

Stereoselektive Synthese von Iminozuckern

– *De novo* Synthese von polyfunktionalisierten Pyrrolidinen –

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

vorgelegt von
Frank Schieweck
aus Wuppertal

2000

*Der Mensch hat dreierlei Wege klug zu handeln:
erstens durch nachdenken, das ist der edelste,
zweitens durch nachahmen, das ist der leichteste,
und drittens durch Erfahrung, das ist der bitterste.*

Konfuzius

Phantasie ist wichtiger als Wissen, denn Wissen ist begrenzt.

Albert Einstein

Für Annette und meine Eltern

Eingereicht am:

5. Mai 2000

Tag der mündlichen Prüfung:

6. Juni 2000

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M.P. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Juli 1997 bis Juni 2000 am Lehrstuhl für Organische Chemie im Fachbereich 9, Naturwissenschaften II, der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach für die interessante Themenstellung und die freundliche Betreuung im Verlauf dieser Arbeit. Sein kontinuierliches Interesse an dieser Arbeit sowie den Freiraum, wissenschaftlich selbständig arbeiten zu können, habe ich in dieser Zeit sehr zu schätzen gelernt. Des weiteren möchte ich mich für die Möglichkeit an der Teilnahme an mehreren Fachtagungen bedanken.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Ilka Polanz, Prof. Dr. R. Eujen und Herrn Dr. C.M. Weissuhn. Angela Kessler und Eva Smets danke ich für die Messung der Massenspektren, Ralf Radon für die Anfertigung der Elementaranalysen und Messung der GC-MS Proben, Jürgen Dönecke für die Messung zahlreicher HPLC-Proben und Herrn Dr. S. Weigand von der Bayer AG, Elberfeld für die Anfertigung von hochaufgelösten Massenspektren. An dieser Stelle möchte ich mich für die engagierte Mitarbeit meiner Forschungspraktikanten Axel Figge, Markus Volk und Andreas Dorn bedanken.

Für das angenehme Arbeitsklima gilt mein Dank allen Kollegen innerhalb und außerhalb des Arbeitskreises, insbesondere meinen Laborkollegen Dr. Gaetano Blanda, Dr. Andreas Grundler, Achim Kaffee und Michael Podeschwa. Annette Groß, Dr. Gaetano Blanda und Dr. Markus Roggel danke ich für die schnelle Korrektur der Rohfassung.

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

Dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit durch ein Graduiertenstipendium.

Summary

Many alkaloidal sugar mimics with a nitrogen in the ring, commonly referred to as aza- or iminosugars, have been found to be effective inhibitors of various glycosidases in a reversible and competitive manner. Glycosidases are involved in several important biological processes, such as digestion, the biosynthesis of glycoproteins, and the catabolism of glycoconjugates. Herein a new *de novo* approach to natural products and analogues of the polyhydroxylated pyrrolidines have been investigated using pyrrole as the starting material.

In the first part of the thesis the stereoselective syntheses of various polyfunctionalised 2-monoalkylated pyrrolidines are described using (*S*)-(-)-*N*-(Boc)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrole as a chiral building block. The key step is the kinetic resolution of the racemate with up to 99.5% ee by enantioselective esterification, catalysed by the lipase from *Pseudomonas caepacia*. The successful *cis*-dihydroxylation, the ring opening of the cyclic sulfate using different nucleophiles, the iodo-induced lactonisation, the oxidation of the 5-position and the isomerisation of the double bond demonstrated the flexibility of this valuable building block. By these means potential glycosidase inhibitors with ribitol-, arabinitol and xylitol-configuration were synthesised in a straightforward way.

In the second part of the thesis synthetic approaches to the interesting new class of 2,2-dialkylated pyrrolidines are presented. The *Birch* reduction of the pyrrole nucleus followed by the alkylation with iodomethyl pivaloate and subsequent reduction of the ester functions led to the 2,2-bis-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrole. This *pro*-chiral diol was desymmetrised in a highly enantioselective lipase catalysed esterification. Both antipods can be obtained with up to 97% ee by the use of lipases from *Aspergillus oryzae* and *Candida antarctica*. With these novel building blocks the synthesis of the first known 3,4-dihydroxy-2,2-bis-hydroxymethyl-pyrrolidine was realised in enantiomerically pure form.

Oxidation of the 2,2-dialkylated pyrrolidines with the *Davis'* reagent led to an uncommon unsaturated nitron. Diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition with various dipolarophiles and regioselective nucleophilic addition of a *Grignard* reagent demonstrated the flexibility of this new nitron. *Cis*-dihydroxylation of the double bond, cycloaddition with allylic alcohol followed by intramolecular recyclisation completed the synthesis of a bicyclic 3,3-bis-hydroxymethyl-pyrrolizidine system, which is not known in the literature yet.

In expansion of the reductive alkylation method also the use of a chiral electrophile was investigated. The employment of a 6-deoxy-6-iodo- α -D-glucose derivative resulted in a highly diastereoselective alkylation which could be used for the synthesis of an hitherto unknown enantiomerically pure imino-*C*-disaccharide branched at the 2-position.

Finally the deprotected iminosugars were examined in inhibition tests with different glycosidases showing that the 3,4-dihydroxy-2,2-bis-hydroxymethyl-pyrrolidine is a competitive inhibitor of the α -galactosidase.

Abkürzungsverzeichnis:

abs.	absolutiert
Ac	Acetyl-
ACN	Acetonitril
AIBN	α,α' -Azoisobutyronitril
Bn	Benzyl-
AOL	<i>Aspergillus oryzae</i> Lipase
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
Boc-ON	2-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyloximino)-2-phenylacetonitril
Bz	Benzoyl-
CAL	<i>Candida antarctica</i> Lipase
CCL	<i>Candida cylindracea</i> Lipase
CH	Cyclohexan
CST	Castanospermin
δ	chemische Verschiebung in parts per million
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,5-5)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomerenüberschuß
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DMAC	Dimethylacetamid
DMAP	<i>N,N'</i> -Dimethylaminopyridin
E	Selektivitätskoeffizient
ee	Enantiomerenüberschuß
EE	Essigsäureethylester
EWG	Electron withdrawing group
FC	Flash-Chromatographie
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
Hz	Herz [1/s]
IPA	2-Propanol
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante [Hz]
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
LS	Lewis-Säure
M	molar
min	Minute
ml	Milliliter
MOM	Methoxymethyl-
MS	Massenspektrometrie

MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
v	Valenzschwingung [cm ⁻¹]
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
PCL	<i>Pseudomonas caepacia</i> Lipase
PFL	<i>Pseudomonas fluorescens</i> Lipase
PG	Schutzgruppe
PLE	Schweineleber-Esterase (Pig liver esterase)
PPL	Schweinepankreas-Lipase (Pig pancreas lipase)
PSL	<i>Pseudomonas species</i> Lipase
PTK	Phasentransfer-Katalysator
py	Pyridin
R _f	R _f -Wert ("ratio of front")
RF	Rückfluß
R _t	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
<i>tert</i>	tertiär
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TLC	Thin-Layer-Chromatography
μl	Mikroliter
VA	Vinylacetat
VB	Vinylbutyrat

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	1
—	PHARMAKOLOGISCHES POTENTIAL	2
—	ÜBERGANGSZUSTAND DER GLYCOSIDSPALTUNG	2
—	IMINOZUCKER-SYNTHESEN MIT PYRROLIDIN-STRUKTURELEMENT	6
—	EXPOSÉ	10
II	DURCHFÜHRUNG	12
II.1	SYNTHESE DER MONOALKYLIERTEN PYRROLIDINE	12
II.1.1	ENANTIOMERENREINE SYNTHESE DES ALKOHOLS <u>42</u>	12
—	ENZYMATISCHE RACEMATSPALTUNG	16
—	KINETIK DER ENZYMATISCHEN RACEMATRENNUNG	16
—	ENZYMATISCHE HYDROLYSE UND VERESTERUNG/UMESTERUNG	18
—	ERGEBNISSE DER ENZYMATISCHEN RACEMATSPALTUNG	21
—	BESTIMMUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION	23
—	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	24
II.1.2	SYNTHESE DER POLYFUNKTIONALISIERTEN PYRROLIDINE	26
—	<i>Cis</i> -DIHYDROXYLIERUNG	26
—	EPOXIDIERUNG/CYCLISCHES SULFAT	29
—	HALOCYCLISIERUNG (HALOLACTONISIERUNG)	36
—	RATIONALISIERUNG DER ERGEBNISSE DER HALO-(METALLO-)CYCLISIERUNG	40
—	FOLGEREAKTIONEN	42
—	[2+2]-CYCLOADDITION	44
—	DOPPELBINDUNGSISOMERISIERUNG/OXIDATIONSREAKTIONEN	45
—	RINGERWEITERUNGSREAKTIONEN	48
—	INTRAMOLEKULARE CYCLISIERUNG ZUM OXAZOLIDINON	50
—	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	52
II.2	SYNTHESE DER POLYFUNKTIONALISIERTEN 2,2-BIS-HYDROXYMETHYL-PYRROLIDINE	56
II.2.1	SYNTHESE DES DIOLS <u>97</u> UND ENZYMATISCHE DESYMMETRISIERUNG	57
—	ENZYMATISCHE DESYMMETRISIERUNG	59
—	BESTIMMUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION	64

II.2.2 SYNTHESE DER 2,2-BIS-HYDROXYMETHYL-IMINOZUCKER	66
— INTRAMOLEKULARE CYCLISIERUNG ZUM OXAZOLIDINON	68
— DISKUSSION DER ERGEBNISSE	69
II.2.3 SYNTHESE DER BIS-HYDROXYMETHYL-PYRROLIZIDINE	71
— SYNTHESE UND CYCLOADDITIONEN DER PROBESYSTEME	72
— SYNTHESE DES POLYHYDROXYLIERTEN BIS-HYDROXYMETHYL-PYRROLIZIDINS	79
— DISKUSSION DER ERGEBNISSE	82
II.2.4 SYNTHESE DER IMINO-C-DISACCHARIDE	84
— DIASTEREOSELEKTIVITÄT UND ABSOLUTE KONFIGURATION	86
— SYNTHESE UND FREISETZUNG DER IMINO-C-DISACCHARIDE	90
— DISKUSSION DER ERGEBNISSE	94
II.3 ENZYMINHIBITIONSSTUDIEN	96
III ZUSAMMENFASSUNG _____	99
IV EXPERIMENTELLER TEIL _____	112
IV.1 Allgemeine Angaben zur experimentellen Durchführung	112
IV.2.1 2-Monosubstituierte Verbindungen	116
IV.2.2 2,2-Disubstituierte Verbindungen	164
IV.2.3 2,2-Disubstituierte Imino-C-disaccharid Verbindungen	198
V VERBINDUNGSVERZEICHNIS _____	212
VI LITERATURVERZEICHNIS _____	219

I Einleitung

Je mehr das Verständnis über biochemische Prozesse auf molekularer Ebene zunimmt, um so mehr offenbart sich die Bedeutung der Chemie, die sich mit der Synthese und gezielter Modifikation von Hormonen, Proteinen, Aminosäuren und Kohlenhydraten beschäftigt und deren Einfluß und Metabolismus innerhalb biologischer Systeme untersucht. Dabei sind, vom pharmakologischen Gesichtspunkt aus, Kohlenhydrate und deren Konjugate mit Lipiden und Proteinen von besonderem Interesse,^{1,2} da sie neben ihrer Funktion als Energiequelle sowie als Ausgangsverbindung für die Biosynthese einer Vielzahl von Verbindungen innerhalb des Stoffwechsels der Zelle³ auch für zahlreiche wichtige Regulations- und Aufbauprozesse verantwortlich sind.⁴

Wichtige Vertreter der membrangebundenen Glycolipide sind die Glycosphingolipide, die aus dem langkettigen Aminoalkohol Sphingosin und einem Kohlenhydratrest (Glycan) bestehen und zu denen die Cerebroside und Ganglioside gehören, die hauptsächlich im Gehirn und in den Nervenzellen vorkommen. Fehlt das Enzym, das normalerweise die endständigen Zuckerreste abspaltet, kommt es zu einer Akkumulation im neuronalen Gewebe und zu dem Ausbruch der sogenannten Tay-Sachs'schen Krankheit.⁵ Bei den Glycoproteinen ist dagegen der Kohlenhydratrest kovalent an Proteine gebunden.⁶ Diesen Verbindungen kommt eine besondere Rolle bei der Zell-Zell-Kommunikation, bei Transportprozessen und bei der Immunabwehr der Zelle zu, da sie durch den Zuckerrest in der Lage sind, mit Enzymen, Antikörpern, Viren und Bakterien selektiv in Wechselwirkung zu treten.⁷ Sie lassen sich in zwei Hauptuntergruppen einteilen, je nachdem ob die Verknüpfung an das Peptid über eine glycosidische Bindung (*O*-verknüpfte Glycane) oder über eine Amidbindung (*N*-verknüpfte Glycane) erfolgt.⁸ Beispiele für die *O*-verknüpften Glycane sind die Blutgruppen-Antigene, wichtige Vertreter der *N*-verknüpften Glycane sind die Immunoglobuline.^{3b} Beiden gemeinsam ist die spezifische Erkennung der Oligosaccharid-Seitenkette durch ein entsprechendes Antigen. Neben den biologischen Eigenschaften nimmt die Glycosylierung auch auf die physikalischen Eigenschaften wie Löslichkeit und Viskosität Einfluß und dient beispielsweise bei antarktischen Fischen als „Frostschutzmittel“ durch die Absenkung des Schmelzpunktes der Körperflüssigkeiten.

Durch die starke Distribution der Glycolipide und -proteine im menschlichen Organismus und die zum Teil hochspezialisierten Funktionen stellt die gezielte

Beeinflussung der Biosynthese ein vielversprechendes therapeutisches Ziel dar. Enzyme aus der Gruppe der Glycosidasen und Glycosyltransferasen sind in dieser Hinsicht von besonderem Interesse, da sie den Saccharidteil selektiv modifizieren und daher einen zentralen Ansatzpunkt der medizinischen Chemie darstellen.⁹

Die glycosidische Bindung ist die stabilste Verknüpfung aller natürlich vorkommenden Biopolymere mit einer Halbwertszeit von *circa* 5 Millionen Jahre.¹⁰ Glycosidasen haben im Laufe der Evolution hochspezialisierte aktive Zentren zur Stabilisierung des Übergangszustandes gebildet, mit denen die Hydrolyse des Acetals ungefähr um den Faktor 10^{17} beschleunigt wird. Sie lassen sich zum einen in *endo*- und *exo*-Glycosidasen einteilen, je nachdem ob die Modifikation an endständigen oder internen Kohlenhydraten stattfindet und zum anderen in **a**- und **b**-Glycosidasen, je nach der Konfiguration des anomeren Zentrums der Glycoside.¹¹

Pharmakologisches Potential

Schon seit längerem wird die Wirkung von selektiven, reversiblen Glycosidase-Inhibitoren im Hinblick auf eine potentielle medizinisch-pharmakologische Anwendungen untersucht. Reversible, kompetitive Inhibitoren sind in der Praxis besser geeignet, da sie leichter reguliert werden können als die irreversiblen Inhibitoren, die kovalent an das zu inhibierende Enzym binden. Dabei steht insbesondere die antibakterielle¹² und antivirale Aktivität,¹³ die Bekämpfung von Krebszellen¹⁴ und von Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus¹⁵ im Mittelpunkt des Interesses.

