bislang jedoch keine Beispiele. Besonders bemerkenswert ist die hohe Selektivität, da nur eines der beiden denkbaren Diastereomere isoliert wird.

Die nach *Matteson*⁷³ durchgeführte Reaktion (Kap. I.1.4.1) sollte das aus sterischen Gründen besser zu bildende Epoxid ergeben. Es sollte demnach mit dem nach *Corey* aus Trimethylsulfoxonium-iodid gebildeten Epoxid **119** identisch sein. Die Reaktion liefert ein Produktgemisch, das auch Epoxide enthalten könnte. Durch Vergleich von NMR-Spektren läßt sich jedoch sagen, daß nicht das erwartete Epoxid **119** gebildet wurde. Da auch in diesem Fall keine Aufreinigung bzw. Trennung der einzelnen Produkte erreicht werden konnte und Folgereaktionen ebenfalls nicht zu aussagekräftigen Ergebnissen in Form definierter Verbindungen führten, wurde diese Methode nicht weiter untersucht. Es läßt sich jedoch sagen, daß die Ergebnisse von *Bien* insoweit unzutreffend sind, als daß es sich bei dem von ihm isolierten Produkt nicht um das Epoxid **119** handelt.

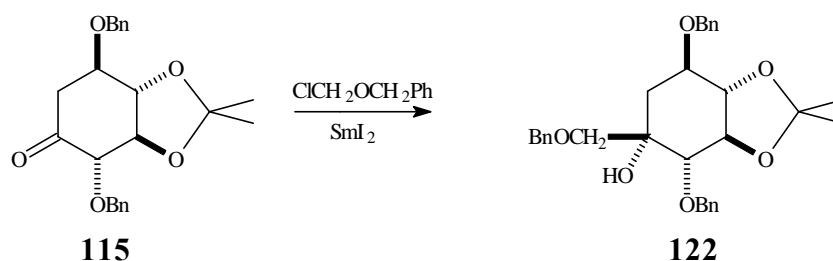
Als weitere Möglichkeit, zu einer Verzweigung zu gelangen, wurden zwei Verfahren zur direkten Einführung eines $\text{CH}_2\text{-OR}$ -Bausteins (vgl. Kap. I.1.4.) getestet. Als erstes wurde die von *Corey*⁷⁷ beschriebene Addition von LiCH_2OtBu an die Carbonylfunktion versucht (Schema 74). Das erwartete Produkt konnte jedoch, wie beim Keton **64**, nicht erhalten werden. Offenbar ist auch hier der sterische Anspruch zu groß.



Schema 74: Erwartete Umsetzung von **115** mit LiCH_2OtBu .

Da mit anderen Nukleophilen dieser Art ähnliche Ergebnisse zu erwarten waren, wurden die in Kapitel I.1.4. vorgestellten Methoden am Keton **115** nicht getestet.

Als zweite direkte Möglichkeit zur Einführung einer $\text{CH}_2\text{-OR}$ -Gruppe wurde das Verfahren von *Imamoto*⁸⁵ angewendet (vgl. Kap. I.1.4.). Diese durch Samariumiodid induzierte radikalische Addition von Chlormethyl-benzyl-ether sollte die Verbindung **122** liefern (Schema 75).

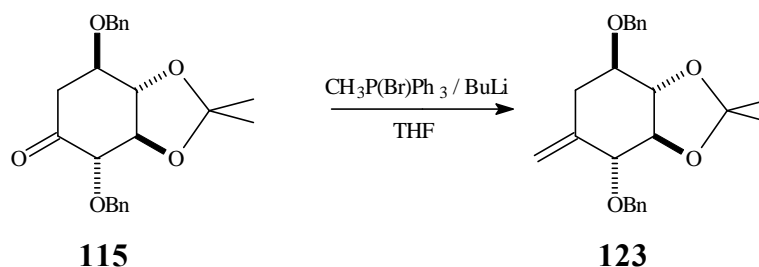


Schema 75: Geplante Umsetzung von **115** nach *Imamoto*.

Diese Umsetzung führte, wahrscheinlich wie beim Keton **64** aus sterischen Gründen, ebenfalls nicht zum Erfolg.

Somit wurden die Versuche zur direkten Einführung einer $\text{CH}_2\text{-OR}$ -Gruppe aufgegeben.

Als weitere Möglichkeit wurde eine Wittig-Reaktion durchgeführt. Die nach einer Vorschrift von *Uzan*⁸⁷ durchgeführte Reaktion liefert in sehr guten Ausbeuten (90 %) das gewünschte Methylen-cyclohexan Derivat **123** (Schema 76).



Schema 76: Wittig-Reaktion am Keton **115**.

Fazit:

Die Addition eines C_1 -Bausteins an das Keton **115** konnte zum einen durch Überführung der Carbonylfunktion in ein Epoxid und zum anderen durch Methylenierung der Carbonylfunktion zu einer *exo*-Methylengruppe erfolgreich durchgeführt werden. Die dadurch vorhandenen Bausteine sollen weiter zu interessanten verzweigten Cyclitolen umgesetzt werden.

1.7 Darstellung von 7-Amino-valiol

An der Darstellung von Cyclitolen mit Amino-Substituenten besteht seit Entdeckung der Inhibitoreigenschaften von Valienamin ein starkes Interesse. Besonders deutlich wird dies an der Vielzahl von Valienamin Synthesen, die in den letzten 20 Jahren veröffentlicht wurden¹² (vgl. Einleitung). Inhibitorische Eigenschaften sind jedoch auch von anderen Cyclitolen mit Amino-substituenten, wie z.B. 1-Desoxy-1-aminoscyllitol (**124**) oder Konduramin F (**125**) bekannt.²⁷

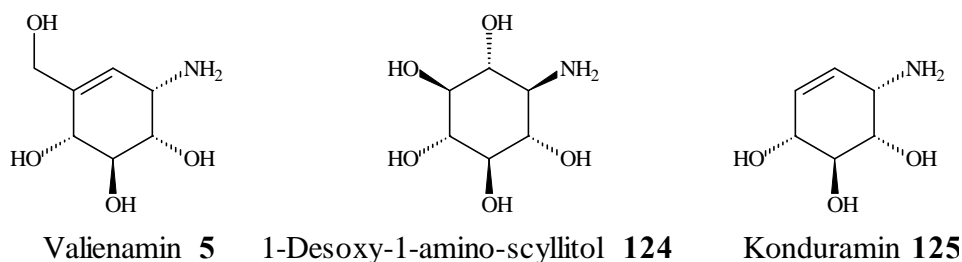
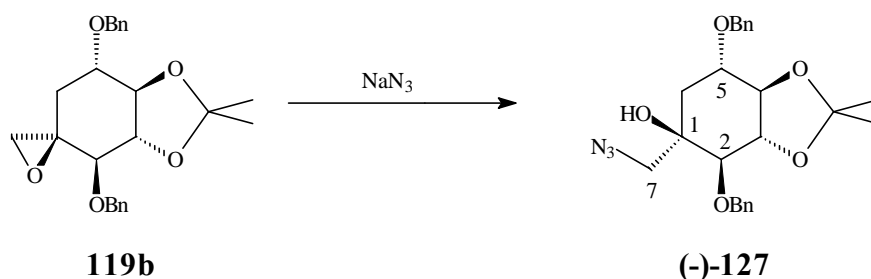


Abb. 21: Amino-Cyclitole mit inhibitorischen Eigenschaften.

Aus diesem Grund ist die Synthese von ähnlichen Verbindungen von Interesse, da sich gezeigt hat, daß eine Vielzahl von strukturell zum Teil deutlich unterschiedlichen Cyclitolen inhibitorische und antibakterielle Eigenschaften besitzt (vgl. Einleitung).

Um 7-Amino-valiol (**126**) zu synthetisieren, sollte das Epoxid **119b** mit Azid geöffnet, das Azid zum Amin reduziert und schließlich entschützt werden.

Die Öffnung des Epoxids mit Natriumazid wurde nach einem Standardverfahren¹⁰⁰ aus dem hiesigen Arbeitskreis in 2,2-Dimethoxyethan/Ethanol/Wasser und Ammoniumchlorid als Puffer durchgeführt und liefert in 90proz. Ausbeute das erwartete Produkt (-)-**127** als einzige NMR-spektroskopisch nachweisbare Verbindung (Schema 77).



Schema 77: Öffnung von **119b** mit Azid.

Die Öffnung mit einem guten Nukleophil wie Azid ohne den Zusatz einer Säure erfolgt stark bevorzugt an der primären Position. Somit erhält man eine CH₂N₃-Gruppe und einen tertiären Alkohol.

Die Charakterisierung des Produktes anhand von NMR-Spektren zeigt im ¹³C-NMR-Spektrum das Signal der CH₂-N₃-Gruppe (C-7) bei 57,2 ppm gegenüber 47,6 ppm der Epoxid-CH₂-Gruppe des Eduktes. Hätte die Öffnung am quartären Kohlenstoff stattgefunden, so wäre ₂-OH-Gruppe eine Verschiebung von etwa 65 ppm zu erwarten gewesen. Die Annahme, daß die Öffnung nahezu ausschließlich am primären Kohlenstoff erfolgt, wurde somit

bestätigt. Die Kohlenstoff- und Protonen-Signale der ^{13}C -NMR- und ^1H -NMR-Spektren konnten mit Hilfe von $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY- und $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -COSY-NMR-Spektren zugeordnet werden. Die Bestimmung der Konfiguration am quartären Zentrum (C-1) gelang mittels NOE-Spektren (vgl. Kap. I.1.5.). So konnte ein Raumkopplung der Protonen der $\text{CH}_2\text{-N}_3$ -Gruppe mit dem Proton H-2 beobachtet werden. Daraus folgt, daß die $\text{CH}_2\text{-N}_3$ -Gruppe auf der gleichen Seite stehen muß wie das Proton H-2, also auf der gegenüberliegenden Seite der O-Benzylgruppe an C-2. Eine Raumkopplung zu H-5 wird nicht beobachtet.

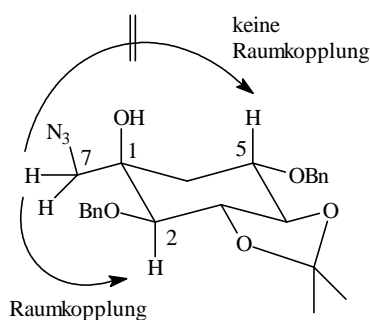


Abb. 22: Räumliche Darstellung von **127**.

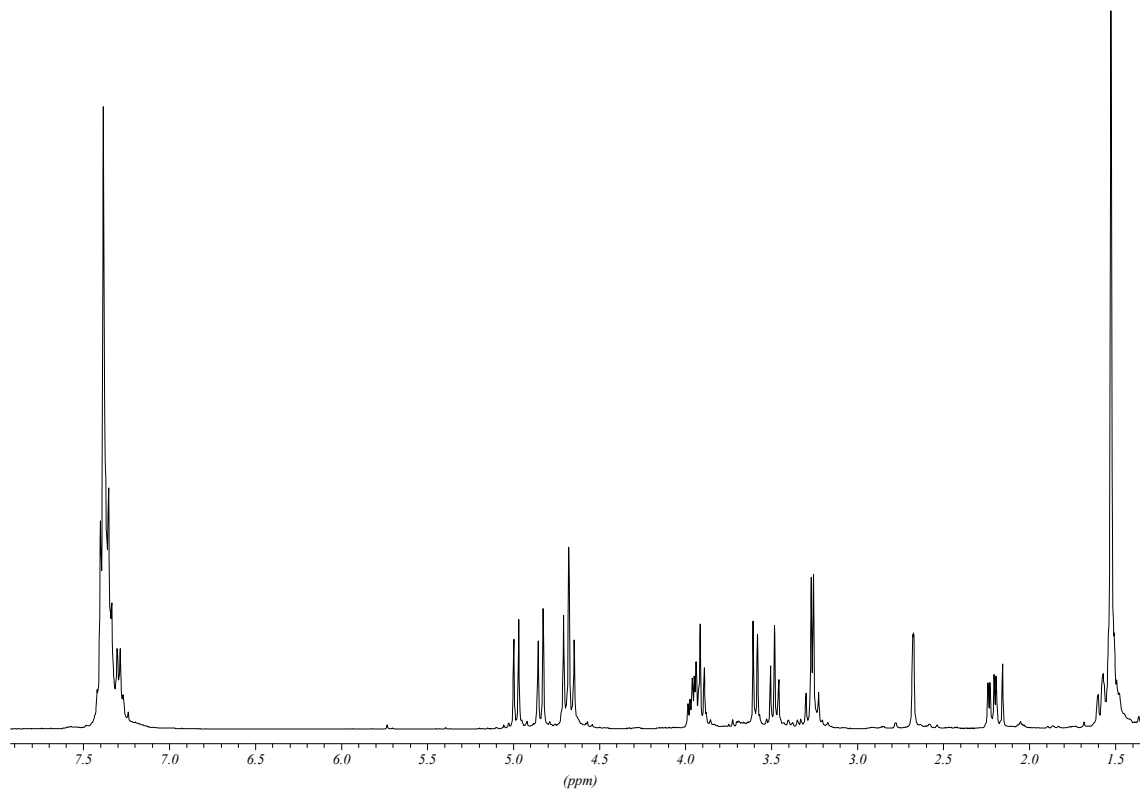
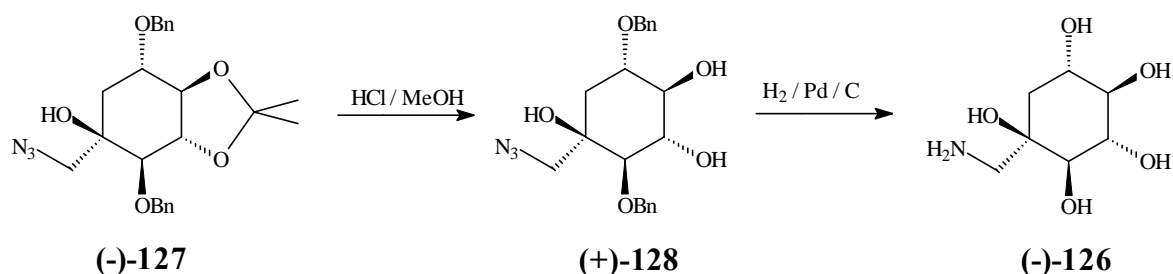


Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum von **127**.

Um das gewünschte 7-Amino-valiol (**126**) freizusetzen, wurde zunächst die Isopropyliden-schutzgruppe mit Chlorwasserstoff/Methanol abgespalten. In einer anschließenden Hydrierung sollten sowohl die Benzylschutzgruppen abgespalten, als auch das Azid zum freien Amin reduziert werden (Schema 78).



Schema 78: Freisetzung von (-)-7-Amino-valiol ((-)-**126**).

Die Freisetzung nach diesen Bedingungen verläuft problemlos und liefert das Zielmolekül in 75proz. Ausbeute.

Somit konnte 7-Amino-valiol erstmalig dargestellt werden und kann jetzt auf seine inhibitorischen Eigenschaften getestet werden.

1.8 Darstellung von Valiol

Durch Öffnung des Epoxides **119a** mit Wasser erhält man eine Verbindung mit einer OH-Gruppe und einer CH₂OH-Gruppe am vormaligen quartären Epoxid-Kohlenstoff, die als Valiol bezeichnet wird.

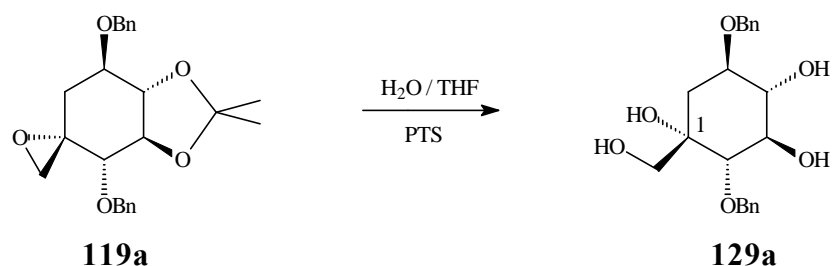
Auch die Darstellung derartig verzweigter Cyclitole ohne Aminfunktionalität ist in Hinblick auf neue Enzyminhibitoren von Interesse. Durch eine zusätzliche Hydroxyfunktion am Verzweigungskohlenstoff im Vergleich zu entsprechenden Carbazuckern könnte sich ein anderes interessantes Bindungsverhalten an Enzyme ergeben.

Darüber hinaus besteht aufgrund des möglichen Auftretens der Valiolen als Intermediate in der Acarbose-Biosynthese biochemisches Interesse an diesen Verbindungen.

Die Umsetzung wurde mit dem Epoxid **119a** in Tetrahydrofuran / Wasser (1 : 1) und katalytischen Mengen Toluolsulfonsäure durchgeführt und liefert ein Hauptprodukt. Da die Öffnung des Epoxids unter Säurekatalyse verläuft, kann diese sowohl an der primären Position, als

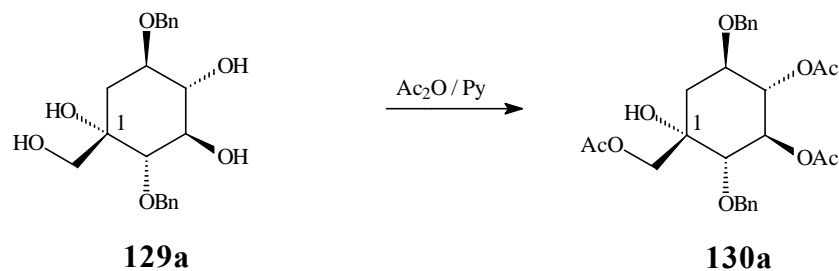
auch an der tertiären Position erfolgen. Es ist davon auszugehen, daß die Öffnung an der primären Position begünstigt ist, da für die andere Öffnung die Bildung des tertiären Carbeniums durch Protonierung und Öffnung des Epoxids nötig ist. Da die dazu benötigte Säure nur in katalytischen Mengen zugesetzt wird, sollte es sich um eine Nebenreaktion handeln.

Der bei der säulenchromatographischen Reinigung ermittelte R_f -Wert deutet auf eine stark polare Substanz hin. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann neben der Öffnung des Epoxids die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe beobachtet werden. Somit kann unter diesen Bedingungen sowohl die Öffnung des Epoxids, als auch eine Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe erreicht werden und man erhält die Verbindung **129a** (Schema 79).



Schema 79: Reaktion von **119a** mit Wasser unter Säurekatalyse.

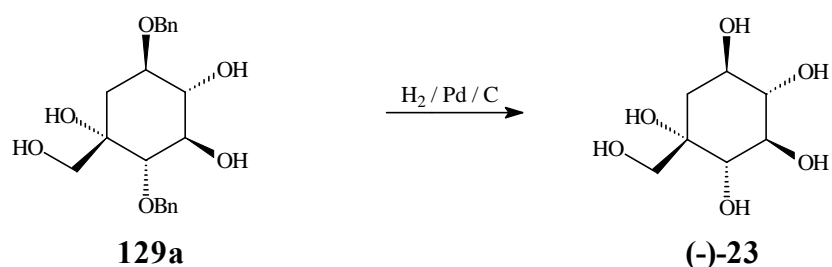
Die Bestimmung der Stereochemie an C-1 dieses Moleküls kann, im Gegensatz zum Aminovaliol (**126**) (vgl. vorheriges Kap.), nur über Raumkopplungen ermittelt werden. Anhand von ^1H , $^1\text{H-COSY}$ - und ^1H , $^{13}\text{C-COSY}$ -NMR-Spektren konnte keine eindeutige Zuordnung getroffen werden. Daher wurde die Verbindung **129a** zur Bestimmung der Konfiguration an C-1 acyliert. Die Umsetzung wurde mit Essigsäureanhydrid und Pyridin (1 : 1) durchgeführt und liefert nahezu quantitativ die dreifach acylierte Verbindung **130a** (Schema 80). Eine Acylierung des tertiären Alkohols erfolgt aus sterischen Gründen nicht.



Schema 80: Acylierung von **129a**.

An dieser Verbindung konnte nach der bereits beschriebenen Methodik die Stereochemie an C-1 bestimmt werden. Hieraus ergibt sich, daß auch unter Säurekatalyse die primäre Position des Epoxids, wie erwartet, bevorzugt angegriffen wird.

Die Freisetzung des Valiols (-)-**23** erfolgte wiederum durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppen der nicht acylierten Verbindung **129a** und liefert in 95proz. Ausbeute das gewünschte Produkt (Schema 81).



Schema 81: Freisetzung von Valiol (**23**).

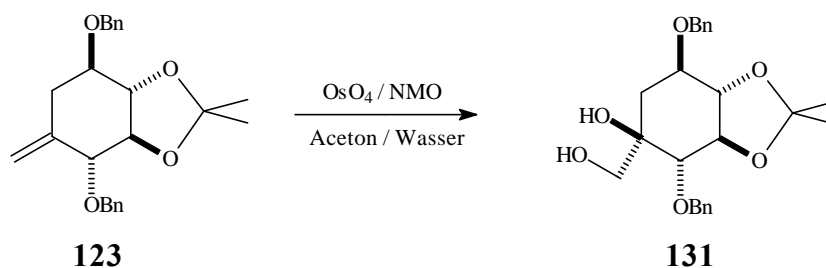
Für das freie (-)-Valiol ((-)-**23**) ist bislang keine Synthese veröffentlicht.

1.9 Darstellung von 1-*epi*-Valiol

Für das biologische bzw. pharmakologische Interesse an 1-*epi*-Valiol (**24**) gelten die bereits zum Valiol (**23**) gemachten Ausführungen.

Da die Darstellung des zu **119** diastereomeren Epoxides aus dem Keton **115** nicht realisiert werden konnte (vgl. Kap. II.1.6.), mußte diese Verbindung auf anderem Wege synthetisiert werden.

Durch *cis*-Dihydroxylierung des Methylene-cyclohexans **123** mit Osmiumtetroxid sollte sich überwiegend das gewünschte Diastereomer erhalten lassen, da der Angriff aufgrund der Größe des Reagenzes vorwiegend von der sterisch weniger gehinderten Seite stattfinden sollte. Die Reaktion wurde nach der bereits angewendeten Standardvorschrift⁸⁸ mit Osmiumtetroxid und *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid als Cooxidans in Aceton / Wasser durchgeführt und liefert nach säulenchromatographischer Reinigung in mäßigen 55 % Ausbeute das gewünschte Produkt **131** (Schema 82).



Schema 82: *Cis*-Dihydroxylierung von **123**.

Im $^1\text{H-NMR}$ - wie auch im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum kann die Verbindung **131** am Verschwinden der Signale der *exo*-Methylengruppe erkannt werden. Die neue $\text{CH}_2\text{-OH}$ Gruppe ergibt im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ein Signal bei 67,2 ppm und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei Dubletts bei 3,96 und 3,81 ppm. Da die chemischen Verschiebungen der axialen Protonen der Ring- CH_2 -Gruppe der beiden Epimere im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sehr unterschiedlich sind, könnte anhand des Integralverhältnisses der Diastereomerenüberschuß der *cis*-Dihydroxylierung bestimmt werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Isopropyliden-geschützten Verbindung konnten jedoch keine Signale der epimeren Verbindung beobachtet werden. Durch die hohe Intensität der Signale der Isopropylidengruppe sowie der Aromaten der Benzylgruppen sind weniger intensive Signale nicht vom Grundrauschen zu unterscheiden. Eine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses war somit auf dieser Stufe nicht möglich, konnte aber im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der freigesetzten Verbindung mit 96 : 4, also 92 %de bestimmt werden.

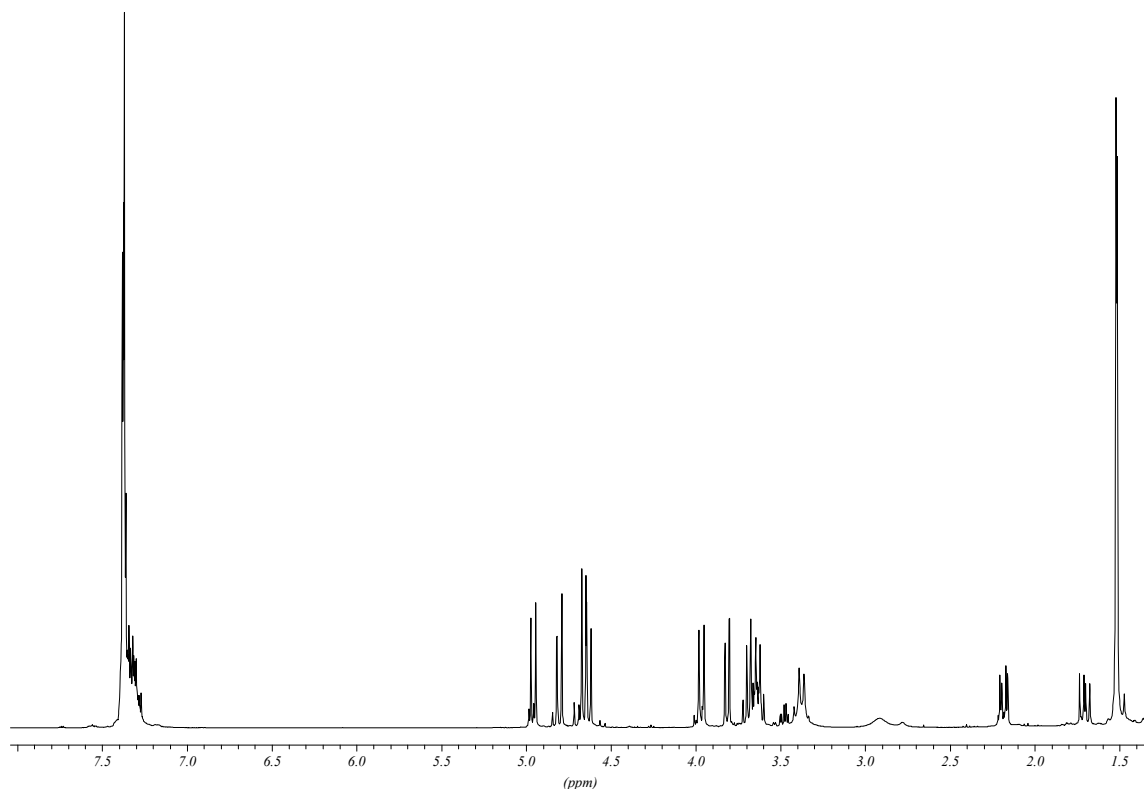
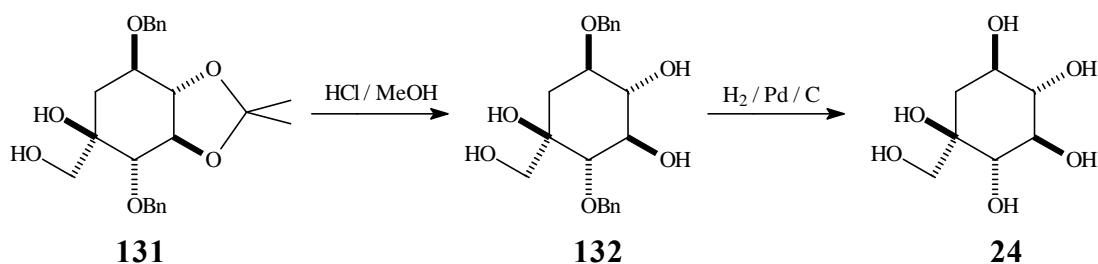


Abb. 24: ^1H -NMR-Spektrum von **131**.

Die Freisetzung des Valiols wurde wie beim Hydroxymethyl-substituierten Inositol (vgl. Kap. I.3.3.) durch Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe und anschließende Hydrierung



Schema 83: Freisetzung von 1-*epi*-Valiol.

Die Abspaltung der Isopropylidengruppe verläuft in 74proz. Ausbeute, die Spaltung der Benzylether erfolgt ebenfalls problemlos und liefert in einer Ausbeute von 96 % das freie 1-*epi*-Valiol (**24**). Im ^1H -NMR-Spektrum von **24** können jetzt auch die intensitätsschwachen Signale des Epimers (Valiol), die im Spektrum der geschützten Verbindung nicht vom Grundrauschen zu unterscheiden waren, integriert werden. Aufgrund dieses Integralverhältnis-

ses konnte das Verhältnis auf 96 : 4 abgeschätzt werden. Es ergibt sich somit ein Diastereomerenüberschuß von 92 % de.

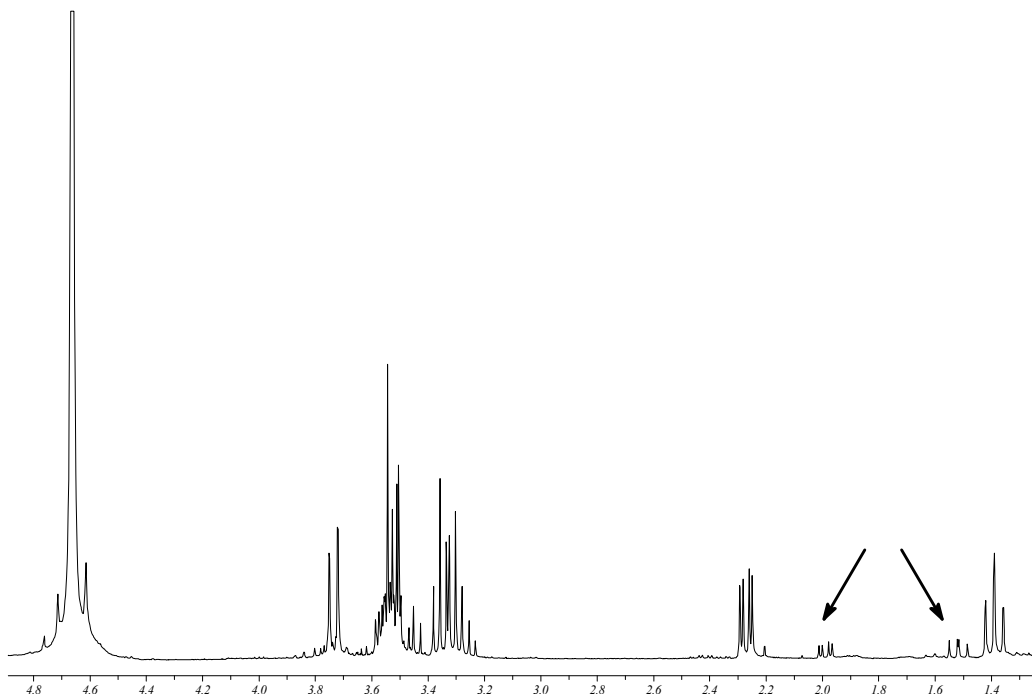


Abb. 25: ¹H-NMR-Spektrum von 1-*epi*-Valiol mit Spuren von Valiol.

Damit stellt diese Reaktionsfolge die erste Totalsynthese von 1-*epi*-Valiol dar.

1.10 Darstellung von Carbazuckern

Pseudozucker sind aufgrund ihrer strukturellen Analogie zu Zuckern früh als potentielle Glucosidase-Inhibitoren erkannt worden. Daher besteht seit geraumer Zeit großes Interesse an chemischen Zugängen zu möglichst vielen Pseudozuckern.

Durch Hydroborierung und anschließende Freisetzung sollten sich aus dem Methylencyclohexan **123** zwei Pseudozucker darstellen lassen (Abb. 26).

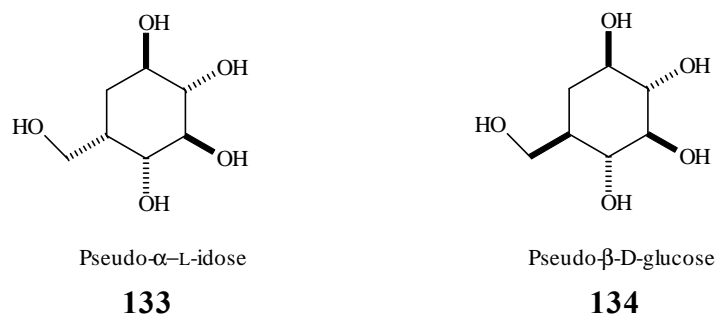
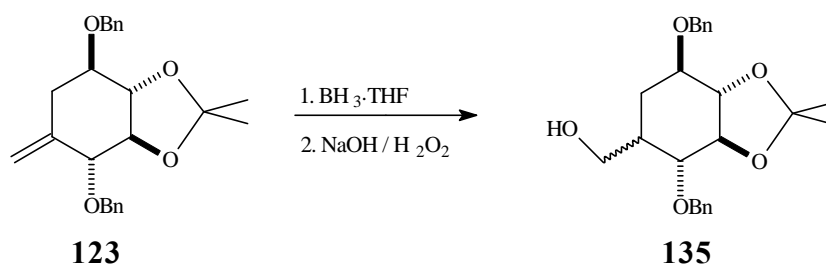


Abb. 26: Theoretisch erhältliche Carbazucker.

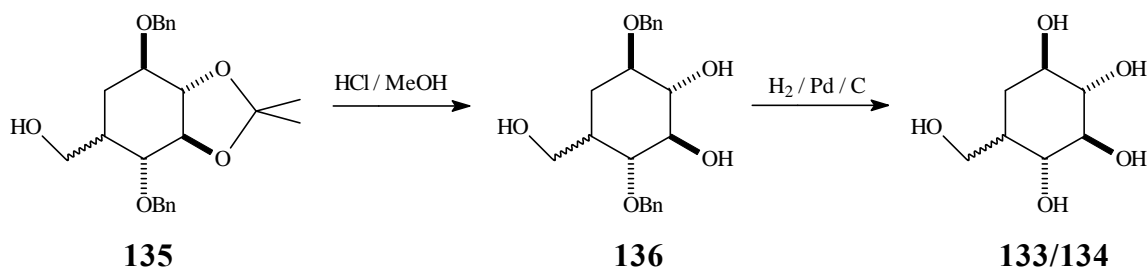
Die Hydroborierung von **123** wurde nach einer Standardvorschrift mit käuflicher Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung durchgeführt, die anschließende oxidative Aufarbeitung erfolgte mit 2M Natronlauge / 30proz. Wasserstoffperoxid. Der Angriff des Borans erfolgt *anti*-Markovnikov, liefert allerdings wie erwartet ein Diastereomeregemisch (Schema 84).



Schema 84: Hydroborierung von **123**.

Das sterisch begünstigte Diastereomer mit der äquatorialen $\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe wird zwar bevorzugt gebildet, doch war auch durch Variation der Reaktionsbedingungen, insbesondere der Temperatur, die Bildung des anderen Isomers nicht zu unterdrücken. Eine Diastereomeren-trennung konnte weder durch Umkristallisation, noch über Säulenchromatographie oder HPLC erreicht werden.

Das Diastereomeregemisch konnte durch saure Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe und anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen freigesetzt werden (Schema 85).

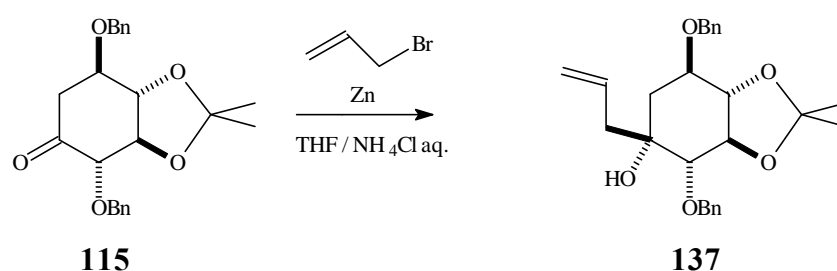


Schema 85: Freisetzung der Carbazucker **133** und **134** als Diastereomerenmischung.

1.11 Addition von Allylbromid an das Keton **115**

Eine interessante Möglichkeit zur Einführung einer Kohlenstoffseitenkette besteht in der Addition von Allylbromid an eine Carbonylfunktion. Bei diesem von *Luche*¹⁰⁷ vorgestellten Verfahren wird die Carbonylkomponente mit Allylbromid und Zink in Tetrahydrofuran und ges. Ammoniumchloridlösung (1 : 1) umgesetzt und liefert als Additionsprodukt des Allylbromids an die Carbonylfunktion den entsprechenden Homoallylalkohol. Ungewöhnlich an dieser Reaktion sind die Bedingungen, da metallorganische Reaktionen in der Regel unter nicht wasserfreien Bedingungen nicht durchgeführt werden können. Bei dieser Methode hingegen ist das wäßrige Medium sogar erforderlich. Genauere mechanistische Untersuchungen sind allerdings bislang nicht veröffentlicht worden.

Die Reaktion wurde unter den beschriebenen Standardbedingungen am Keton **115** durchgeführt und liefert nach Reinigung in 81proz. Ausbeute den Homoallylalkohol **137** (Schema 86).



Schema 86: Addition von Allylbromid an **115**.

Bei der Umsetzung konnte nur das aus sterischen Gründen begünstigte Diastereomer isoliert werden. Das Produkt kann im ¹³C-NMR-Spektrum am Verschwinden des Signals der Carbonylgruppe, sowie den hinzugekommenen Signalen des Allylsubstituenten erkannt werden.

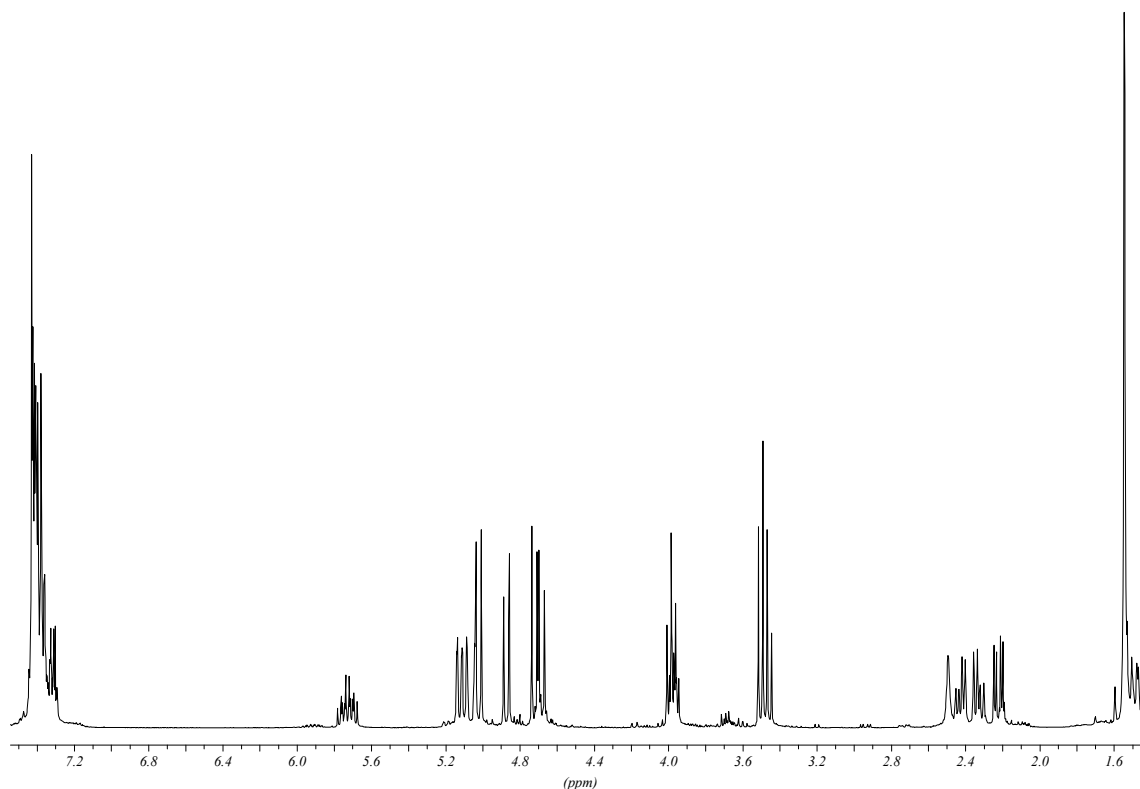
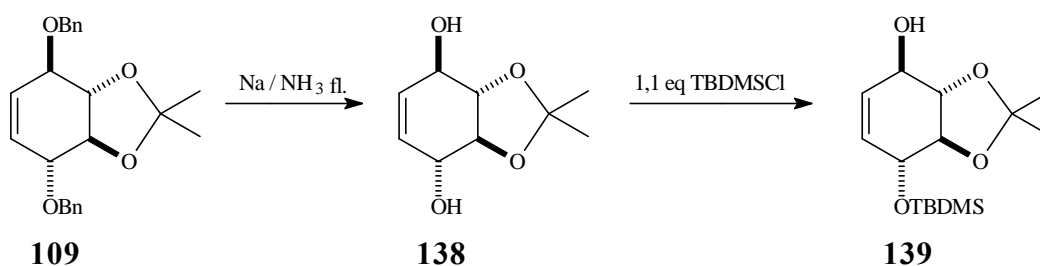


Abb. 27: ^1H -NMR-Spektrum von **137**.

1.12 Versuche zur Differenzierung der 1- und 4-Position

Durch seine C_2 -Symmetrie bietet das Konduritol **109** bei Funktionalisierung der Doppelbindung den Vorteil, daß keine Regioisomere auftreten. Doch eine ggf. nötige Differenzierung der beiden benzylgeschützten OH-Gruppen in 1- und 4-Position auf der Stufe des Konduritols ist schwierig. Anhand von Arbeiten *Biens* wurde versucht, eine solche Differenzierung nachzuvollziehen. Durch Birch-Reduktion von **109** sollten die Benzylgruppen entfernt werden. Anschließende Umsetzung mit 1,1 Äquivalenten *tert.*Butyl-dimethyl-silyl-chlorid sollte im wesentlichen das mono-silyl-geschützte Konduritol **139** liefern (Schema 87).



Schema 87: Differenzierung nach *Bien*.

Die Abspaltung der Benzylgruppen mittels Birch-Reduktion erfolgt problemlos. Die Silylschützung mit 1,1 Äquivalenten liefert auch nach langen Reaktionszeiten keine nennenswerten Mengen silylierten Produktes. Beim Einsatz größerer Mengen TBDMSCl erfolgt zwar eine Silylierung, doch sind die Ausbeuten an monosilyliertem Konduritols **139** nicht zufriedenstellend. Durch Variation der Versuchsbedingungen konnten keine besseren Ergebnisse erzielt werden, so daß dieser Weg ungeeignet erscheint, eine Differenzierung der 1- und 4-Position des Konduritols **109** vorzunehmen.

2 Synthesen über nicht C₂-symmetrische Konduritole

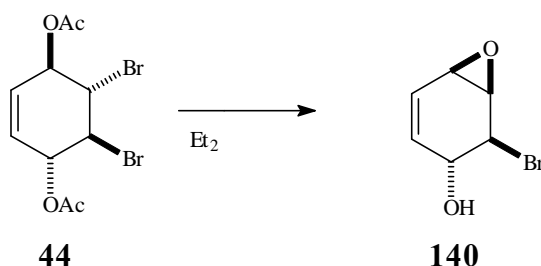
2.1 Vorbemerkungen

Bei Synthesen über das C₂-symmetrische Konduriol-B-Derivat **109** (vgl. Kap. II.1) besteht das Problem, daß nur eine paarweise Differenzierung der Hydroxyfunktionen des Konduritols erfolgen kann. Versuche zur Differenzierung der 1- und 4-Position im Konduritrol **109** scheiterten. Daher sollte versucht werden, möglichst früh die C₂-Symmetrie aufzugeben und so eine unterschiedliche Funktionalisierung der Hydroxyfunktionen des Konduritols in 1- und 4-Position zu erreichen. Neben der Bildung des *anti*-Benzoldioxids aus dem Diacetat **44** bzw. dem Diol **107** wurde auch die Bildung des Monoepoxids **140** bereits von *Klein*¹⁰¹ durchgeführt. Dieser Baustein wurde von *Plettenburg* mit Azid geöffnet und so zur Synthese von Azidosulfaten genutzt.

Die Öffnung von **140** mit Benzylalkohol ist ebenfalls bekannt. Darauf aufbauend sollte in Zusammenarbeit mit *Plettenburg* eine Synthese zu einem in 1- und 4-Position differenzierten Konduritrol-B-Derivat aufgebaut werden. Ziel weiterer Umsetzungen von *Plettenburg* sollten Inositolphosphate sein, während in dieser Arbeit die Möglichkeiten zur Darstellung verzweigter Cyclitole erweitert und die Möglichkeiten zur Darstellung eines flexiblen, enantiomerenreinen Bausteins untersucht werden sollten.

2.2 Darstellung von 1-O-Benzyl-Konduritrol B

Die Darstellung des Monoepoxids **140** aus dem Diacetat **44** erfolgt nach einer Vorschrift von *Klein*¹⁰¹ mit Lithiumhydroxid als Base in Diethylether / Methanol und liefert in guten Ausbeuten das gewünschte Produkt (Schema 88). Die Bildung von *anti*-Benzoldioxid wird nicht beobachtet.

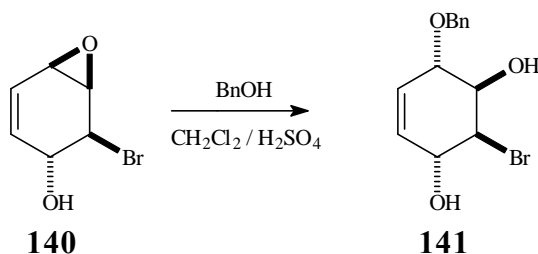


Schema 88: Bildung des Monoepoxid **140** aus **44**.

Bei der Reaktion werden zunächst die beiden Acetatgruppen verseift. Anschließend wird durch die Base eine Hydroxyfunktion deprotoniert und es kommt zur Bildung des Epoxids durch intramolekulare nukleophile Substitution. Aufgrund der C_2 -Symmetrie des Eduktes ist es unerheblich mit welcher der Hydroxyfunktionen das Epoxid gebildet wird.

Die Öffnung des Monoepoxids mit einem Alkohol unter Säurekatalyse ist bereits bekannt und erfolgt aus elektronischen Gründen in Allylposition. Wird die Öffnung mit Benzylalkohol durchgeführt, so ist die spätere 1-Position des Konduritols bereits mit einer Benzylschutzgruppe versehen.

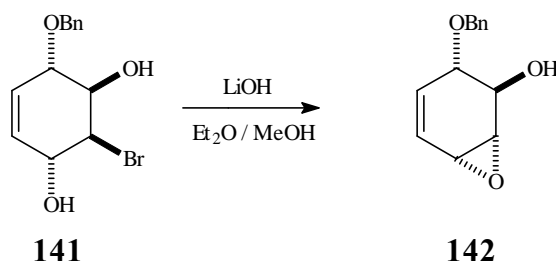
Diese Reaktion wurde in Dichlormethan und drei Äquivalenten Benzylalkohol unter Katalyse weniger Tropfen konz. Schwefelsäure durchgeführt und liefert in guten Ausbeuten die geöffnete Verbindung **141** (Schema 89). Die Verwendung von Schwefelsäure erweist sich als sinnvoll gegenüber schwächeren Säuren wie Camphersulfonsäure oder Toluolsulfonsäure, da eine bessere Aktivierung des Epoxides erfolgt. Das scheint aufgrund der verhältnismäßig schwachen Nucleophilie von Benzylalkohol erforderlich.



Schema 89: Öffnung des Epoxids **140** mit Benzylalkohol.

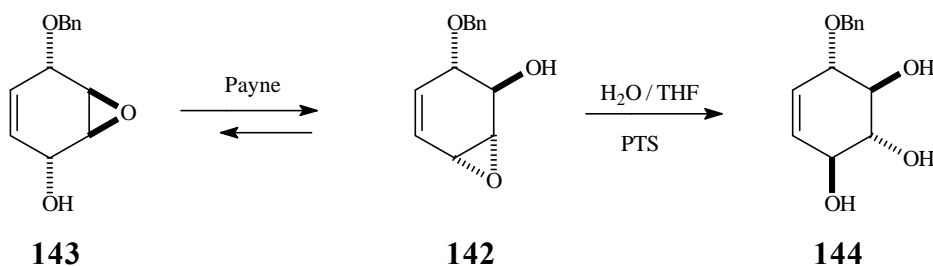
Um das gewünschte Konduritrol darzustellen, muß in den beiden folgenden Schritten ein zweites Mal ein Epoxid gebildet werden, das anschließend mit Wasser geöffnet werden soll.

Die Bildung des Epoxids erfolgt unter den gleichen Bedingungen wie im ersten Schritt. Es wird ausschließlich das Allylepoxid **142** gebildet (Schema 90), da für die intramolekulare Substitution eine *trans*-Anordnung des Alkohols zum Bromid erforderlich ist.



Schema 90: Bildung des Epoxids **142**.

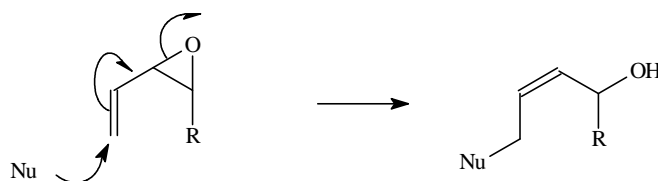
Auf der Stufe des Epoxids **142** kann es jedoch durch eine Payne-Umlagerung zur Bildung des Epoxids **143** kommen. Da dieses jedoch kein Allylepoxid ist, ist die Reaktivität deutlich herabgesetzt und es ist nicht zu erwarten, daß dieses Epoxid bei Öffnungsversuchen angegriffen wird. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, daß in einer erneuten Payne-Umlagerung das Allylepoxid **142** zurückgebildet wird und dieses dann geöffnet wird (Schema 91).



Schema 91: Darstellung des Konduritols **144**.

Die Öffnung erfolgt in Wasser / Tetrahydrofuran mit katalytischen Mengen Toluolsulfonsäure und einer Reaktionszeit von 3 Tagen. Das Triol kann in guten Ausbeuten erhalten werden.

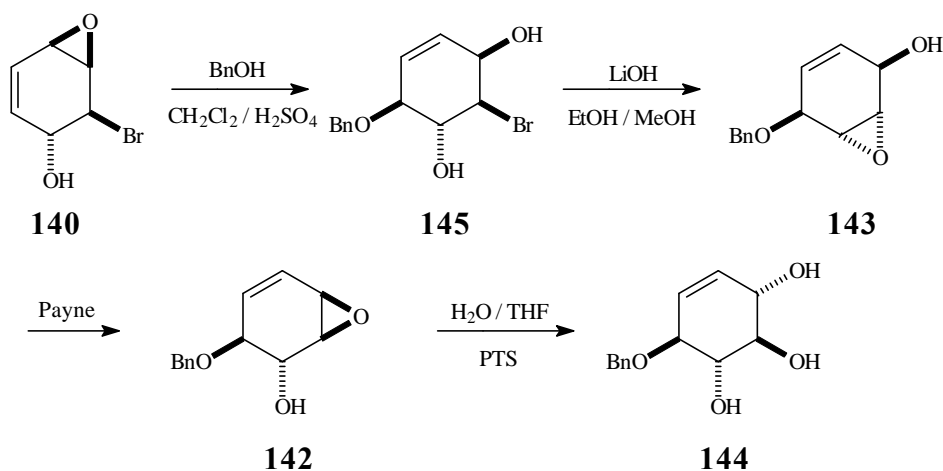
Bei dieser Synthesesequenz ist zu bedenken, daß Allylepoxide auch in einer S_N2' -Reaktion angegriffen werden können (Schema 92).



Schema 92: S_N2' -Angriff eines Nukleophils an ein Allylepoxid.

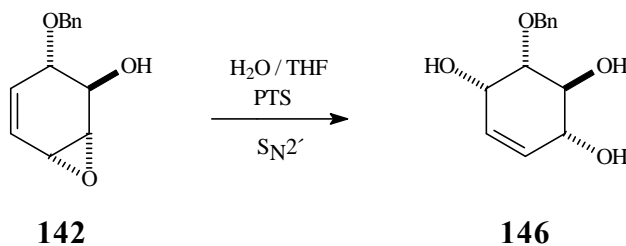
Ein S_N2' -Angriff an das erste Epoxid **140** ist in Hinblick auf das gewünschte Triol **144** ohne Bedeutung. Durch den S_N2' -Angriff des Benzylalkohols erhalte man die Verbindung **145**, die

Bildung des Epoxids ergäbe das Epoxid **143**, das idetisch mit dem aus der Payne-Umlagerung von **142** (Schema 91) entstanden ist. Da dieses nicht geöffnet wird, sondern nur das durch Payne-Umlagerung entstandene Allylepoxid **142**, kommt man zum gleichen Endprodukt (Schema 93).



Schema 93: Bildung des Konduritols **144** nach $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Angriff an **140**.

Ein $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Angriff bei der Öffnung mit Wasser an das zweite Epoxid hingegen würde zu einem anderen Produkt, dem Konduritol **146** führen (Schema 94).

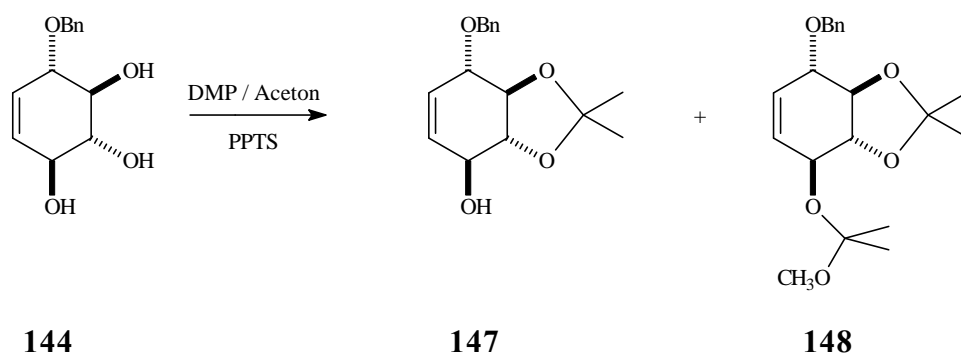


Schema 94: Theoretisches Produkt des $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Angriffs an **142**.

Bei den angewendeten Reaktionsbedingungen ist sowohl bei der Öffnung von **140** mit Benzylalkohol, als auch von **142** mit Wasser in gewissem Umfang ein $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Angriff zu beobachten. Somit wird bei der durchgeführten Synthesesequenz neben dem Konduritol **144** auch das Konduritol **146** zu 5-10 % erhalten. Eine Trennung der beiden Isomere auf dieser Stufe konnte nicht realisiert werden.

Um eine weitere Differenzierung der verbleibenden drei freien OH-Gruppen des Konduritols **144** zu erreichen, sollen die Hydroxyfunktionen in 2- und 3-Position mit einer Isopropylidenschutzgruppe versehen werden. Zu erwarten ist, daß das Acetal mit den OH-Gruppen in 2- und 3-Position besser gebildet wird, als das mit den OH-Gruppen in 3- und 4-Position. Das ist darauf zurückzuführen, daß durch die Doppelbindung im Ring keine Sesselkonformation vorliegt und der Abstand der Hydroxyfunktionen in 2- und 3-Position zueinander günstiger für die Acetalbildung ist als der zwischen der 3- und 4-Position. Diese Erwartung konnte bereits von *Plettenburg* bei der Synthese von Azidosulfaten, bei der das Epoxid **140** nicht mit Benzylalkohol sondern mit Azid geöffnet wird, die nachfolgenden Schritte jedoch analog verlaufen, bestätigt werden. Zu gleichen Ergebnissen kommt *Trost*^{11a} im Zuge der Synthese von Cyclophellitol.

Die Reaktion wurde nach der auch sonst verwendeten Vorschrift mit 2,2-Dimethoxypropan und Aceton unter Katalyse von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat durchgeführt und liefert zwei Hauptprodukte, die chromatographisch voneinander getrennt werden können. Die beiden Produkte konnten als das gewünschte Produkt **147**, sowie die Verbindung **148** als Nebenprodukt identifiziert werden. Dieses entsteht durch Umacetalisierung vom 2,2-Dimethoxypropan mit der freien OH-Gruppe von **147** (Schema 95). Die Bildung des Acetals mit den OH-Gruppen des Konduritols in 3- und 4-Position wird nicht beobachtet. Durch die säulenchromatographische Reinigung konnte auch die Verunreinigung durch das S_N'-Produkt **146** entfernt werden.



Schema 95: Acetonidbildung von **144** mit DMP.

Das Nebenprodukt (20 % Ausbeute) kann im IR-Spektrum am Fehlen einer OH-Bande bei 3400 cm⁻¹, sowie im ¹H-NMR-Spektrum an 4 CH₃-Gruppen der Acetonide im Bereich von 28 ppm erkannt werden.

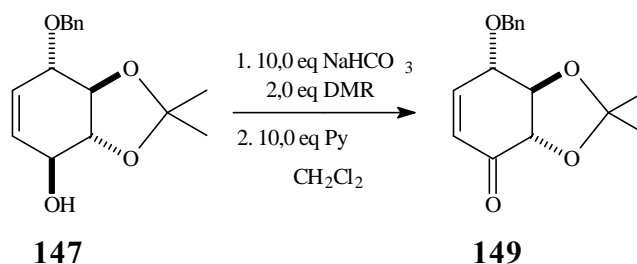
Das Hauptprodukt (75 % Ausbeute), das Konduritol **147**, zeigt im IR-Spektrum bei 3400 cm⁻¹ eine charakteristische OH-Bande. Die Lage der Isopropylidengruppe kann anhand eines ¹H-

NMR-Spektrums bestimmt werden. So koppeln die Protonen der CH-O-Gruppen in β -Stellung zur Doppelbindung nicht mit den Doppelbindungsprotonen und ergeben jeweils ein Dublett. Die chemische Verschiebung der Dubletts bei über 4 ppm deutet darauf hin, daß die Substituenten die freie OH-Gruppe bzw. die O-Benzylgruppe und nicht die isopropylidengeschützten Alkohole sind.

2.3 Darstellung des Michael-Systems 149

Durch Oxidation des Alkohols **147** zum Keton gelangt man zu dem Michael-System **149**, das analog zu den über eine Ferrier-Umlagerung (vgl. Kap. I.1.2. – I.1.4.) darstellbaren Verbindungen ist. Wie bereits in Kapitel I erwähnt, wurde das über die Ferrier-Route dargestellte System in einer Vielzahl von Naturstoff- und Wirkstoffsynthesen eingesetzt. Auf dem hier aufgezeigten Weg kann dieses System nun ebenfalls dargestellt werden. Für die racemische Verbindung wird ein Schritt mehr, für die enantiomerenreine Verbindung werden drei Schritte mehr benötigt. Der Vorteil dieses Zugangs besteht jedoch darin, beide Enantiomere liefern zu können, wohingegen nach der Ferrier Route, wie bei allen chiral-pool-Synthesen nur ein Enantiomer erhalten werden kann.

Die Oxidation wird mit Dess-Martin-Reagenz nach der Variante von Nicolaou⁹² durchgeführt und liefert nach Reinigung in 76proz. Ausbeute das Zielmolekül **149** (Schema 96).



Schema 96: Darstellung von **149**.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **149** zeigt eine deutlich unterschiedliche chemische Verschiebung der beiden Doppelbindungsprotonen, was typisch für Michael-Systeme ist. Im ¹³C-NMR-Spektrum deutet das Signal der Carbonylgruppe bei 193,1 ppm ebenfalls auf ein Michael-System hin. Durch die Bildung des Michael-Systems konnte der endgültige Beweis erbracht

werden, daß die Isopropylidenschützung mit den OH-Gruppen in 2- und 3-Position und nicht mit denen in 3- und 4-Position stattfindet.

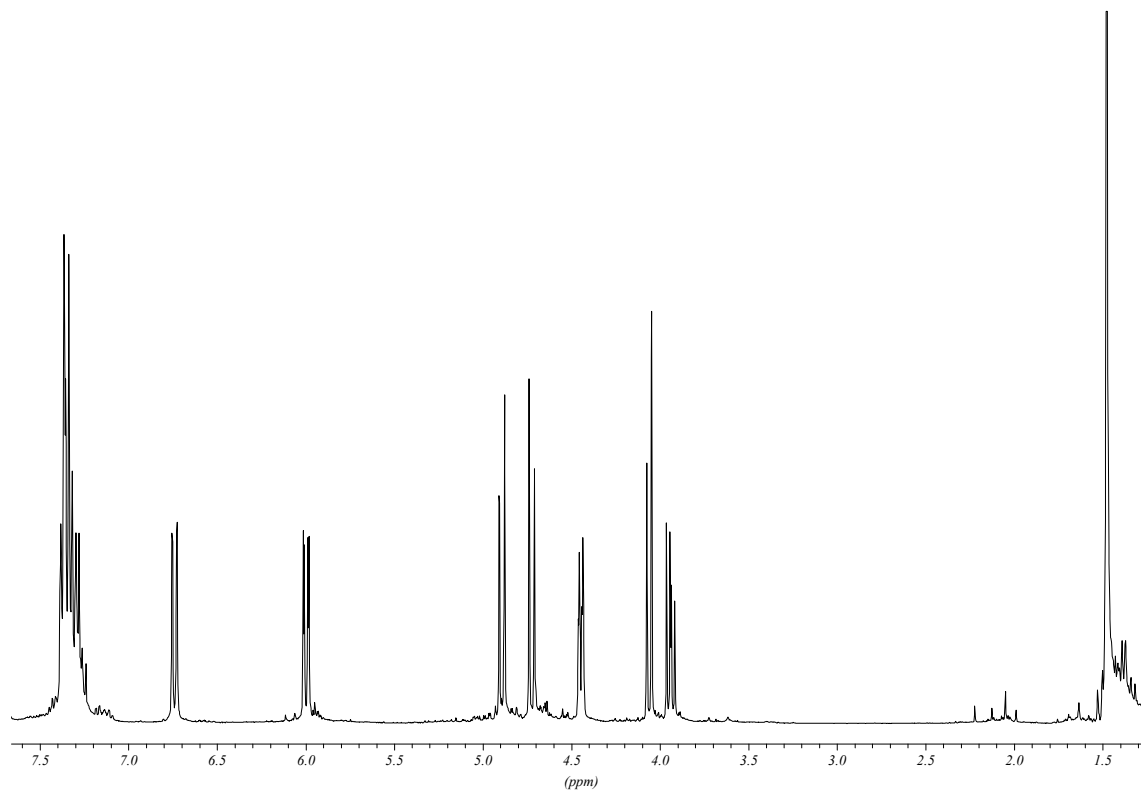
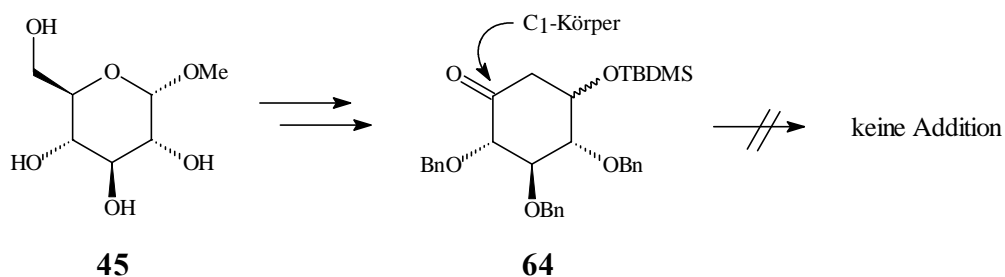


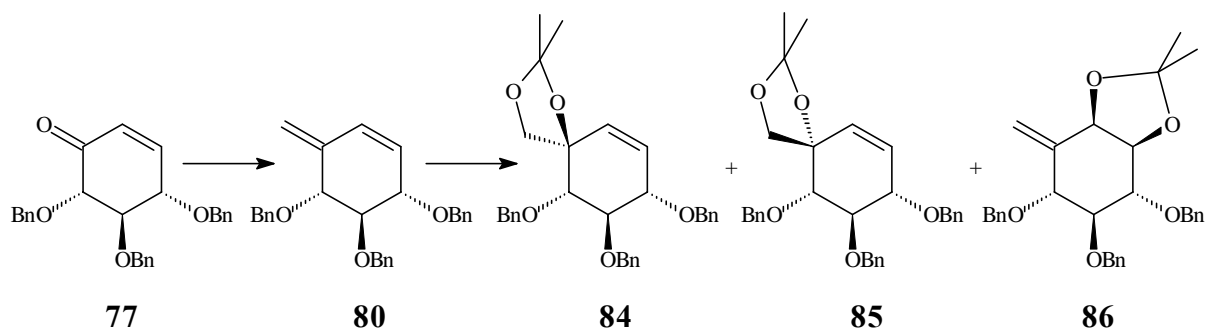
Abb. 96: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **149**.

erwünschten C₁-Bausteins (Schema 97).



Schema 97: Versuche zur Addition eines C₁-Körpers an **64**.

Aus dem nach der Ferrier-Umlagerung einfach erhältlichen Michael-System **77** konnte durch eine Wittig Reaktion das Methylen-cyclohexen **80** dargestellt werden. Die Einführung eines C₁-Bausteins konnte somit realisiert werden. Durch *cis*-Dihydroxylierung mit anschließender Schützung konnten drei isomere Produkte erhalten werden, die getrennt und als interessante Bausteine für weitere Synthesen eingesetzt wurden (Schema 98).



Schema 98: Darstellung der Bausteine **84**, **85** und **86**.

Durch Hydroborierung von **84** und anschließende Oxidation konnte das geschützte 5-*epi*-Valiolon (**91**) dargestellt werden (Abb. 29). Diese Synthese stellt erst den zweiten Zugang zu Systemen dieser Art dar. Auf der Stufe des Alkohols konnte mittels NOE-NMR-Spektren die Stereochemie am quartären Kohlenstoff C-5 bestimmt werden. Eine Freisetzung des 5-*epi*-Valiolons, das ein mögliches Intermediat der Acarbose-Biosynthese ist, konnte aufgrund von Isomerisierungsreaktionen nicht realisiert werden.

Ausgehend von **86** wurde durch *cis*-Dihydroxylierung der *exo*-Methylengruppe und anschließende Freisetzung das substituierte Inositol **105** dargestellt. Es stellt eine bislang nicht untersuchte Klasse von Cyclitolen dar, die jedoch aufgrund von Analogien zu bekannten Enzyminhibitoren pharmakologisches und biologisches Potential besitzt.