So sind bereits 1987, durch die selektive Hemmung der **a**-Glucosidase I, die Modifikationen an dem Oligosaccharidteil von Glycoproteinen vornimmt, erste Anzeichen für die Bekämpfung des HIV-Virus festgestellt worden.^{13,16} Im Bereich der Krebsforschung wurden Fortschritte bei der Verhinderung der Aggregation von metastasierenden Zellen gemacht.¹⁷ Ein weiterer vielversprechender Ansatz befaßt sich mit der Verhinderung der Angiogenese (Ausbildung neuer Blutkapillaren aus bereits bestehenden Blutgefäßen) in Tumoren.¹⁸

Übergangszustand der Glycosidspaltung

Um die enzymatische Glycosidspaltung möglichst effizient und selektiv blockieren zu können, ist die genaue Kenntnis des hydrolytischen Mechanismus wichtig. Insbesondere die

Struktur und die elektronischen Verhältnisse des Übergangszustandes sind dabei von entscheidender Wichtigkeit.¹⁹ Analoga der natürlichen Substrate, sogenannte „*mimics*“, sollten um so fester an das aktive Zentrum des Enzyms binden, um so größer ihre Ähnlichkeit mit dem Übergangszustand ist.^{20,21} Obwohl der Mechanismus noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist, werden die folgenden, inzwischen allgemein akzeptierten, Annahmen gemacht:²²

In den **a**-Glycosidasen kann das zu dem Aglycon antiperiplanar ständige freie Elektronenpaar des Ringsauerstoffs eine E2-artige Eliminierung unterstützen (Abb. 1, I).²³ Bei den **b**-Glycosidasen ist dies nur über eine energetisch ungünstige, gespannte Boot-Konformation denkbar, weshalb heutzutage eher eine E1-artige Eliminierung angenommen wird.²⁴ Beide Mechanismen führen über abgeflachte Sechsring-Übergangszustände zu dem resonanzstabilisierten Oxoniumion **III**.

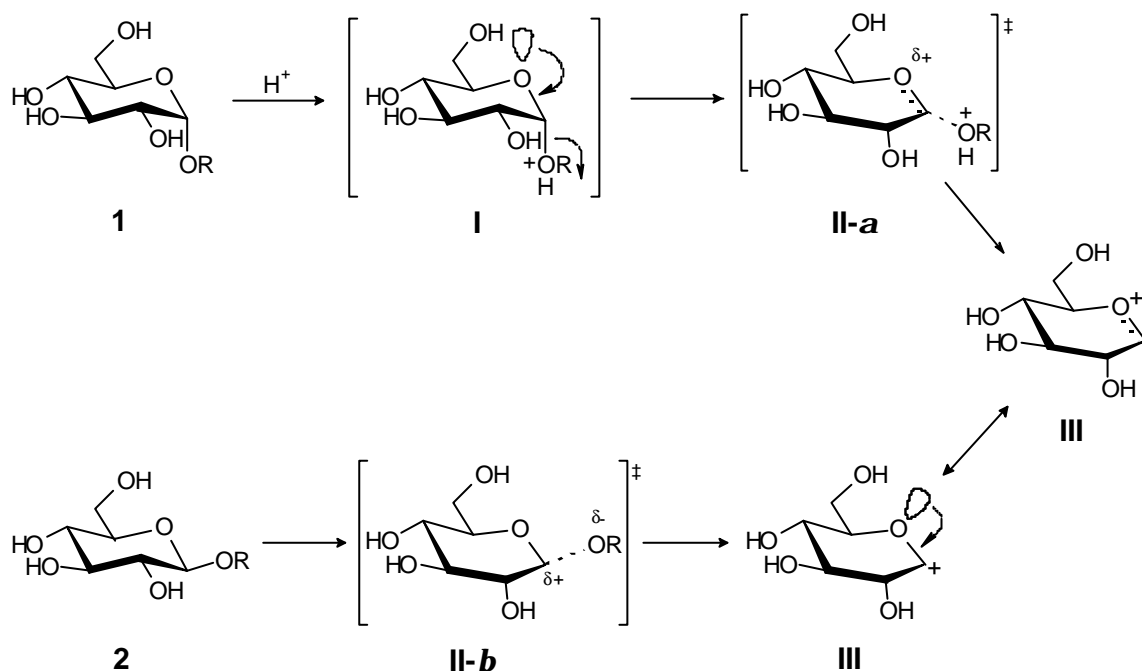


Abb. 1: Mechanismus der Glycosidspaltung.

Gemeinsam ist den Übergangszuständen eine positive Ladung beziehungsweise Partialladung des Glycons kombiniert mit einer abgeflachten Geometrie. Aus diesen Überlegungen heraus wird deutlich, warum Verbindungen mit sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen wie z.B. Lactone²⁵ und partiell ungesättigte Cyclen²⁶ sowie

Verbindungen mit basischem Charakter wie Glycosylamine²⁷ und Stickstoffheterocyclen zum Teil hohe Inhibitorstärken besitzen.²⁸

Die Erkenntnis der beiden Haupteinflußgrößen „Ladung“ und „Struktur“ haben zu der Entwicklung einer Vielzahl von Glycosidase-Inhibitoren geführt, allen gemeinsam ist der Versuch, eine möglichst gute Annäherung an den Übergangszustand zu erreichen. Abb. 2 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Arten von Glycosidase-Inhibitoren auf der Basis der Iminozucker (früher als *Azazucker* bezeichnet),²⁹ die anstelle des Sauerstoffs ein Stickstoffatom im Ring tragen. Gemeinsam ist diesen Molekülen die enge Verwandtschaft zu den pyranoiden und furanoiden Monosacchariden, von denen sie sich teilweise nur durch das Heteroatom, oder durch die Substitution am anomeren Zentrum unterscheiden. Diese Verbindungen lassen sich in die Hauptklassen Pyrrolidine, Piperidine, Pyrrolizidine und Indolizidine einordnen.

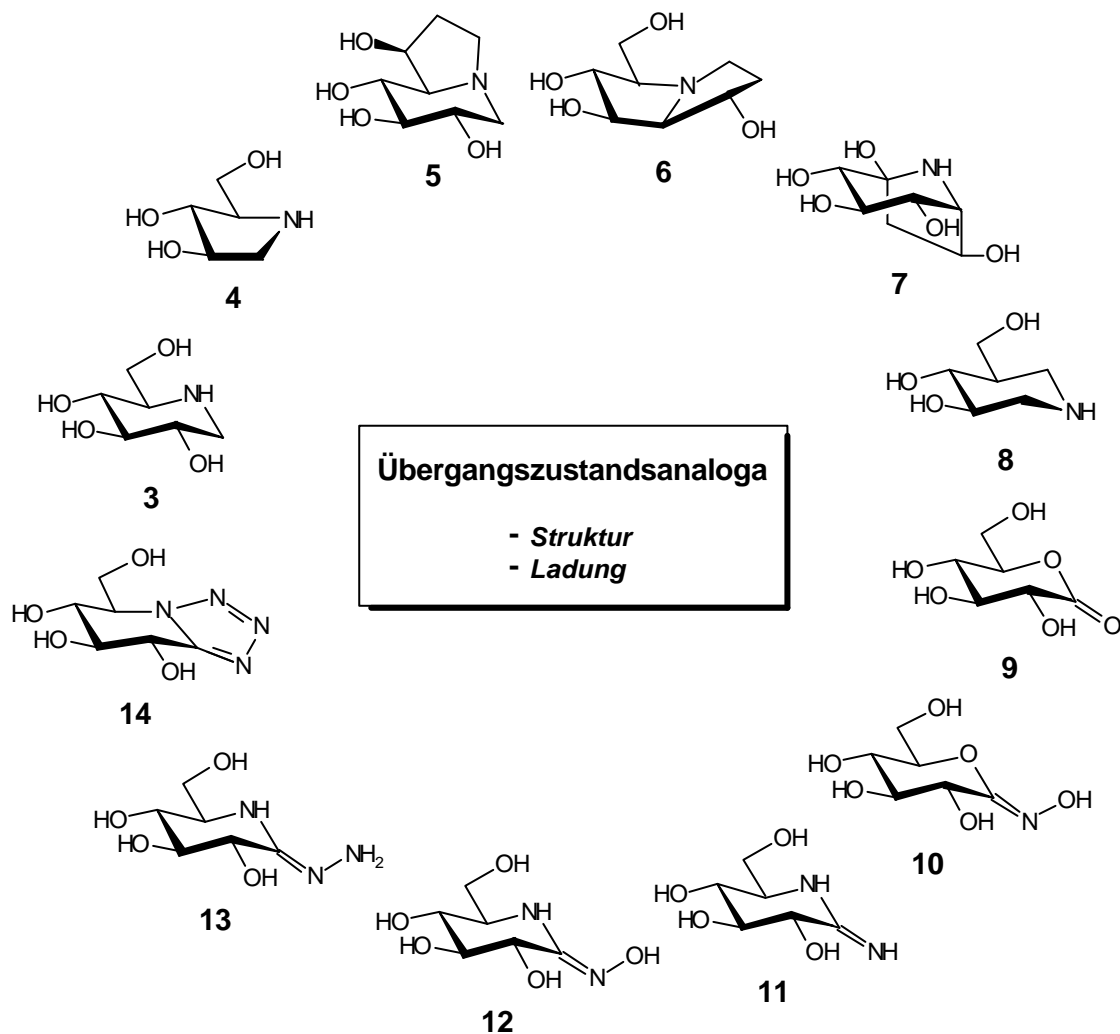


Abb. 2: Beispiele für Glycosidase-Inhibitoren.

Wichtige Vertreter sind Deoxynojirimycin (**3**),³⁰ 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-glycitol (**4**),³¹ Castanospermin (**5**),³² Alexin (**6**),³³ Calystegin C₁ (**7**),³⁴ Isofagomin (**8**),³⁵ Glucono-1,5-lacton (**9**),²⁵ die von Ganem synthetisierten Amidin-Derivate **10** - **13**^{19,36} und die Tetrazol-Derivate der Vasella-Arbeitsgruppe **14**.³⁷ Bei den Verbindungen **9** bis **14** wurde der Versuch unternommen, die planarisierte Struktur des Übergangszustandes durch ein sp²-Zentrum an der anomeren Position zu imitieren.

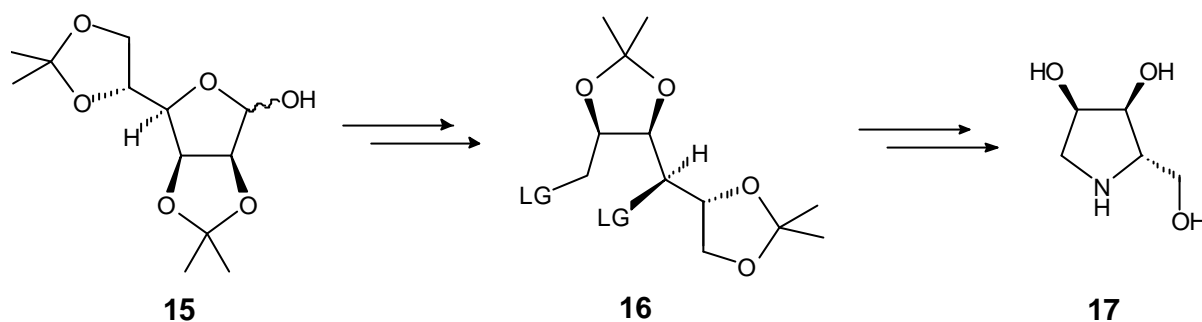
Die Verbindungen **3** bis **7** und deren Stereoisomere konnten aus einer Vielzahl von natürlichen Quellen isoliert werden, besonders bemerkenswert ist aber die erst kürzlich entdeckte hohe Konzentration von Iminozuckern, speziell aus der Gruppe der Calystegine, in Kartoffeln, Paprika und Auberginen (bis zu 100 mg/kg Trockengewicht).³⁸ Die erhöhte Konzentration der polyhydroxylierten Nortropan-Alkaloide in der Schale deutet dabei auf eine defensive Funktion als Antifraßmittel hin.³⁹

Es hat sich gezeigt, daß neben den sechsgliedrigen Stickstoffheterocyclen die fünf-gliedrigen Pyrrolidin-Derivate zum Teil sehr potente Inhibitoren darstellen.⁴⁰ Wahrscheinlich kann dieser Befund mit der abgeflachten Struktur der Fünfringe erklärt werden, die in einer nur leicht aus der Ebene herausliegenden „*envelope*“-Konformation vorliegen und damit in der Lage sind, den ausgeprägten sp²-Charakter des Übergangszustandes gut nachzuahmen.⁴¹ Im allgemeinen ist die Inhibierung der in der Sesselkonformation vorliegenden sechsgliedrigen Iminozucker spezifisch für die jeweils strukturanalogen Glycoside.⁴² Die halbsesselförmigen sechsgliedrigen und insbesondere die fünf-gliedrigen Iminozucker sind flexibler.⁴³ Verschiedene Stereoisomere können an einem Enzym den gleichen Inhibierungsgrad aufweisen und ein Stereoisomer kann gleichzeitig mehrere Glycosidasen hemmen.

Diese Eigenschaften machen die fünf-gliedrigen Iminozucker zu besonders interessanten Glycosidasehemmern. Neben der Synthese der aus natürlichen Quellen isolierten Verbindungen besteht bei der Suche nach potenten Inhibitoren ein großes Interesse an der Darstellung von polyhydroxylierten Pyrrolidinen mit bisher unbekanntem Strukturelementen. In diesem Zusammenhang sind flexible *de novo* Zugänge besonders attraktiv, die die Darstellung von unterschiedlich konfigurierten und substituierten Iminozuckern erlauben.