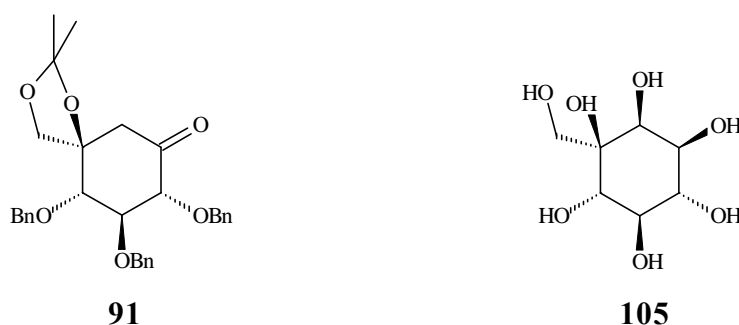
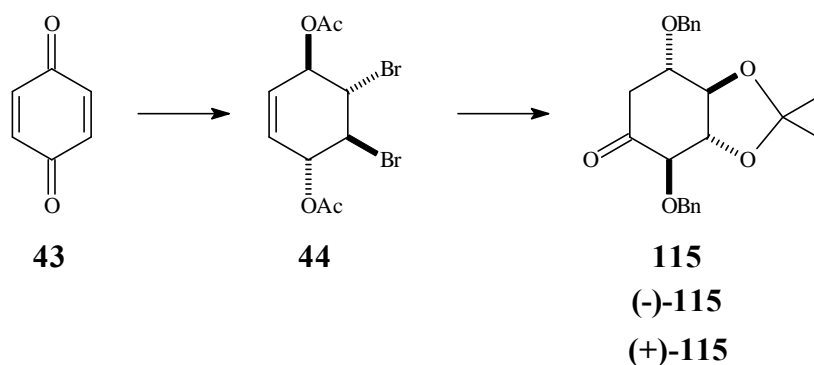


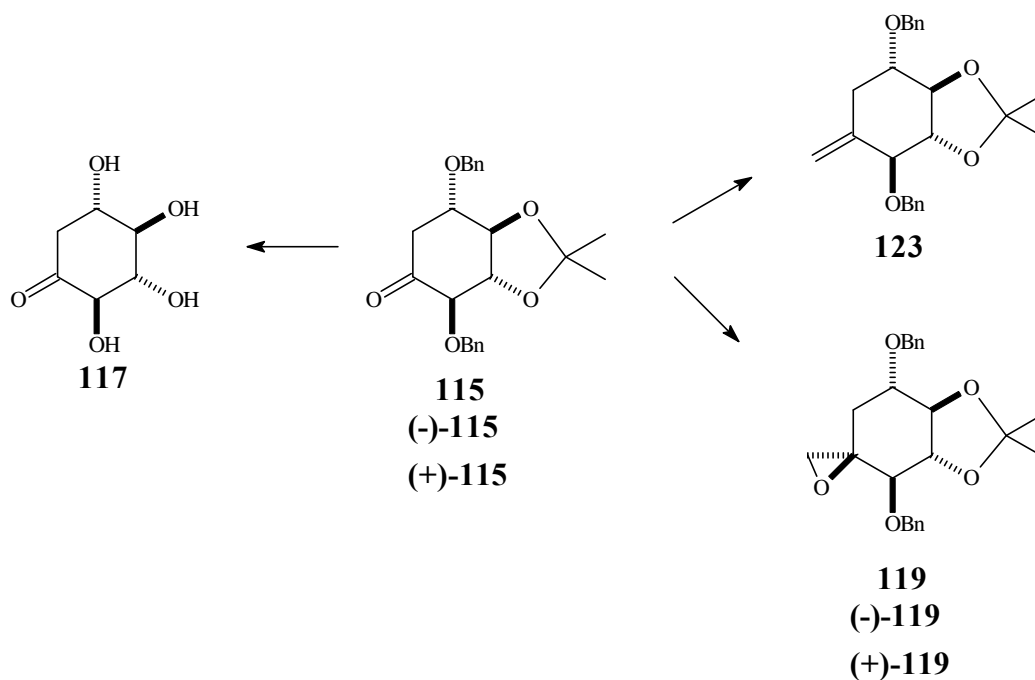
Abb. 29: Über die Ferrier-Route dargestellte Verbindungen.

In einer *de-novo*-Synthese ausgehend von *p*-Benzochinon (**43**), konnte das Keton **115** in beiden enantiomeren Formen dargestellt werden. Auf der Stufe des Diacetats **44** wurde eine Racematspaltung durchgeführt (Schema 99).



Schema 99: Darstellung des Ketons **115**.

Dieses Keton stellt einen universellen Baustein dar. So konnte es zum einen zur *2-desoxy-myo-3-Inosose* (**117**) entschützt werden. Zum anderen wurden das spiro-Epoxid **119** in beiden enantiomeren Formen, sowie das *exo*-Methylen-cyclohexan **123** aus dem Keton **115** dargestellt (Schema 100).



Schema 100: Nutzung von **115** als universellem Baustein.

Aus dem spiro-Epoxid **119** wurden durch Öffnungsreaktionen und weitere Umsetzungen Valiol (**23**), sowie 7-Amino-valiol (**126**) dargestellt (Abb. 30). 7-Amino-valiol besitzt aufgrund von Analogien zu bereits als Glucosidaseinhibitoren bekannten Amino-cyclitolen biologisches und pharmakologisches Potential. Valiol ist als mögliches Intermediat der Acarbose-Biosynthese von biochemischer Bedeutung.

Das Methylen-cyclohexan **123** konnte durch *cis*-Dihydroxylierung in das 1-*epi*-Valiol (**24**) überführt werden, das ebenfalls ein mögliches Intermediat der Acarbose-Biosynthese ist. Durch Hydroborierung von **123** wurde ein Diastereomerenmischung aus den Carbazuckern **135a** und **135b** erhalten, die allerdings nur analytisch, nicht jedoch präparativ mittels HPLC getrennt werden konnten (Abb. 30).

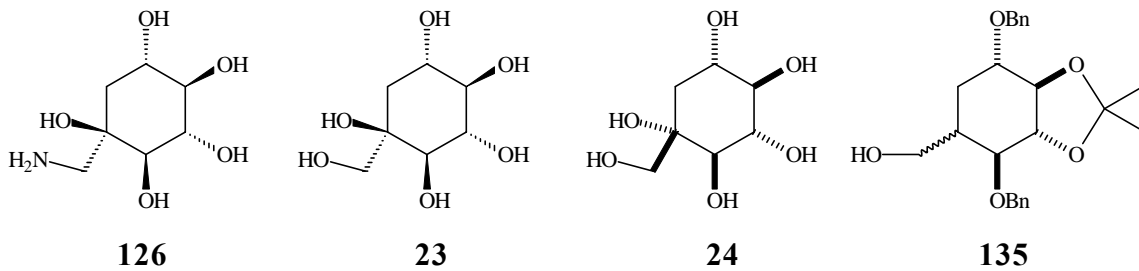
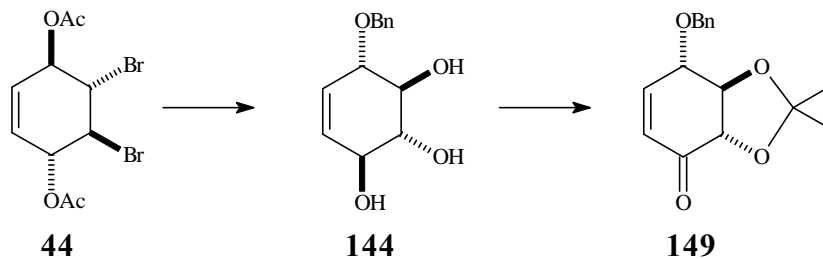


Abb. 30: Über das Keton **115** synthetisierte Verbindungen.

Schließlich gelang es in Kooperation mit *Plettenburg* ausgehend von *p*-Benzochinon über das Diacetat **44** das nicht C_2 -symmetrische Konduritol **144** und daraus das Michael-System **149** zu synthetisieren (Schema 101). Dieser Baustein ist äquivalent einem aus der Ferrier-Reaktion erhältlichen Cyclohexenon. Der Vorteil des in dieser Arbeit dargestellten Bausteins besteht darin, daß er in beiden Enantiomeren verfügbar ist und somit die über die Ferrier-Reaktion dargestellten Verbindungen auch im jeweils anderen Enantiomer zugänglich sind.



Schema 101: Synthese des Michael-System **149**.

Experimenteller Teil

1 Allgemeine Angaben

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-60 F₂₅₄ - Folien der Firma E. Merck, Darmstadt verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung des Indikators im UV-Licht (254 nm), Anfärbung in einer Iodkammer bzw. durch Besprühen mit Vanillin/Schwefelsäure (1 g in 100 ml) und anschließender Hitzebehandlung mit einem Heißluftfön.

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel-60 der Firma E. Merck, Darmstadt eingesetzt; die verwendeten Laufmittel sind an den entsprechenden Stellen aufgeführt. Das Verhältnis Kieselgel/Substanzmenge betrug je nach Trennung 1:50 bis 1:100.

Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden in ausgeheizten Kolben unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Feststoffe wurden vor der Belüftung mit Argon im Kolben vorgelegt, Flüssigkeiten durch ein Septum eingespritzt bzw. mit einem Tropftrichter zugegeben (im Folgenden : inerte Bedingungen).

Folgende Geräte wurden zur instrumentellen Analytik verwendet:

¹ H-NMR-Spektroskopie	Bruker ARX 400 (400 MHz) Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte, bezogen auf das verwendete Lösungsmittel als interner Standard angegeben. Die Signalmultiplizität ist durch die Symbole „s“ (Singulett), „d“ (Dublett), „dd“ (Dublett von Dubletts), „d Ψ t“ (Dublett von Pseudotriplets), „t“ (Triplet), „ Ψ t“ (Pseudotriplett), „q“ (Quartett) und „m“ (Multipllett), angegeben.
----------------------------------	---

¹³ C-NMR-Spektroskopie	<p>Bruker ARX 400 (100 MHz)</p> <p>Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt analog den ¹H-Spektren. Zur Zuordnung der Signale wurden DEPT-135-, ¹H,¹H-COSY- und ¹³C,¹H-COSY-Spektren herangezogen.</p>
Schmelzpunktbestimmung	<p>Gallenkamp Schmelzpunktgerät bzw. Büchi 510</p> <p>Heizrate: 5 °C / min</p> <p>Die Werte wurden nicht korrigiert.</p>
HPLC	<p>Perkin Elmar 3 B</p> <p>Detektor: Perkin Elmar LC-75</p> <p>UV-Detektor (254 nm)</p> <p>Lösungsmittel: Methanol / Wasser 8 : 2</p> <p>Flow: 1,0 ml / min</p>
IR-Spektroskopie	<p>Perkin-Elmar 1420 IR-Spektrometer</p> <p>Die Intensitäten der angegebenen Absorptionsbanden werden durch die Symbole „s“ (stark); „m“ (mittel) und „w“ (wenig) beschrieben.</p>
Elementaranalyse	<p>Perkin Elmer Mikroelementar-Analysator 240 B</p> <p>Elementar Analysensysteme GmbH VariolEL V2.6</p>

Drehwerte

Perkin Elmer Polarimeter 241

Der spezifische Drehwert $[\alpha]$ berechnet sich nach folgender Formel:

$$[\alpha] = 100 \times \alpha / (l \times c)$$

mit α = gemessener Drehwert $[\circ]$

l = Küvettenlänge [dm], hier 1 dm

c = Konzentration der Probe [g / 100 ml]

Für den spezifischen Drehwert ergibt sich somit die Dimension $[10^{-1} \text{ Grad cm}^2 \text{ g}^{-1}]$. Diese wird im folgenden nicht angegeben.

Für die Aufnahme der zahlreichen NMR-Spektren danke ich Frau I. Polanz und Herrn Dr. C.M. Weisshuhn, Herrn J. Dönecke für die HPLC-Analytik sowie Frau A. Kessler und Frau E. Smets für die Messung der Massenspektren.

Ferner gilt mein Dank meinen Laborkollegen T. Daub, J. Ostrowski und O. Plettenburg, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Für die geleisteten Korrekturen geht mein ausdrücklicher Dank an die Herren O. Plettenburg und Dr. M. Roggel, die durch Ihre Tips und Anregungen die Präsentation dieser Arbeit nachhaltig verbessert haben.

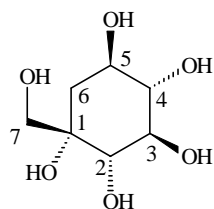
Darüber hinaus möchte ich allen nicht namentlich erwähnten Mitarbeiteren des Arbeitskreises für die freundliche Aufnahme und Hilfsbereitschaft danken.

Meinem Forschungspraktikanten A. Müller danke ich für seinen Einsatz und die von ihm geleistete Arbeit auf dem Gebiet der nicht C_2 -symmetrischen Konduritole.

2 Versuchsdurchführung

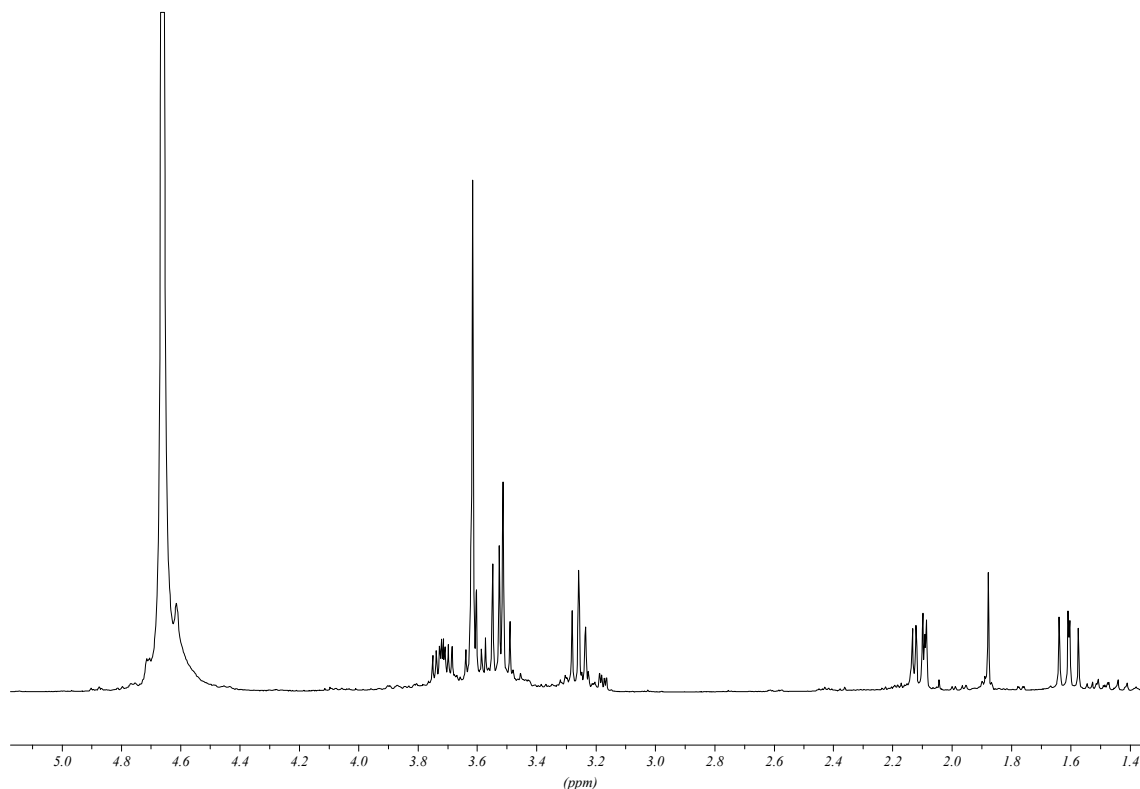
(-)-Valiol (23)

100,0 mg [0,27 mmol] *rac*-2,5-Di-*O*-benzyl-*epi*-valiol (**129**) erden in 10 ml Ethanol und 10 ml Wasser suspendiert, mit einer Spatelspitze Engelhardt-Katalysator (Palladium auf Kohle) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre 36 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 50,0 mg (96 %) farblosen, wachsartigen Feststoff.



[194,18]

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 4,66$ (s; 6H; OH); 3,70 (d; 1H; $J_{\text{H,H}}=12,7$ Hz); 3,45-3,55 (m; 3H); 3,20-3,30 (m; 2H); 2,23 (dd; 1H; H-6_e; $^3J_{\text{H,H}}=4,6$ Hz; $^2J_{\text{H,H}}=12,7$ Hz); 1,35 (Ψ t; 1H; H-6_a; $^2J_{\text{H,H}}=13,0$ Hz)

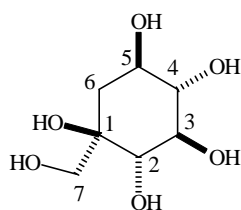


$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 4,66$ (s; 6H; OH); 3,79 (d; 1H; H-2; $^3J_{\text{H,H}}=8,3$ Hz); 3,76-3,23 (m; 5H; H-3 – H-5; H-7); 2,27 (dd; 1H; H-6_a; $^3J_{\text{H,H}}=4,8$ Hz; $^2J_{\text{H,H}}=13,0$ Hz); 1,39 (Ψ t; 1H; H-6_e; $^2J_{\text{H,H}}=12,1$ Hz)

Drehwert: $[\alpha]^{20} = -3,0$ (H_2O ; $c=1,50$)

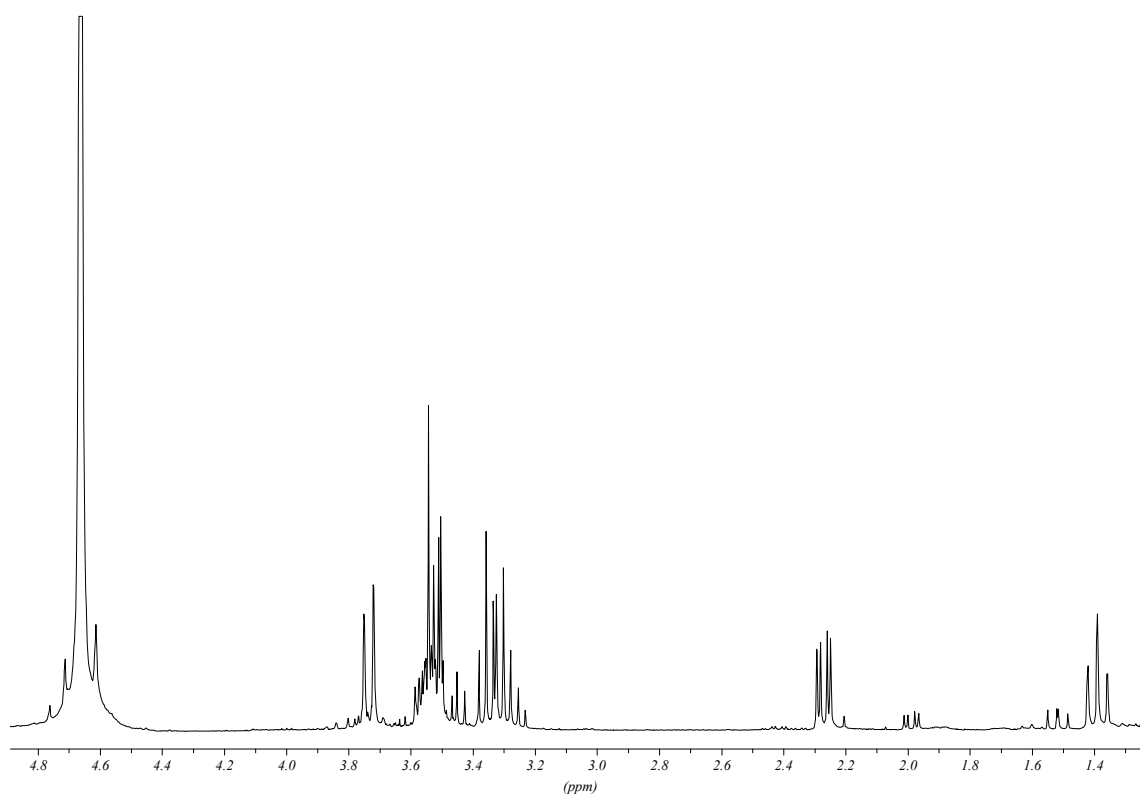
rac-epi-Valiol (24)

100,0 mg [0,27 mmol] *rac-2,5-Di-O-benzyl-epi-valiol* werden in 10 ml Ethanol und 10 ml Wasser suspendiert, mit einer Spatelspitze Engelhardt-Katalysator (Palladium auf Kohle) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre 36 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 50,0 mg (96 %) farblosen, wachsartigen Feststoff.



[194,18]

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 4,66$ (s; 6H; OH); 3,79 (d; 1H; H-2; $^3J_{\text{H,H}}=8,3$ Hz); 3,76-3,23 (m; 5H; H 3 – H-5; H-7); 2,27 (dd; 1H; H-6_e; $^3J_{\text{H,H}}=4,8$ Hz; $^2J_{\text{H,H}}=13,0$ Hz); 1,39 (Ψ t; 1H; H-6_a; $^2J_{\text{H,H}}=12,1$ Hz)

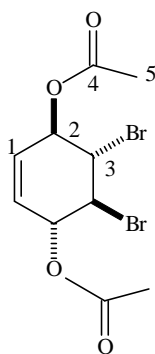


$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 80,6; 79,8; 75,5; 70,4$ (C-2 – C-5); 64,4 (C-7); 39,2 (C-6)

3*r*,6*t*-Diacetoxy-4*c*,5*t*-dibrom-cyclohexen (44)

50,0 g [184,0 mmol] 5*c*,6*t*-Dibrom-2-cyclohexen-1*r*,4*t*-diol (**107**) werden in 300 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 125 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und 15 h gerührt. Die Lösung wird eingengt, auf 125 ml Eiswasser gegossen und 3 mal mit 300 ml

Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird 2 mal mit 150 ml 15 proz. Salzsäure, je 1 mal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 300 ml Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 38,0 g (58 %) farblose Kristalle.



[356,01]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,73$ (s; 2H; H-1); 5,68 (m; 2H; H-2); 4,26 (m; 2H; H-3); 2,12 (s; 6H; H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 169,7$ (C-5); 128,3 (C-1); 73,5 (C-2); 52,8 (C-3); 20,8 (C-4)

MS [70 ev], m/z (%):

277 (4,11) [$\text{M}^+ - \text{Br}$]; 217 (3,22) [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{AcOH}$]; 175 (11,36) [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{AcO} - \text{Ac}$]; 153 (3,16) [$\text{M}^+ - 2 \text{ Br} - \text{Ac}$]; 111 (100,00) [$\text{M}^+ + \text{H} - 2 \text{ Br} - 2 \text{ Ac}$]; 65 (16,04) [C_5H_5^+]; 43 (78,31) [Ac^+]

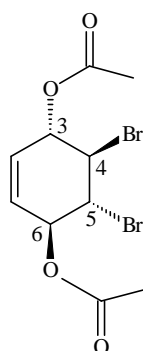
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 2980, 2910 (w, $\nu(\text{CH})_{\text{ali}}$); 1755 (s, $\nu(\text{C}=\text{O})$); 1660 (m, $\nu(\text{C}=\text{C})$); 1375 (s, $\delta_s(\text{CH}_3)$); 1225 (s, $\nu(\text{COC})$)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,50

Schmp.: 88-89 °C

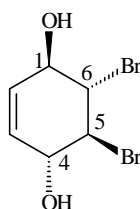
(+)-(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,6-Diacetoxy-4,5-dibrom-cyclohexen ((+)-**44**)(+)-(1*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5,6-Dibrom-2-cyclohexen-1,4-diol ((+)-**107**)

40,0 g [0,1 mol] 3*r*,6*t*-Diacetoxy-4*c*,5*t*-dibrom-cyclohexen (**44**) werden in 65 ml Diethylether gelöst, zu einer Suspension aus 30 g PPL in 650 ml Phosphat-pH-7-Puffer (6,8045g Kaliumdihydrogenphosphat und 7,098g Natriumhydrogenphosphat auf 1,0 l Wasser) gegeben und 12 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden Kieselgur und 200 ml Essigsäureethylester zugegeben und über eine Fritte abgesaugt. Der Rückstand wird 4 mal mit je 100 ml Essigsäureethylester und 100 ml Wasser extrahiert. Die vereinigte wäßrige Phase wird 3 mal mit je 100 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Feststoff wird mit 500 ml Dichlormethan digeriert, wobei das Diacetat **44** in Lösung geht und das Diol **107** als Feststoff zurückbleibt, der abfiltriert wird.



[356,01]

Ausbeute: 15,2 g (38 %)

Drehwert: $[\alpha]^{20} = +16,8$ (CHCl_3 ; $c=1,80$)

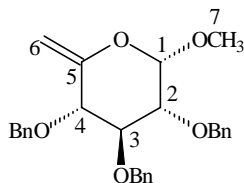
[271,93]

Ausbeute: 11,6 g (38 %)

Drehwert: $[\alpha]^{20} = +40,7$ (CHCl_3 ; $c=2,23$)

sung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl (350,0 mg), das zu analytischen Zwecken säulenchromatographisch (CH/EE 5:1) gereinigt werden kann.

Ausbeute: 220,0 mg (95 %) farbloser Feststoff



[446,54]

¹H-NMR (d₆-Aceton): δ = 7,41-7,25 (m; 15H; C₆H₅); 4,92-4,68 (m; 7H; H-1; CH₂-Ph); 4,87 (m; 2H; H-6); 3,97-3,87 (m; 2H); 3,69 (m; 1H); 3,41 (s; 3H; H-7)

¹³C-NMR (d₆-Aceton): δ = 156,0 (C-5); 140,8; 140,4; 140,1 (C₆H₅); 129,7; 129,6; 129,2; 129,0; 128,8 (z.T. doppelt; C₆H₅); 100,4 (C-1); 97,3 (C-6); 82,4; 81,4; 81,0 (C-2 - C-4); 76,4; 75,5; 74,0 (CH₂-Ph); 56,2 (C-7)

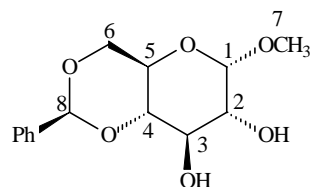
IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3090-3010 (m, ν [C-H]); 2910-2880 (m, ν [C-H]); 1600-1580 (w, ν [C=C]); 1490-1450 (m, δ [C-H]); 1350 (m, δ [C-H])

DC: R_f (CH/EE 4:1) = 0,40

4,6-*O*-Benzyliden-methyl- α -D-glucopyranosid (49)

12,0 g [62,0 mmol] Methyl- α -D-glucopyranosid (45) werden mit 30 ml Benzaldehyd und 9,0 g wasserfreiem Zinkchlorid 3 Tage bei Raumtemperatur unter inerten Bedingungen gerührt. Danach wird die Lösung auf 300 ml Eiswasser gegossen, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Das Gemisch wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Um den überschüssigen Benzaldehyd abzutrennen, wird mit 100 ml Cyclohexan gerührt. Anschließend saugt man die farblosen Kristalle ab, wäscht mit Wasser und trocknet das Produkt im Hochvakuum. Ausbeute: 16,1 g (92 %) farblose Kristalle.

Das Produkt kann ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Benzylierung eingesetzt werden.



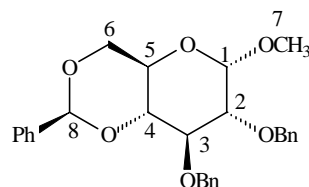
[282,29]

Schmp.: 162 °C

4,6-*O*-Benzyliden-2,3-di-*O*-benzyl-methyl- α -D-glucopyranosid (50)

Zu 12,0 g [42,5 mmol] 4,6-*O*-Benzyliden-methyl- α -D-glucopyranosid (49), 1,75 g Aliquat-336 als Phasentransferkatalysator [10 mol%] und 7,2 g [127,4 mmol; 3,0 Äquiv.] Kaliumhydroxidpulver werden unter inerten Bedingungen 11,1 ml [93,5 mmol; 2,2 Äquiv.] Benzylbromid getropft. Die Suspension wird 48 h bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung werden 50 ml abs. Methanol zugesetzt, mit Essigsäureethylester verdünnt, 5 h gerührt und über Kieselgel abgesaugt. Das Lösungsmittel wird entfernt. Es verbleibt ein gelber Feststoff, der noch mit Benzylverbindungen verunreinigt ist. Die Reinigung erfolgt durch Säulenfiltration mit Cyclohexan als Laufmittel.

Ausbeute: 17,1 g (87 %) farbloser Feststoff



[462,54]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,59\text{-}7,29$ (m; 15H; C_6H_5); 5,6 (s; 1H; H-8); 4,99-4,89 (m; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,81-4,67 (m; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,33 (dd; 1H; H-5; $^3J_{\text{H,H}}=10,1$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=4,7$ Hz); 4,11 (Ψt ; 1H; H-3; $^3J_{\text{H,H}}=9,3$ Hz); 3,92-3,44 (m; 5H); 3,46 (s; 3H; H-7)

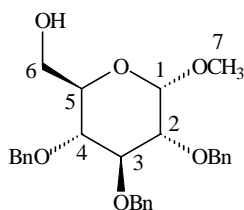
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 139,0$; 138,4; 137,6 (C_6H_5); 129,2; 129,1; 128,7; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 128,1; 127,7 (C_6H_5) 101,5; 99,5 (C-1 + C-8); 82,4; 79,5; 78,8 (C-2 - C-4); 75,5; 74,0 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 69,3 (C-6); 62,5 (C-5); 55,5 (C-7)

DC: R_f (CH/EE 15:1) = 0,10

Schmp.: 84 °C

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (51)

Zu 8,9 g [19,2 mmol] 4,6-*O*-Benzyliden-2,3-di-*O*-benzyl-methyl- α -D-glucopyranosid (**50**) in 80 ml abs. Dichlormethan und 40 ml abs. Diethylether werden unter inerten Bedingungen 1,5 g [40,0 mmol] Lithiumaluminiumhydrid gegeben und zum Sieden erhitzt. Anschließend wird eine Lösung von 5,0 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 30 ml abs. Diethylether innerhalb von 5 min zugetropft. Die graue Suspension wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung werden vorsichtig 5 ml Wasser zugegeben und mit Essigsäureethylester verdünnt. Anschließend wird Natriumsulfat zugegeben, die verbleibende organische Phase abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 8,5 g (95 %) farbloses Öl, das nach einigen Tagen zu einem wachsartigen Feststoff erstarrt.



[464,55]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,43-7,30 (m; 15H; C₆H₅); 5,05 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=10,9 Hz); 4,95 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,1 Hz); 4,90 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=10,9 Hz); 4,85 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=12,0 Hz); 4,72 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=12,0 Hz); 4,70 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,1 Hz); 4,64 (d; 1H; H-1; ³J_{H,H}=3,5 Hz); 4,07 (Ψt; 1H; ³J_{H,H}=9,2 Hz); 3,85-3,70 (m; 3H); 3,61-3,57 (m; 2H); 3,43 (s; 3H; H-7); 1,82 (s; 1H; OH)

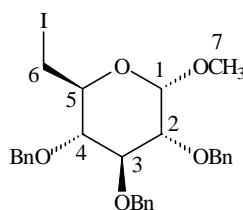
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 139,0; 138,4; 138,3 (C₆H₅); 128,6; 128,3; 128,2; 128,1; 128,0; 127,8 (z.T. doppelt; C₆H₅); 98,4 (C-1); 82,2; 80,3; 77,7 (C-2 - C-4); 75,9; 75,2; 73,6 (CH₂-Ph); 70,9 (C-5); 62,1 (C-6); 55,4 (C-7)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,30

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-iodo-6-desoxy-α-D-glucopyranosid (52)

4,0 g [8,6 mmol] Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranosid (**51**) werden mit 3,0 g [11,8 mmol, 1,4 Äquiv.] Iod, 2,6 g [10 mmol, 1,2 Äquiv.] Triphenylphosphin und 1,9 g [28,4 mmol, 3,3 Äquiv.] Imidazol in 70 ml Toluol 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der braune Rückstand abfiltriert, mit Toluol nachgewaschen und das überschüssige Iod mit Natriumthiosulfatlösung zerstört. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gelbliche Öl wird in Cyclohexan aufgenommen und der weiße Niederschlag (Imidazol) abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der gelbe Feststoff aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,2 g (85 %) farbloser Feststoff



[574,45]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,43-7,30 (m; 15H; C₆H₅); 5,04 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=10,8 Hz); 5,00 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,0 Hz); 4,86 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=10,9 Hz); 4,85 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=12,1 Hz); 4,74 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=10,7 Hz); 4,72 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,68 (d; 1H; H-1; ³J_{H,H}=3,6 Hz); 4,08 (Ψt; 1H; H-3; ³J_{H,H}=9,2 Hz); 3,60 (dd; 1H; H-2; ³J_{H,H}=3,6 Hz; ³J_{H,H}=9,6 Hz); 3,52 (m; 2H; H-6); 3,48 (s; 3H; H-7); 3,40 (Ψt; 1H; H-4; ³J_{H,H}=9,1 Hz); 3,38-3,30 (m; 1H; H-5)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 138,6; 138,1; 138,0 (C₆H₅); 128,5; 128,4; 128,0; 127,9; 127,7 (z.T. doppelt; C₆H₅); 98,1 (C-1); 81,6 (C-3); 81,5 (C-4); 80,1 (C-2); 75,7; 75,3; 73,4 (CH₂-Ph); 69,3 (C-5); 55,5 (C-7); 7,6 (C-6)

Elementaranalyse:

C =	58,97 %	berechnet:	58,54 %
H =	5,52 %		5,44 %

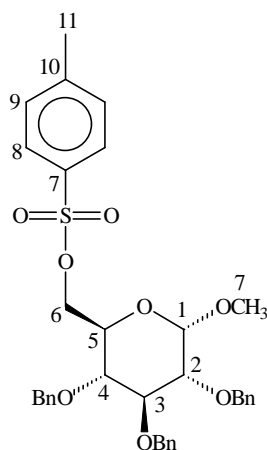
DC: R_f (CH/EE 4:1) = 0,40

Zersp.: 58 °C

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-tosyl-α-D-glucopyranosid (53)

1,0 g [2,2 mmol] Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-D-glucopyranosid (**51**) werden in 20 ml Pyridin gelöst, mit einer Spatelspitze *N,N*-Dimethyl-amino-pyridin und mit 650 mg [3,4 mmol, 1,5 Äquiv.] Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 50 ml 1M Salzsäure zugegeben und 4 mal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird 2 mal mit 1M Salzsäure und 1 mal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel

befreit. Es verbleiben 1,3 g (95 %) gelbliches Öl, das ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.



[569,71]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,78 (d; 2H; H-8; ³J_{H,H}=6,7 Hz); 7,38-7,22 (m; 15H; C₆H₅); 7,16 (d; 2H; H-9; ³J_{H,H}=7,0 Hz); 4,98 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,0 Hz); 4,85-4,76 (m; 3H; CH₂-Ph); 4,63 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=12,1 Hz); 4,54 (d; 1H; H-1; ³J_{H,H}=3,5 Hz); 4,66 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=10,7 Hz); 4,21 (m; 2H; H-6); 3,97 (Ψt; 1H; H-3; ³J_{H,H}=9,2 Hz); 3,80-3,77 (m; 1H; H-2); 3,50-3,39 (m; 2H; H-4 + H-5); 3,33 (s; 3H; H-7); 2,41 (s; 3H; H-11)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 144,8 (C-7); 138,6; 138,0; 137,8 (C₆H₅); 135,9 (C-8); 133,0 (C-10); 129,7; 128,5; 128,4; 128,0; 127,9; 127,8; 127,6 (C₆H₅); 123,7 (C-9); 98,0 (C-1); 81,8 (C-3); 79,8 (C-4); 77,0 (C-2); 75,7; 74,9; 73,4 (CH₂-Ph); 68,6 (C-6); 68,5 (C-5); 21,6 (C-11)

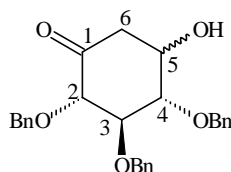
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,3,4-Tribenzyloxy-5-hydroxy-cyclohexanon (57a)

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2,3,4-Tribenzyloxy-5-hydroxy-cyclohexanon (57b)

1,2 g [2,7 mmol] Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*desoxy*-α-*D*-xylo-hex-5-enopyranosid (**46**) werden in 50 ml Aceton gelöst und mit 0,8 g [3,0 mmol] Quecksilber(II)chlorid in 25 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird 90 min unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Wasser verdünnt und 4 mal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird mit 1M Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit ges. Natriumchloridlösung gewa-

schen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 1,2 g (96 %) gelblicher Feststoff.

Die beiden Diastereomere entstehen im Verhältnis 5 : 1 (axiale zu äquatoriale OH-Gruppe). Eine Trennung der Isomere muß in Hinblick auf die nachfolgenden Schritte nicht vorgenommen werden, ist aber mittels präparativer HPLC möglich.



[432,51]

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3500 (s, ν [OH]); 3090-3010 (w, ν [C-H]); 2970-2840 (w, ν [C-H]); 1725 (s, ν [C=O]); 1490-1450 (m, δ [C-H]); 1350 (m, δ [C-H]);

OH-Gruppe axial (**57a**):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,46-7,30 (m; 15H; C_6H_5); 5,00 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,7$ Hz); 4,97 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=10,8$ Hz); 4,86 (d; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=10,8$ Hz); 4,84 (d; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,7$ Hz); 4,77 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,6$ Hz); 4,61 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,6$ Hz); 4,28 (dd; 1H; H-5; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=3,3$ Hz; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=6,3$ Hz); 4,09-4,08 (m; 2H; H-2 + H-3); 3,85-3,82 (m; 1H; H-4); 2,72 (dd; 1H; H-6_a; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=3,9$ Hz; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14,6$ Hz); 2,50-2,46 (m; 2H; H-6_e; OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 203,7 (C-1); 138,4; 137,7; 137,6 (C_6H_5); 128,5; 128,3; 128,0; 127,9; 127,7; 127,6 (z.T. doppelt; C_6H_5); 85,3; 81,7; 81,5 (C-2 - C-4); 75,9; 73,4; 73,2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 66,6 (C-5); 42,6 (C-6)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,40

OH-Gruppe äquatorial (**57b**):

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 203,1$ (C-1); 138,1; 138,0; 137,4 (C_6H_5); 128,8; 128,7; 128,5; 128,1; 127,9; 127,8; 127,7 (z.T. doppelt; C_6H_5); 86,0; 84,7; 83,1 (C-2 - C-4); 75,6; 75,4; 73,6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 68,1 (C-5); 44,1 (C-6)

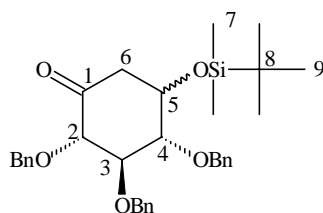
DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,35

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,3,4-tribenzyloxy-cyclohexanon (**64a**)

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,3,4-tribenzyloxy-cyclohexanon (**64b**)

150,0 mg [0,3 mmol] (2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-Tribenzyloxy-5-hydroxy-cyclohexanon (**57**) werden in 5 ml abs. DMF gelöst, mit 76,0 mg [1,1 mmol, 3,3 Äquiv.] Imidazol sowie 62,0 mg [0,4 mmol, 1,2 Äquiv.] *tert*.Butyldimethylsilylchlorid versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden Wasser und ges. Natriumchloridlösung im Verhältnis 1:1 zugegeben und mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit 10proz. Nickelsulfatlösung, dann mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl, das mittels Säulenfiltration (CH/EE 1:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 130,0 mg (69 %) sowie 20,0 mg (13 %) zurückgewonnenes Edukt



[546,47]

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3080-3010 (m, $\nu[\text{C-H}]$); 2960-2850 (s, $\nu[\text{C-H}]$); 1730 (s, $\nu[\text{C=O}]$); 1610-1570 (w, $\nu[\text{C=C}]$); 1490-1450 (m, $\delta[\text{C-H}]$); 1350 (m, $\delta[\text{C-H}]$); 1250-1150 (s, $\nu[\text{C-O}]$)

O-Silyl-Gruppe axial (**64a**):

¹³C-NMR (d₆-Aceton): δ = 205,0 (C-1); 140,7; 140,4; 140,3 (C₆H₅); 129,9; 129,7; 129,5; 129,3; 129,2; 128,9; 128,7 (z.T. doppelt; C₆H₅); 87,4; 82,9; 82,3 (C-2 - C-4) 76,6; 74,5; 74,2 (CH₂-Ph); 69,6 (C-5); 46,4 (C-6); 26,9 ((CH₃)₃-C); 19,4 ((CH₃)₃-C); -3,7; -4,2 ((CH₃)₂-Si)

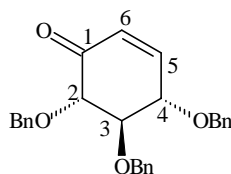
O-Silyl-Gruppe äquatorial (**64b**):

¹³C-NMR (d₆-Aceton): δ = 206,5 (C-1); 140,8; 140,5; 140,2 (C₆H₅); 129,8; 129,7; 129,5; 128,9; 128,8 (z.T. doppelt; C₆H₅); 86,3; 84,8; 83,9 (C-2 - C-4); 76,0; 74,8; 74,4 (CH₂-Ph); 69,6 (C-5); 47,3 (C-6); 26,8 ((CH₃)₃-C); 19,4 ((CH₃)₃-C); -3,6; -4,0 ((CH₃)₂-Si)

(2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-Tribenzyloxy-cyclohex-5-enon (77)

4,0 g [9,2 mmol] des Diastereomerenmischs **57a** und **57b** sowie eine Spatelspitze *N,N*-Dimethyl-amino-pyridin werden in 150 ml Pyridin gelöst und mit 10,5 ml [75,7 mmol] Methansulfonsäurechlorid versetzt. Die Lösung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 250 ml Eiswasser gegossen, 3 mal mit je 250 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenfiltration (CH/EE 1:1).

Ausbeute: 2,7 g (70 %)



[414,50]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,52-7,30 (m; 15H; C₆H₅); 6,87 (dd; 1H; H-5; ³J_{H,H}=10,3 Hz; ³J_{H,H}=1,9 Hz); 6,10 (dd; 1H; H-6; ³J_{H,H}=10,4 Hz; ⁴J_{H,H}=2,4 Hz); 5,16 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=10,4 Hz); 5,03 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,0 Hz); 4,91-4,80 (m; 4H; CH₂-Ph); 4,43 (dΨt; 1H; ³J_{H,H}=7,8 Hz; ⁴J_{H,H}=2,2 Hz); 4,06 (m; 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 197,3$ (C-1); 147,9 (C-5); 138,2; 137,9; 137,8 (C_6H_5); 128,6; 128,5; 128,3; 128,1; 128,0; 127,9; 127,8; 127,7; 127,5 (z.T. doppelt; $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C-6}$); 84,6; 83,8; 78,9 (C-2 - C-4); 75,6; 74,5; 73,5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$)

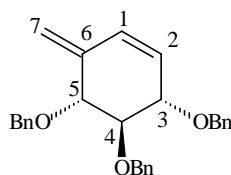
DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,70

MS [70 ev], m/z (%):

415 (5,37) [M^+]; 355 (13,82) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$]; 322 (22,96) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$]; 266 (14,65); 181 (55,52); 92 (92,07) [C_7H_8^+]; 91 (100) [C_7H_7^+]; 65 (19,44) [C_5H_5^+];

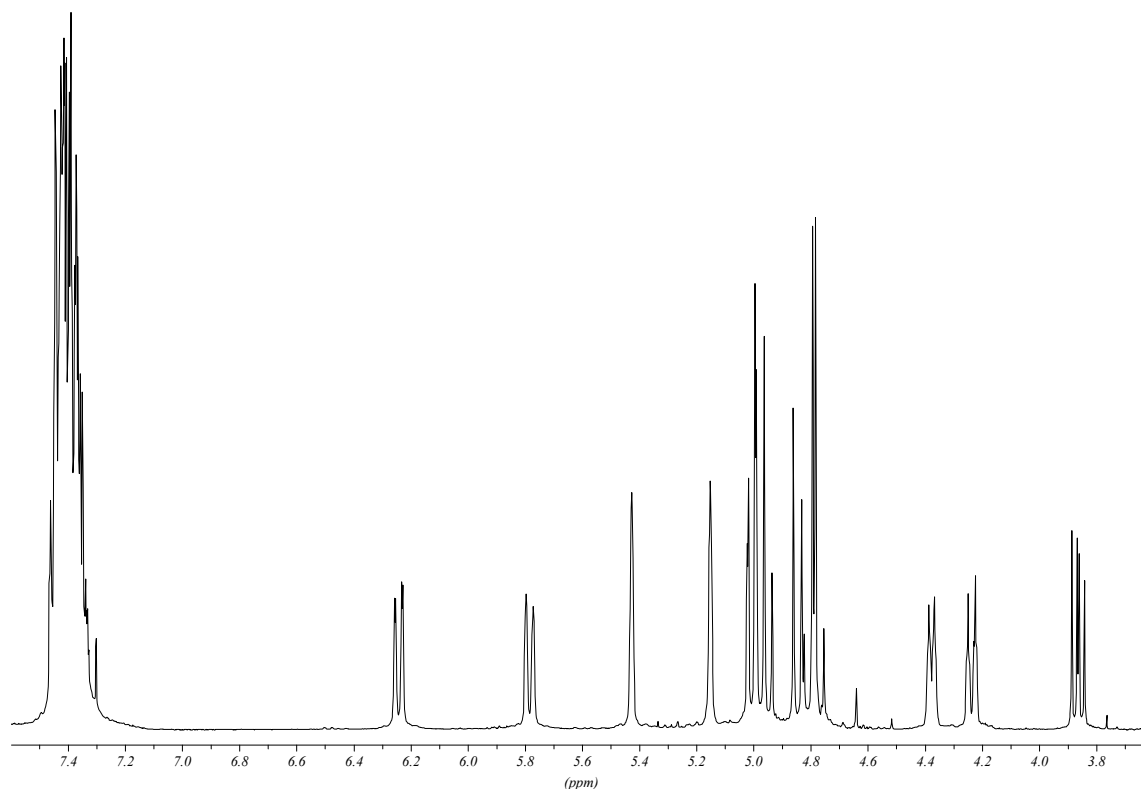
(3*S*,4*R*,5*S*)-6-Methylen-3,4,5-tribenzyloxy-cyclohexen (80)

1,3 g [3,6 mmol] Methyltriphenylphosphoniumbromid werden unter inerten Bedingungen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in abs. Tetrahydrofuran mit 2,2 ml Butyllithiumlösung (1,6M, 15% in Hexan) versetzt und 15 min gerührt. Die gelbe Lösung wird dann mit 1,0 g [2,4 mmol] (2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-Tribenzyloxy-cyclohex-5-enon (77) in abs. Tetrahydrofuran versetzt, 15 min gerührt und nochmals 30 min bei Raumtemperatur nachgerührt. Die rote Lösung wird dann auf Wasser gegeben und 4 mal mit Cyclohexan ausgeschüttelt, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenfiltration (CH/EE 1:1) erhält man 750,0 mg (75 %) eines leicht gelblichen Feststoffs.



[412,52]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,46\text{-}7,30$ (m; 15H; C_6H_5); 6,23 (dd; 1H; H-2; $^3J_{\text{H,H}}=10,0$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=1,9$ Hz); 5,77 (d; 1H; H-1; $^3J_{\text{H,H}}=9,0$ Hz); 5,41 (s; 1H; H-7); 5,14 (s; 1H; H-7); 5,03-4,74 (m; 6H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,36 (d; 1H; H-5; $^3J_{\text{H,H}}=7,5$ Hz); 4,22 (dd; 1H; H-3; $^3J_{\text{H,H}}=10,1$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=1,9$ Hz); 3,85 (dd; 1H; H-4; $^3J_{\text{H,H}}=10,1$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=7,6$ Hz)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 142,8$ (C-6); 138,7; 138,4; 138,0 (C_6H_5); 129,0; 128,4; 128,3; 128,0; 127,9; 127,8; 127,6 (z.T. doppelt; $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C-1} + \text{C-2}$); 112,4 (C-7); 84,4; 80,3; 80,1 (C-3 - C-5); 75,3; 74,6; 72,3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,65

Schmp.: 65 °C

MS [70 ev], m/z (%):

412 (1,01) [M^+]; 321 (2,11) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$]; 105 (2,47) [C_8H_9^+]; 92 (13,05) [C_7H_8^+]; 91 (100) [C_7H_7^+]; 77 (4,00) [C_6H_5^+]; 65 (7,75) [C_5H_5^+]; 41 (2,41) [C_3H_5^+];

(1R,2S,3R,4S)-1-Hydroxymethyl-2,3,4-tribenzyloxy-cyclohex-5-en-1-ol (82)

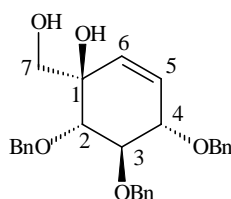
(1S,2S,3R,4S)-1-Hydroxymethyl-2,3,4-tribenzyloxy-cyclohex-5-en-1-ol (83)

(1S,2R,3S,4R,5R)-6-Methylen-1,2,3-tribenzyloxy-cyclohexan-4,5-diol

1,0 g [2,4 mmol] (3S,4R,5S)-6-Methylen-3,4,5-tribenzyloxy-cyclohexen (**80**) werden in 7,5 ml Aceton gelöst, mit 0,8 g [5,9 mmol] *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid und 7,5 ml wäßriger Osmiumtetroxidlösung ($c = 2 \text{ mg/ml}$) versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 10 ml ges. Natriumthiosulfatlösung zugegeben, das Aceton am Rotationsverdampfer entfernt und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 1,0 g (93 %) Rohprodukt, welches direkt für die nachfolgende Isopropylidenschätzung eingesetzt wird.

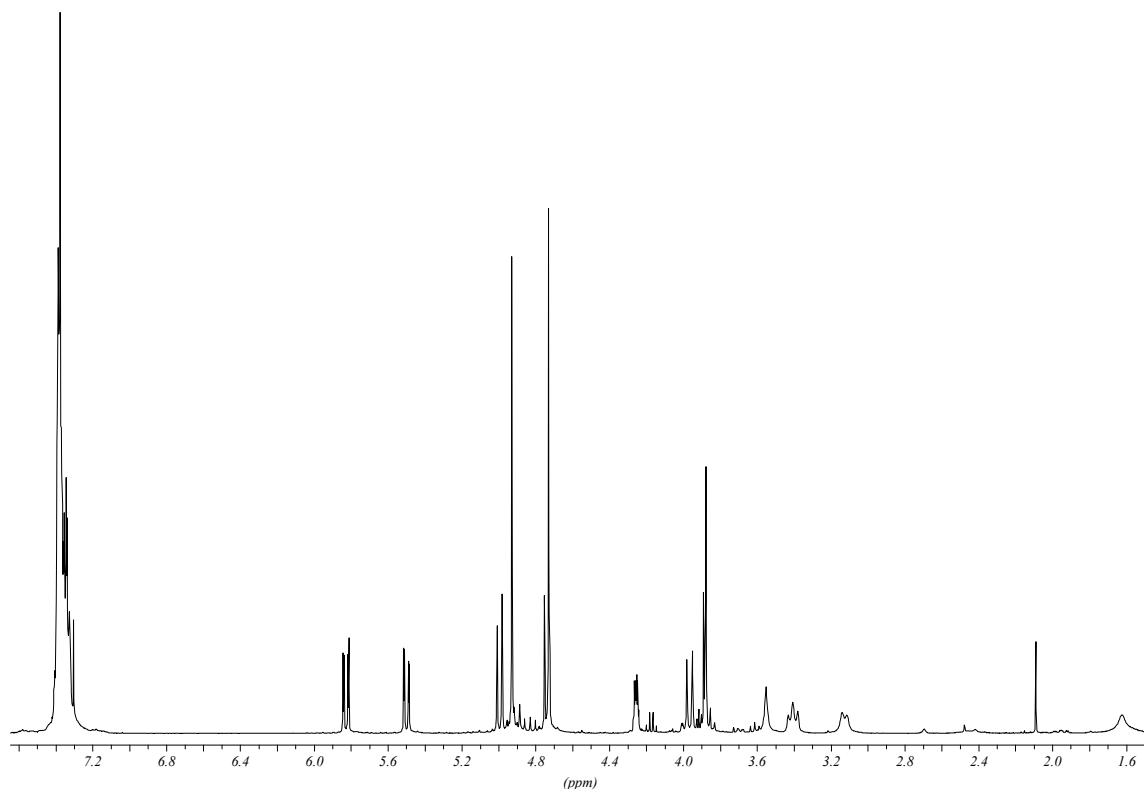
Durch säulenchromatographische Reinigung (CH/EE 1:1) erhält man die beiden Diastereomere **82** und **83** in geringen Ausbeuten.

Das Produkt mit der *exo*-Methylengruppe konnte in den ohne anschließende Schätzung durchgeführten Versuchen nicht isoliert werden.



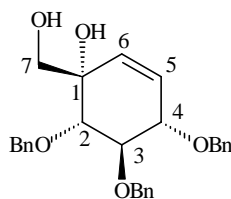
[446,52]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,42\text{-}7,30$ (m; 15H; C_6H_5); 5,84 (d; 1H; H-6; $^3J_{\text{H,H}}=2,5 \text{ Hz}$); 5,81 (d; 1H; H-5; $^3J_{\text{H,H}}= 2,4 \text{ Hz}$); 5,52-4,72 (m; 6H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,25 (d; 1H; H-2; $^3J_{\text{H,H}}=7,2 \text{ Hz}$); 3,96 (d; 1H; H-4; $^3J_{\text{H,H}}=11,8 \text{ Hz}$); 3,90-3,85 (m; 2H; H-7); 3,55 (s; 1H; OH); 3,40 (dd; 1H; H-3; $^3J_{\text{H,H}}=7,8 \text{ Hz}$; $^3J_{\text{H,H}}=11,2 \text{ Hz}$); 1,62 (s; 1H; OH)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,4; 138,1; 137,8$ (C_6H_5); $130,4$ (C-6); $128,7; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 128,0; 127,9; 127,8; 127,7; 127,6$ (z.T. doppelt; $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C-5}$); $87,0; 82,6; 80,0$ (C-2 – C-4); $76,7; 75,3$ ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); $74,0$ (C-1); $72,3$ ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); $66,4$ (C-7)

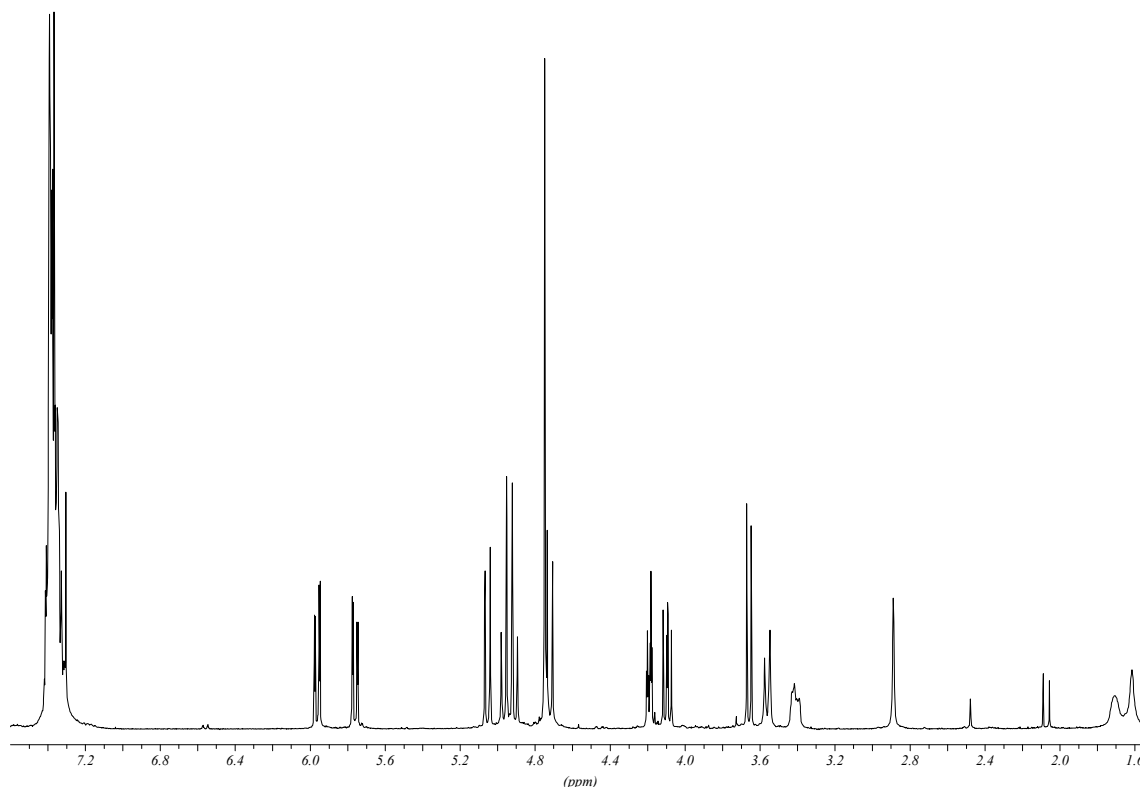
DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,30



[446,52]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,42\text{-}7,30$ (m; 15H; C_6H_5); $5,96$ (dd; 1H; H-6; $^4J_{\text{H,H}}=2,0$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=10,1$ Hz); $5,76$ (dd; 1H; H-5; $^3J_{\text{H,H}}=2,0$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=10,1$ Hz); $5,05$ (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,1$ Hz); $4,96$ (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=12,1$ Hz); $4,91$ (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,1$ Hz); $4,75$ (s; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); $4,96$ (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,1$ Hz); $4,20\text{-}4,17$ (m; 1H); $4,09$ (dd; 1H;

$^3J_{H,H}=7,5$ Hz; $^3J_{H,H}=9,7$ Hz); 3,65 (d; 1H; H-2; $^3J_{H,H}=9,7$ Hz); 3,56 (d; 1H; H-7; $^2J_{H,H}=10,1$ Hz); 3,43-3,39 (m; 1H); 1,71 (s; 1H; OH); 1,61 (s; 1H; OH)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,6; 138,3; 137,7$ (C_6H_5); 131,2 (C-6); 128,6; 128,4; 128,1; 127,9; 127,7; 127,6 (z.T. doppelt; $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C-5}$); 81,0; 79,7; 78,0 (C-2 - C-4); 75,7 (C-1); 75,5; 75,1; 71,9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 67,1 (C-7)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,25

(5*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxa-6,7,8-tribenzyloxy-spiro[4.5]dec-9-en (84)

(5*S*,6*S*,7*R*,8*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxa-6,7,8-tribenzyloxy-spiro[4.5]dec-9-en (85)

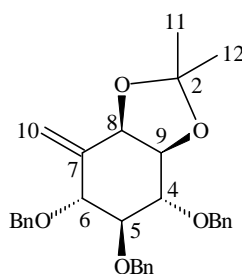
(4*S*,5*R*,6*S*,8*R*,9*R*)-2,2-Dimethyl-7-methylen-4,5,6-tribenzyloxy-benzo[1,3]-dioxol (86)

1,0 g [2,2 mmol] Rohprodukt der obigen *cis*-Dihydroxylierung werden mit 25,0 ml 2,2-Dimethoxypropan, 12,5 Aceton, sowie einer Spatelspitze Pyridinium-*p*Toluolsulfonat 2

Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 20 ml 2M Natronlauge und 20 ml ges. Natriumchloridlösung gerührt und 3 mal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Man erhält 1,1 g (100 %) braunes Öl als Rohprodukt, das säulenchromatographisch (CH/EE 8:1) in folgende Produkte aufgetrennt wird:

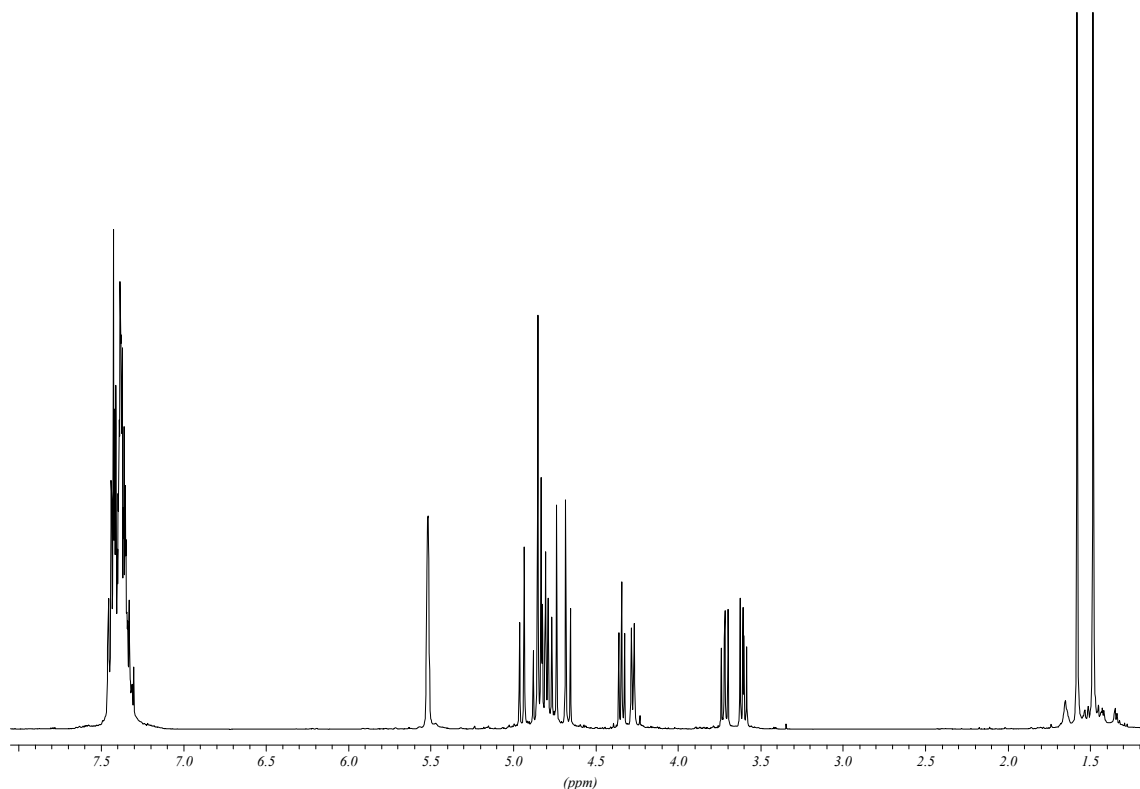
- | | | |
|--------------|-----------------|--|
| 1. Fraktion: | 220 mg (22,0 %) | 80 (Edukt der <i>cis</i> -Dihydroxylierung) |
| 2. Fraktion: | 140 mg (12,7 %) | 86 |
| 3. Fraktion: | 190 mg (17,3 %) | 84 |
| 4. Fraktion: | 150 mg (13,6 %) | 85 |

2. Fraktion (**86**):



[486,60]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,46\text{-}7,30$ (m; 15H; C_6H_5); 5,52 (s; 2H; H-10); 4,95 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,5$ Hz) 4,86 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,1$ Hz); 4,82 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=10,9$ Hz); 4,79 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,6$ Hz); 4,81 (d; 1H; H-8; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=6,9$ Hz); 4,75 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,5$ Hz); 4,67 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,1$ Hz); 4,34 (Ψt ; 1H; H-9; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=6,9$ Hz); 4,27 (d; 1H; H-6; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=6,9$ Hz); 3,72 (dd; 1H; H-4; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7,2$ Hz; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=9,1$ Hz); 3,60 (dd; 1H; H-5; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=6,7$ Hz; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=9,1$ Hz); 1,58; 1,48 (s; je 3H; H-11 + H-12);



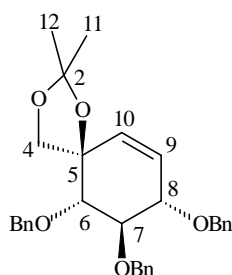
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,7; 138,5; 138,1$ (C_6H_5); $128,3; 128,2; 127,9; 127,7; 127,6; 127,5; 127,4$ (z.T. doppelt; C_6H_5); $116,1$ (C-10); $109,9$ (C-2); $104,0$ (C-7); $83,9; 83,0; 80,9; 79,8; 76,6$ (C-4 - C-6, C-8 + C-9); $74,4; 73,8; 72,1$ ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); $27,7; 25,7$ (C-11 + C-12)

DC: R_f (CH/EE 8:1) = 0,40

MS [70 ev], m/z (%):

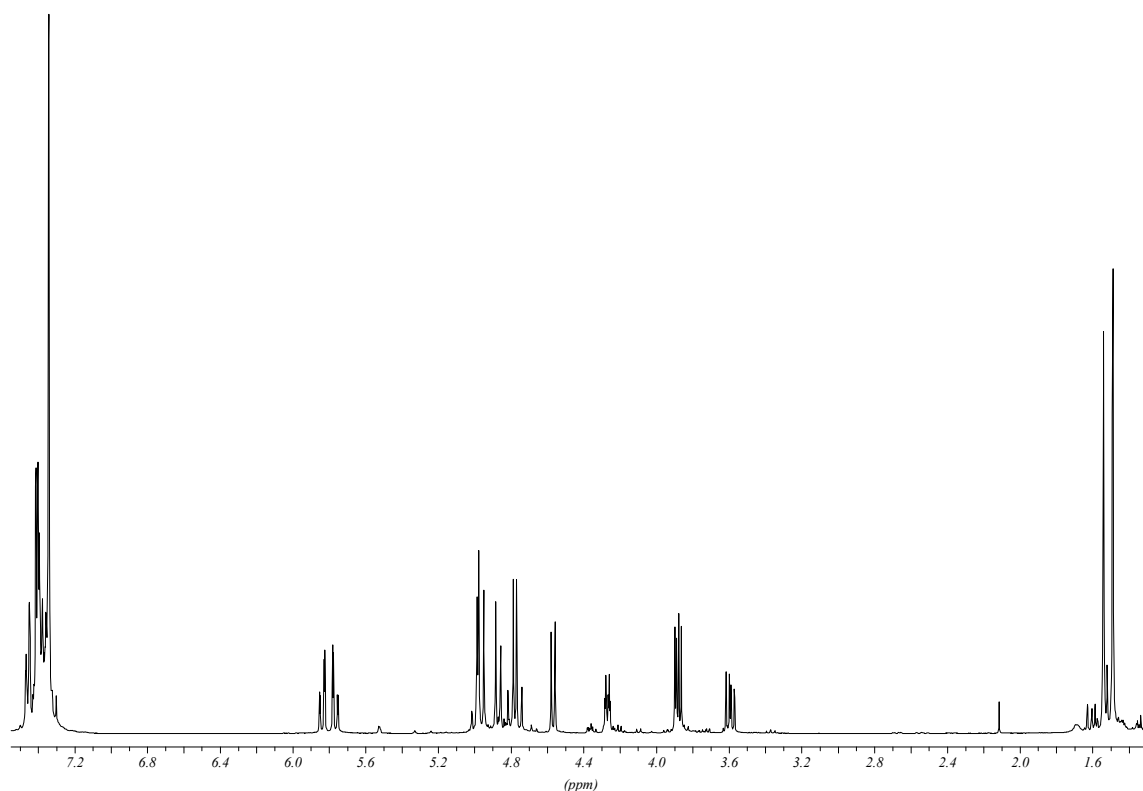
486 (0,70) [M^+]; 395 (1,25) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$]; 105 (4,47) [C_8H_9^+]; 91 (100,00) [C_7H_7^+];