Iminozucker-Synthesen mit Pyrrolidin-Strukturelement

Neben Zugängen ausgehend von Glycerinaldehyd⁴⁴ und Weinsäure⁴⁵ sind in der Literatur hauptsächlich Kohlenhydrate⁴⁶ und Aminosäuren⁴⁷ zur Darstellung von Iminozuckern verwendet worden. Fleet *et al.* hat ausgehend von den Kohlenhydraten des *chiral pool* eine Vielzahl von unterschiedlichen polyhydroxylierten Pyrrolidinen synthetisiert.⁴⁸ Die Abb. 3 zeigt exemplarisch die Darstellung von 1,4-Dideoxy-1,4-imino-L-ribitol ausgehend von dem Diacetonid der D-Mannose.⁴⁹



(LG: Abgangsgruppe)

Abb. 3: *Chiral pool* Synthese von Fleet *et al.*

Nach der Überführung des Halbacetals in die offenkettige, 1,4-diaktivierte Form wird der Ringschluß zum Pyrrolidinsystem mit Benzylamin vollzogen. Partielle Hydrolyse, Natriumperiodat-Spaltung und Entschützung liefert den Iminozucker **17**.

Ein weiterer *chiral pool* Zugang wurde von Ikota *et al.* ausgearbeitet. Als enantiomerenreines Ausgangsmaterial wird die L-Glutaminsäure (**18**) verwendet. Über eine Selenoxid-Eliminierung wird die Doppelbindung eingeführt, die anschließend stereoselektiv funktionalisiert wird.⁵⁰

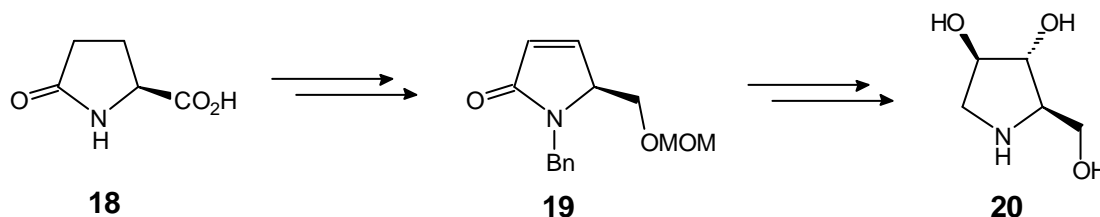


Abb. 4: Synthesesequenz von Ikota *et al.*

Der chemo-enzymatische Zugang von Wong *et al.* basiert dagegen nicht auf dem *chiral pool* Konzept. Verschiedene Azido-Aldehyde lassen sich mit Dihydroxyacetonmonophosphat (DHAP) (**23**) in einer enzymkatalysierten Aldol-Reaktion miteinander verknüpfen. Die Diastereoselektivität ist dabei in der Regel sehr hoch und durch die Enantioselektivität der Aldolase können racemische Aldehyde eingesetzt werden. Nach der enzymkatalysierten Hydrolyse der Phosphatgruppe und anschließender reduktiver Aminierung mit Wasserstoff auf Palladium/Kohle wird der entsprechende enantiomerenreine Iminozucker erhalten. Aufgrund der Substrattoleranz und der Stereospezifität der verwendeten Aldolasen läßt sich diese Methode allerdings nicht allgemein für die Synthese von Iminozuckern nutzen.⁵¹ Das Prinzip ist in der folgenden Abbildung am Beispiel der Synthese von 2(*R*),5(*S*)-Bis-hydroxymethyl-3(*R*),4(*R*)-dihydroxypyrrolidin (**25**) beschrieben.⁵²

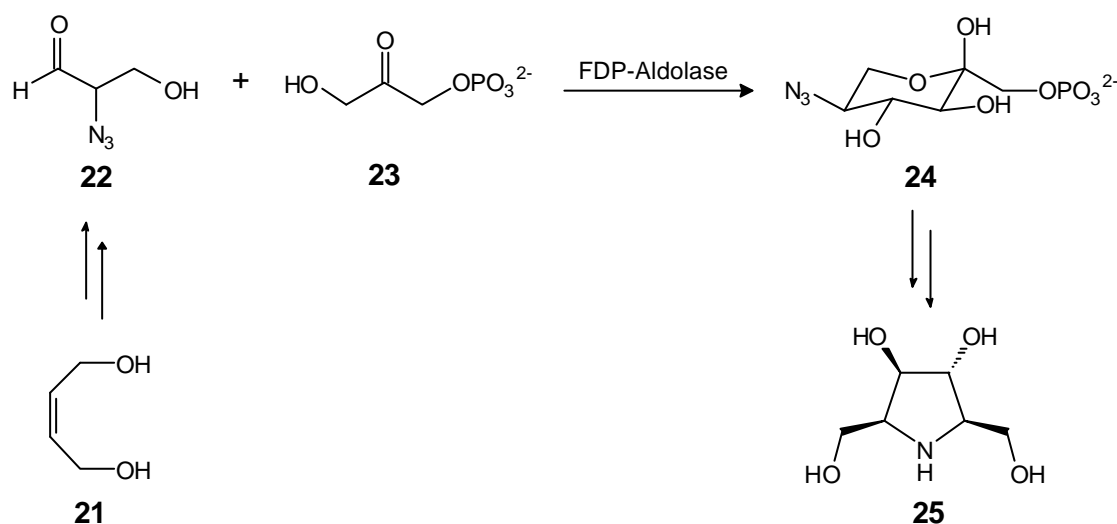


Abb. 5: Synthesesequenz von Wong *et al.*

Ein weiterer interessanter Zugang ist 1997 von Defoin *et al.* über eine Hetero-Diels-Alder Reaktion mit Pentadiensäure und einem chiralen Chloronitroso-Derivat beschrieben worden.⁵³ Nach der *cis*-Dihydroxylierung und Schützung lagert das Oxazin-Derivat **29** unter basischen Bedingungen zu der Verbindung **30** um. Anschließende Reduktion des Halbaminals und Entschützung liefert den Iminozucker **32** mit D-Lyxitol-Konfiguration.

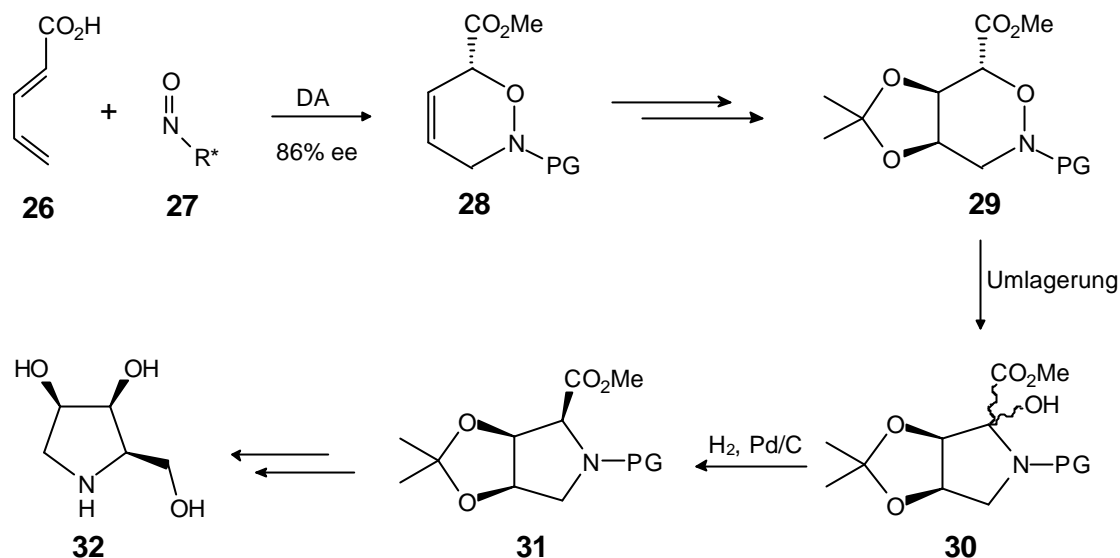


Abb. 6: Synthese von 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-lyxitol von Defoin *et al.*

Im allgemeinen liegen die Vorteile von *chiral pool* Synthesen in der einfachen Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen, da weder Racematspaltungen noch asymmetrische Reaktionsschritte nötig sind. Außerdem können die bereits vorgegebenen Stereozentren direkt für die gewünschte Zielverbindung genutzt werden. Von Nachteil ist dagegen, daß die Ausgangsverbindung meistens nur in einer enantiomerenreinen Form verfügbar ist und dadurch in der Regel auch nur ein Antipod synthetisiert werden kann. Außerdem sind *chiral pool* Synthesen normalerweise eng auf das Zielmolekül begrenzt und nicht auf weitere Stereoisomere und verwandte Verbindungen übertragbar. Alternativ kann die flexiblere *de novo* Strategie angewendet werden, die von preiswerten achiralen Edukten ausgeht und idealerweise über einen zentralen Baustein, den sogenannten „*building block*“ verläuft. Durch eine Racemattrennung oder über einen asymmetrischen Syntheseschritt werden die enantiomerenreinen Verbindungen erhalten. Durch dieses Konzept sind eine Vielzahl verschiedener Substanzen bezüglich des Substitutionsmusters und der Stereochemie zugänglich.

Im Hinblick auf die geplante Synthese von polyfunktionalisierten Pyrrolidinen ist das in der Abb. 7 wiedergegebene 2,5-Dihydropyrrol-Derivat eine ideal geeignete Vorstufe. Die Doppelbindung kann variabel funktionalisiert werden und unter dem Einfluß der Seitenkette können diastereomerenreine Produkte durch sterische Abschirmung, Koordinationseffekte oder intramolekulare Cyclisierungen erhalten werden.

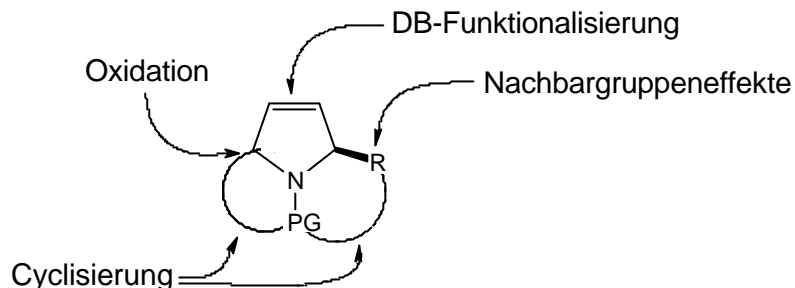


Abb. 7: Geplanter *de novo* Zugang über einen zentralen Baustein.

Die bisher bekannten Zugänge sind in der Abb. 8 zusammengefasst. Ausgehend von 4-Hydroxyprolin (**33**) kann unter Tschugaeff-Pyrolyse⁵⁴ oder durch Selenoxid-Eliminierung⁵⁵ zu der ungesättigten Verbindung **I-A** gelangt werden. Alternativ ist auch die Synthese aus der Pyroglutaminsäure (**18**) beschrieben (Weg II).⁵⁶

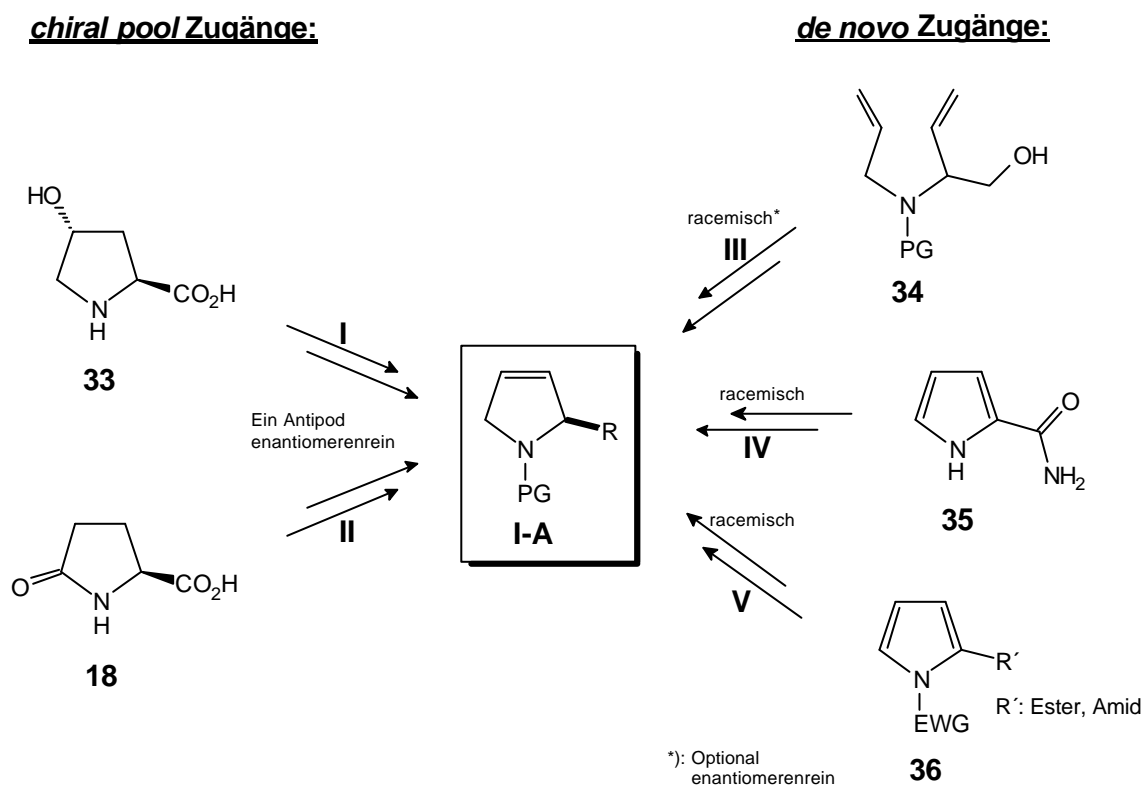


Abb. 8: Syntheszugänge zu 2,5-Dihydropyrrol-Derivaten.

Der zentrale Baustein **I-A** lässt sich auch aus achiralen Verbindungen synthetisieren. Bereits 1912 gelang Fischer und Gerlach die partielle Reduktion von Pyrrol-2-carbonsäure-

amid **35** mit $\text{PH}_3/\text{HI}/\text{HCl}$.⁵⁷ Ebenfalls ausgehend von Pyrrol-Derivaten wurde vor kurzem von der Reduktion des Aromaten unter *Birch*-Bedingungen berichtet (Weg V).⁵⁸ Auch mit Hilfe der Metathese-Reaktion konnte der 2,5-Dihydropyrrol-Baustein aus dem Allylamin **34** zugänglich gemacht werden.⁵⁹

Exposé der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll eine neue Synthesestrategie entwickelt werden, die die flexible Darstellung von stereoselektiv funktionalisierten Iminozuckern mit Pyrrolidin-Grundstruktur ermöglicht. Durch die Maßgabe, eine möglichst große Bandbreite von Iminozuckern zu erschließen, soll der Syntheseweg über einen zentralen Baustein laufen, der aus preiswerten, wohlfeilen Edukten zugänglich ist. Diese Bedingungen werden durch die *Birch*-Reduktion von Pyrrol-Derivaten geradezu ideal erfüllt, außerdem kann die Synthese von **I-A** ohne Probleme im größeren Maßstab durchgeführt werden.