Drehwert: $[\alpha]^{20} = -24,7$ (CHCl_3 ; $c=1,6$)

3. Fraktion (**84**):

[486,60]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,47\text{-}7,30$ (m; 15H; C_6H_5); 5,83 (dd; 1H; H-10; $^4J_{\text{H,H}}=1,9$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=10,5$ Hz); 5,76 (dd; 1H; H-9; $^3J_{\text{H,H}}=2,0$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=10,3$ Hz); 5,01-4,74 (m; 6H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,56 (d; 1H; H-4; $^2J_{\text{H,H}}=8,4$ Hz); 4,27 (d Ψ t; 1H; H-8; $^4J_{\text{H,H}}=1,8$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=10,7$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=2,0$ Hz); 3,88 (d; 1H; H-4; $^2J_{\text{H,H}}=8,1$ Hz); 3,87 (d; 1H; H-6; $^3J_{\text{H,H}}=10,9$ Hz); 3,58 (dd; 1H; H-7; $^3J_{\text{H,H}}=7,9$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=10,8$ Hz); 1,54; 1,49 (s; je 3H; H-11 + H-12)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,7$; 138,5; 138,2 (C_6H_5); 132,8 (C-10); 128,4; 128,2; 127,9; 127,8; 127,7; 127,6; 127,5; 127,4 (z.T. doppelt; C_6H_5); 126,6 (C-9); 109,7 (C-2); 83,8 (C-7); 81,9 (C-6); 79,8 (C-8); 82,6 (C-5); 75,9; 75,4; 72,6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 69,6 (C-4); 27,0; 26,2 (C-11 + C-12)

Elementaranalyse: C: 76,2 % berechnet: 76,5 %
H: 7,2 % 7,0 %

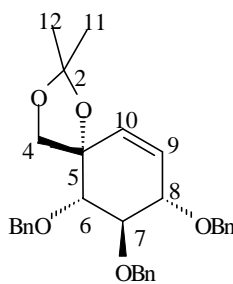
DC: R_f (CH/EE 8:1) = 0,30

MS [70 ev], m/z (%):

469 (2,31) [$M^+ - H_2O$]; 395 (1,25) [$M^+ - C_7H_7$]; 105 (83,66) [$C_8H_9^+$]; 91 (100,00) [$C_7H_7^+$];

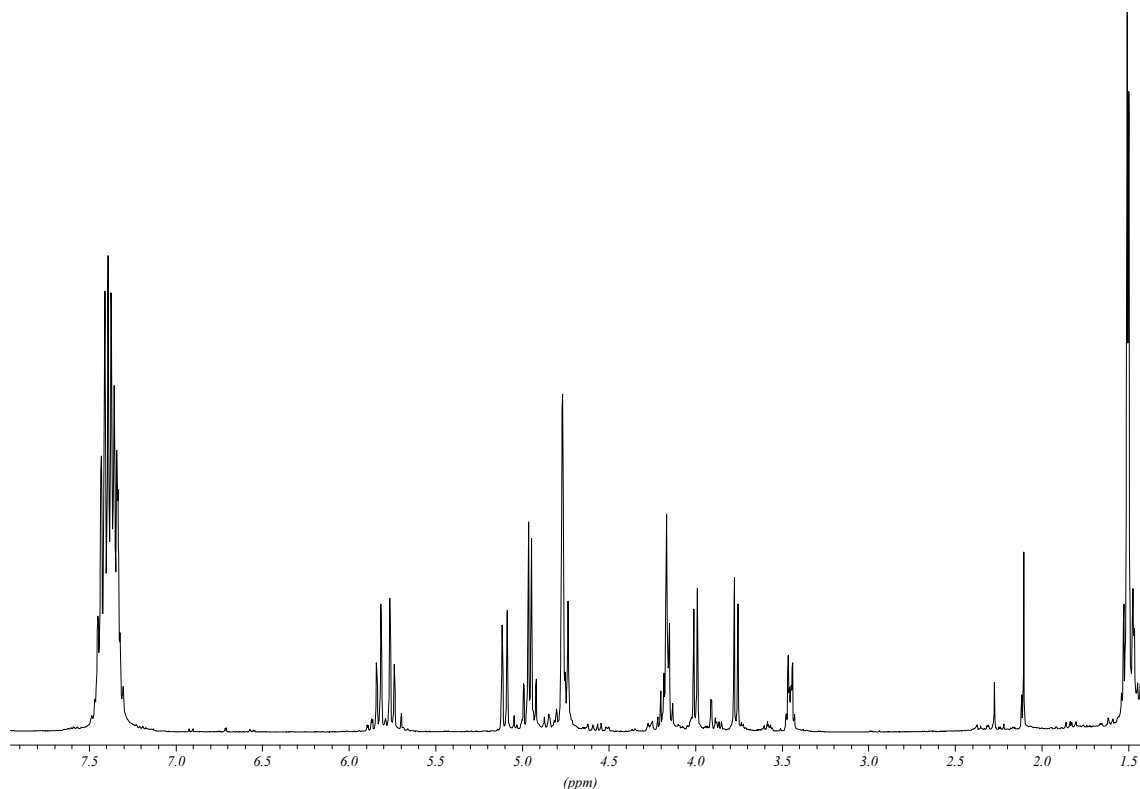
Drehwert: $[\alpha]^{20} = -28,0$ (CHCl₃; c=1,4)

4. Fraktion (**85**):



[486,60]

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7,48-7,30$ (m; 15H; C₆H₅); 5,83 (d; 1H; H-10; ³J_{H,H}=10,7 Hz); 5,74 (d; 1H; H-9; ³J_{H,H}=10,0 Hz); 5,12-4,73 (m; 6H; CH₂-Ph); 4,20-4,14 (m; 2H); 3,99 (d; 1H; H-4; ²J_{H,H}=8,4 Hz); 3,76 (d; 1H; H-4; ²J_{H,H}=8,4 Hz); 3,45 (ddd; 1H; J=10,1 Hz; J=4,5 Hz; J=2,7 Hz); 1,51; 1,50 (s; je 3H; H-11 + H-12);



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,8; 138,7; 138,5$ (C_6H_5); $130,6$ (C-10); $128,4; 128,3; 128,0; 127,9; 127,6; 127,5; 127,4$ (z.T. doppelt; $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C-9}$); $110,4$ (C-2); $84,1$ (C-5); $82,3; 80,0; 78,8$ (C-6 - C-8); $75,6; 75,0; 71,8$ ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); $70,8$ (C-4); $27,9; 26,0$ (C-11 + C-12)

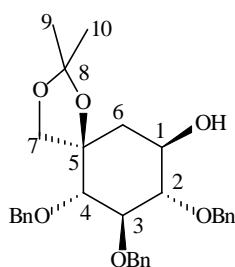
Elementaranalyse:	C: 76,2 %	berechnet: 76,5 %
	H: 7,2 %	7,0 %

DC: R_f (CH/EE 8:1) = 0,25

(5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxa-9-hydroxy-6,7,8-tribenzyloxy-spiro[4.5]dec-9-en
(87)

240,0 mg [0,5 mmol] (5*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxa-6,7,8-tribenzyloxy-spiro[4.5]dec-9-en (**84**) werden in abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 4,0 ml 1M Boran-Tetrahydrofuran-Lösung versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml Wasser, 10 ml 2M Natronlauge und 10 ml 30proz. Wasserstoffperoxidlösung zuge-

geben, 2 h gerührt, weitere 20 ml 2M Natronlauge zugegeben und weitere 10 h gerührt. Die Lösung wird mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es verbleiben 260,0 mg farbloser Feststoff, der aus CH/EE umkristallisiert wird und 150 mg (60 %) des gewünschten Isomers **87** als farblosen, kristallinen Feststoff liefert.

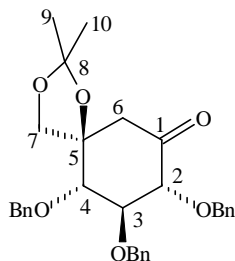


[504,62]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,39\text{-}7,24$ (m; 15H; C_6H_5); 5,03-4,71 (m; 6H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,25 (d; 1H; H-7; $^2J_{\text{H,H}}=8,2$ Hz); 3,79 (d; 1H; H-7; $^2J_{\text{H,H}}=8,2$ Hz); 3,72 (d; 1H; H-4; $^3J_{\text{H,H}}=9,9$ Hz); 3,52-3,46 (m; 1H; H-1); 3,38 (Ψt ; 1H; H-2; $^3J_{\text{H,H}}=9,1$ Hz); 3,27 (Ψt ; 1H; H-3; $^3J_{\text{H,H}}=9,6$ Hz); 2,32 (s; 1H; OH); 2,26 (dd; 1H; H-6_e; $^3J_{\text{H,H}}=4,7$ Hz; $^2J_{\text{H,H}}=13,0$ Hz); 1,62 (dd; 1H; H-6_a; $^3J_{\text{H,H}}=11,9$ Hz; $^2J_{\text{H,H}}=13,1$ Hz); 1,47; 1,37 (s; je 3H; H-9 + H-10)

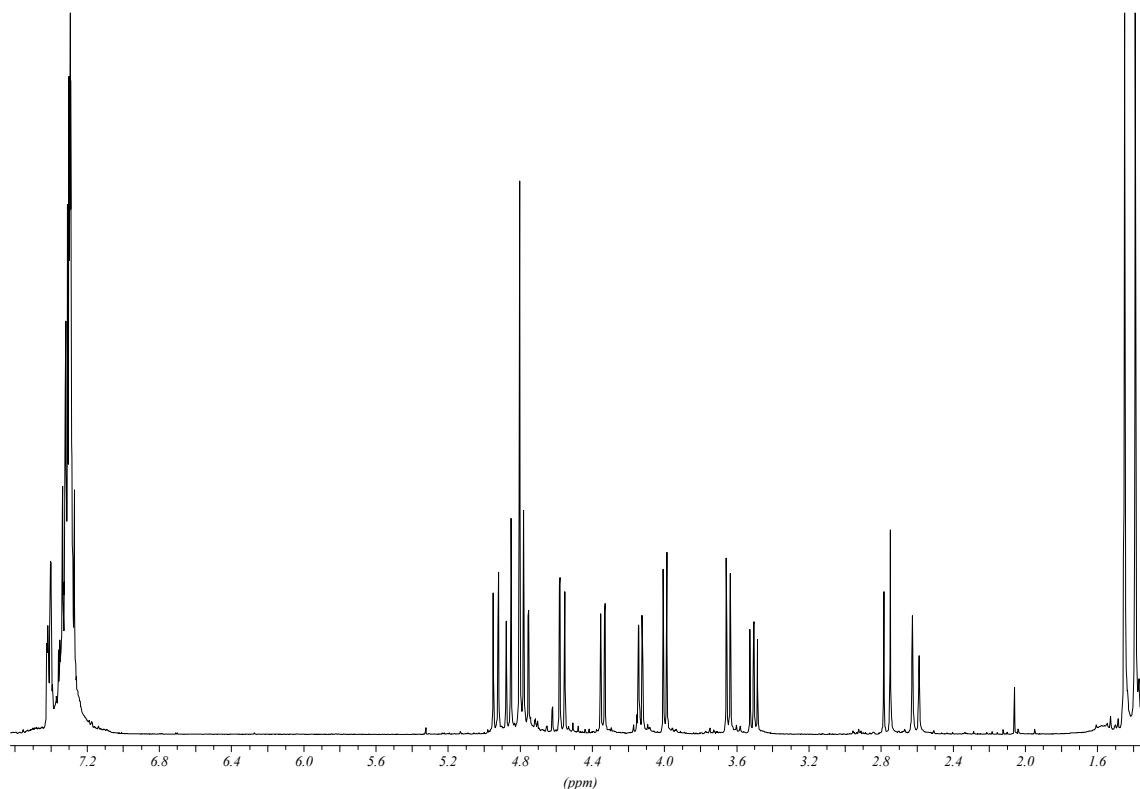
wird ges. Natriumthiosulfatlösung zugegeben, 2 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt.

Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 80 mg bräunliches Öl, das säulenchromatographisch (CH/EE 4:1) gereinigt wird und 30 mg (60 %) Produkt als farbloses Öl liefert.



[502,60]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,46\text{-}7,13$ (m; 15H; C_6H_5); 4,95-4,65 (m; 6H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,35 (d; 1H; H-7; $^2J_{\text{H,H}}=9,2$ Hz); 4,13 (d; 1H; H-7; $^2J_{\text{H,H}}=9,3$ Hz); 4,00 (d; 1H; H-2; $^3J_{\text{H,H}}=7,6$ Hz); 3,64 (d; 1H; H-4; $^3J_{\text{H,H}}=8,6$ Hz); 3,50 (dd; 1H; H-3; $^3J_{\text{H,H}}=9,0$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=7,7$ Hz); 2,77 (d; 1H; H-6; $^2J_{\text{H,H}}=14,5$ Hz); 2,61 (d; 1H; H-6; $^2J_{\text{H,H}}=14,6$ Hz); 1,29 (s; 6H; H-9 + H-10)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 203,6$ (C-1); 138,1; 137,9; 137,6 (C_6H_5); 128,5; 128,4; 128,3; 128,1; 128,0; 127,9; 127,8; 127,7; 127,6 (z.T. doppelt; C_6H_5); 110,3 (C-8); 86,0; 82,2; 81,7 (C-2 – C-4); 81,4 (C-5); 75,3; 75,2; 73,6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 67,7 (C-7); 47,9 (C-6); 26,2; 26,0 (C-9 + C-10)

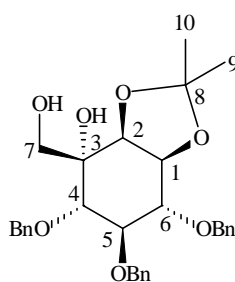
DC: R_f (CH/EE 4:1) = 0,30

R_f (CH/EE 1:1) = 0,60

Drehwert: $[\alpha]^{20} = +18,9$ (CHCl_3 ; $c=2,7$)

3-Hydroxymethyl-1,2-isopropyliden-4,5,6-tri-*O*-benzyl-D-*myo*-inositol (103)

110,0 mg [0,2 mmol] (4*S*,5*R*,6*S*,8*R*,9*R*)-2,2-Dimethyl-7-methylen-4,5,6-tribenzyloxybenzo[1,3]-dioxol (**86**) werden in 1,5 ml Aceton gelöst, mit 160,0 mg [1,2 mmol] *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid und 1,5 ml wäßriger Osmiumtetroxidlösung ($c = 2$ mg/ml) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung durch Zugabe von ges. Natriumthiosulfatlösung gequenchet, das Aceton am Rotationsverdampfer entfernt und die Lösung mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 120,0 mg farbloses Öl, das säulenchromatographisch (CH/EE 1:1) gereinigt wird.



[520,62]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,44\text{-}7,27$ (m; 15H; C_6H_5); 5,04-4,94 (m; 3H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,84-4,72 (m; 3H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,40 (dd; 1H; H-1; $^3J_{\text{H,H}}=5,5$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=7,2$ Hz); 4,20 (d; 1H; H-2; $^3J_{\text{H,H}}=5,5$ Hz); 3,82 (d; 1H; H-7; $^2J_{\text{H,H}}=11,4$ Hz); 3,98-3,91; 3,75-3,68 (m; je 2H; H-4 – H-7); 2,85 (s; 1H; OH); 2,58 (s; 1H; OH); 1,51; 1,42 (s; je 3H; H-9 + H-10)

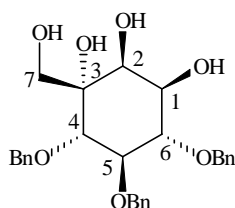
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,8; 138,5; 137,9$ (C_6H_5); 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 127,9; 127,6; 127,4 (z.T. doppelt; C_6H_5); 109,6 (C-8); 83,5; 81,9; 80,8; 79,1; 79,0 (C-1 + C-2 + C-4 - C-6); 75,8; 75,6; 73,9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 73,2 (C-3); 66,3 (C-7); 28,0; 26,1 (C-9 + C-10)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,30

Drehwert: $[\alpha]^{20} = -38,6$ (CHCl_3 ; $c=1,1$)

3-Hydroxymethyl-4,5,6-tri-*O*-benzyl-D-*myo*-inositol (104)

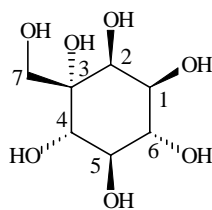
100,0 mg [0,19 mmol] 3-Hydroxymethyl-1,2-isopropyliden-4,5,6-tri-*O*-benzyl-D-*myo*-inositol (103) werden in 20 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem abs. Methanol gelöst und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und man erhält 92,0 mg (100 %) farblosen Feststoff.



[480,55]

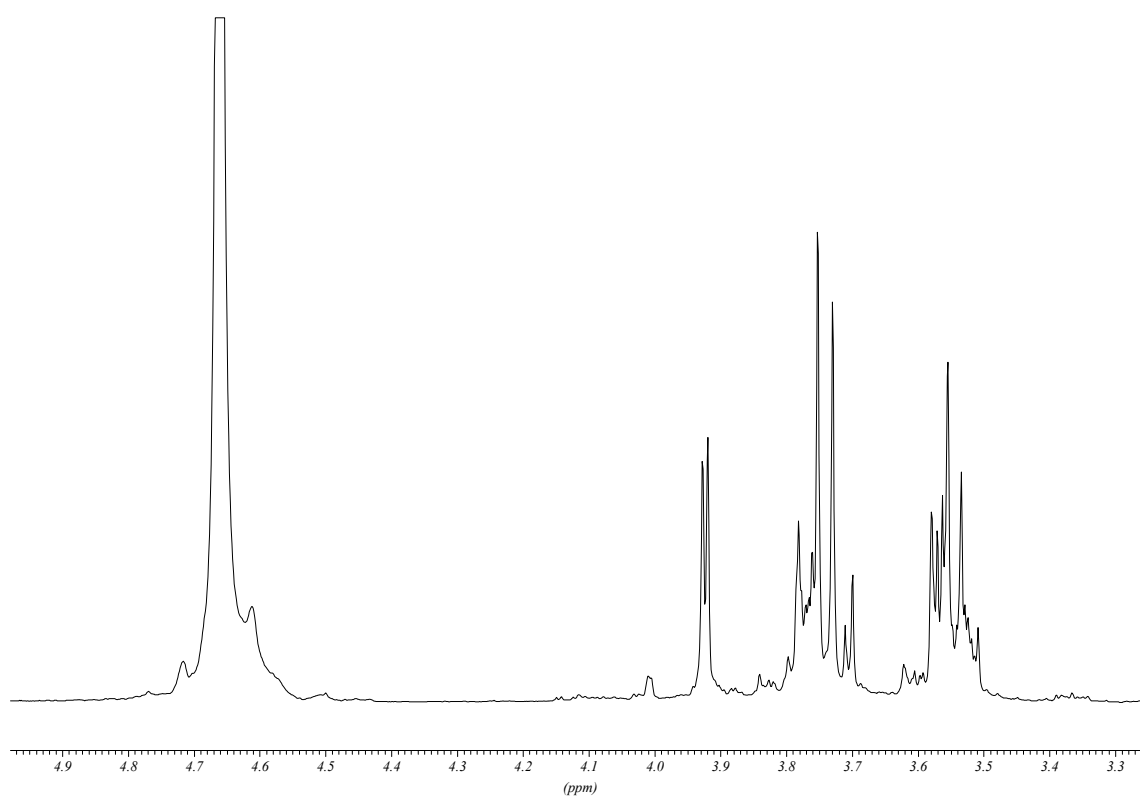
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,34\text{-}7,17$ (m; 15H; C_6H_5); 4,86-4,72 (m; 7H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$ + H-7); 4,58 (d; 1H; H-7; $^2J=10,9$ Hz); 4,56 (s; 4H; OH); 3,93-3,61 (m; 5H; H-1 + H-2; H-4 - H-6)

ungsmittel entfernt. Es verbleiben 30 mg (85 %) farbloser, leicht hygroskopischer Feststoff.



[210,18]

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 3,92$ (d; 1H; H-2; $^3J_{\text{H,H}}=3,2$ Hz); 3,80-3,70 (m; 4H); 3,58-3,51 (m, 2H) (H-1; H-4 – H-7)



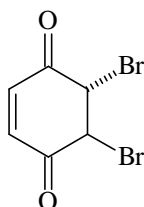
$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 78,0$ (C-3); 76,6; 74,9; 73,6; 73,0; 72,7 (C-1 + C-2; C-4 – C-6); 65,7 (C-7)

5*r*,6*t*-Dibrom-2-cyclohexen-1,4-dion (106)

176,5 g [1,6 mol] *p*-Benzochinon (**43**) werden in 2,4 l Chloroform gelöst, auf 0 °C abgekühlt und unter Rühren mit 255,7 g [1,6 mol] Brom in 0,8 l Chloroform innerhalb von 60 min ver-

setzt. Man rührt weitere 30 min bei Raumtemperatur, versetzt die Lösung mit Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel.

Man erhält 398,5 g (93 %) eines gelb-grünen Feststoffs, der ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Reduktion eingesetzt wird.

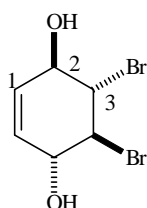


[267,90]

5*c*,6*t*-Dibrom-2-cyclohexen-1*r*,4*t*-diol (107)

200,0 g [0,75 mol] 5*r*,6*t*-Dibrom-2-cyclohexen-1,4-dion (**106**) werden in 3,0 l Diethylether gelöst und auf -10 °C abgekühlt. Zu der Lösung werden unter Rühren 60,0 g [1,6 mol] Natriumborhydrid in 1,0 l Wasser so zugetropft, daß die Temperatur 10 n- anschließend wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase 4 mal mit je 200 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Man erhält 81,6 g (82 %) farblose Kristalle, die aus Toluol umkristallisiert werden können.



[271,93]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,61 (s; 2H; H-1); 4,31 (m; 2H; H-2); 4,16 (m; 2H; H-3); 3,43 (s; 2H; OH)

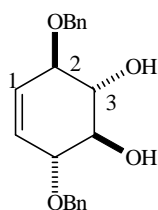
MS [70 ev], m/z (%):

193/191 [M⁺ -Br]; 175 [M⁺ -Br - H₂O]; 111 [M⁺ -2 Br]; 94 [M⁺ -2 Br -OH]

1,4-Di-*O*-benzyl-konduritol B (108)

7,1 g [310,0 mmol] Natrium werden mit 300 ml Benzylalkohol unter inerten Bedingungen zur Reaktion gebracht, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 30 g [84,3 mmol] 5*c*,6*t*-Dibrom-2-cyclohexen-1*r*,4*t*-diol (**107**) in 80 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die Lösung wird 3 Tage gerührt, anschließend mit 200 ml verd. Salzsäure gequenchet und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Benzylalkohol im Hochvakuum abdestilliert. Es verbleibt ein rotbraunes Öl, das aus einem Gemisch aus CH/EE 1:1 umkristallisiert wird.

Ausbeute nach Umkristallisation: 13,0 g (44 %)



[326,39]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,42-7,30 (m; 10H; C₆H₅); 5,79 (s; 2H; H-1); 4,75 (s; 4H; CH₂-Ph); 4,10 (dd; 2H; H-2; ³J_{H,H}=5,0 Hz; ³J_{H,H}=2,4 Hz); 3,79 (dd; 2H; H-3; ³J_{H,H}=5,0 Hz; ⁴J_{H,H}=2,2 Hz); 2,69 (s; 2H; OH)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 138,1 (C₆H₅); 128,2; 128,0; 127,8; 127,7; 126,9 (C-1 + C₆H₅); 79,2 (C-2); 74,6 (C-3); 71,9 (CH₂-Ph)

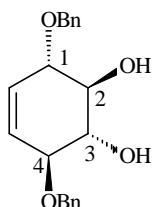
IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3350 (s, breit, ν[OH]); 3080-3010 (w, ν[C-H]); 2930-2850 (w, ν[C-H]); 1610 (w, ν[C=C]); 1495-1450 (m, δ[C-H]); 1100-1045 (s, breit, ν[C-O])

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,25

Schmp.: 125 °C

(+)-1,4-Di-*O*-benzyl-konduritol B ((+)-108)

Die Durchführung erfolgte analog der racemischen Verbindung unter Verwendung von (+)-(1*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5,6-Dibrom-2-cyclohexen-1,4-diol ((+)-107)

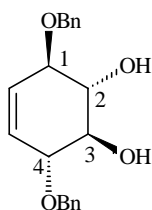


[326,39]

Drehwert: $[\alpha]^{20} = +131,9$ (CHCl₃; c=1,35)

(-)-1,4-Di-*O*-benzyl-konduritol B ((-)-108)

Die Durchführung erfolgt analog der racemischen Verbindung unter Verwendung von (+)-(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,6-Diacetoxy-4,5-dibrom-cyclohexen ((+)-44)



[326,39]

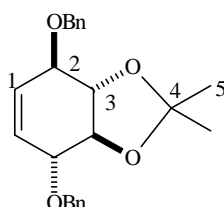
Drehwert: $[\alpha]^{20} = -128,4$ (CHCl₃; c=1,72)

1,4-Di-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-konduritol B (109)

Zu 2,0 g [6,1 mmol] 1,4-Di-*O*-benzyl-konduritol B (108) werden mit 50 ml 2,2-Dimethoxypropan, 25 ml Aceton und 100 mg Pyridinium-*p*-Toluolsulfonat gegeben. Die Lösung wird

5 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung werden 36 ml 2M Natronlauge, 36 ml ges. Natriumchlorid-lösung und 180 ml Diethylether zugegeben und 10 min kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird 3 mal mit je 180 ml Diethylether ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und vom

Es verbleiben 13,2 g (98 %) farbloser Feststoff.



[366,45]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,40-7,26 (m; 10H; C₆H₅); 5,75 (s; 2H; H-1); 4,90 (d; 2H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,74 (d; 2H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,31 (dd; 2H; H-2; ³J_{H,H}=5,6 Hz; ³J_{H,H}=2,4 Hz); 3,71 (dd; 2H; H-3; ³J_{H,H}=5,6 Hz; ⁴J_{H,H}=2,2 Hz); 1,55 (s; 6H; H-5)

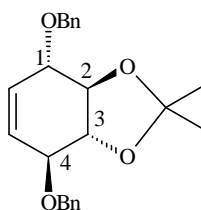
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 138,5 (C₆H₅); 129,3; 128,5; 128,0 127,8 (z.T. doppelt; C-1; C₆H₅); 111,1 (C-4); 80,5 (C-2); 77,4 (C-3); 71,9 (CH₂-Ph); 27,3 (C-5)

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3095-3030 (w, ν [C-H]); 2980-2890 (w, ν [C-H]); 1600 (w, ν [C=C]); 1500-1460 (m, δ [C-H]); 1380 (m, δ [C-H]); 1080 (s, breit, ν [C-O])

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,65

(+)-1,4-Di-O-benzyl-2,3-O-isopropyliden-konduritol B ((+)-109)

Die Durchführung erfolgte analog der racemischen Verbindung unter Verwendung (+)-1,4-Di-O-benzyl-konduritol B ((+)-108)

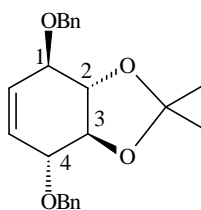


[366,45]

Drehwert: $[\alpha]^{20} = +18,5$ (CHCl₃; c=1,01)

(-)-1,4-Di-O-benzyl-2,3-O-isopropyliden-konduritol B ((-)-109)

Die Durchführung erfolgte analog der racemischen Verbindung unter Verwendung (-)-1,4-Di-O-benzyl-konduritol B ((-)-108)

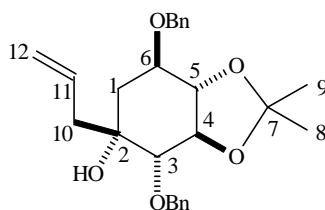


[366,45]

Drehwert: $[\alpha]^{20} = -18,7$ (CHCl₃; c=1,10)

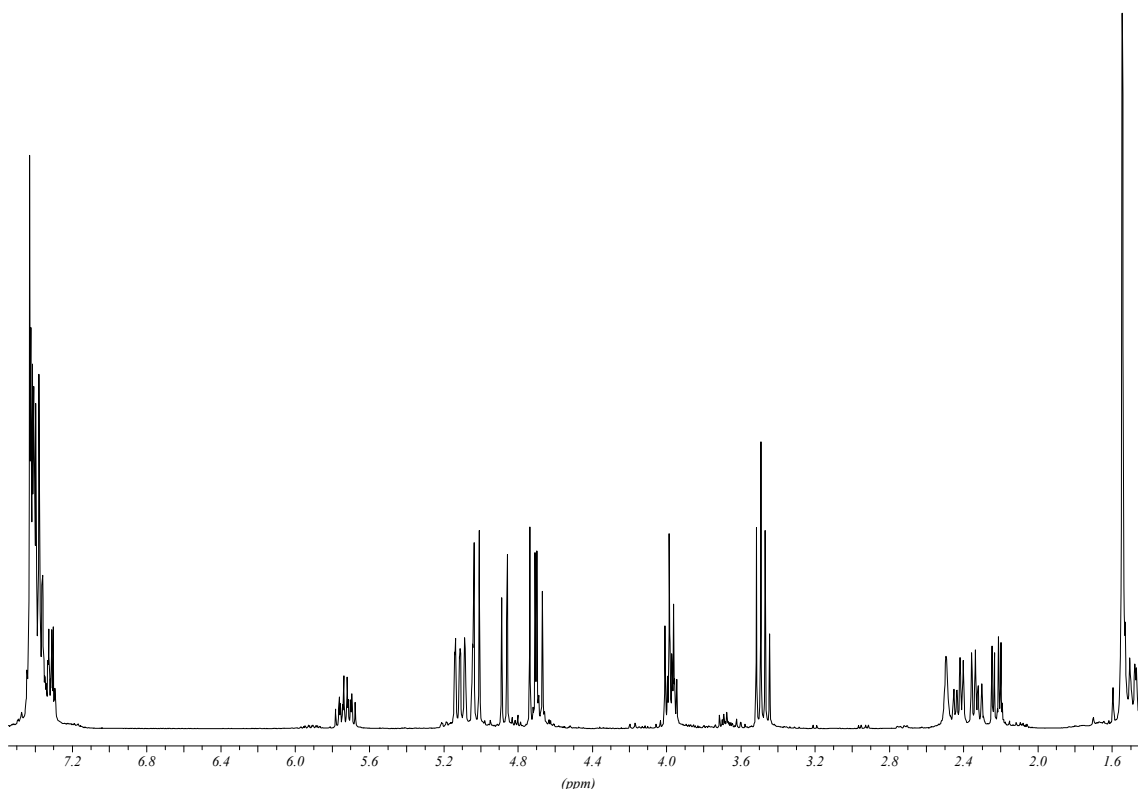
5*r*-Allyl-4*t*,7*c*-bis-benzyloxy-2,2-dimethyl-hexahydro-benzo[1,3]dioxol-5*t*-ol (137)

200,0 mg [0,6 mmol] 2*r*,5*t*-Dibenzyloxy-3*t*,4*c*-hydroxy-3,4-*O*-isopropyliden-cyclohexanon (**115**) werden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 130,0 mg [2,0 mmol] Zink, 240,0 mg [2,0 mmol; 0,17 ml] Allylbromid und 4 ml ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Diethylether ausgeschüttelt, die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EE 1:1) erhält man 180 mg (81 %) eines farblosen Öls.



[424,53]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,44-7,29 (m; 10H; C₆H₅); 5,74-5,72 (m; 1H; H-11); 5,14-5,05 (m; 2H; H-12); 5,02 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,5 Hz); 4,87 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,72 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,5 Hz); 4,68 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,00-3,94 (m; 2H; H-5 + H-6); 3,50 (d; 1H; H-3; ³J_{H,H}=9,6 Hz); 3,47 (Ψt; 1H; H-4; ³J_{H,H}=9,4 Hz); 2,49 (s; 1H; OH); 2,45-2,30 (m; 2H; H-10); 2,22 (dd; 1H; H-1_e; ³J_{H,H}=4,8 Hz; ²J_{H,H}=14,3 Hz); 1,54 (s; 6H; H-8 + H-9); 1,47 (dd; 1H; H-1_a; ³J_{H,H}=10,6 Hz; ²J_{H,H}=14,1 Hz)

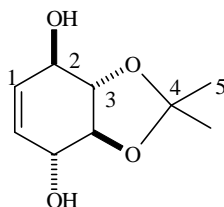


¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 138,7; 138,1 (C₆H₅); 132,9 (C-11); 128,3; 128,0; 127,8; 127,7; 127,4 (C₆H₅); 118,9 (C-12); 110,8 (C-7); 81,7; 79,1 (C-3 + C-4); 79,3; 74,3 (C-5 + C-6); 75,2 (C-2); 72,5; 71,8 (CH₂-Ph); 44,4 (C-10); 38,9 (C-1); 27,1; 27,0 (C-8 + C-9)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,65

2,3-O-Isopropyliden-konduritol B (138)

In einen Dreihalskolben werden 150 ml Ammoniak kondensiert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 0,4 g [58,0 mmol] Lithium versetzt. Sobald das Lithium gelöst ist, werden 1,0 g [2,7 mmol] 1,4-Di-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-konduritol B (**109**) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben, 5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, mit Ammoniumchlorid gequencht und bei Raumtemperatur weitergerührt bis der restliche Ammoniak abgedampft ist. Durch mehrmaliges Extrahieren des Rückstandes mit Essigsäureethylester und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels erhält man 450,0 mg (90 %) braunen Feststoff, der säulenchromatographisch (CH/EE 1:2) gereinigt werden kann.



[186,20]

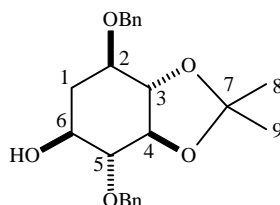
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,67$ (s; 2H; H-1); 4,48 (dd; 2H; H-2; $^3J_{\text{H,H}}=5,6$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=2,3$ Hz); 3,55 (dd; 2H; H-3; $^3J_{\text{H,H}}=5,6$ Hz; $^4J_{\text{H,H}}=1,6$ Hz); 2,94 (s; 2H; OH); 1,49 (s; 6H; H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 130,4$ (C-1); 111,1 (C-4); 80,6 (C-2); 70,5 (C-3); 26,8 (C-5)

1-Desoxy-2,5-*O*-dibenzyl-3,4-*O*-isopropyliden-*scyllo*-inositol (110)

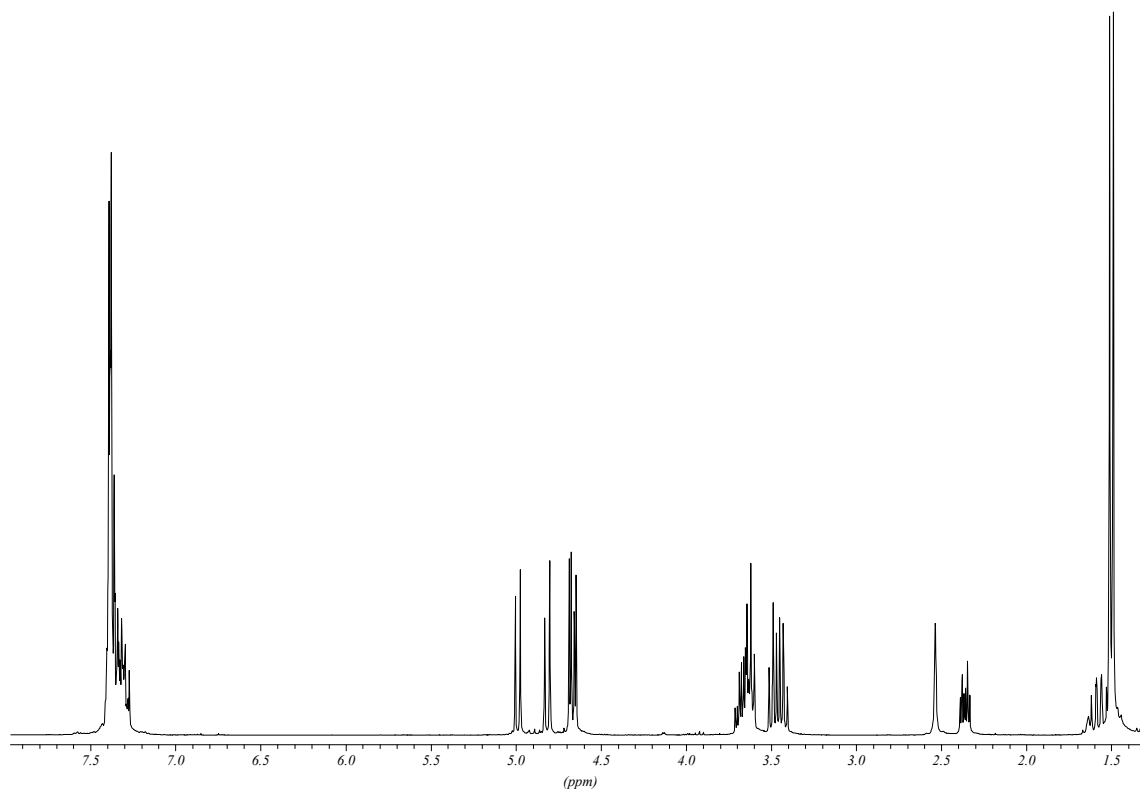
Unter inerten Bedingungen werden 10,3 g [28,1 mmol] 1,4-*O*-Dibenzyl-2,3-*O*-isopropyliden-konduritol B (**109**) in 150 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 35,0 ml 1M Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung versetzt. Die Lösung wird 15 h gerührt, anschließend wird das überschüssige Boran vorsichtig durch Zugabe von Wasser zerstört. Zur oxidativen Aufarbeitung werden 45 ml 2m Natronlauge und 45 ml 30proz. Wasserstoffperoxidlösung zugegeben. Die Lösung wird 12 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es

verbleiben 10,3 g (95 %) farbloser kristalliner Feststoff, der zu analytischen Zwecken säulenchromatographisch (CH/EE 2:1) gereinigt werden kann, für weitere Umsetzungen jedoch ohne Reinigung eingesetzt werden kann.



[384,47]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,41-7,27$ (m; 10H; C_6H_5); 4,99 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,6$ Hz); 4,82 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=12,1$ Hz); 4,67 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=12,1$ Hz); 4,66 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,6$ Hz); 3,71-3,62 (m; 3H; H-2 – H-6); 3,60-3,41 (m; 2H; H-2 – H-6); 3,54 (s; 1H; OH); 2,36 (dt; 1H; H-1_e; $^3J_{\text{H,H}}=4,7$ Hz; $^2J_{\text{H,H}}=13,2$ Hz); 1,62-1,53 (m; 1H; H-1_a); 1,51; 1,49 (je s; 6H; H-8; H-9)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,4; 138,3$ (C_6H_5); 128,4; 128,3; 128,0; 127,8; 127,8; 127,7; 127,5 (z.T. doppelt; C_6H_5); 111,8 (C-7); 82,0; 81,9; 79,3; 73,4; 70,4 (C-2 – C-6); 72,7; 71,5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 35,8 (C-1); 27,0; 26,9 (C-8 + C-9)

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3400 (s, breit, $\nu[\text{OH}]$); 3095-3015 (w, $\nu[\text{C-H}]$); 2990-2870 (w, $\nu[\text{C-H}]$); 1610 (w, $\nu[\text{C=C}]$); 1500-1450 (w, $\delta[\text{C-H}]$)

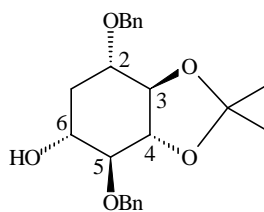
DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,50

MS [70 ev], m/z (%):

384 (11,93) [M^+]; 107 (33,81) [OBn^+]; 91 (100,99) [C_7H_7^+]; 43 (16,20) [C_3H_7^+];

(-)-1-Desoxy-2,5-O-dibenzyl-3,4-O-isopropyliden-scyllo-inositol ((-)-110)

Die Durchführung erfolgt analog der racemischen Verbindung, unter Verwendung von (+)-1,4-Di-O-benzyl-2,3-O-isopropyliden-konduritol B ((+)-109)

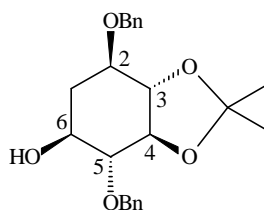


[384,47]

Drehwert: $[\alpha]^{20} = -73,1$ (CHCl_3 ; $c=0,35$)

(+)-1-Desoxy-2,5-O-dibenzyl-3,4-O-isopropyliden-scyllo-inositol ((+)-110)

Die Durchführung erfolgt analog der racemischen Verbindung, unter Verwendung von (-)-1,4-Di-O-benzyl-2,3-O-isopropyliden-konduritol B ((-)-109)



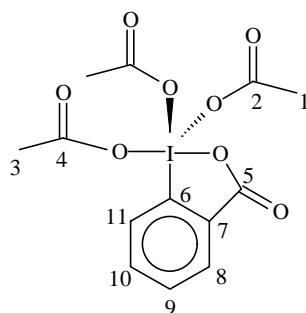
[384,47]

Drehwert: $[\alpha]^{20} = +72,8$ (CHCl_3 ; $c=0,30$)

1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on „Dess-Martin-Reagenz“ (111)

26,0 g [92,9 mmol] 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid (**113**) werden in einem Rundkolben mit 150 ml Essigsäureanhydrid und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure-Hydrat versetzt und bei 80 °C 3 h gerührt. Die Lösung wird im Eisbad abgekühlt, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt, der abgesaugt wird. Das Reagenz wird 5 mal mit 30 ml abs. Diethyl-ether nachgewaschen, in einen Schlenkkolben umgefüllt und unter inerten Bedingungen im Tiefkühlschrank aufbewahrt.

Ausbeute: 35,5 g (90 %) farbloser Feststoff (Lit.: 91 %)



[499,32]

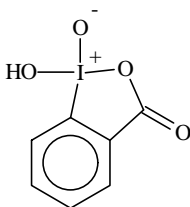
¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 8,31$ (d; 1H); 8,30 (d; 1H) (H-8, H-11); 8,09 (d, 1H); 7,93 (t, 1H) (H-9, H-10); 2,34 (s, 3H, H-3); 2,00 (s, 6H, H-1)

¹³C-NMR (CDCl_3): $\delta = 175,9$ (C-2); 174,2 (C-4); 166,3 (C-5); 142,4 (C-7); 136,0; 134,0; 131,9; 126,7 (C-8 - C-11); 126,1 (C-6); 20,5 (C-3); 20,4 (C-1)

1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid (113)

Innerhalb von 30 min wird eine Suspension von 25,2 g [102 mmol] *o*-Iodbenzoesäure in 300 ml 0.73M Schwefelsäure unter starkem Rühren in einem 55 °C warmen Ölbad mit 22,5 g [135 mmol] Kaliumbromat versetzt und dann 4 h bei 68 °C gerührt. Die Mischung wird anschließend in einem Eisbad abgekühlt, filtriert, mit 600 ml Wasser, 3 mal 30 ml Diethylether und 2 mal 30 ml Ethanol gewaschen. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Acetylierung eingesetzt werden.

Ausbeute: 26,0 g (92 %) farbloser Feststoff (Lit.: 93 %)



[295,05]

2*r*,5*t*-Dibenzoyloxy-3*t*,4*c*-hydroxy-3,4-*O*-isopropyliden-cyclohexanon (115)

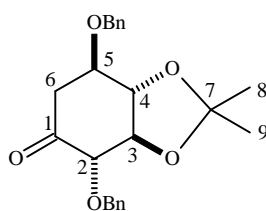
Methode 1:

1,6 g [4,2 mmol] 1-*Desoxy*-2,5-*O*-dibenzyl-3,4-*O*-isopropyliden-*scyllo*-inositol (110) werden in 30 ml Dichlormethan gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit 3,8 g [10 Äquiv.] Natriumhydrogencarbonat sowie 3,5 g [2,0 Äquiv.] Dess-Martin-Reagenz versetzt und 15 min gerührt. Anschließend werden 3,3 ml [10,0 Äquiv.] Pyridin zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird ges. Natriumthiosulfatlösung zugegeben, kräftig gerührt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase 3 mal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es verbleiben 1,5 g (95 %) farbloser, kristalliner Feststoff.

Methode 2:

Zu 0,23 ml [2,5 mmol] Oxalylchlorid in 15 ml abs. Tetrahydrofuran werden bei -60 °C 0,35 ml [4,3 mmol] Dimethylsulfoxid langsam zugetropft, 5 min gerührt und mit 400 mg

[1,0 mmol] 1-Desoxy-2,5-O-dibenzyl-3,4-O-isopropyliden-*scyllo*-inositol (**110**) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die trübe Lösung wird 20 min gerührt und anschließend mit 1,0 ml Triethylamin versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die entstandene Suspension mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung, mit Wasser, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und fünf mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 360 mg (90 %) brauner Feststoff, der nicht weiter aufgereinigt werden kann.



[382,45]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,48-7,30 (m; 10H; C₆H₅); 4,95 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,87 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,79 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,68 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,18 (d; 1H; H-2; ³J_{H,H}=11,4 Hz); 4,02 (Ψt; 1H; H-4; ³J_{H,H}= 9,3 Hz); 3,85 (m; 1H; H-5); 3,67 (Ψt; 1H; H-3; ³J_{H,H}=9,3 Hz); 2,92 (dd; 1H; H-6_e; ³J_{H,H}=5,7 Hz; ²J_{H,H}=15,5 Hz); 2,46 (m; 1H; H-6_a; ³J_{H,H}=10,2 Hz; ²J_{H,H}=15,5 Hz); 1,58; 1,54 (s; je 3H; H-8; H-9)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 203,0 (C-1); 137,8; 137,4 (C₆H₅); 128,4; 128,3; 128,0; 127,8; 127,8; 127,7; 127,5; 127,4 (z.T. doppelt; C₆H₅); 113,0 (C-7); 82,1 (C-2); 81,4 (C-5); 77,8 (C-4); 72,5 (C-3); 72,4; 71,8 (CH₂-Ph); 44,8 (C-6); 27,0; 26,9 (C-8 + C-9)

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3090-3010 (m, ν [C-H]); 2990-2870 (m, ν [C-H]); 1725 (s, ν [C=O]); 1600 (w, ν [C=C]); 1490-1445 (m, δ [C-H]); 1380 (m, δ [C-H]); 1275-1180 (s, ν [C-O])

DC: R_f (CH/EE 4:1) = 0,30

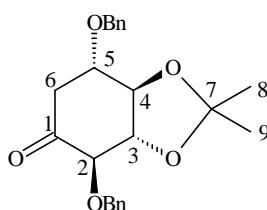
R_f (CH/EE 1:1) = 0,60

Schmp.: 109 °C

Elementaranalyse:	C: 74,2 %	berechnet: 72,3 %
	H: 7,0 %	6,9 %

(+)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,5-Dibenzyl-3,4-hydroxy-3,4-*O*-isopropyliden-cyclohexanon ((+)-**115**)

Die Vorschrift wird analog der racemischen Verbindung unter Verwendung von (-)-1-*Desoxy*-2,5-*O*-dibenzyl-3,4-*O*-isopropyliden-*scyllo*-inositol ((-)-**110**) durchgeführt.

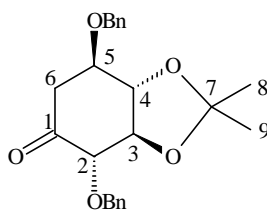


[382,45]

Drehwert: $[\alpha]^{20} = +59,2$ (CHCl₃; c=1,30)

(-)-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2,5-Dibenzyl-3,4-hydroxy-3,4-*O*-isopropyliden-cyclohexanon ((-)-**115**)

Die Vorschrift wird analog der racemischen Verbindung unter Verwendung von (+)-1-*Desoxy*-2,5-*O*-dibenzyl-3,4-*O*-isopropyliden-*scyllo*-inositol ((+)-**110**) durchgeführt.

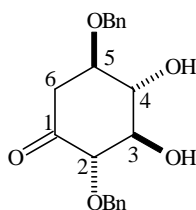


[382,45]

Drehwert: $[\alpha]^{20} = -60,8$ (CHCl₃; c=2,03)

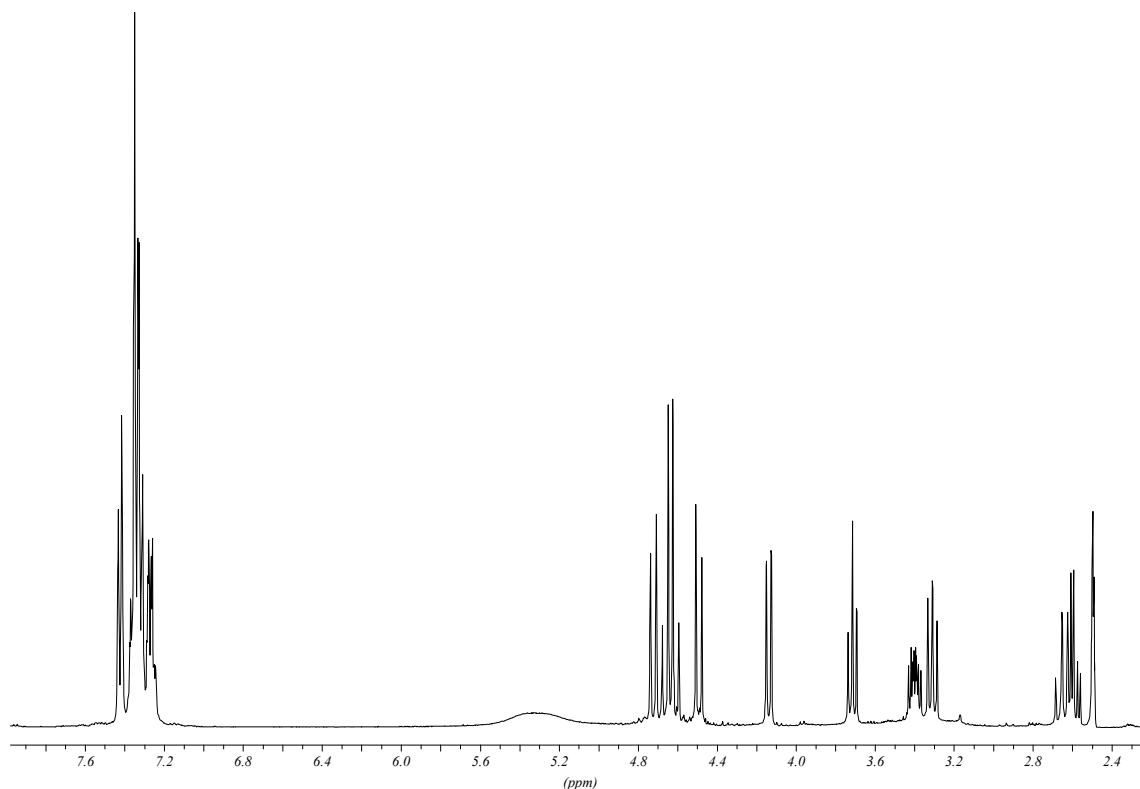
2*r*,5*t*-Dibenzyloxy-3*t*,4*c*-hydroxy-cyclohexanon (116)

120,0 mg [0,31 mmol] 2*r*,5*t*-Dibenzyloxy-3*t*,4*c*-hydroxy-3,4-*O*-isopropyliden-cyclohexanon (115) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 5 ml Wasser sowie 5 ml konz. Essigsäure versetzt. Die Lösung wird 2 h gerührt, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und man erhält 105 mg (98 %) farblosen Feststoff.



[342,39]

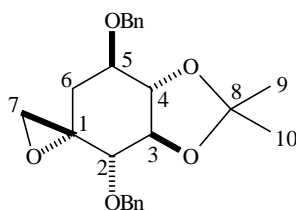
¹H-NMR (d-DMSO): δ = 7,43-7,24 (m; 10H; C₆H₅); 5,30 (s; 2H; OH); 4,71 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,68-4,59 (m; 2H; CH₂-Ph); 4,48 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,14 (d; 1H; H-2; ³J_{H,H}=9,8 Hz); 3,72 (Ψt; 1H; H-4; ³J_{H,H}=8,6 Hz); 3,43-3,37 (m; 1H; H-5); 3,31 (dd; 1H; H-3; ³J_{H,H}=9,7 Hz); 2,65-2,48 (m; 2H; H-6)



$^{13}\text{C-NMR}$ (d-DMSO): $\delta = 204,3$ (C-1); 138,7; 138,6 (C_6H_5); 128,1; 128,0; 127,9; 127,4; 127,3; 127,2 (C_6H_5); 85,0 (C-2); 76,2; 75,9; 73,3 (C-3 – C-5); 71,7; 71,1 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 42,9 (C-6)

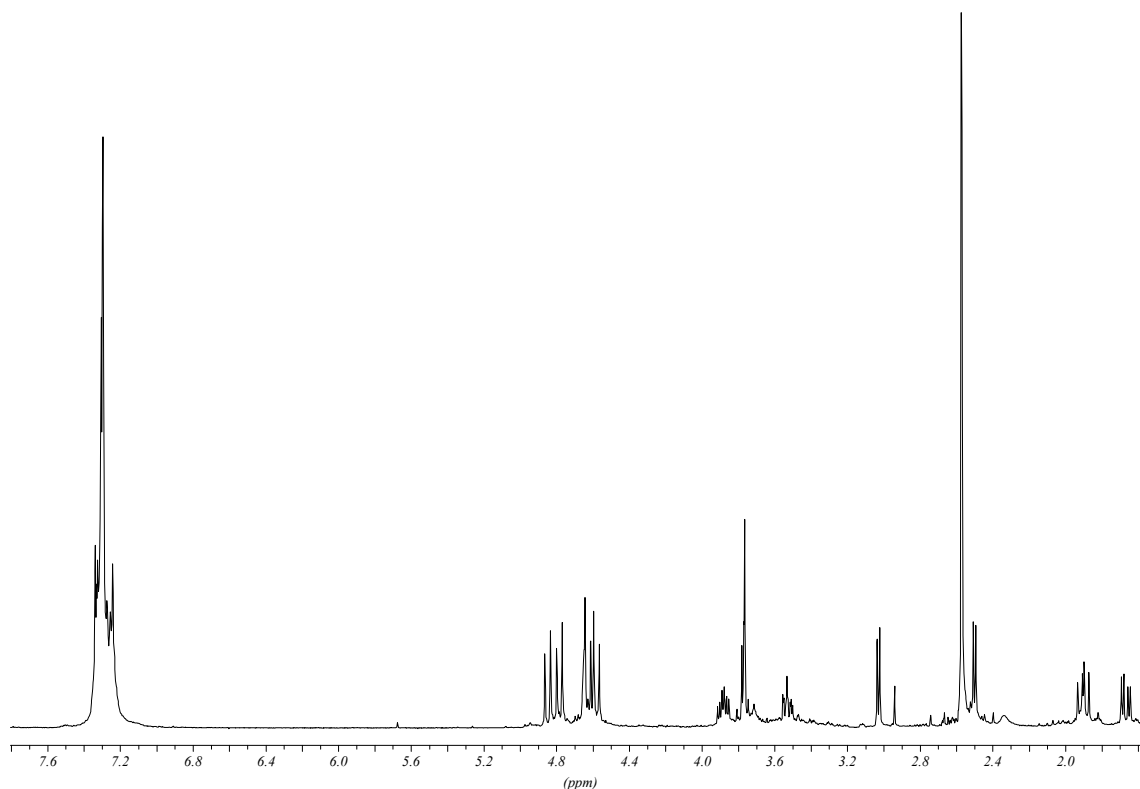
7,10-Anhydro-1c,5t-bicyclo[3.4.0]-6r,9t-dibenzyloxy-3,3-dimethyl-2,4-dioxa-7c-hydroxy-7t-hydroxymethyl-nonan (119)

350,0 mg [1,5 mmol] Trimethylsulfoxoniumiodid werden in abs. Dimethylsulfoxid mit 36,0 mg [1,5 mmol] Natriumhydrid versetzt und 5 min gerührt. Zu dieser Lösung werden 250 mg [0,65 mmol] 2r,5t-Dibenzyloxy-3t,4c-hydroxy-3,4-O-isopropyliden-cyclohexanon (**115**) in abs. Tetrahydrofuran gegeben und weitere 3 h gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gequench und mit Dichlormethan extrahiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EE 6:1) erhält man 100 mg (39 %) farbloses Öl.



[396,48]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,38\text{-}7,26$ (m; 10H; C_6H_5); 4,90 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=12,1$ Hz); 4,84 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,9$ Hz); 4,68 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=12,0$ Hz); 4,63 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,9$ Hz); 3,97-3,87 (m; 2H); 3,84-3,79 (m; 1H); 3,71-3,66 (m; 1H) (H-2 – H-5); 3,08 (d; 2H; H-7; $^2J_{\text{H,H}}=5,3$ Hz); 2,54 (d; 1H; H-7; $^2J_{\text{H,H}}=5,3$ Hz); 1,95 (dd; 1H; H-6_a; $^3J_{\text{H,H}}=10,6$ Hz; $^2J_{\text{H,H}}=14,3$ Hz); 1,71 (dd; 1H; H-6_e; $^3J_{\text{H,H}}=3,6$ Hz; $^2J_{\text{H,H}}=14,3$ Hz); 1,54; 1,52 (je s; 3H; H-9 + H-10);

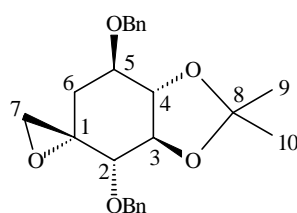


$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,4$; 138,0 (C_6H_5); 128,4; 128,2; 128,0; 127,6; 127,4 (z.T. doppelt; C_6H_5); 111,3 (C-8); 82,0; 81,3; 74,7; 74,1 (C-2 - C-5); 72,1; 71,6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 57,6 (C-1); 47,6 (C-7); 37,1 (C-6); 27,0; 26,9 (C-9 + C-10)

DC: R_f (CH/EE 6:1) = 0,10

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-7,10-Anhydro-1,5-bicyclo[3.4.0]-6,9-dibenzyloxy-3,3-dimethyl-2,4-dioxa-7-hydroxy-7-hydroxymethyl-nonan (119a)

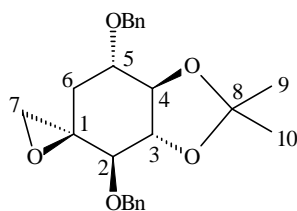
Die Vorschrift wird analog der racemischen Verbindung unter Verwendung von (-)-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2,5-Dibenzyloxy-3,4-hydroxy-3,4-*O*-isopropyliden-cyclohexanon ((-)-115) durchgeführt.



[396,48]

(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-7,10-Anhydro-1,5-bicyclo[3.4.0]-6,9-dibenzyloxy-3,3-dimethyl-2,4-dioxa-7-hydroxy-7-hydroxymethyl-nonan (119b)

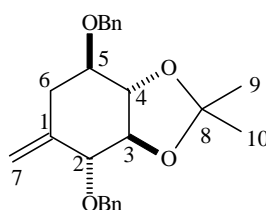
Die Vorschrift wird analog der racemischen Verbindung unter Verwendung von (+)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,5-Dibenzyloxy-3,4-hydroxy-3,4-*O*-isopropyliden-cyclohexanon ((+)-115) durchgeführt.



[396,48]

1*c*,5*t*-Bicyclo[3.4.0]-6*r*,9*t*-dibenzyloxy-3,3-dimethyl-2,4-dioxa-7-methylen-nonan (123)3*r*,6*t*-Dibenzyloxy-4-methylen-cyclohexan-1*c*,2*t*-diol

Unter inerten Bedingungen werden 1,8 g [5,0 mmol] Triphenylmethylphosphoniumbromid in 15 ml abs. Tetrahydrofuran auf -78 °C abgekühlt und mit 3,0 ml [5,0 mmol] Butyllithiumlösung (15 %, 1,6M in Hexan) versetzt. Die gelbe Suspension wird 2 h bei -78 °C und 10 min bei Raumtemperatur gerührt, wieder auf -78 °C abgekühlt und langsam mit 450,0 mg [1,2 mmol] 2*r*,5*t*-Dibenzyloxy-3*t*,4*c*-hydroxy-3,4-*O*-isopropyliden-cyclohexanon (**115**) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die gelb-braune Suspension wird 3 Tage bei Raumtemperatur nachgerührt, mit ges. Ammoniumchloridlösung gequench, mit Diethylether ausgeschüttelt, getrocknet und von Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenfiltration mit (CH/EE 2:1). Dabei wird z.T. die Isopropylidenschutzgruppe abgespalten. Man erhält 350,0 mg (78 %) geschütztes, sowie 50,0 mg (13 %) ungeschütztes Produkt.



[380,48]

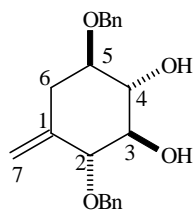
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,50-7,25 (m; 10H; C₆H₅); 5,42 (d; 1H; H-7; ²J_{H,H}=3,5 Hz); 5,09 (d; 1H; H-7; ²J_{H,H}=3,5 Hz); 4,96-4,64 (m; 4H; CH₂-Ph); 4,07 (d; 1H; H-2; ³J_{H,H}=10,2 Hz); 3,83 (dd; 1H; ³J_{H,H}=8,8 Hz; ²J_{H,H}=5,8 Hz); 3,72-3,62 (m; 1H); 3,49-3,44 (m; 1H); 2,80 (dd, 1H, H-6_e; ³J_{H,H}=4,8 Hz; ²J_{H,H}=13,9 Hz); 2,20 (dd; 1H; H-6_a; ³J_{H,H}=9,0 Hz; ²J_{H,H}=13,8 Hz); 1,54; 1,53 (s; je 3H; H-9; H-10)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 141,0; 139,2; 138,5 (C-1; C₆H₅); 128,5; 128,3; 127,9; 127,6; 127,5; 127,3 (z.T. doppelt; C₆H₅); 113,2 (C-7); 111,2 (C-8); 81,9; 80,6 (C-2 + C-5); 78,8; 76,0 (C-3 + C-4); 72,0; 71,5 (CH₂-Ph); 38,1 (C-6); 27,1; 27,0 (C-9 + C-10)

DC: R_f (CH/EE 2:1) = 0,50

MS [70 ev], m/z (%):

380 (4,15) [M^+]; 289 (5,55) [$M^+ - C_7H_7 - C_2H_5$]; 91 (100,00) [$C_7H_7^+$]; 43 (8,15) [$C_3H_7^+$]



[340,41]

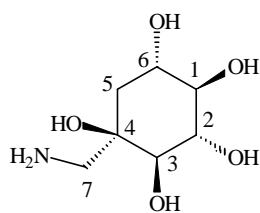
1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7,45$ - $7,30$ (m; 10H; C_6H_5); 5,27 (s; 1H; H-7); 5,14 (s; 1H; H-7); 4,77 (d; 2H; CH_2 -Ph; $^2J_{H,H}=11,6$ Hz); 4,73 (d; 2H; CH_2 -Ph; $^2J_{H,H}=11,3$ Hz); 4,62 (d; 2H; CH_2 -Ph; $^2J_{H,H}=11,3$ Hz); 4,58 (d; 2H; CH_2 -Ph; $^2J_{H,H}=11,6$ Hz); 3,89 (d; 1H; H-2; $^3J_{H,H}=7,3$ Hz); 3,79 (Ψ t; 1H; H-3; $^3J_{H,H}=7,1$ Hz); 3,63 (Ψ t; 1H; H-4; $^3J_{H,H}=7,2$ Hz); 3,55 (dd; 1H; H-5; $^3J_{H,H}=8,7$ Hz; $^3J_{H,H}=7,2$ Hz); 3,2 (s; 1H; OH); 3,1 (s; 1H; OH); 2,79 (dd; 1H; H-6_e; $^3J_{H,H}=4,3$ Hz; $^2J_{H,H}=13,1$ Hz); 2,22 (dd; 1H; H-6_a; $^3J_{H,H}=8,7$ Hz; $^2J_{H,H}=13,1$ Hz)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 139,3$ (C-1); 138,0; 137,7 (C_6H_5); 128,6; 128,5; 128,3; 127,9; 127,8; 127,7 (z.T. dopplet; C_6H_5); 113,4 (C-7); 82,7; 79,6 (C-2, C-5); 74,6; 74,4 (C-3 + C-4); 72,3; 71,7 (CH_2 -Ph); 33,8 (C-6)

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3450 (s, breit, ν [OH]); 3010-3090 (w, ν [C-H]); 2910-2850 (m, ν [C-H]); 1490-1450 (m, δ [C-H]); 1360 (m, δ [C-H]); 1100 (s, ν [C-O]);

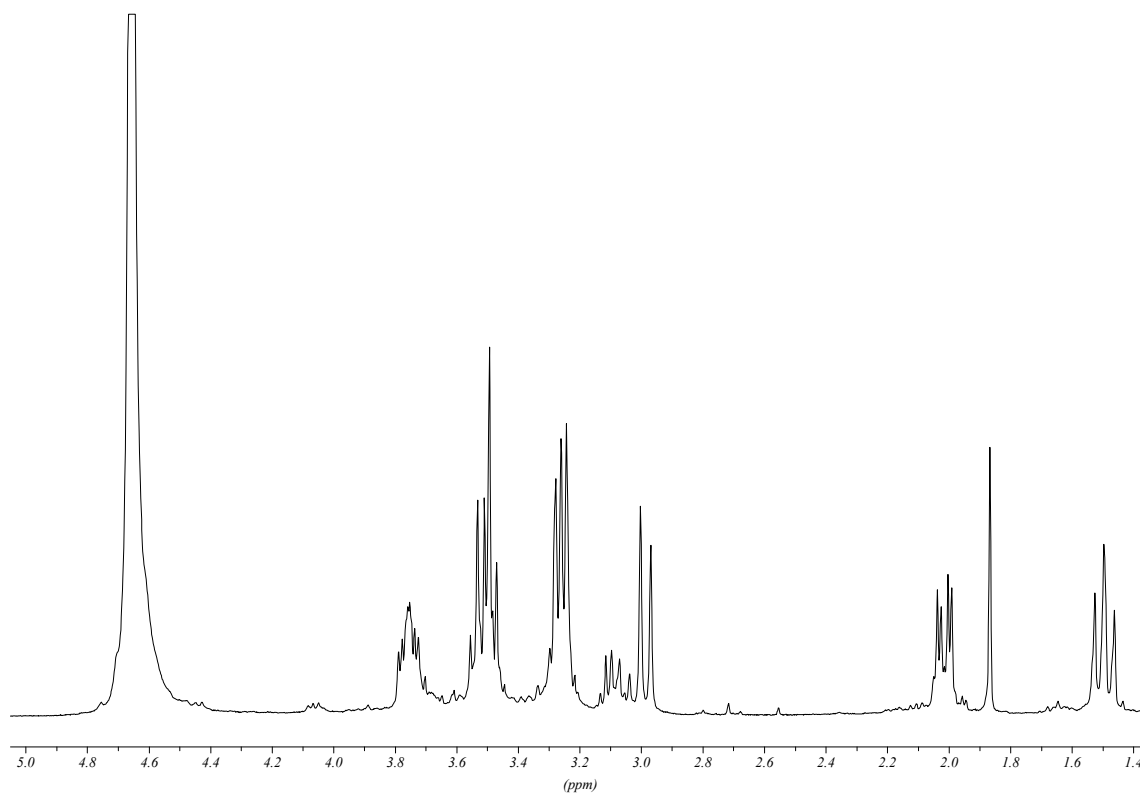
(-)-(1R,2S,3R,4R,6S)-7-Amino-valiol (126)

350 mg [0,9 mmol] (+)-(1R,2S,3R,4R,6S)-4-Azidomethyl-3,6-bis-benzyloxy-cyclohexan-1,2,4-triol (**128**) werden in 15 ml Ethanol gelöst, mit einer Suspension aus 2 mg Hydrierkatalysator (Palladium auf Kohle) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre 36 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 130 mg (75 %) farblosen, wachsartigen Feststoff.