Aus den 2,5-Dihydropyrrol-Bausteinen sollten sich, nach erfolgter Racemattrennung, eine Vielzahl von hochfunktionalisierten, enantiomerenreinen Iminozuckern darstellen lassen.

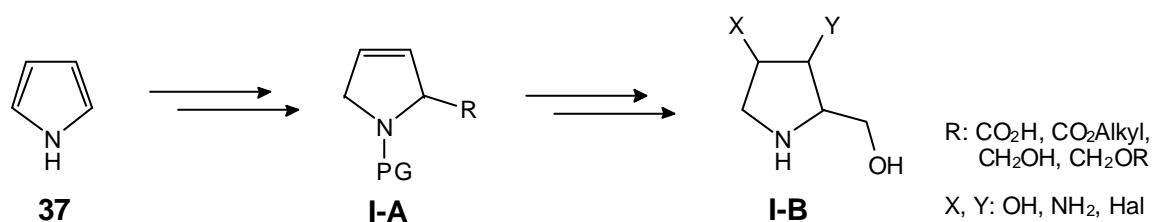


Abb. 9: *De novo* Synthesekonzept zur Darstellung von polyfunktionalisierten Pyrrolidinen.

Als Erweiterung dieses Konzeptes soll in dieser Arbeit die bisher unbekannte Klasse der 2,2-disubstituierten Pyrrolidin-Iminozucker untersucht werden. Neben der Entwicklung eines generellen Zugangs zu diesen interessanten Verbindungen und der Ausarbeitung einer Racematspaltung sollen die hiervon abgeleiteten enantiomerenreinen Pyrrolidine **I-D**, bicyclischen Indolizidine **I-E** und die entsprechenden Disaccharide **I-F** dargestellt werden (s. Abb. 10).

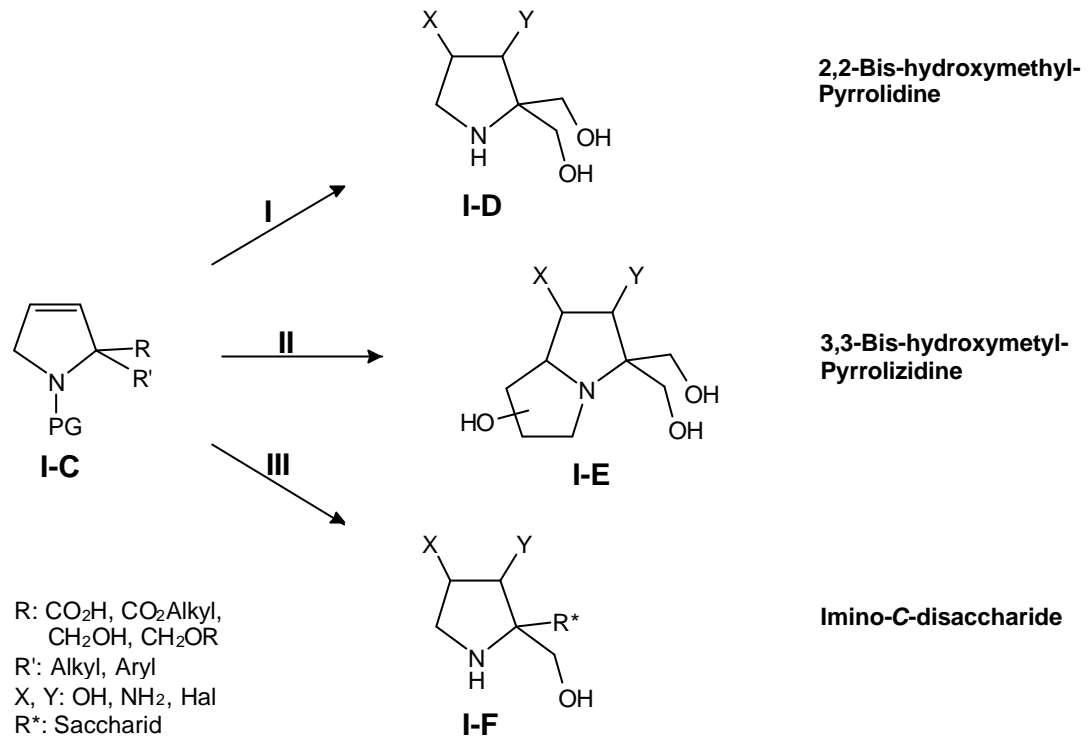


Abb. 10: Synthesekonzept der 2,2-disubstituierten Pyrrolidine.

Im Anschluß an die synthetischen Arbeiten sollen die freigesetzten Iminozucker hinsichtlich ihrer Aktivität als Glycosidase-Inhibitoren untersucht werden.

II Durchführung

Die folgenden Kapitel beschäftigen sich mit der Ausarbeitung eines neuen *de novo* Zugangs zur Darstellung von verschiedenen substituierten Iminozuckern. Im Vordergrund steht hierbei die Synthese von flexiblen, enantiomerenreinen Bausteinen sowie deren stereoselektive Funktionalisierung.

II.1 Synthese der monoalkylierten Pyrrolidine

Für die Synthese der polyfunktionalisierten fünfgliedrigen Stickstoffheterocyclen bietet sich die Struktur **II-B** als Vorläufer an, da durch die Doppelbindung eine Vielzahl verschiedener Pyrrolidine zugänglich ist. Über die Seitenkette an der 2-Position sollte die stereoselektive Funktionalisierung dieses Bausteins durch Komplexierung, sterische Abschirmung und intramolekulare Cyclisierung möglich sein.

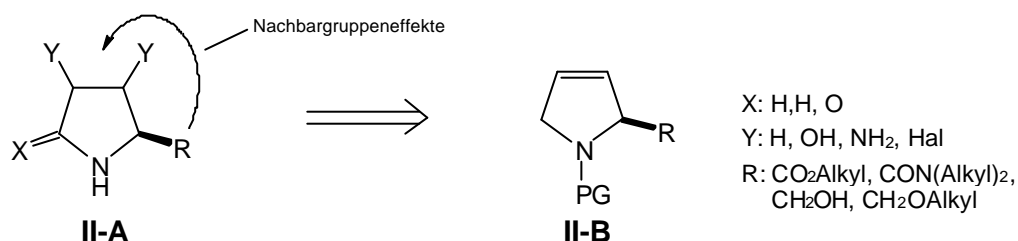


Abb. 11: Retrosynthese-Strategie zu polyfunktionalisierten Pyrrolidinen.

II.1.1 Enantiomerenreine Synthese des Alkohols 42

Anhand der in der Literatur beschriebenen Synthesewege kann der *N*-Boc geschützte Pyrrolmethylesters **40** dargestellt werden, der als Vorläufer für die allgemeine Struktur **II-B** dient.^{60,61}

Die im ersten Schritt durchgeführte elektrophile aromatische Substitution verläuft nahezu quantitativ und das zu weniger als 5% gebildete 3-Trichloracetylpyrrol kann durch Umkristallisation leicht abgetrennt werden. Zum Abfangen der entstehenden Salzsäure eignet sich 2,6-Lutidin, eine Base, die nicht mit dem Trichloracetylchlorid reagiert.⁶²

Anschließend wird der Methylester durch Zugabe von Natriummethanolat in Methanol analog der Haloformreaktion generiert und ohne weitere Aufreinigung wird im nächsten Schritt die Aminfunktionalität als *tert*-Butylcarbamat geschützt. Die Gesamtausbeute über alle drei Reaktionsschritte beträgt 83%. Die *N*-Boc Schutzgruppe eignet sich aus zweierlei Gründen: zum einen erniedrigt sie die Elektronendichte im Pyrrol-Heterocyclus und ermöglicht so die anschließend geplante *Birch*-Reduktion und zum anderen lässt sie sich im Zuge der geplanten Synthese von Iminozuckern leicht und quantitativ wieder abspalten.

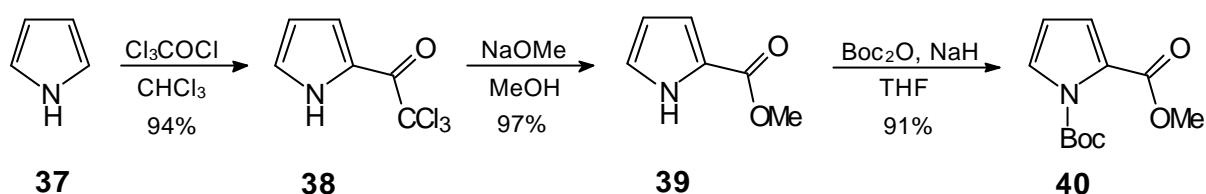


Abb. 12: Synthesesequenz zum *N*-Boc geschützten Pyrrol-2-carbonsäuremethylester.

Die Reduktion des Aromaten unter *Birch*-Bedingung liefert das 2,5-Dihydropyrrol-Derivat **41** in sehr guter Ausbeute.⁶¹ Da für den Ablauf der Reaktion die Zugabe eines Alkohols als Protonenquelle nicht nötig ist, verläuft der Mechanismus wahrscheinlich über ein intermediär gebildetes Dianion **A** welches basisch genug ist, um den Ammoniak zu deprotonieren und im Zuge der Reaktion das Esterenolat **B** und Lithiumamid zu bilden.⁶³

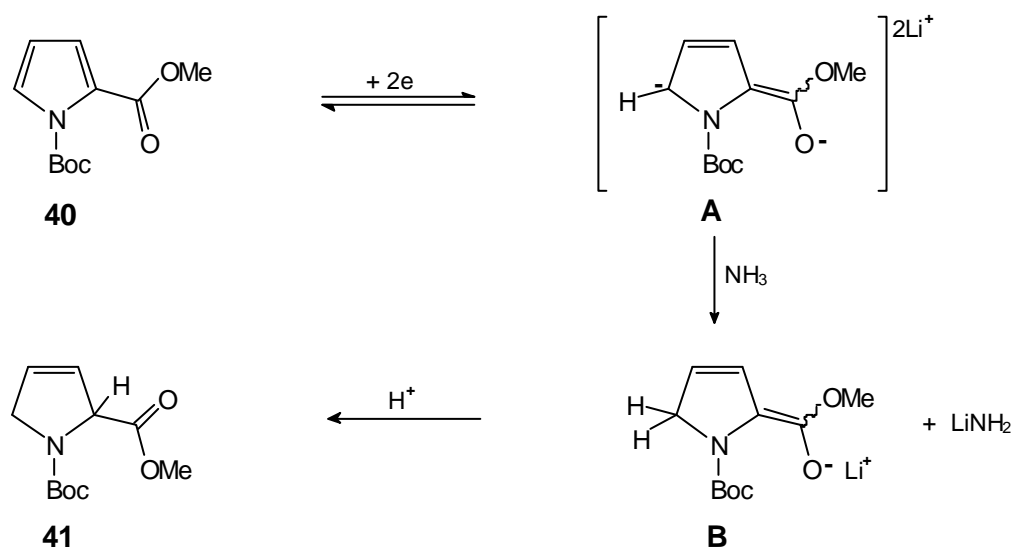


Abb. 13: Mechanismus der *Birch*-Reduktion ohne zusätzliche Protonenquelle.

Die Reihenfolge der Reaktionspartner hat sich bei Optimierungsversuchen als ein wichtiger Parameter herausgestellt. So sollte der Aromat erst dann zugegeben werden, wenn sich das Alkalimetall vollständig im Ammoniak gelöst hat, um eine Reaktion in homogener Phase zu ermöglichen (vgl. Tabelle 1, Nr. 1, 2).⁶⁴ Positiv wirkt sich außerdem die Verringerung der Lithiummenge auf 2.1 eq aus. Wird dagegen die Ansatzgröße erhöht bzw. die Menge an Ammoniak verringert, sinken die Ausbeuten auf unter 80% bzw. 70% (Nr. 4 u. 5). Unter den optimierten Versuchsbedingungen wird der 2,5-Dihydropyrrol-2-carbonsäuremethylester **41** in 91% Aubeute erhalten und kann ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden.

Tabelle 1: Optimierungsversuche der *Birch*-Reduktion von **40**.

Nr.:	Bedingungen ^a	Li [eq]	Zeit [h]	Ausbeute ^b
1	1. Li, 2. 300 ml THF, 40	3.0	1.0	84%
2	1. 300 ml THF, 40 , 2. Li	3.0	1.0	76% ^c
3	1. Li, 2. 300 ml THF, 40	2.1	0.5	91%
4	1. Li, 2. 300 ml THF, 40 ^d	2.1	0.5	79%
5	1. Li, 2. 450 ml THF, ^e 40	2.1	0.5	69%

a. Standardbedingungen: N₂-Atmosphäre, 600-650 ml NH₃, 7.50 g **40** in 50 ml THF, -78°C, Teflon-Rührfisch

b. nach wässriger Aufarbeitung c. z.T. schwankende Ausbeuten d. mit 11.0 g **40** unter ansonsten gleichen Be-

dingungen e. mit 450 ml NH₃

Die Verbindung zeigt im NMR-Spektrum als Folge des partiellen Doppelbindungscharakters der Amid/Carbamatfunktion eine deutliche *cis/trans*-Isomerie. Die beiden Rotamere entlang der N-CO-Bindung liegen in Lösung in einem Verhältnis von 7:3 nebeneinander vor.

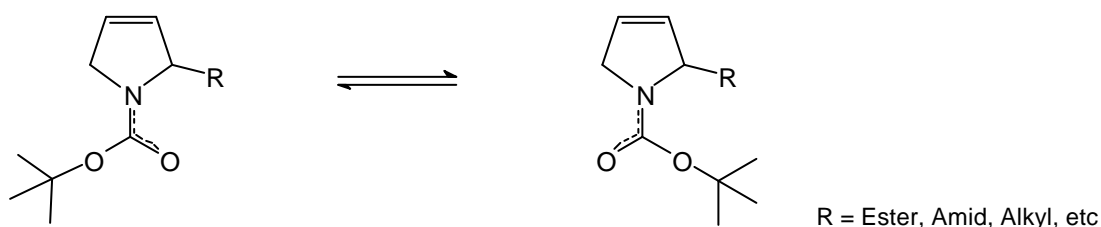


Abb. 14: *Cis/trans*-Isomerie am Carbamatsystem.

Die hieraus resultierende Linienverbreiterung bis hin zur Signalverdopplung kann bei allen *N*-Boc geschützten Verbindungen dieser Art beobachtet werden und ist an gesättigten Prolin-Derivaten eingehend untersucht worden.⁶⁵ Bei einer Hochtemperaturmessung konnte das Zusammenfallen der Resonanzen im ¹³C-NMR-Spektrum nachgewiesen werden.⁶⁴

Neben der Optimierung der *Birch*-Reduktion konnte eine weitere entscheidende Verbesserung bei der Reduktion des Methylesters zum korrespondierenden Alkohol **42** erreicht werden. Bei der bislang durchgeführten Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether wurde bei stark schwankenden Ausbeuten lediglich zwischen 50-70% des Alkohols als dunkel gefärbtes Rohprodukt isoliert. Unter den Reaktionsbedingungen kommt es anscheinend zu der Entschützung des *tert*-Butylcarbamats bzw. zur Reduktion und dadurch bedingt zu Ausbeuteverlusten.⁶⁶

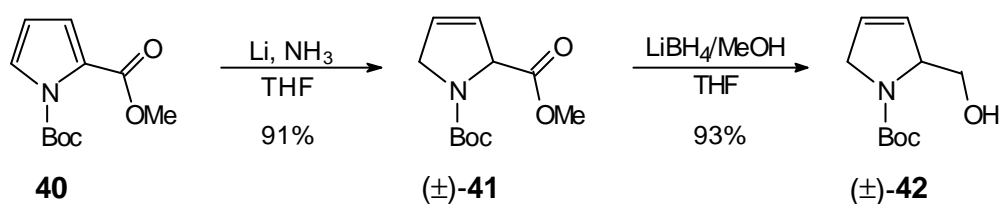


Abb. 15: Synthese des racemischen Alkohols **42**.

Durch den Wechsel zu dem milderen Reduktionsmittel Lithiumborhydrid/Methanol wird der Alkohol als schwach gelbliches Öl unter Beibehalt der Aminoschutzgruppe in exzellenter Ausbeute und Reinheit erhalten.⁶⁷

Die Verbindung **42** stellt den zentralen Baustein in der geplanten Synthese der fünfgliedrigen Iminozucker dar. Ausgehend von preiswerten Grundchemikalien kann sie in fünf Stufen und in einer Gesamtausbeute von über 70% im großen Maßstab erhalten werden. Neben dem schnellen Zugang und der hohen Ausbeute der einzelnen Schritte zeichnet sich die Synthese dadurch aus, daß außer einer Umkristallisation auf der ersten Stufe keine weiteren aufwendigen Reinigungsschritte notwendig sind, um zu dem analysenreinen Alkohol zu gelangen.

Enzymatische Racematspaltung:

Die Vorteile der biokatalysierten Synthese liegen neben der Chemo- und Regioselektivität insbesondere in ihrer Enantio- bzw. Diastereoselektivität.^{68,69a} Deshalb nehmen enzymkatalysierte Racemattrennungen einen immer größeren Stellenwert in der organischen Synthese enantiomerenreiner Substanzen ein.⁶⁹ Besonders häufig werden Hydrolasen (Esterasen, Proteasen und Lipasen) verwendet, da sie keine Cofaktoren benötigen, in der Regel auch in organischen Lösungsmitteln aktiv sind und nicht denaturiert werden.^{70,71} Insbesondere Lipasen⁷² besitzen eine bemerkenswerte Stabilität in unpolaren, organischen Medien und akzeptieren durch Konformationsänderungen eine große Anzahl verschiedener Substrate mit unterschiedlicher Größe und stereochemischer Komplexität, wobei oftmals eine erhöhte Enantioselektivität und gesteigerte Reaktionsgeschwindigkeit als in Wasser beobachtet werden kann.⁷³ Dieses Ergebnis kann mit der Beschaffenheit des aktiven Zentrums erklärt werden. Hier befinden sich besonders viele unpolare Aminosäuren und das organische Medium bewirkt durch die verringerte hydrophobe Wechselwirkung eine weite Öffnung der „*catalytic site*“. Ein geringer Restwassergehalt ist allerdings erforderlich, um die zur Katalyse erforderliche Tertiärstruktur aufrecht zu erhalten.⁷⁴

Kinetik der enzymatischen Racemattrennung:

Lipasen katalysieren die Übertragung von Acylgruppen von geeigneten Donatoren auf Akzeptoren. Die Kinetik für diesen Vorgang ist sehr komplex, sie kann aber durch verschiedene Annahmen vereinfacht werden. Unter der Voraussetzung, daß die Reaktion insgesamt irreversibel verläuft und keine Enzyminhibierung stattfindet, können die Gleichungen aus Abb. 16 aufgestellt werden. Die Ausgangssubstanzen stehen hierbei in einem Gleichgewicht mit dem Enzym-Substrat Komplex (Enz-A bzw. Enz-B). Handelt es sich bei A und B um ein Enantiomerenpaar, bilden sich durch die unterschiedlichen Wechselwirkungen mit der chiralen Umgebung des aktiven Zentrums diastereomere Zwischenstufen, die dann in einem zweiten, irreversiblen Schritt mit unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten k_2 und k_2' zu den Produkten dissoziieren.

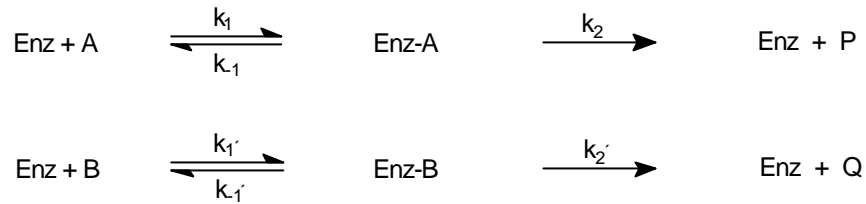


Abb. 16: Vereinfachte Betrachtung der Enzymkinetik.

Die Aufstellung der Geschwindigkeitsgleichungen und das Einsetzen der Michaelis-Menten-Konstante K_m ergibt nach der Integration die folgende Gleichung:

$$E = \frac{\ln[(1-c)(1-ee_s)]}{\ln[(1-c)(1+ee_s)]} = e^{\frac{-\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \text{bzw.} \quad E = \frac{\ln[1-c(1+ee_p)]}{\ln[1-c(1-ee_p)]} = e^{\frac{-\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

E ist der Selektivitätskoeffizient der enzymkatalysierten Reaktion; eine Konstante, die unabhängig von der Substratkonzentration und dem Umsatz ist und von Sih *et al.* eingeführt wurde.⁷⁵ In der Gleichung steht c für den Umsatz der Reaktion und ee_s bzw. ee_p für den Enantiomerenüberschuß von Substrat bzw. Produkt.

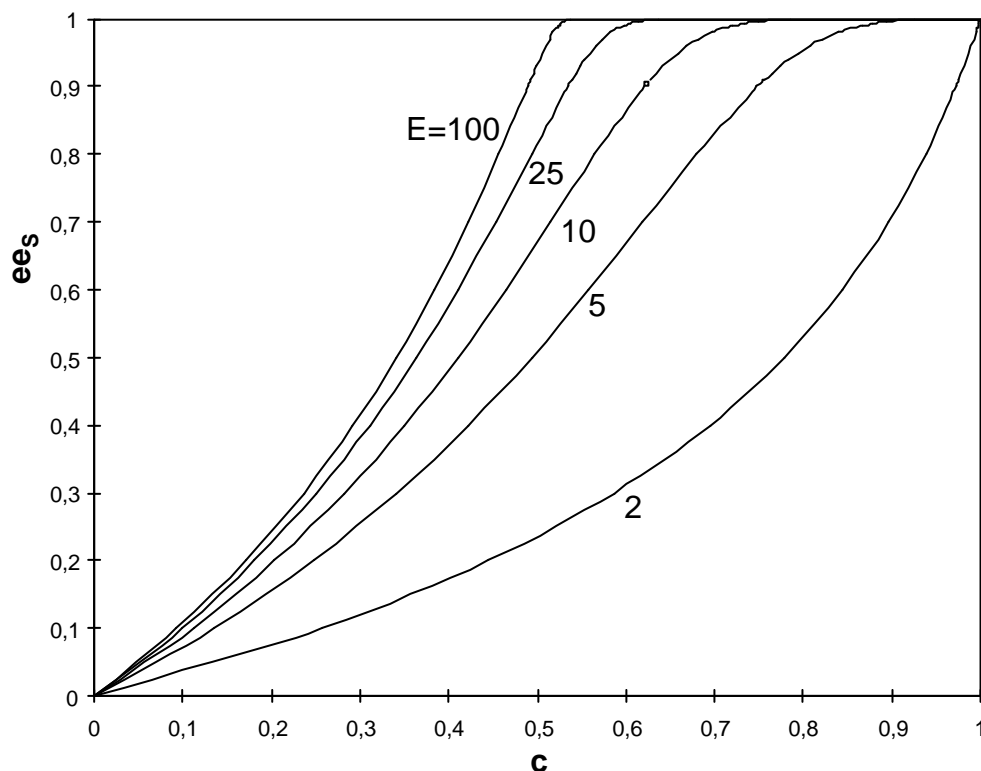


Abb. 17: Graphische Darstellung von ee_s versus c .

Abb. 17 veranschaulicht noch einmal die große Bedeutung des Selektivitätskoeffizienten für die enzymatische Racematspaltung. Ist der E-Wert größer als 100, reagiert bis zu einem Umsatz von 50% fast ausschließlich das eine Enantiomer und Substrat sowie Produkt können in hoher optischer Reinheit erhalten werden. Bei kleinerem E-Wert können ähnlich hohe ee-Werte für das Substrat erhalten werden, wenn der Umsatz entsprechend erhöht wird.⁷⁶

Enzymatische Hydrolyse und Veresterung/Umesterung:

Die enzymatische Veresterung stellt chemisch gesehen die Umkehr der Esterhydrolyse dar. Da es sich bei allen enzymkatalysierten Reaktionen um Gleichgewichtsreaktionen handelt, kann die Lage des Gleichgewichts durch die Wahl der Bedingungen beeinflusst werden. So kann beispielsweise bei der enzymatischen Veresterung das Wasser aus dem Gleichgewicht entfernt werden und die Reaktion in dem Alkohol R''OH als Lösungsmittel durchgeführt werden.

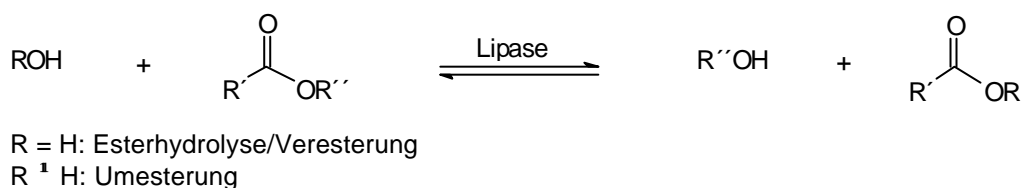


Abb. 18: Die enzymkatalysierte Veresterung/Umesterung.

In der Praxis wird anstelle der Veresterung häufig die Umesterung durchgeführt. Um die Rückreaktion zu unterdrücken, wird entweder mit einem großen Überschuss des Acyldonors oder mit aktivierten Acyldonatoren, wie beispielsweise Halogenestern⁷⁷ und Enolestern gearbeitet.⁷⁸ Insbesondere die Arbeit mit Enolestern, wie Isopropenylacetat oder dem reaktiveren Vinylacetat, hat sich als die Methode der Wahl herausgestellt und wird in der Literatur in weiten Bereichen angewandt.⁷⁹

Im Hinblick auf die geplante Synthese enantiomerenreiner Azazucker erscheint es sinnvoll, die Racematspaltung auf der Stufe des primären Alkohols **42** vorzunehmen. Erste

Versuche in der vorangegangenen Diplomarbeit waren bereits sehr erfolgreich und konnten durch die Variation der Reaktionsparameter noch weiter verbessert werden.⁸⁰ Die ebenfalls durchgeführten Untersuchungen zur kinetischen Racemattrennung auf der Stufe des Methylesters **41** bzw. des acetylierten Alkohols **43** werden hier nicht diskutiert, da es sich ausnahmslos um sehr langsame Reaktionen mit geringer Enantioselektivität handelt.⁶⁴

Die meisten der in der Literatur veröffentlichten irreversiblen, enzymatischen Veresterungen werden an sekundären Alkoholen durchgeführt.⁸¹ Erfolgreiche Racematspaltungen mit hohen Selektivitäten sind bei primären Alkoholen deutlich seltener.⁸²

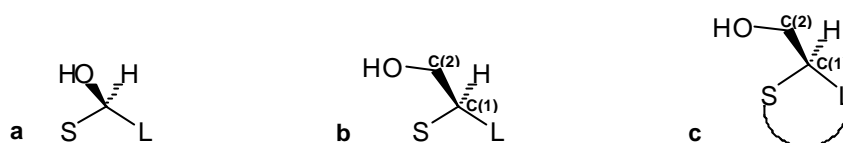


Abb. 19: Sterische Unterschiede primärer und sekundärer Alkohole.

Aufgrund der freien Drehbarkeit entlang der C(1)–C(2) Bindung können beide Enantiomere ähnliche räumliche Anordnungen bezüglich der Substituenten S und L annehmen, je nachdem, ob sich die Substituenten in einer ekliptischen oder gestaffelten Konformation befinden (vgl. Abb. 20). Insbesondere an einen Cyclus gebundene primäre Alkohole werden in der Enzytasche aufgrund des geringen sterischen Unterschieds der Enantiomere oftmals nur schlecht differenziert (s. Abb. 19, c).⁸³

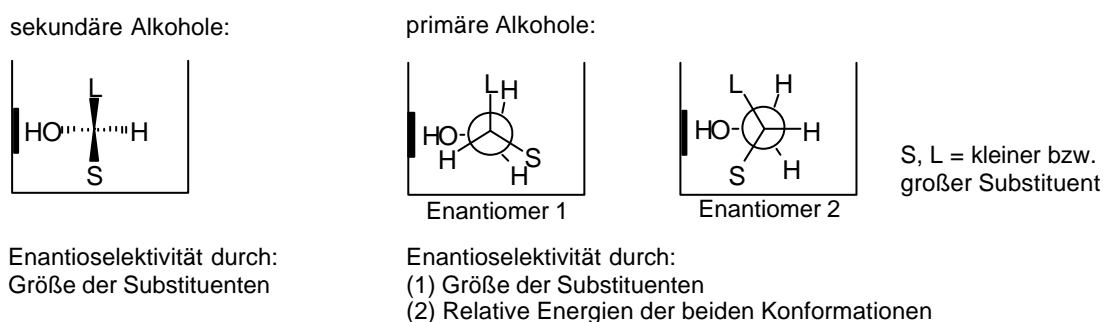


Abb. 20: Sterische Differenzierung primärer und sekundärer Alkohole im aktiven Zentrum.