[193,19]

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 3,75$ (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,28 (Ψt ; 2H; H-1 + H-2; $^3J_{\text{H,H}}=6,9$ Hz); 2,97 (d; 1H; H-3; $^3J_{\text{H,H}}=9,3$ Hz); 2,03 (dd; 1H; H-5_e; $^3J_{\text{H,H}}=4,5$ Hz; $^2J_{\text{H,H}}=10,3$ Hz); 1,49 (Ψt ; 1H; H-5_a; $^3J_{\text{H,H}}=12,8$ Hz);

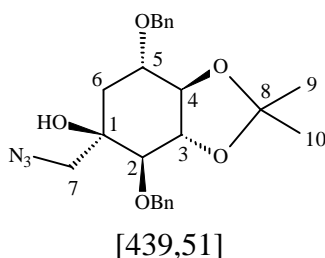


$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 78,9$ (C-4); 78,1; 75,5; 72,7; 70,2 (C-1 – C-3 + C-6); 49,5 (C-7); 39,7 (C-5)

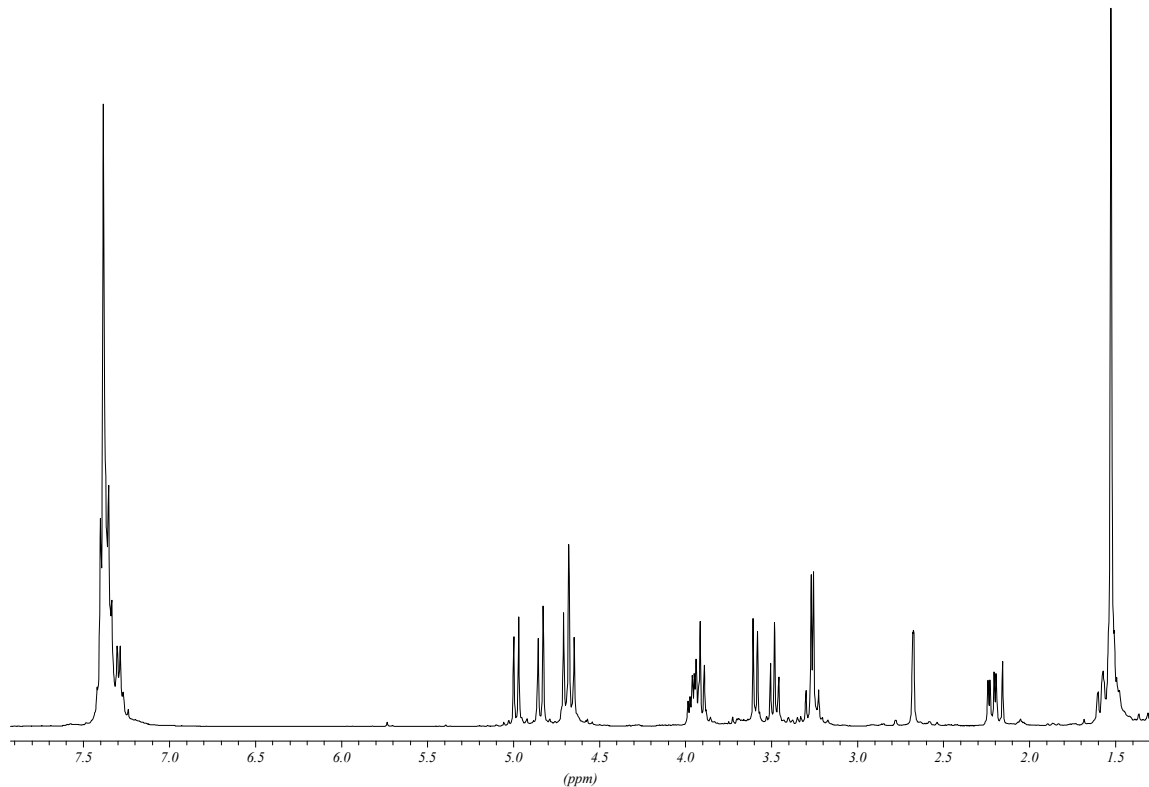
Drehwert: $[\alpha]^{20} = -5,1$ (H_2O ; $c=1,30$)

(-)-(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-Azidomethyl-4,7-dibenzyloxy-2,2-dimethyl-hexahydro-benzo[1,3]dioxol-5-ol (127)

60,0 mg [0,15 mmol] (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-7,10-*Anhydro*-1,5-bicyclo[3.4.0]-6,9-dibenzyloxy-3,3-dimethyl-2,4-dioxa-7-hydroxy-7-hydroxymethyl-nonan (**119b**) werden in 1,5 ml 2,2-Dimethoxyethan, 1,0 ml Ethanol und 1,0 ml Wasser gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit 46,0 mg [0,60 mmol] Natriumazid und 32,0 mg [0,60 mmol] Ammoniumchlorid versetzt. Die Lösung wird 2 Tage gerührt, mit wenig Wasser verdünnt, mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 60 mg (90 %) farbloses Öl.



¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,41-7,26 (m; 10H; C₆H₅); 4,98 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,5 Hz); 4,83 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,69 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,6 Hz); 4,65 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=12,0 Hz); 3,93 (m; 1H; H-5); 3,90 (Ψt; 1H; H-3; ³J_{H,H}=9,5 Hz); 3,59 (d; 1H; H-2; ³J_{H,H}=9,8 Hz); 3,47 (Ψt; 1H; H-4; ³J_{H,H}=9,5 Hz); 3,29; 3,27 (je d; 2H; H-7; ²J_{H,H}=12,0 Hz); 2,60 (s; 1H; OH); 2,21 (dd; 1H; H-6_e; ³J_{H,H}=4,9 Hz; ²J_{H,H}=14,2 Hz); 1,54 (m; 1H; H-6_a); 1,51 (s; 6H; H-9 + H-10);



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,6; 137,7$ (C_6H_5); $128,4; 128,3; 128,2; 128,0; 127,7; 127,5$ (z.T. doppelt; C_6H_5); $111,2$ (C-8); $81,6$ (C-4); $79,0$ (C-3); $77,1$ (C-2); $75,7$ (C-1); $73,2$ (C-5); $72,0; 71,6$ ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); $57,2$ (C-7); $37,6$ (C-6); $27,0; 26,9$ (C-9 + C-10)

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3500 (s, breit, $\nu[\text{OH}]$); $3090; 3070; 3030$ (m, $\nu[\text{C-H}]$ arom.); $2980; 2930$ (m, $\nu[\text{C-H}]$ alliph.); 2100 (s, $\nu[\text{N}_3]$); $1500, 1450$ (m, $\delta[\text{C-H}]$); $700; 750$ (monosubst. Aromat)

MS [70 eV], m/z (%):

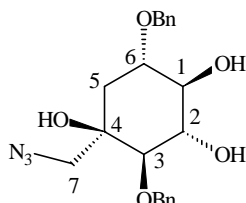
439 (3,10) [M^+]; 384 (5,55) [$\text{M}^+ - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 91 (100,00) [C_7H_7^+]; 43 (18,61) [C_3H_7^+]

Drehwert: $[\alpha]^{20} = -24,0$ (CHCl_3 ; $c=2,50$)

Elementaranalyse:	C: 65,8 %	berechnet: 65,5 %
	N: 8,1 %	9,5 %
	H: 6,7 %	6,7 %

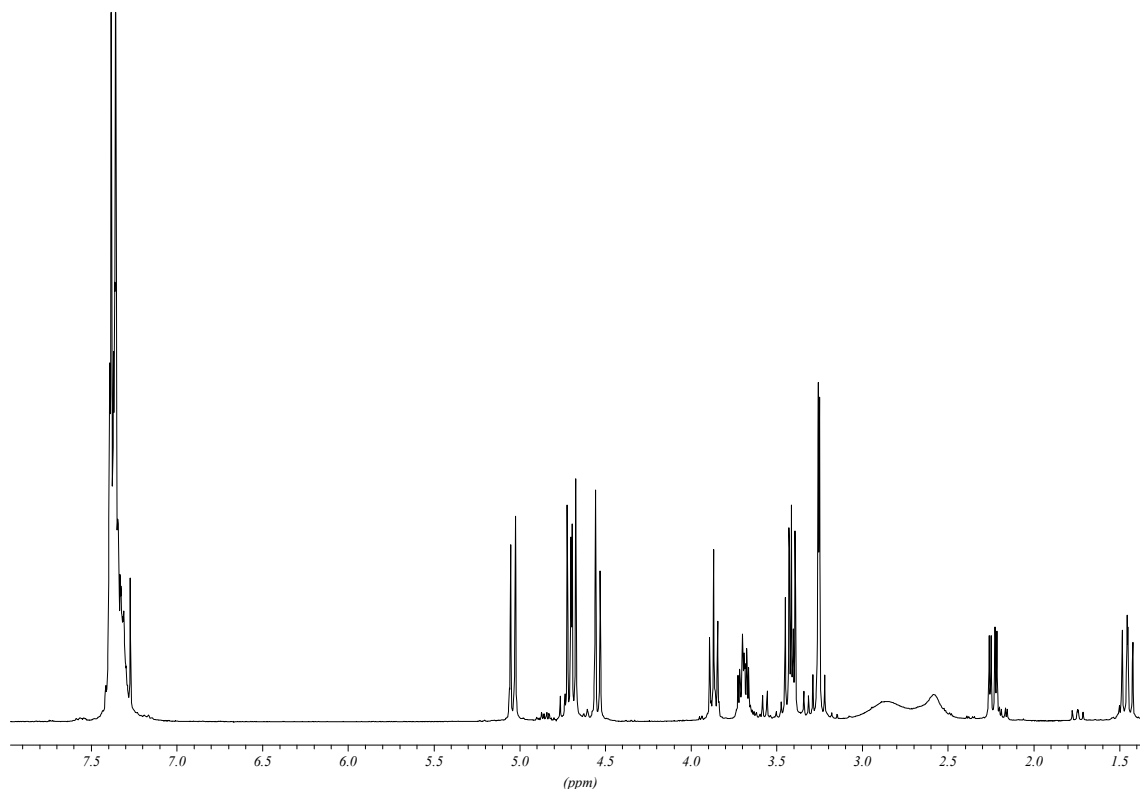
(+)-(1R,2S,3R,4R,6S)-4-Azidomethyl-3,6-bis-benzyloxy-cyclohexan-1,2,4-triol (128)

220,0 mg [0,50 mmol] (-)-(1R,2R,3S,4R,5S)-5-Azidomethyl-4,7-dibenzyloxy-2,2-dimethylhexahydro-benzo[1,3]dioxol-5-ol (**127**) werden mit 5 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem abs. Methanol versetzt und 15 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt und man erhält 200 mg (100 %) farblosen Feststoff.



[399,44]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,41-7,27 (m; 10H; C₆H₅); 5,04 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,2 Hz); 4,70 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,2 Hz); 4,69 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,4 Hz); 4,54 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,4 Hz); 3,86 (Ψt; 1H; H-2; ³J_{H,H}=9,3 Hz); 3,71-3,67 (m; 1H; H-6); 3,43-3,39 (m; 2H; H-1 + H-3); 3,26; 3,24 (je d; 2H; H-7; ²J_{H,H}=12,1 Hz); 2,90 (s; 1H; OH); 2,40 (s; 2H; OH); 2,23 (dd; 1H; H-5_e; ³J_{H,H}=4,6 Hz; ²J_{H,H}=13,6 Hz); 1,45 (dd; 1H; H-5_a; ³J_{H,H}=11,5 Hz; ²J_{H,H}=13,6 Hz);

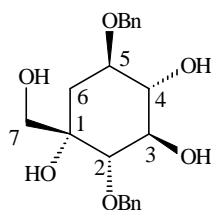


$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,2; 137,9$ (C_6H_5); $128,6; 128,5; 128,3; 128,2; 127,9; 127,8$ (z.T. doppelt; C_6H_5); $80,3; 76,5; 76,3$ (C-1 + C-3 + C-6); $74,8$ (C-2); $74,5$ (C-4); $75,4; 71,9$ ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); $57,6$ (C-7); $34,3$ (C-5)

Drehwert: $[\alpha]^{20} = +57,3$ (CHCl_3 ; $c=1,50$)

(1S,2S,3R,4S,5R)-2,5-Di-O-benzyl-valiol (129)

250,0 mg [0,6 mmol] (1S,2S,3R,4S,5R)-7,10-Anhydro-1,5-bicyclo[3.4.0]-6,9-dibenzyloxy-3,3-dimethyl-2,4-dioxa-7-hydroxy-7-hydroxymethyl-nonan (**119a**) werden in 20 ml Wasser und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit einer Spatelspitze Toluolsulfonsäure versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EE 1:1) erhält man 153 mg (65 %) eines farblosen Öls.



[374,43]

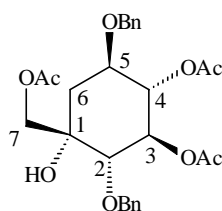
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,39-7,27 (m; 10H; C₆H₅); 5,05 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,0 Hz); 4,74 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,0 Hz); 4,68 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,4 Hz); 4,54 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,4 Hz); 3,85 (Ψt; 1H; H-4 oder H-3; ³J_{H,H}=9,2 Hz); 3,73-3,67 (m; 2H; H-2 + H-5); 3,56 (d; 1H; H-7; ²J_{H,H}=10,9 Hz); 3,46 (Ψt; 1H; H-4 oder H-3; ³J_{H,H}=9,3 Hz); 3,32 (d; 1H; H-7; ²J_{H,H}=10,9 Hz); 3,02 (s; 1H; OH); 2,74 (s; 1H; OH); 2,16 (dd; 1H; H-6_e; ³J_{H,H}=4,6 Hz; ²J_{H,H}=13,7 Hz); 1,73 (dd; 1H; H-6_a; ³J_{H,H}=11,4 Hz; ²J_{H,H}=13,6 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 138,3; 137,9 (C₆H₅); 128,8; 128,5; 128,2; 128,0; 127,9; 127,6 (z.T. doppelt; C₆H₅); 79,5; 76,5; 76,4; 74,7 (C-2 - C-5); 76,1 (C-1); 75,6; 71,9 (CH₂-Ph); 48,2 (C-7); 33,9 (C-6)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,15

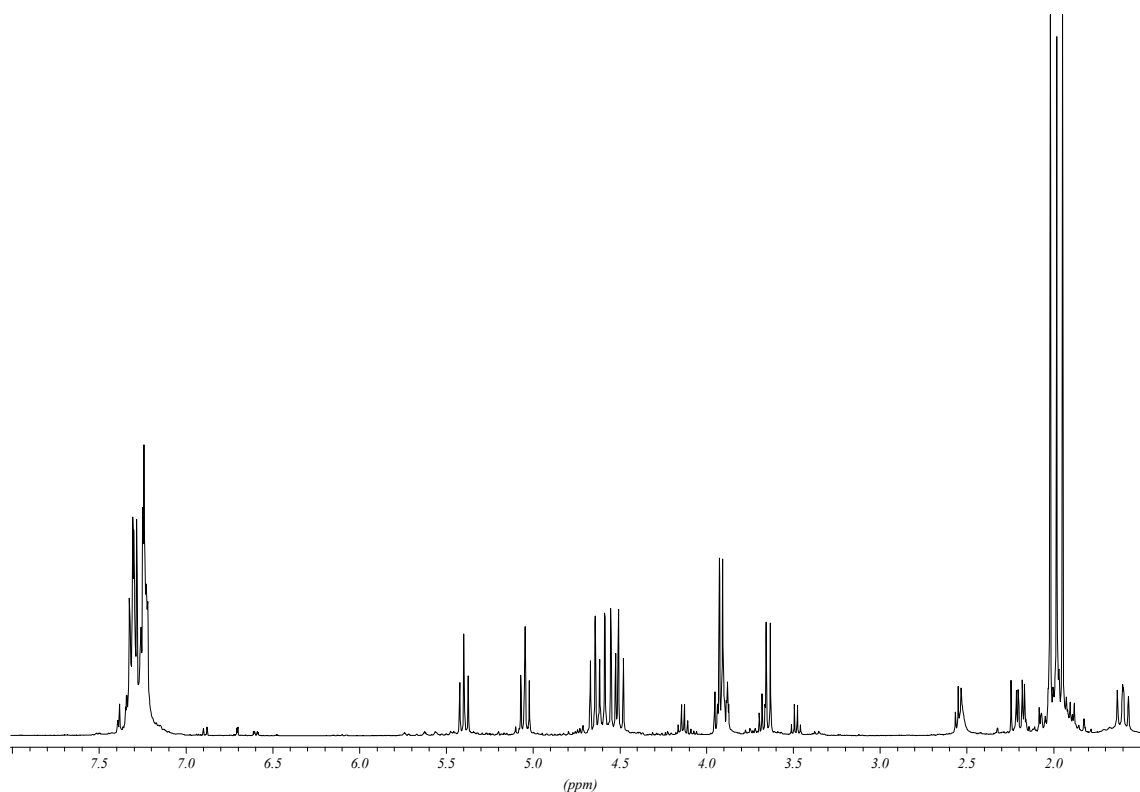
(1S,2S,3R,4S,5R)- 3,4,7-Tri-O-acetyl-2,5-di-O-benzyl-valiol (130)

200,0 mg [0,5 mmol] (1S,2S,3R,4S,5R)-2,5-Di-O-benzyl-valiol (**129**) werden in 5 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid gelöst, mit einer Spatelspitze 2,2-Dimethylaminopyridin versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 265 mg (99 %) farbloses Öl.



[500,54]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,40\text{-}7,22$ (m; 10H; C_6H_5); 5,40 (Ψt ; 1H; H-3; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=9,9$ Hz); 5,04 (Ψt ; 1H; H-4; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=9,9$ Hz); 4,65 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,1$ Hz); 4,60 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,8$ Hz); 4,54 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,1$ Hz); 4,49 (d; 1H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,8$ Hz); 3,95-3,87 (m; 1H; H-5); 3,92; 3,90 (je s; 2H; H-7); 3,64 (d; 1H; H-2; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=9,5$ Hz); 2,18 (dd; 1H; H-6_e; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=4,9$ Hz; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14,0$ Hz); 2,02; 1,98; 1,95 (je s, 9H, $\text{CH}_3\text{C(O)O}$); 1,60 (dd; 1H; H-6_a; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=11,7$ Hz; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=13,9$ Hz)

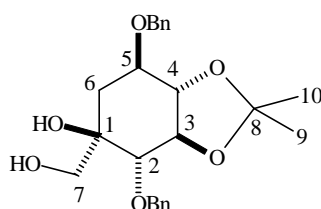


$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170,3$; 170,1; 169,9 ($\text{CH}_3\text{C(O)O}$); 138,1; 137,0 (C_6H_5); 128,6; 128,5; 128,2; 128,0; 127,9; 127,4 (z.T. doppelt; C_6H_5); 78,7 (C-2); 75,6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 75,0 (C-4); 74,0 (C-5); 73,4 (C-3); 72,6 (C-1); 72,5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 66,6 (C-7); 34,7 (C-6); 27,7 (3x $\text{CH}_3\text{C(O)O}$)

rac-2,5-Di-*O*-benzyl-3,4-isopropyliden-*epi*-valiol (**131**)

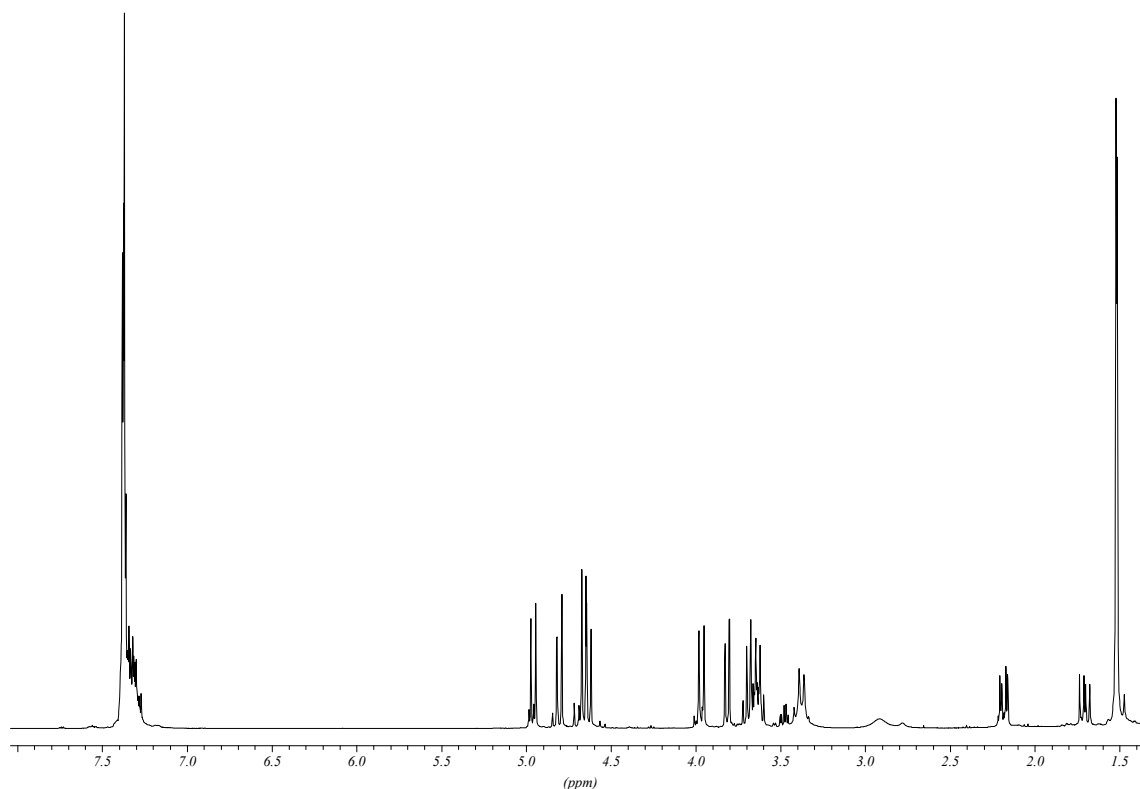
250,0 mg [0,7 mmol] 1*c*,5*t*-Bicyclo[3.4.0]-6*r*,9*t*-dibenzyloxy-3,3-dimethyl-2,4-dioxa-7-methylen-nonan (**123**) werden in 1,8 ml Aceton gelöst, mit 155,0 mg [1,3 mmol; 2,0 *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid und 1,8 ml wäßriger Osmiumtetroxidlösung ($c = 2$ mg/ml) ver-

setzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 2,0 ml ges. Natriumthiosulfatlösung gequenchet, das Aceton am Rotationsverdampfer entfernt und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 265,0 mg (98 %) braun gefärbten Feststoff. Säulenchromatographische Reinigung (CH/EE 1:1) liefert 150,0 mg (55 %) farbloses Öl.



[414,49]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,40-7,27 (m; 10H; C₆H₅); 4,96 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,6 Hz); 4,80 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,64 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,6 Hz); 4,62 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=12,0 Hz); 3,96 (d; 1H; H-7; ²J_{H,H}=11,6 Hz); 3,81 (d; 1H; H-2; ³J_{H,H}=10,0 Hz); 3,69-3,62 (m; 3H; H-3 + H-4 + H-7); 3,39-3,33 (m; 1H; H-5); 2,80 (s; 2H; OH); 2,20-2,15 (m; 2H; H-6); 1,51; 1,50 (je s; 6H; H-9 + H-10)



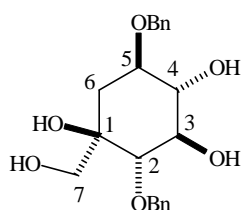
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,1, 137,7$ (C_6H_5); $129,5, 128,7, 128,5, 128,3, 127,9, 127,6$ (z.T. doppelt; C_6H_5); $111,9$ (C-8); $85,0, 81,9, 78,9, 72,9$ (C-2 - C-5); $73,0; 71,5$ ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); $69,0$ (C-1); $67,2$ (C-7); $38,7$ (C-6); $27,1; 27,0$ (C-9 + C-10)

MS [70 ev], m/z (%):

396 (1,30) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$]; 91 (100,00) [C_7H_7^+]; 43 (32,64) [C_3H_7^+]

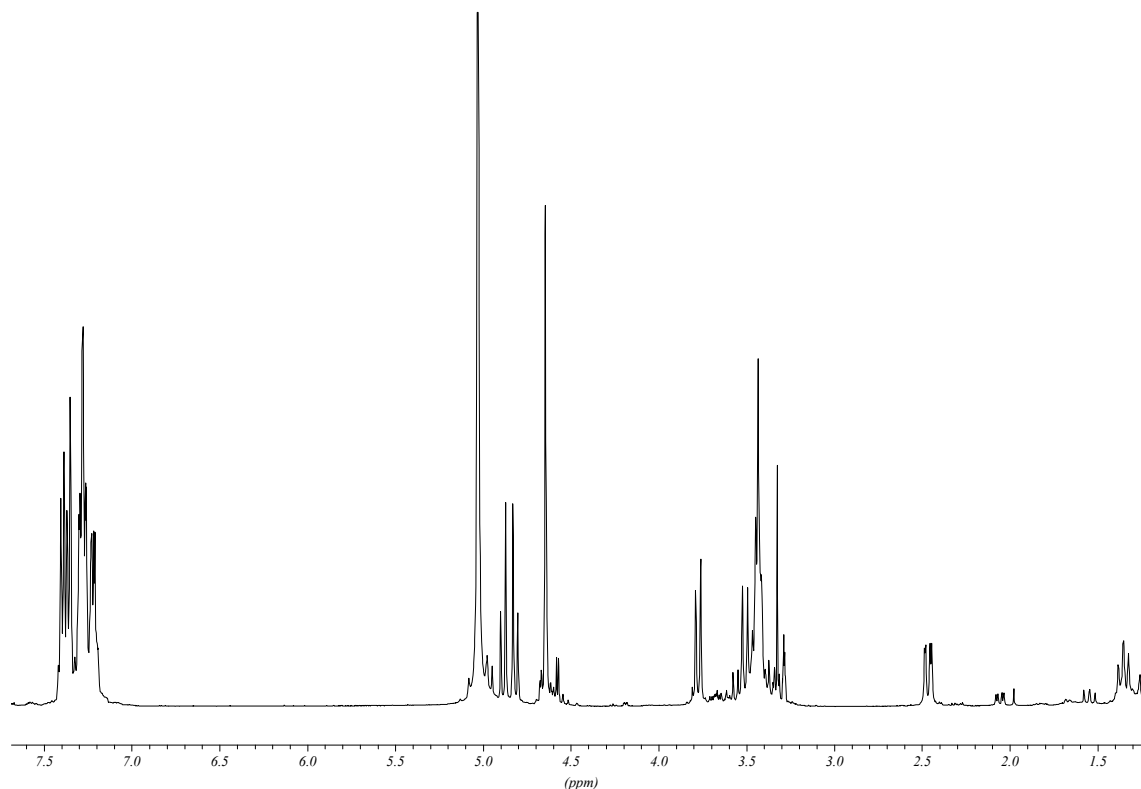
rac-2,5-Di-*O*-benzyl- *epi*-valiol (132)

$150,0$ mg [$0,36$ mmol] *rac*-2,5-Di-*O*-benzyl-3,4-isopropyliden-*epi*-valiol werden in 10 ml abs. Methanol gelöst und mit 10 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem abs. Methanol versetzt und 20 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene Rohprodukt nchromatographisch (CH/EE 1:2) gereinigt. Man erhält 100 mg (74 %) farbloses Öl.



[374,43]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,41\text{-}7,21$ (m; 10H ; C_6H_5); $4,88$ (d; 1H ; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,1$ Hz); $4,81$ (d; 1H ; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,0$ Hz); $4,65$ (s; 2H ; CH_2Ph); $3,75$ (d; 1H ; H-7; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,6$ Hz); $3,50$ (d; 1H ; H-7; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=11,7$ Hz); $3,45\text{-}3,40$ (m; 3H ; H-2 – H-4); $3,29\text{-}3,28$ (m; 1H ; H-5); $2,45$ (dd; 1H ; H-6_e; $^3\text{J}_{\text{H,H}}=3,6$ Hz; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=12,6$ Hz); $1,33$ (Ψt ; 1H ; H-6_a; $^2\text{J}_{\text{H,H}}=12,2$ Hz); $1,27$ (s; 4H ; OH)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 140,5; 140,2$ (C_6H_5); $129,2; 129,0; 128,5; 128,4$ (z.T. doppelt; C_6H_5); $88,7$ (C-2); $78,8; 78,0; 75,6$ (C-3 – C-5); $76,8; 73,1$ ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); $64,8$ (C-7); $37,3$ (C-6)

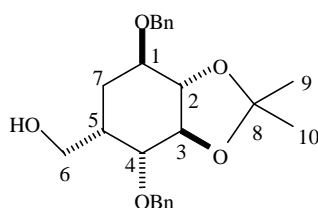
DC: R_f (CH/EE 1:2) = 0,15

1,4-Di-O-benzyl-2,3-isopropyliden-pseudo- α -L-idose (**135a**)

1,4-Di-O-benzyl-2,3-isopropyliden-pseudo- β -D-glucose (**135b**)

350,0 mg [0,9 mmol] *1c,5t*-Bicyclo[3.4.0]-*6r,9t*-dibenzyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxa-7-methylen-nonan (**123**) werden in abs. Tetrahydrofuran gelöst, mit 2,0 ml 1M Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 1,0 ml Wasser, 1,0 ml 2M Natronlauge sowie 2,0 ml 30 proz. Wasserstoffperoxidlösung versetzt und 2 h gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EE 4:1) erhält man 220,0 mg (60 %) farbloses Öl, das beide Diastereomere **135a** und **135b** im Verhältnis 8:2 enthält und nicht getrennt werden kann.

axiale CH₂OH-Gruppe (**135a**):



[398,49]

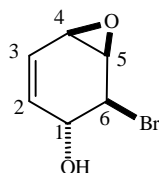
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,39-7,26 (m; 10H; C₆H₅); 4,87 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,81 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}= 11,9 Hz); 4,66 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=11,9 Hz); 4,62 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}= 12,0 Hz); 3,95-3,88 (m; 2H; H-6); 3,78 (Ψt; 2H; ³J_{H,H}=9,5 Hz); 3,56 (Ψt; 1H; ³J_{H,H}=6,3 Hz); 3,50 (Ψt; 1H; ³J_{H,H}=9,2 Hz); 2,83 (s; 1H; OH); 2,43 (dd; 1H; H-5; ³J_{H,H}=5,5 Hz; J_{H,H}=12,4 Hz); 2,12 (m; 1H; H-7); 1,56-1,45 (m; 1H; H-7); 1,50; 1,49 (s; je 3H; H-9 + H-10)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 138,4; 138,0 (C₆H₅); 128,3; 128,2; 128,0; 127,6; 127,4; 127,3 (z.T. doppelt; C₆H₅); 110,6 (C-8); 81,9; 79,0; 78,8; 75,7 (C-1 - C-4); 72,1; 71,4 (CH₂-Ph); 63,4 (C-6); 39,4 (C-5); 31,4 (C-7); 27,0; 26,9 (C-9 + C-10)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,50 (beide Diastereomere)

6*t*-Brom-4*t*,5*t*-epoxy-2-cyclohexen-1*r*-ol (**140**)

5,0 g [14,0 mmol] 3*r*,6*t*-Diacetoxy-4*c*,5*t*-dibrom-cyclohexen (**44**) werden in 150 ml Diethylether und 50 ml Methanol gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit 0,8 g [33,5 mmol] Lithiumhydroxid versetzt. Die Lösung wird 2 h bei 0 °C gerührt (Gelbfärbung) und anschließend mit 80 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase 3 mal mit je 150 ml Diethylether ausgeschüttelt, die vereinigte organische Phase mit ges. Natriumchloridlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 2,6 g (88 %) farbloser Feststoff.