Es sind jedoch auch erfolgreiche enzymatische Racematspaltungen an cyclischen Systemen mit primären Alkoholfunktionen bekannt, insbesondere in unserem Arbeitskreis konnten in jüngster Zeit einige erfolgreiche Racemattrennungen durchgeführt werden.

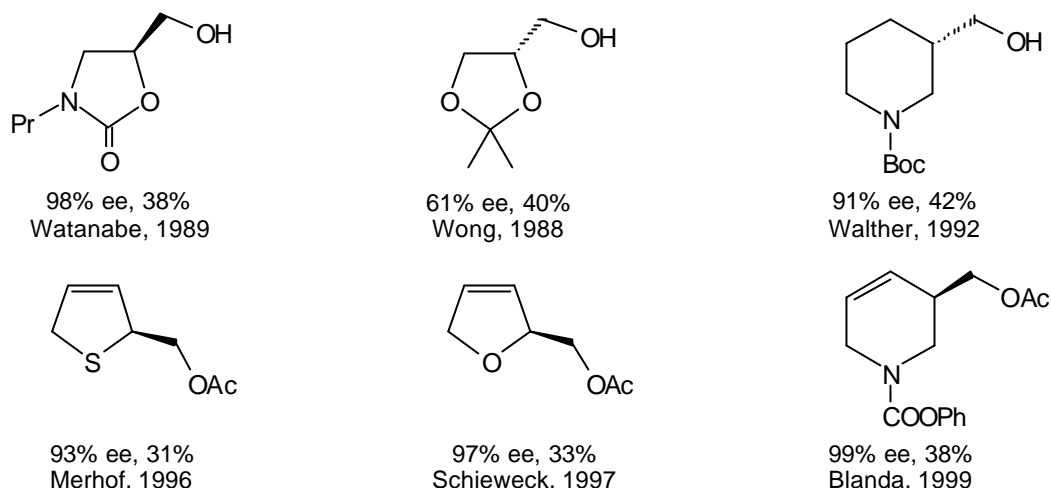


Abb. 21: Enzymatische Racematspaltungen an cyclischen, primären Alkoholen.^{84,85,86,180}

Inzwischen sind von mehr als 10 Lipasen Röntgenstrukturanalysen⁸⁷ durchgeführt worden und mit Hilfe von Molecular Modelling sowie durch Screening-Experimente mit verschiedenen substituierten Substraten konnten in den vergangenen Jahren für eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Lipasen sogenannte „*active site*“ Modelle entwickelt werden, mit der die absolute Stereochemie der Produkte vorhergesagt werden kann.⁸⁸ Zu den bekanntesten zählen die Modelle für PLE,⁸⁹ PPL⁹⁰ und PFL,⁹¹ die für sekundäre Alkohole meistens verlässliche Aussagen erlauben. Für die Lipase von *Pseudomonas caepacia* (PCL)⁹² wurde vor kurzem ein Modell von Kazlauskas *et al.* veröffentlicht, welches auch primäre Alkohole berücksichtigt.⁹³



Abb. 22: Empirische Regel für die Enantiopräferenz von *Pseudomonas caepacia* Lipase bezüglich chiraler Alkohole (Ausnahme: Sauerstoff am Stereozentrum).

Interessant ist, daß bei den primären Alkoholen genau das Stereoisomer bevorzugt umgesetzt wird, in dem die CH₂OH Gruppierung in die entgegengesetzte Richtung zeigt wie die OH-Funktion der sekundären Alkohole. Dieses Verhalten wird nicht mit einer anderen Position der Substituenten im aktiven Zentrum begründet sondern durch den Winkel der

Tabelle 2: Ergebnisse der enzymatischen Differenzierung von **42** mit Vinylacetat.

	Enzym ¹⁰⁰	Zeit [h]	Umsatz [%] ^a	Alkohol (-)- 42 [% ee] ^b	E
1	<i>Candida antarctica</i> L.	8	55	18	1.6
2	<i>Candida cylindracea</i> L.	552	< 4	-	-
3	<i>Aspergillus oryzae</i> L.	20	57	50 (ent)	5.8
4	Pig Liver Esterase	552	< 1	-	-
5	<i>Pseudomonas caepacia</i> L.	7	58	91	15
6	<i>Pseudomonas species</i> L.	20	57	63	11
7	<i>Alcaligenes species</i> L.	46	37	64 (ent)	6.5
8	Pig Pancreas Lipase	552	< 3	-	-
9	<i>Acromobacter species</i> L.	126	32	53 (ent)	4.1

Alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur mit 0.25 mmol Substrat, 5 mg Enzym und 3 eq. Vinylacetat in 1.7 ml MTBE durchgeführt. a. Bestimmt durch GC b. Bestimmt durch HPLC anhand des Diastereomerenverhältnisses nach Derivatisierung mit (*R*)-1-Phenylethylisocyanat

Um die Racematspaltung im präparativen Maßstab nutzbar zu machen, wurde mit PCL eine Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Insbesondere wurde das Lösungsmittel, das Acylierungsreagenz und die Reaktionstemperatur variiert (Tabelle 3). Hierbei zeigte sich, daß der Wechsel von MTB-Ether zum etwas unpolaren Cyclohexan eine deutlich gesteigerte Enantioselektivität zur Folge hat. Da Lipasen langkettige Fette als natürliche Substrate umsetzen, kann oftmals eine gesteigerte Selektivität beim Übergang von Vinylacetat zu Vinylbutyrat beobachtet werden. Dies konnte in diesem Fall jedoch nicht beobachtet werden (Versuch 5 und 6).

Tabelle 3: Optimierung der enzymatischen Differenzierung von **42**.

	Bedingungen ^a	Lsgm.	Temp. [°C]	Zeit [h]	Umsatz [%] ^b	Alkohol (-)- 42 [% ee] ^c	E
1	VA	MTBE	25	7	58	91	15
2	VA	c-Hexan	25	7	60	98.0	21
3	VA	Toluol	25	7	60	94	15
4	VA	Bu ₂ O	25	7	56	88	17
5	VB	MTBE	25	5	57	90	16
6	VB	c-Hexan	25	5	60	93	14
7	VA	MTBE	4	24	50	67	10
8	VA	MTBE	12	9	54	77	11
9	VA	c-Hexan	36	4.5	60	99.5	28
10	VA	c-Hexan	45	4.5	61	99.0	22

a. Alle Reaktionen wurden mit 0.50 mmol Substrat, 18 mg PCL und 4 eq. Vinylacetat bzw. -butyrat in 3.0 ml Lösungsmittel durchgeführt. b. Bestimmt durch GC c. Bestimmt durch HPLC anhand des Diastereomerenverhältnisses nach Derivatisierung mit (*R*)-1-Phenylethylisocyanat

Dagegen zeigt sich die Reaktion sehr sensibel gegenüber Temperaturänderungen. Versuche bei +4 und +12°C ergaben deutlich längere Reaktionszeiten bei gleichzeitig schlechteren Selektivitäten. Sehr gute Enantioselektivitäten konnten bei leicht erhöhten Temperaturen in Cyclohexan als Lösungsmittel erzielt werden. Somit kann der Alkohol **42** nach 60%igem Umsatz mit über 99% ee erhalten werden (Versuch 9). Ein positiver Nebeneffekt ist die Verkürzung der Reaktionszeit auf 4.5 h. Das enantiomerenangereicherte (+)-Acetat **43** kann nach 33% Umsatz mit 79% ee isoliert werden.

Die hohe Selektivität konnte auch bei einem Ansatz im präparativen Maßstab mit 6.0 g Substrat bestätigt werden. Nach 59% Umsatz konnte der enantiomerenreine Alkohol nach Flash-Chromatographie mit 98.0% ee erhalten werden.

Bestimmung der absoluten Konfiguration:

Da der enantiomerenreine Alkohol **42** nicht in der Literatur beschrieben ist, wurde die Doppelbindung katalytisch hydriert und der Drehwert mit dem Literaturwert von *N*-Boc-(*S*)-Prolinol verglichen ($[\alpha]_D^{29} = -45$ ($c = 1.8$, CHCl_3)).¹⁰¹

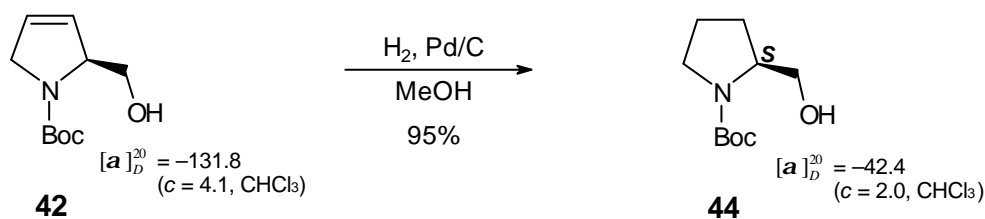


Abb. 24: Bestimmung der absoluten Konfiguration von (–)-**42**.

Der bei der enzymatischen Racematspaltung mit PCL und Vinylacetat zurückbleibende Alkohol besitzt somit die *S*-Konfiguration, das bedeutet, daß das Enzym im aktiven Zentrum bevorzugt das *R*-konfigurierte Enantiomer umsetzt (Abb. 25). Die sehr gute Übereinstimmung des Drehwerts mit der Literaturangabe belegt außerdem die hohe Enantiomerenreinheit des ungesättigten Alkohols (–)-**42**.

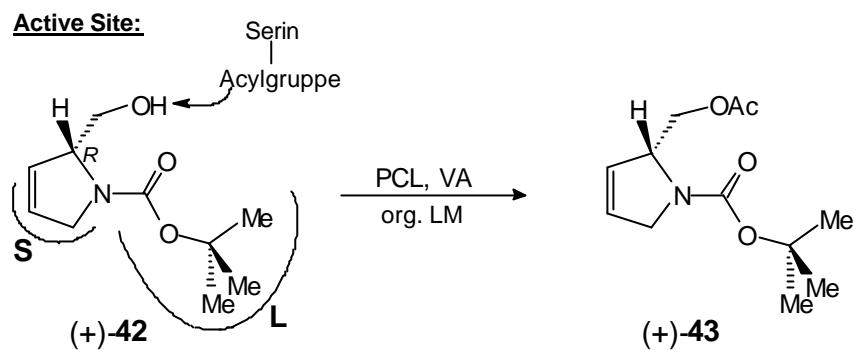


Abb. 25: Von PCL bevorzugt umgesetztes Enantiomer.

Die absolute Stereochemie von (*R*)-(+)-**43** entspricht somit exakt der Vorhersage, die nach dem oben beschriebenen Modell von Kazlauskas *et al.* für primäre Alkohole bei PCL gemacht werden kann (s. auch Abb. 22).

Diskussion der Ergebnisse:

Innerhalb von fünf hocheffizienten und einfach durchzuführenden Reaktionsschritten ist der racemische Alkohol **42** ausgehend von preiswerten Grundchemikalien in ausgezeichneter Ausbeute und Menge verfügbar. Die ausgearbeitete Synthese erfüllt somit alle Voraussetzungen, die an einen zentralen Baustein gestellt werden. Durch ein Enzymscreening und einer nachfolgenden Optimierung der Reaktionsparameter wurde eine hochselektive, lipasenkatalysierte Veresterungsreaktion entwickelt. Der Alkohol wird nach 60% Umsatz mit einer Enantiomerenreinheit von bis zu 99.5% ee erhalten. Die Praktikabilität und Effizienz dieser Methode konnte durch mehrere Ansätze im Multigramm-Maßstab belegt werden.

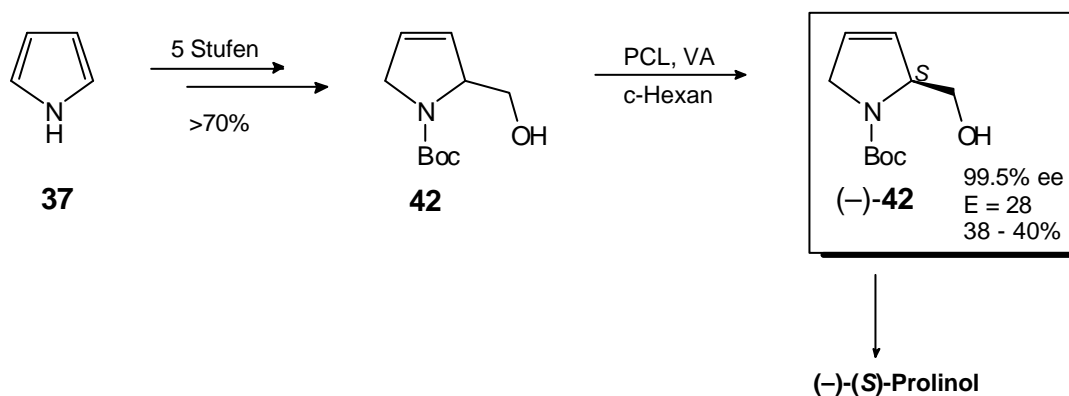


Abb. 26: Synthese von (-)-(S)-*N*-Boc-2-Hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol **42**.

Abschließend konnte die absolute Konfiguration des enantiomerenreinen Alkohols durch Reduktion der Doppelbindung und Vergleich des Drehwertes mit den Literaturangaben von (*S*)-Prolinol bestimmt werden. Der Alkohol (–)-**42** ist ein synthetisch wertvoller *building block*, aus dem sich durch die variablen Funktionalisierungsmöglichkeiten, insbesondere der Doppelbindung, eine große Anzahl enantiomerenreiner Iminozucker ableiten lassen.

II.1.2 Synthese der polyfunktionalisierten Pyrrolidine

Die Doppelbindung kann unter dem Einfluß der Seitenkette stereoselektiv funktionalisiert werden. Durch *cis*-Dihydroxylierung,¹⁰² Epoxydierung und anschließende nucleophile Öffnung,¹⁰³ Halolactonisierung¹⁰⁴ sowie durch Cycloaddition¹⁰⁵ lassen sich mit diesem neuen *de novo* Zugang eine große Bandbreite verschiedener Glycosidase-Inhibitoren synthetisieren. Im folgenden wird auf diese Methoden näher eingegangen und die Freisetzung der hieraus resultierenden Iminozucker beschrieben.¹⁰⁶

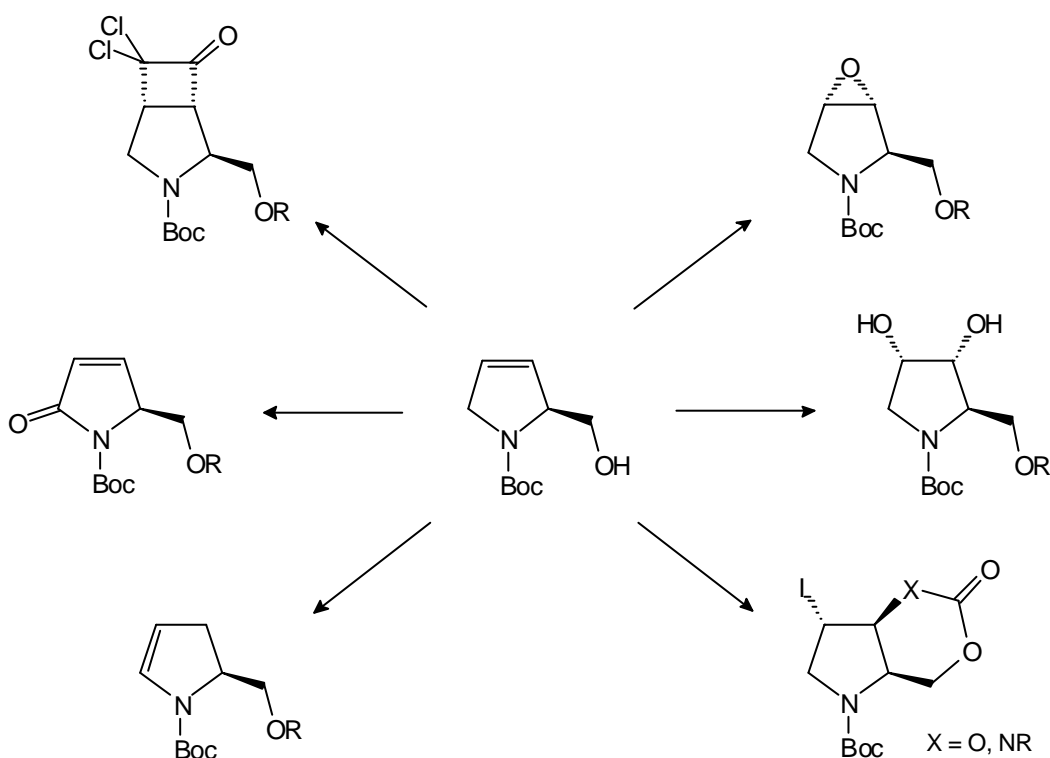


Abb. 27: Funktionalisierung des Bausteins (-)-42

Cis-Dihydroxylierung:

Die Generierung vicinaler Dirole aus Alkenen kann mit einer Vielzahl verschiedener Übergangsmetallverbindungen durchgeführt werden.¹⁰⁷ Zu den bekanntesten zählen OsO_4 ,¹⁰⁸ KMnO_4 ¹⁰⁹ und $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$,¹¹⁰ die bevorzugt an die sterisch weniger gehinderte Seite der

Doppelbindung addieren und sich im Gegensatz zur Epoxidierung von Alkenen nur in geringem Umfang von komplexierenden Gruppen dirigieren lassen. In dem vorliegenden Fall wurde die katalytische Variante der OsO₄-Methode mit NMO als Kooxidans angewendet,¹¹¹ die im Vergleich zu der von Shing *et al.* entwickelten „Blitz-*cis*-Dihydroxylierung“ mit RuCl₃/NaIO₄ oftmals bessere Diastereoselektivitäten ergibt.

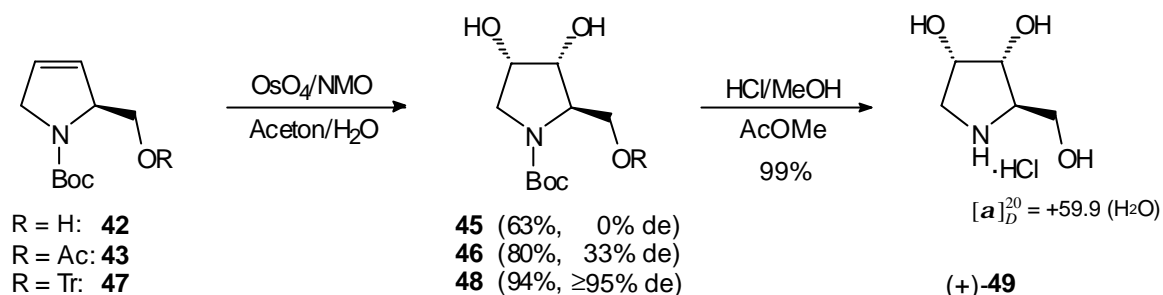


Abb. 28: *Cis*-Dihydroxylierung und Entschützung zum 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-ribitol.

Die Umsetzung des Alkohols **42** mit Osmiumtetroxid/NMO liefert die beiden Diastereomere in einem Verhältnis von 1:1. Wird das entsprechende Acetat eingesetzt, bildet sich bevorzugt das *anti*-Produkt in einem Verhältnis von 2:1. In diesem Ergebnis spiegeln sich die konkurrierenden Prozesse der Komplexbildung durch die Hydroxylfunktion unter Bildung des *syn*-Produktes und der Addition an die Doppelbindung von der sterisch weniger gehinderten Unterseite unter Bildung des *anti*-Produktes wieder.¹¹² Um die Stereoselektivität weiter zu erhöhen, wurde der Tritylether **47** synthetisiert, der eine nahezu vollständige Abschirmung der Oberseite ermöglicht und im Zuge der weiteren Synthese unter sauren Bedingungen wieder gut abgespalten werden kann.¹¹³

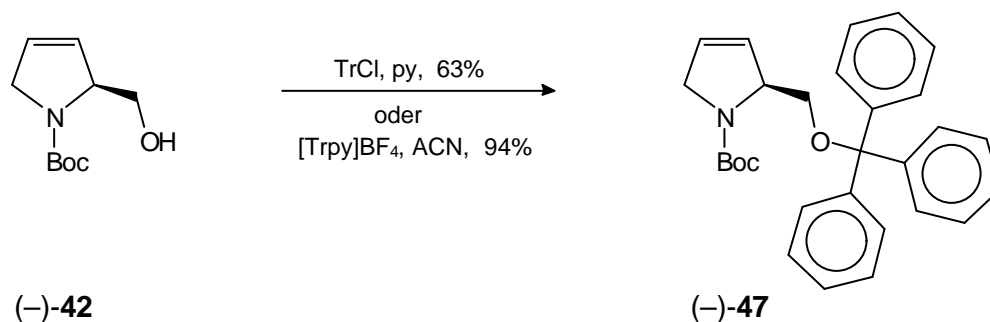


Abb. 29: Synthese des Triphenylmethylethers **47**.

Die Synthese des Triphenylmethylethers kann mit TrCl in Pyridin erfolgen. Die Ausbeute nach Flash-Chromatographie liegt allerdings bei moderaten 63%. Wird statt dessen das reaktivere Tritylpyridiniumtetrafluorborat in Acetonitril verwendet,¹¹⁴ steigt die Ausbeute nach Aufarbeitung und Chromatographie auf 94% an, so daß sich diese Variante insbesondere bei der Synthese der enantiomerenreinen Verbindungen anbietet.¹¹⁵ Mit dieser Verbindung wird das *anti*-Diol **48** hoch diastereoselektiv ($\geq 95\%$ de) und in sehr guten Ausbeuten erhalten.

Durch anschließende Entschützung mit methanolischer HCl (*in situ* aus Acetylchlorid in wasserfreiem Methanol)¹¹⁶ wird der enantiomerenreine Iminozucker (+)-**49** quantitativ erhalten (s. Abb. 28). Über die analoge Syntheseroute konnte ebenfalls das Racemat synthetisiert werden. Der Vergleich des Drehwerts mit Literaturangaben ($[\alpha]_D^{20} = +57.6$ ($c = 0.59$, H_2O)¹¹⁷ bzw. $+59.0$ ($c = 0.79$, H_2O)¹¹⁸) bestätigt die hohe Enantiomerenreinheit dieses neuen Zugangs zu Iminozuckern mit Ribitol-Konfiguration. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (Abb. 30) zeigt für jedes Proton ein vollständig aufgelöstes Spinsystem und stimmt mit den Literaturangaben überein.¹¹⁷ Gut zu erkennen sind die AB-Teile der beiden ABX-Spinsysteme bei 3.33 - 3.53 ppm und 3.80 - 3.99 ppm sowie das Methinproton an C-3 ($^3J_{\text{trans}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 4.3$ Hz).

Die Vorteile dieser neu entwickelten *de novo* Synthese des enantiomerenreinen Iminozucker **49**, die in 9 Schritten und in einer Gesamtausbeute von 24% realisiert wurde (8 Schritte in racemischer Form in 61%), werden im Vergleich zu literaturbekannten Synthesen deutlich. In ebenfalls 9 Schritten und in vergleichbarer Gesamtausbeute gelangte 1988 Fleet *et al.* über einen *chiral pool approach*, ausgehend von D-Galactono-**g**lacton, zu **49**.¹¹⁹ Allerdings sind über diesen Weg weder weitere Stereoisomere noch das andere Enantiomer bzw. das Racemat der Verbindung herstellbar. Bei der kürzlich von Blechert *et al.* vorgestellten *de novo* Synthese wird der racemische Iminozucker in 11 Schritten aus 3-Butennitril synthetisiert. Hier liegen die Nachteile in der durch die Anzahl der Reaktionsschritte relativ niedrigen Gesamtausbeute von nur 9% und in einem schlecht verlaufenden Schützungsschritt.¹¹³ In Bezug auf Reaktionsschritte und Gesamtausbeute ist der in dieser Arbeit ausgearbeitete Weg somit konkurrenzfähig wenn nicht überlegen, zusätzlich zeichnet er sich gegenüber den *chiral pool* Synthesen durch ein hohes Maß an Flexibilität aus.

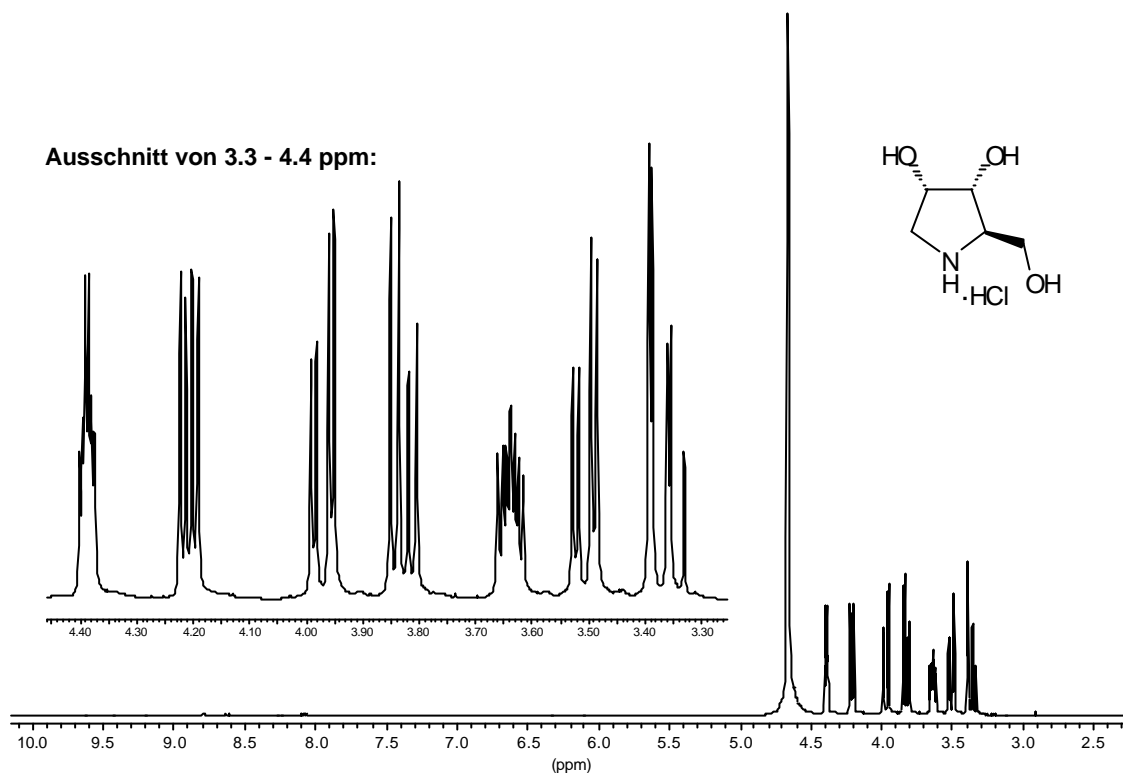


Abb. 30: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_2O) von (+)-49.

Epoxidierung/cyclisches Sulfat:

Für die Epoxidierung von Doppelbindungen bietet sich als Standardreagenz *m*-Chlorperoxybenzoesäure an. Für den Trityl geschützten Alkohol **42** ist diese Umsetzung bekannt und führt bei RT nach einer sehr langen Reaktionszeit (21 Tage) zu dem entsprechenden Epoxid (FC, 75% Ausbeute) neben nicht umgesetztem Ausgangsmaterial.¹¹³ In eigenen Versuchen konnte dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigt werden. Selbst nach 20 Tagen war der Großteil des Edukts noch nicht umgesetzt, außerdem scheint die Benzoesäure das Edukt zumindestens zum Teil zu entschützen, was sich in einem stark unpolaren und charakteristisch gelb gefärbtem Fleck für die Trityl-Gruppe im DC bemerkbar macht. Nach der Aufarbeitung ergeben sich aus der Auswertung der NMR-Spektren Hinweise für die Bildung des gewünschten Produkts in geringem Umfang, jedoch konnte analog durch Flash-Chromatographie keine präparativ sinnvolle Menge des Epoxids erhalten werden. Auch bei der Epoxidierung des Alkohols **42** ist nach 7 Tagen hauptsächlich das Edukt im DC zu erkennen neben einer zunehmenden Menge polarer Nebenprodukte.