[191,02]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,06$ (d; 1H; H-2; $^3J_{\text{H,H}} = 9,7$ Hz); $5,92$ (d; 1H; H-3; $^3J_{\text{H,H}} = 9,8$ Hz); $4,50$; $4,05$ (je d; 2H; H-1 + H-6; $^3J_{\text{H,H}} = 8,6$ Hz); $3,75$; $3,72$ (je d; 2H; H-4 + H-5; $^3J_{\text{H,H}} = 3,9$ Hz); $2,65$ (s; 1H; OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 134,6$ (C-2); $123,5$ (C-3); $71,2$ (C-1); $55,5$; $55,1$; $51,5$ (C-4 - C-6)

MS [70 ev], m/z (%):

192 (3,67) [M^+]; 175 (4,47) [$\text{M}^+ - \text{OH}$]; 111 (17,61) [$\text{M}^+ - \text{Br}$]

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3350 (s, br, $\nu(\text{OH})$); 3050 (w, $\nu(\text{CH})_{\text{Epoxyd}}$); 3020 (w, $\nu(\text{CH})_{\text{arom+olef}}$); 2960 (w, $\nu(\text{CH})_{\text{ali}}$); 1650 (w, $\nu(\text{C}=\text{C})$); 1075 (s, $\nu(\text{CO})_{\text{Epoxyd}}$)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,35

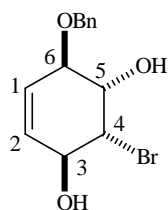
Elementaranalyse:	C: 37,28 %	berechnet: 37,73 %
	H: 3,71 %	3,69 %

6r-Benzylloxy-4t-brom-3t,5c-dihydroxy-1-cyclohexen (141)

$4,0$ g [$20,9$ mmol] *6t*-Brom-*4t,5t*-epoxy-*2*-cyclohexen-*1r*-ol (**140**) werden in 235 ml Dichlormethan gelöst. Danach werden $10,8$ ml Benzylalkohol und einige Tropfen konz. Schwefelsäure zugegeben und 36 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit ges. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Benzylalkohol wird im

Hochvakuum abdestilliert. Man erhält 5,1 g (82 %) eines braunen Öls, das mittels Säulenfiltration (CH/EE 1:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 2,5 g (40 %)



[298,9]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,39\text{-}7,30$ (m; 5H; C_6H_5); 5,87 (je d; 2H; H-1 + H-2; $^3J_{\text{H,H}}=12,3$ Hz); 4,65 (s; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,50 (d; 1H; H-3; $^3J_{\text{H,H}}=6,5$ Hz); 4,39 (dd; 1H; H-4; $^3J_{\text{H,H}}=6,5$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=2,4$ Hz); 4,17 (dd; 1H; H-5; $^3J_{\text{H,H}}=4,4$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=2,4$ Hz); 4,06 (d; 1H; H-6; $^3J_{\text{H,H}}=4,5$ Hz); 2,54 (s; 2H; OH -Gruppen)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 137,8$ (C_6H_5); 129,9; 128,5; 127,9; 127,8; 126,9 (C_6H_5 + C-1 + C-2); 76,3; 71,4; 70,3 (C-6 + C-5 + C-3); 72,0 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 59,4 (C-4)

MS [70 ev], m/z (%):

298 (2,77) [M^+]; 219 (2,53) [$\text{M}^+ \text{-Br}$]; 201 (77,37) [$\text{M}^+ \text{-Br -H}_2\text{O}$]; 109 (92,54) [$\text{M}^+ \text{-Br -H}_2\text{O -C}_7\text{H}_8^+$]; 91 (100) [C_7H_7^+]; 81 (90,10) [Br^+]; 79 (60,46) [Br^+]; 65 (68,86) [C_5H_5^+]; 51 (65,49) [C_4H_3^+]; 41 (87,41) [C_3H_5^+]

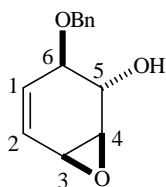
IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3350 (s, br, $\nu(\text{OH})$); 3020 (w, $\nu(\text{CH})_{\text{arom+olef}}$); 2850-2950 (s, $\nu(\text{CH})_{\text{ali}}$); 1450 (m, $\delta(\text{CH})_{\text{ali}}$); 1050 (m, $\nu(\text{C-O})$); 695 u. 735 (m, $\delta(\text{CH})_{\text{arom}}$, mono-subst. Aromat); 610 (m, $\nu(\text{C-Br})$)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,30

1*r*-Benzyloxy-2*t*-hydroxy-3*c*,4*c*-epoxy-5-cyclohexen (142)

2,5 g [8,4 mmol] 1*r*-Benzyloxy-3*t*-brom-2*t*,4*c*-dihydroxy-5-cyclohexen (**141**) werden bei 0 °C in 60 ml Diethylether und 30 ml Methanol gelöst. Danach werden 200,0 mg [8,4 mmol] Lithiumhydroxid zugegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Sodann wird die nunmehr gelbe Lösung mit 45 ml Wasser versetzt und 3 mal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 1,8 g (99 %) eines gelben, öligen Produkts, das mittels Säulenchromatographie (CH/EE 1:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 1,5 g (82 %)



[218,0]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,39-7,30 (m; 5H; C₆H₅); 6,10 (d; 1H; H-1; ³J_{H,H}=9,8 Hz); 5,97 (dd; 1H; H-2; ³J_{H,H}=9,8 Hz; ³J_{H,H}=2,9 Hz); 4,71 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=12,0 Hz); 4,60 (d; 1H; CH₂-Ph; ²J_{H,H}=12,0 Hz); 4,10; 4,03 (je d; 2H; H-6 + H-5; ³J_{H,H}=5,9 Hz); 3,47 (d; 1H; H-4; ³J_{H,H}=3,9 Hz); 3,26 (ψt; 1H; H-3; ³J_{H,H}=3,4 Hz); 2,54 (s; 1H; OH-Gruppe)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 137,8 (C₆H₅); 133,4; 128,6; 128,5; 127,8; 126,6 (C₆H₅ + C-1 + C-2); 71,5 (CH₂-Ph); 77,0; 69,7 (C-5 + C-6); 57,3; 46,4 (C-3 + C-4)

MS [70 ev], m/z (%):

218 (2,40) [M⁺]; 128 (3,13) [M⁺ + H -Bn]; 111 (28,83) [M⁺ -OBn]; 107 (96,32) [OBn⁺]; 92 (27,84) [C₇H₈⁺]; 91 (5,19) [C₇H₇⁺]; 79 (94,46) [C₆H₇⁺]; 66 (50,63) [C₅H₆⁺]; 65 (49,00) [C₅H₅⁺]; 51 (97,41) [C₄H₃⁺]; 41 (97,90) [C₃H₅⁺]

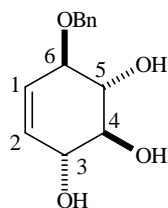
IR (Film): ν [cm⁻¹] = 3400 (s, br, ν(OH)); 3050 (w, ν(CH)_{Epoxyd}); 3020 (w, ν(CH)_{arom+olef}); 2850-2950 (m, ν(CH)_{ali}); 1490 (m, ν(C=C)_{arom.}); 1450 (m, δ(CH)_{ali}); 1050 (s, ν(C-O)); 695 u. 735 (m, δ(CH)_{arom.}), mono-subst. Aromat)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,25

1-O-Benzyl-konduritol B (144)

1,5 g (6,9 mmol) 1*r*-Benzyloxy-2*t*-hydroxy-3*c*,4*c*-epoxy-5-cyclohexen (**142**) werden mit 100 ml Wasser und 100 ml Tetrahydrofuran sowie einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Lösung wird 2 Tage gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleiben 1,6 g (98 %) eines gelben Öls, das mittels Säulenchromatographie (CH/EE 1:3) gereinigt wird.

Ausbeute: 1,3 g (80 %)



[236,0]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,40\text{-}7,21$ (m; 5H; C_6H_5); 5,69; 5,68 (je d; 2H; H-1 + H-2; $^3J_{\text{H,H}}=10,4$ Hz); 4,80; 4,73 (je d; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,9$ Hz); 4,44; 4,26 (je d; 2H; H-3 + H-6; $^3J_{\text{H,H}}=7,9$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=10,0$ Hz); 3,67; 3,50 (je ψt ; 2H; H-4 + H-5; $^3J_{\text{H,H}}=9,0$ Hz); 2,21; 1,45; 1,28 (je s; 3H; OH-Gruppen)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,1$ (C_6H_5); 130,1; 128,4; 128,1; 126,8; 125,8 (C_6H_5 + C-1 + C-2); 79,8; 75,9; 74,4; 71,9 (C-3 - C-6); 71,7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$)

MS [70 ev], m/z (%):

236 (4,02) [M^+]; 107 (12,09) [OBn^+]; 91 (90,62) [C_7H_7^+]; 41 (80,34) [C_3H_5^+]

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3350 (s, br, $\nu(\text{OH})$); 3020 (w, $\nu(\text{CH})_{\text{arom+olef}}$); 2850-2950 (m, $\nu(\text{CH})_{\text{ali}}$); 1490 (m, $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{arom}}$); 1440 (m, $\delta(\text{CH})_{\text{ali}}$); 1050 (s, $\nu(\text{C}-\text{O})$); 695 u. 735 (m, $\delta(\text{CH})_{\text{arom}}$, monosubst. Aromat)

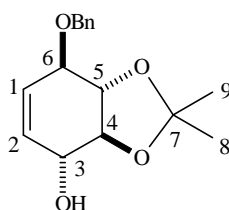
DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,10

R_f (CH/EE 1:3) = 0,20

1-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-konduritol B (147)

1,3 g [5,5 mmol] 1-O-Benzyl-konduritol B (**144**) werden mit 40 ml Aceton, 80 ml 2,2-Dimethoxypropan sowie einer Spatelspitze Pyridinium-*p*-toluolsulfonat versetzt. Die Lösung wird 3 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung werden 90 ml 2N Natronlauge, 90 ml ges. Natriumchloridlösung und 160 ml Diethylether zugegeben und 10 min kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 160 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 1,5 g (99 %) eines gelben Öls, das mittels Säulenchromatographie (CH/EE 1:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 1,2 g (79 %)



[276,00]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,39-7,27 (m; 5H; C_6H_5); 5,70; 5,64 (je d; 2H; H-1 + H-2; $^3J_{\text{H,H}}=10,4$ Hz); 4,84; 4,72 (je d; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,9$ Hz); 4,44; 4,26 (je d; 2H; H-3 + H-6; $^3J_{\text{H,H}}=7,9$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=9,1$ Hz); 3,66; 3,51 (je ψ t; 2H; H-4 + H-5; $^3J_{\text{H,H}}=9,0$ Hz); 2,04 (s; 1H; OH -Gruppe); 1,48 (s; 6H; H-8 + H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138,1$ (C_6H_5); 130,8; 128,6; 128,2; 127,7; 127,5 (C_6H_5 ; C-1 + C-2); 110,9 (C-7); 80,8; 80,0; 77,2; 70,4 (C-3 - C-6); 71,6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 26,9; 26,8 (C-8 + C-9)

MS [70 ev], m/z (%):

276 (15,67) [M^+]; 248 (2,02) [$\text{M}^+ + 2\text{H} - \text{C}_2\text{H}_6$]; 219 (3,98) [$\text{M}^+ + 2\text{H} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$]; 170 (37,76) [$\text{M}^+ + \text{H} - \text{OBn}$]; 107 (35,96) [OBn]; 91 (68,24) [C_7H_7^+]; 43 (93,39) [C_3H_7^+]; 41 (100,00) [C_3H_5^+]

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3400 (s, br, $\nu(\text{OH})$); 3020 (w, $\nu(\text{CH})_{\text{arom+olef}}$); 2850-2950 (m, $\nu(\text{CH})_{\text{ali}}$); 1490 (m, $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{arom}}$); 1440 (m, $\delta(\text{CH})_{\text{ali}}$); 1370 (m, $\delta_s(\text{CH}_3)$); 1050 (s, $\nu(\text{C-O})$); 695 u. 735 (m, $\delta(\text{CH})_{\text{arom}}$, mono-subst. Aromat)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,35

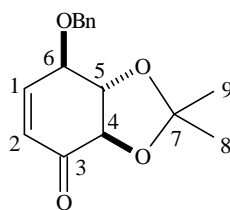
4*r*-Benzyloxy-5*t*,6*c*-dihydroxy-5,6-*O*-isopropyliden-2-cyclohexen-1-on (149)

1,2 g [4,3 mmol] 1-*O*-Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-konduritol B (**147**) werden in 200 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach werden 3,5 g [10,0 Äquiv.] Natriumhydrogencarbonat und 4,9 g [2,0 Äquiv.] Dess-Martin-Reagenz zugegeben und 20 min gerührt. Die gelb-braune Lösung wird dann mit 3,3 ml [10,0 Äquiv.] Pyridin versetzt. Die dunkelrot-braune Lösung wird 24 h bei Raumtemperatur nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 50 ml ges. Natriumthiosulfatlösung gequenchet, mit 150 ml Dichlormethan versetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte Diethyletherphase wird 1 mal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die Dichlormethanphase 2 mal. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleiben 1,2 g (99 %) eines leicht gelben Öls, das mittels

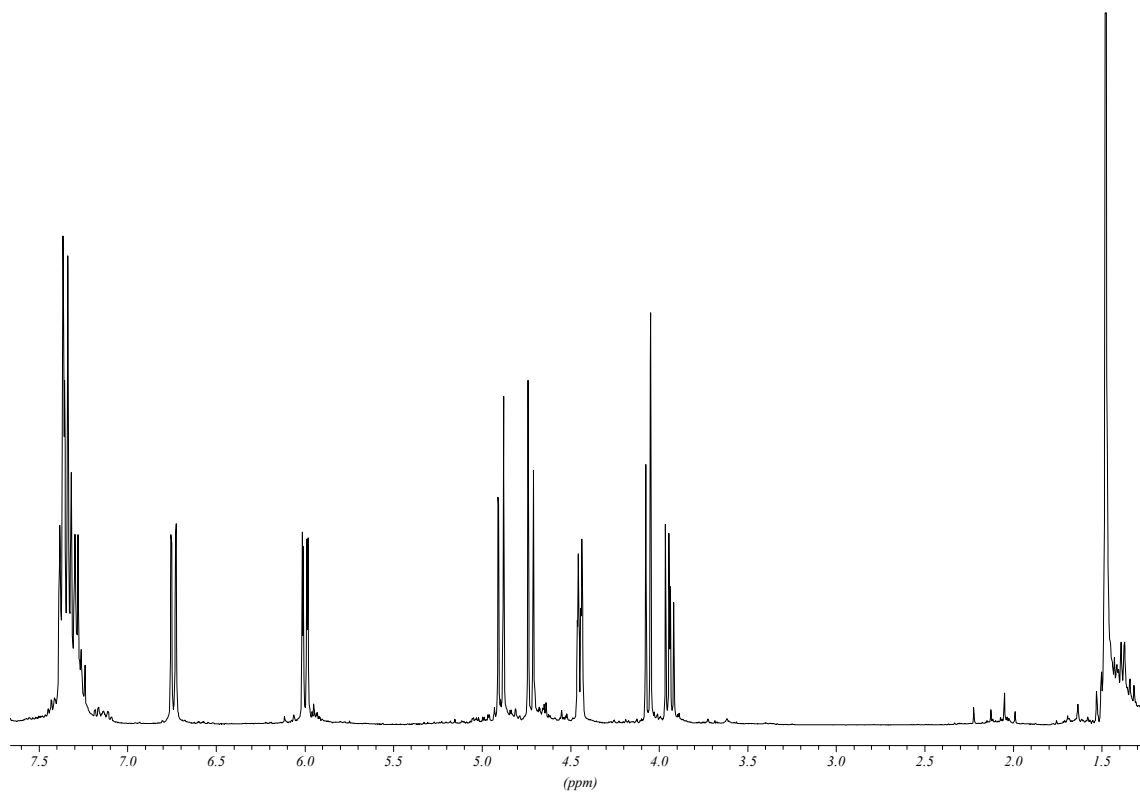
nchromatographie (CH/EE 1:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 0,9 g (76 %)



[274,0]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,42\text{-}7,30$ (m; 5H; C_6H_5); 6,79 (dd; 1H; H-1; $^3J_{\text{H,H}}=1,8$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=10,4$ Hz); 6,05 (dd; 1H; H-2; $^4J_{\text{H,H}}=2,4$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=10,4$ Hz); 4,94; 4,77 (je d; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$; $^2J_{\text{H,H}}=11,8$ Hz); 4,49 (d ψ t; 1H; H-6; $^3J_{\text{H,H}}=8,1$ Hz; $^4J_{\text{H,H}}=2,4$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=1,8$ Hz); 4,11 (d; 1H; H-4; $^3J_{\text{H,H}}=10,7$ Hz); 3,99 (dd; 1H; H-5; $^3J_{\text{H,H}}=10,7$ Hz; $^3J_{\text{H,H}}=8,1$ Hz); 1,51 (s; 6H; H-8 + H-9)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 193,1$ (C-3); 148,1 (C-2); 137,3 (C_6H_5); 128,6; 128,5; 128,0; 127,9 (C_6H_5 + C-1); 112,6 (C-7); 81,7 (C-5); 79,5 (C-4); 77,6 (C-6); 72,3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 26,5; 26,8 (C-8 + C-9)

MS [70 ev], m/z (%):

274 (2,50) [M^+]; 217 (4,83) [$M^+ + 2H - C_3H_7O$]; 215 (3,78) [$M^+ - C_3H_7O$]; 107 (7,08) [OBn]; 91 (99,52) [$C_7H_7^+$]; 43 (100,00) [$C_3H_7^+$]; 41 (31,36) [$C_3H_5^+$]

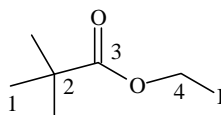
IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3020 (w, $\nu(CH)_{arom+olef}$); 2850-2950 (m, $\nu(CH)_{ali}$); 1700 (s, $\nu(C=O)$); 1490 (m, $\nu(C=C)_{arom.}$); 1440 (m, $\delta(CH)_{ali}$); 1370 (m, $\delta_s(CH_3)$); 1060 (s, $\nu(C-O)$); 695 u. 735 (m, $\delta(CH)_{arom.}$, mono-subst. Aromat)

DC: R_f (CH/EE 1:1) = 0,50

Pivalinsäureiodmethylester

2,6 g [17,3 mmol] Natriumiodid werden in 40 ml abs. Aceton gelöst und unter inerten Bedingungen mit 2,6 g [17,2 mmol] Pivalinsäurechloromethylester versetzt. Die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über Celite abgesaugt und die braune Lösung im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt im Wasserstrahlvakuum.

Ausbeute: 3,3 g (80 %) gelbbraune Flüssigkeit



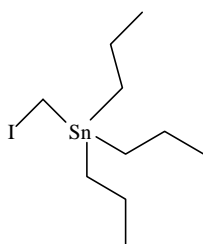
[242,05]

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 5,96 (s; 2H; H-4); 1,22 (s; 9H; H-1)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 176,7 (C-3); 39,3 (C-2); 31,8 (C-4); 27,0 (C-1)

Iodmethyl-tributyl-zinn

8,6 g [13,0 mmol] Zink werden in abs. Tetrahydrofuran mit 12,2 ml [15,0 mmol] Diiodmethan versetzt und gerührt bis das Zink gelöst ist (ca. 15 h). Anschließend werden 5,4 ml [20,0 mmol] Tributylzinnchlorid zugegeben und weitere 15 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit Cyclohexan versetzt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum fraktioniert destilliert.



[403,92]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,94$ (s; 2H; $\underline{\text{CH}_2\text{I}}$); 1,64-1,52 (m; 6H); 1,43-1,30 (m; 6H); 1,01-0,88 (m; 15H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 29,3$; 26,8; 17,5 ($\underline{\text{CH}_2}$); 13,6 ($\underline{\text{CH}_3}$); 10,7 ($\underline{\text{CH}_2\text{I}}$)

Literaturverzeichnis

- 1 J. Scherer, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 73, 322
- 2 T. Posternak, *The Cyclitols*, Hermann & Holden Day, **1965**, San Francisco
- 3 a) R.E. Atkinson, J.I.G. Cadogan, *J. Chem. Soc.* **1967**, 1356
- b) H. Steb, I. Schulz, R. Irvine, *Nature* **1983**, 306, 67
- c) M.J. Berridge, R. Irvine, *Nature* **1984**, 312, 315
- 4 G. Cornelius, *Naturw. Rundschau* **1994**, Heft 5, 181
- 5 a) T. Feizi, *Nature* **1985**, 314, 53
- b) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 851
- 6 P. Sears, C.-H. Wong, *Chem. Commun.* **1998**, 1161
- 7 a) R.A. Gruters, J.J. Neefjes, M. Tersmette, R.E.Y. de Goede, A. Tulp, H.G. Huisman, F. Miedema, H.L. Poegh, *Nature* **1989**, 330, 77
- b) R.A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683
- 8 a) H.-J. Gabius, K. Kayser, S. Gabius, *Naturwissenschaften* **1995**, 82, 533
- b) M. Fukuda, *Bioorg. & Med. Chem.* **1995**, 3, 207
- 9 P. Nuhn, *Pharm. in uns. Zeit* **1998**, 27, 12
- 10 S. Mirza, L.-P. Molleyres, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 988
- 11 a) B.M. Trost, E.J. Hembre, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 219
- b) F.E. Ziegler, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7920
- und viele weitere
- 12 a) T.K.M. Shing, T.Y. Li, S.H.-L. Kok, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1941
- b) P. Kapferer, F. Sarabia, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 645
- und viele weitere
- 13 E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D.D. Schmidt, W. Wingender, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 738
- 14 a) H. Bischoff, H.J. Ahn, D. Schmidt, J. Stoltefuß, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, 42, 1119
- b) Bayer AG, Ein neues Prinzip in der Therapie von Diabetes mellitus - α -Glucosidase-Inhibition durch Acarbose, **1987**
- 15 U. Gräfe, *Biochemie und Antibiotika*, 1. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1992**, 257
- 16 T. Suami, *Top. Curr. Chem.* **1990**, 154, 158
- 17 T. Mahmud, I. Tornus, E. Engelkrout, E. Wolf, C. Uy, H.G. Floss, S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 30, 6973
- 18 A. Stratmann, T. Mahmud, S. Lee, J. Distler, H.G. Floss, W. Piepersberg, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 10889
- 19 Der Name Valiolon stammt aus den Arbeitskreisen Floss und Piepersberg.
Die systematischen Namen lauten:
Valiolon **21**: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5-Tetrahydroxy-(5S)-5-hydroxymethyl-cyclohexanon
5-*epi*-Valiolon **22**: (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-Tetrahydroxy-(5R)-5-hydroxymethyl-cyclohexanon
2-*epi*-5-*epi*-Valiolon **11**: (2S,3S,4R,5S)-2,3,4,5-Tetrahydroxy-(5R)-5-hydroxymethyl-cyclohexanon
- Hierbei sind die Namen von der Nomenklatur der Zucker abgeleitet:
- 20 A.D. Mc Naught, *Carbohydr. Res.* **1997**, 297, 1
- 21 H. Fukase, S. Horii, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3642
- O. Block, GdCh – JCF Workshop, **1999**, Universität Gesamthochschule Paderborn

- 22 a) H.G. Floss, J.M. Beale, *Angew. Chem. (Int. Edn.)* **1989**, 28, 146
b) K.L. Reinhart, W.C. Snyder, A.L. Staley, R.C.M. Lau, *Secondary-Metabolite Biosynthesis and Metabolism*, **1992**, 41-60, Plenum Press, New York
- 23 W. Piepersberg, J. Distler, *Biotechnology* **1997**, 7, 399
- 24 W. Piepersberg et al, unveröffentlichte Ergebnisse, BUGH Wuppertal
- 25 T. Suami, S. Ogawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 21
- 26 G.E. McCasland, S. Furuta, L.J. Durham, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1516
- 27 H.-J. Altenbach, *Antibiotics and Antiviral Compounds*, Chemical Synthesis and Modification **1993**, Herg. K. Krohn, H. Kirst, H. Maas, VCH
- 28 a) H.O.L. Fischer, J.M. Grosheinz, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 76, 1476
b) H.O.L. Fischer, J.M. Grosheinz, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 76, 1479
c) F.W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 84
- 29 a) R.J. Ferrier, S. Middelton, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2779
b) R.J. Ferrier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 1455
c) R. Blattner, R.J. Ferrier, P. Prasit, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 944
d) R.J. Ferrier, S.R. Haines, *Carbohydr. Res.* **1984**, 130, 135
e) R. Blattner, R.J. Ferrier, S.R. Haines, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2413
- 30 S.C. Johnson, F. Tagliaferri, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3628
- 31 a) D.T. Gibson, J.R. Koch, R.E. Kllio, *Biochemistry* **1968**, 7, 2653
b) D.T. Gibson, B. Gschwendt, W.K. Yeh, V.M. Kobal, *Biochemistry* **1973**, 12, 1520
c) H. Ziffer, D.T. Gibson, K. Kabuto, D.M. Jerina, *Tetrahedron* **1977**, 33 2491
- 32 T. Hudlicky, D.A. Entwistle, K.K. Pitzer, A.J. Thrope, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1195
- 33 S. Ley in Allen B. Reitz, *Inositol Phosphates and Derivatives*, ACS Symposium Series 463, Washington D.C. **1991**
- 34 G.E. McCasland, S. Furuta, L.J. Durham, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2835
- 35 P. Vogel, J. Cossy, J. Plumet, O. Arjona, *Tetrahedron* **1999**, 55, 13521
- 36 H.-J. Altenbach, H. Stegelmeier, E. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 36, 3333
- 37 O. Block, *Diplomarbeit*, BUGH Wuppertal, **1995**
- 38 a) O. Plettenburg, *Diplomarbeit*, BUGH Wuppertal, **1997**
b) O. Plettenburg, *Dissertation*, BUGH Wuppertal, **2000**
- 39 a) F.P. Ritter, *Diplomarbeit*, BUGH Wuppertal, **1993**
b) F.P. Ritter, *Dissertation*, BUGH Wuppertal, **1997**
- 40 O. Block, unveröffentlichte Ergebnisse
- 41 P.Letellier, R. Ralainirina, D. Beaupère, R. Uzan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4555
- 42 M.E. Evans, F.W. Parrish, *Meth. Carbohydr. Res.* **1981**, 4, 193
- 43 D. Dubreuil, J. Cleophax, A. Loupy, *Carbohydr. Res.* **1994**, 252, 149
- 44 T.M. Tagmose, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 453
- 45 E. Temeltas, unveröffentlichte Ergebnisse
- 46 S. Hanessian, *Org. Synth.* **1987**, 65, 243
- 47 A. Lipták, P. Fügedi, P. Nánási, *Carbohydr. Res.* **1979**, 68, 151
- 48 N. Chida, M. Ohtsuka, K. Nakazawa, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 436
- 49 R.L. Whistler, A.K.M. Anisuzzaman, *Meth. Carbohydr. Chem.* **1980**, 3, 227
- 50 E. Temeltas, *Diplomarbeit*, BUGH Wuppertal, **1994**
- 51 B. Bennett, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990
- 52 D. Semeria, M. Philippe, J.-M. Delaumeny, A.-M. Sepulchre, S.D. Gero, *Synthesis* **1983**, 710

- 53 K. Sato, M. Bokura, M. Taniguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1633
- 54 N. Chida, K. Sugihara, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 901
- 55 F.-D. Boyer, J.-Y. Lallemand, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10443
- 56 F. Chrétien, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1015
- 57 C. Jaramillo, J.L. Chiara, M. Martin-Lomas, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3135
- 58 Der systematische Name für **54** lautet: (2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-Dihydro-2-methoxy-6-methyl-3,4,5-tribenzyloxy-2*H*-pyran
- 59 C. Jaramillo, R.F. de la Paradilla, M. Martin-Lomas, *Carbohydr. Res.* **1991**, *209*, 296
- 60 N. Sakairi, H. Kuzuhara, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5327
- 61 N. Yamauchi, T. Terachi, T. Tadachi, K. Kakinuma, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4125
- 62 S. Adam, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6589
- 63 P. Lászlo, A. Dudon, *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 587
- 64 S.K. Das, J.-M. Mallet, P. Sinay, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 513
- 65 M. Sollogoub, J.-M. Mallet, P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3471
- 66 H. Takahashi, H. Kittaka, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9703
- 67 H. Takahashi, H. Kittaka, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9707
- 68 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **1980**
- 69 E.J. Corey, M. Chaykovyky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353
- 70 C. Marshner, G. Penn, H. Griengl, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5067
- 71 H. Paulsen, F.R. Heiker, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2180
- 72 A. Köhn, R.R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1045
- 73 T.J. Michnik, D.S. Matteson, *Synlett* **1991**, 631
- 74 J.-M. Lancelin, J.R. Pougny, P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 369
- 75 J.-i. Hibino, T. Okazoe, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579
- 76 T.K. Park, S.J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2667
- 77 E.J. Corey, T.M. Eckrich, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3165
- 78 a) J. Hartmann, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 453
b) M. Schlosser, J. Hartmann, V. David, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1567
c) M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9
d) M. Schlosser, J. Hartmann, *Angew. Chem.* **1973**, *12*, 544
- 79 a) H.J. Reich, C.P. Jaspers, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390
b) P. Knochel, T.-S. Chou, H.G. Chen, M.C.P. Yeh, M.J. Rozeme, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5202
- 80 F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, *Gazzetta Chim. It.* **1989**, *119*, 577
- 81 R.L. Danheiser, K.R. Romines, H. Koyama, S.K. Gee, C.R. Johnson, J.R. Medich, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 133
- 82 C.R. Johnson, J.R. Medich, R.L. Danheiser, K.R. Romines, H. Koyama, S.K. Gee, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 140
- 83 R.E. Ireland, D.W. Norbeck, G.S. Mandel, N.S. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3285
- 84 E.J. Corey, T.M. Eckrich, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3163
- 85 T. Imamoto, T. Takeyama, M. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3225
- 86 A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 742
- 87 P. Letellier, R. Ralainairina, D. Beaupère, R. Uzan, *Synthesis* **1997**, 925
- 88 M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187
- 89 D. Bien, *Dissertation*, BUGH Wuppertal, **1995**
- 90 S.V. Ley, J. Norman, W.P. Griffith, S.P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639

- 91 a) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277
b) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4155
c) R.E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899
d) S.D. Meyer, S.L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549
e) P.J. Stevenson, A.B. Treacy, M. Nieuwenhuyzen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1997**, 589
f) R.A. Moss, H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4471
g) V. Samano, M.J. Robins, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5186
h) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 300
- 92 K.C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1999**, *109*, 2630
- 93 F. Rezgui, M.M. El Gaied, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5965
- 94 A.B. Baylis, M.E.D. Hillman, *Ger Pat. 2155113*, **1972**, *77*, 3417
- 95 a) D. Basavaiah, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2031
b) D. Basavaiah, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4351
c) D. Basavaiah, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4591
d) D. Basavaiah, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1621
- 96 J.L. Garcia Ruano, A.M. Martin Castro, J.H. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7235
- 97 a) A. Mubarak, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4265
b) S.Y. Ko, H. Masamune, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 667
c) A. Knierzinger, A. Vasella, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 9
- 98 W. Nagata, M. Yoshioka, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4654
- 99 A. Wolf, unveröffentlichte Ergebnisse
- 100 A. Kaffee, *Diplomarbeit*, BUGH Wuppertal, **1994**
- 101 G. Klein, *Dissertation*, Universität-GH Paderborn, **1992**
- 102 C.R. Johnson, M.W. Miller, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6674
- 103 M. Tsubuki, K. Kanai, K. Keino, N. Kanimura, T. Honda, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2930
- 104 a) A.E.J. de Nooy, A.C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis* **1996**, 1153
b) J.F.W. Keana, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 37
- 105 a) M. Carpintero, A. Fernández-Mayoralas, C. Jaramillo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1916
b) A.J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1980**, 165
- 106 J. Lüttschwager, unveröffentlichte Ergebnisse
- 107 C. Einhorn, J.-L. Luche, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *322*, 177