Da sich die Epoxidierung der Doppelbindung somit als nicht geeignet herausstellte, wurde nach einer anderen Methode gesucht, die es gestattet, an der 4-Position unter Inversion der Konfiguration verschiedene Nucleophile einzuführen. Diese Möglichkeit bietet die Synthese cyclischer Sulfate, die sich von den entsprechenden *cis*-Diolen ableiten. Cyclische Sulfate ähneln in ihren Eigenschaften prinzipiell denen von Epoxiden, sie sind aber in S_N2 -Reaktionen oftmals reaktiver und benötigen keine zusätzliche Aktivierung durch Lewis-Säure Katalysatoren.¹²⁰ Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der doppelten nucleophilen Substitution.¹²¹ Diese Eigenschaften werden insbesondere in der Naturstoffsynthese in einer steigenden Zahl publizierter Synthesen genutzt.¹²²

Die Sulfate können aus den vicinalen Diolen entweder durch Umsetzung mit Thionylchlorid/Triethylamin zu den Sulfiten¹²³ und anschließender Oxidation mit Natriumperiodat/Rutheniumtrichlorid (*cat.*)¹²⁴ erhalten werden oder durch die direkte Umsetzung mit Sulforylchlorid in Gegenwart einer geeigneten Base hergestellt werden. Bei acyclischen Diolen kann diese schnelle und preiswerte Methode allerdings durch die chlorierende Eigenschaft von Sulforylchlorid zur Polymerisation und komplexen Produktgemischen führen.^{125,126}

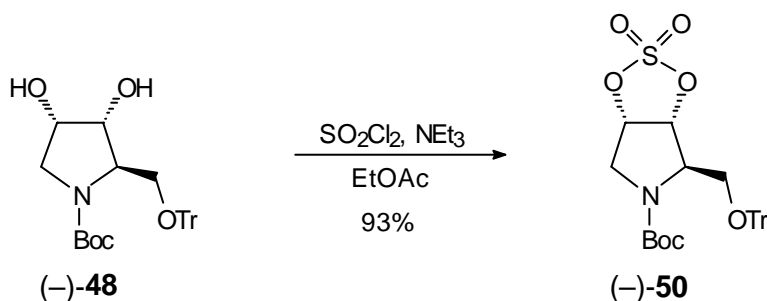


Abb. 31: Synthese cyclischer Sulfate als Epoxid-Synthon.

An dem cyclischen, diastereomerenreinen *cis*-Diol (-)-**48** führt die direkte Sulfatierung mit Triethylamin in Essigester bei RT zu dem kristallinen und stabilen Sulfat (-)-**50**. Mit der nur 60 Minuten dauernden Umsetzung steht das Epoxid-Analogon in exzellenter Ausbeute zur Verfügung. Im Vergleich zum Edukt sind im $^1\text{H-NMR}$ die beiden *cis*-ständigen Methinprotonen um ca. 1 ppm zu tieferem Feld verschoben und im Massenspektrum kann das Stammsystem unter Verlust der Tritylgruppe eindeutig identifiziert werden.

Im nächsten Schritt wurde das Sulfat mit verschiedenen Nucleophilen umgesetzt. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Azid, Ammoniumbenzoat,

Ammoniumacetat und Fluorid öffnen das Sulfat stereospezifisch in guten bis sehr guten Ausbeuten. Bei der Reaktion mit Natriumdimethylmalonat oder mit Natriumborhydrid entstehen nur polare, nicht identifizierbare Produkte, im Rohspektrum des mit NaBH_4 geöffneten Sulfats kann zwar ein geringer Teil der gewünschten Verbindung nachgewiesen werden, die Aufreinigung war jedoch nicht möglich. An acyclischen Modellverbindungen mit endständigen, cyclischen Sulfaten oder mit aktivierenden Nachbargruppen konnte auch mit diesen Nucleophilen eine Umsetzung erzielt werden.^{124,127} Möglicherweise kommt es bei der Umsetzung mit Malonsäureester/ NaH zu einem nucleophilen Angriff an der Boc-Schutzgruppe, dieses würde die Bildung der polaren Zersetzungsprodukte rationalisieren.

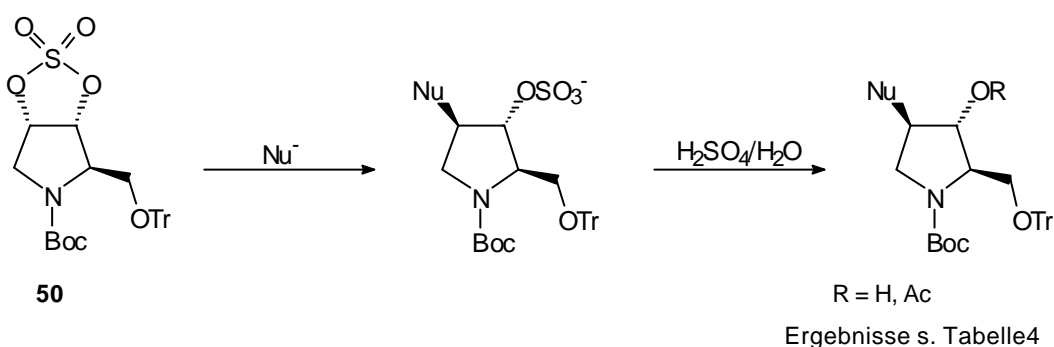


Abb. 32: Nucleophile Öffnung und Hydrolyse des cyclischen Sulfats **50**.

Die sterisch sehr anspruchsvolle Tritylschutzgruppe bewirkt bei den $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Azid, Carboxylat und Fluorid eine hohe Regioselektivität, im NMR wird nur das an der 4-Position substituierte all-*trans*-Produkt beobachtet.

Tabelle 4: Reaktionen des cyclischen Sulfats **50** mit Nucleophilen.

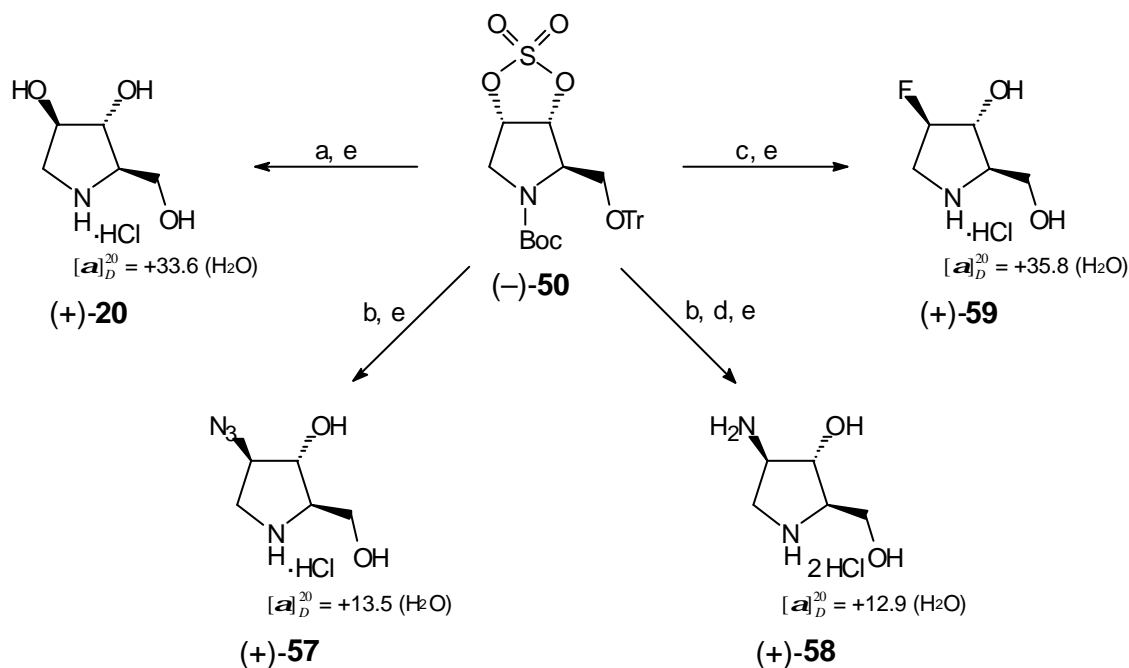
Nr.	Nucleophil	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	Produkt
1	N_3^-	NaN_3 (1 eq), DMF, 50°C	78% ^a	51
2	PhCO_2^-	NH_4BzO (1 eq), DMF, 80°C	70% ^b	52
3	CH_3CO_2^-	NH_4AcO (1eq), DMF, 75°C	82% ^a	53
4	$\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2^-$	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$, (1 eq), NaH , DME, RF	– ^c	54
5	H^-	NaBH_4 , (1 eq), DMAC, RT	<10% ^d	55
6	F^-	Bu_4NF , (2 eq), Aceton, RT	98% ^e	56

a. Isoliert als Acetat (R=Ac) nach FC b. isoliert als entschützter Iminozucker nach FC c. polare Zersetzungsprodukte d. geringe Menge Produkt im Rohspektrum erkennbar e. nach FC

Das nach der Substitution im ersten Schritt gebildete Sulfat muß anschließend zum Alkohol hydrolysiert werden. Übliche Reaktionsbedingungen sind ein Zweiphasensystem aus

20%iger wässriger Schwefelsäure und Diethylether für 6-12 h bei RT. Bei dieser Methode wird allerdings auch ein erheblicher Teil des Tritylethers entschützt. Daher wurde nach einer milderen Hydrolysemethode für die relativ stabilen Sulfate gesucht. Ideal erwies sich die Hydrolyse mit je einem Equivalent Wasser und konz. Schwefelsäure in trockenem THF. In hartnäckigen Fällen kann etwas Dioxan zugegeben werden, um den Hydrolysecyclus zu beschleunigen.¹²⁸ Mit dieser Methode können die Sulfate, praktisch ohne Entschützung des Tritylethers, innerhalb von 20 - 60 Minuten vollständig hydrolysiert werden. Die Sulfat-Methode liefert die gewünschten stereo- und regioselektiven Ringöffnungsprodukte in hohen Ausbeuten, wodurch sie sich an dem vorliegenden System gegenüber der Epoxid-Variante als deutlich überlegen erweist.

Ausgehend von dem cyclischen Sulfat konnten alle in Abb. 33 aufgeführten Iminozucker sowohl racemisch als auch in enantiomerenreiner Form synthetisiert werden. Unter den Reaktionsbedingungen der Freisetzung mit wasserfreier, methanolischer HCl werden neben der Entschützung des *N*-Boc-Carbamats und der Triphenylmethylgruppe gleichzeitig auch die Essigsäureester quantitativ gespalten.¹¹⁶



(a) i. NH_4OAc , DMF, 75°C ; ii. $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (1 eq), THF, RT; iii. Ac_2O , py, RT (82%); (b) i. NaN_3 , DMF, 50°C ; ii. $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (1 eq), THF, RT; iii. Ac_2O , py, RT (78%); (c) i. Bu_4NF , Aceton, RT; ii. $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (1 eq), THF, RT (98%); (d) H_2 , Pd/C, Boc_2O , (1 eq), EtOAc; (e) AcCl , MeOH, 0°C - RT (quant.).

Abb. 33: Racemisch und enantiomerenrein synthetisierte Iminozucker über das Sulfat **50**.

Der Azidoiminozucker **57** sowie der Fluoroiminozucker **59** konnten durch diese Arbeit erstmals synthetisiert werden. Das ^1H -NMR-Spektrum von **59** zeigt für die dem Fluor benachbarten Protonen eine deutliche Aufspaltung, das Methinproton an 4-Position weist eine Kopplungskonstante von $^2J_{\text{H,F}} = 49.9$ Hz auf.

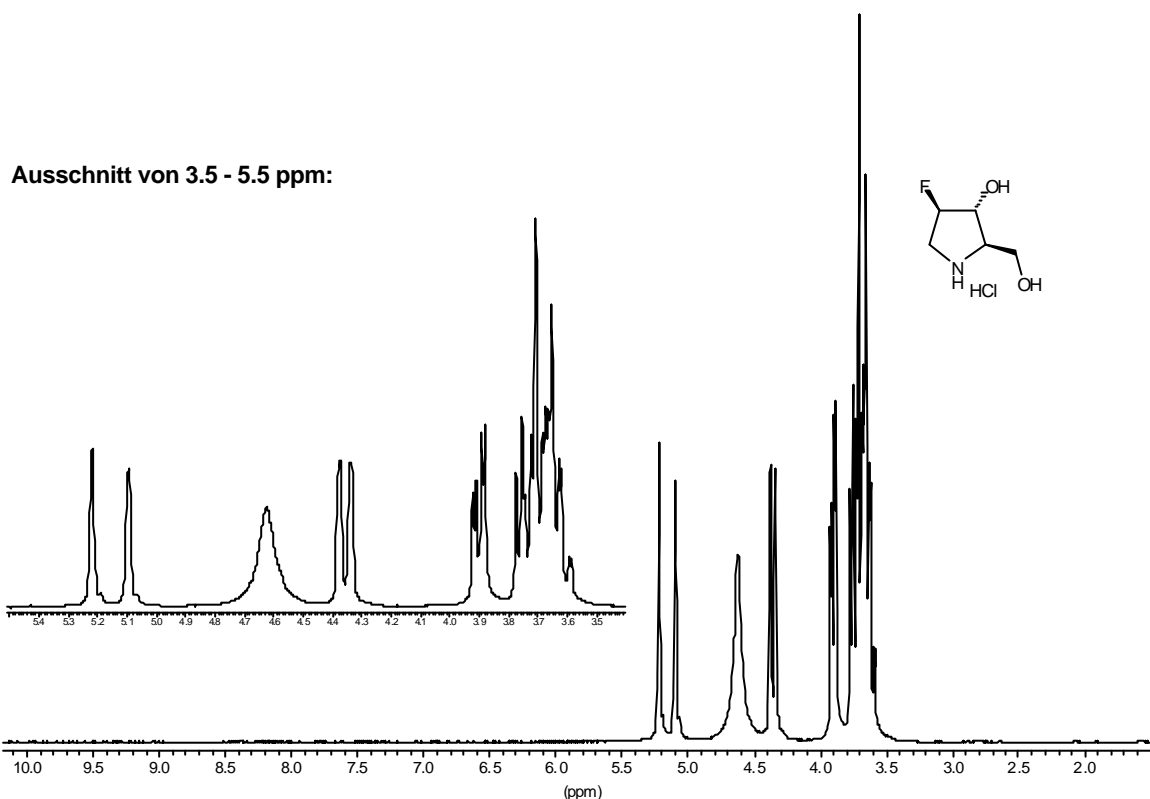


Abb. 34: ^1H -NMR (D_2O) von (+)-4-Fluoro-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol **59**.

Die Verbindungen 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol **20**, die unter anderem von Fleet *et al.* über einen *chiral pool* Zugang hergestellt wurde¹²⁹ und das Amino-Pyrrolidin **58**, das von Herdeis *et al.* synthetisiert wurde,¹³⁰ stimmen mit den Literaturdaten für Drehwert und ^1H - sowie ^{13}C -NMR-Spektren überein.¹³¹

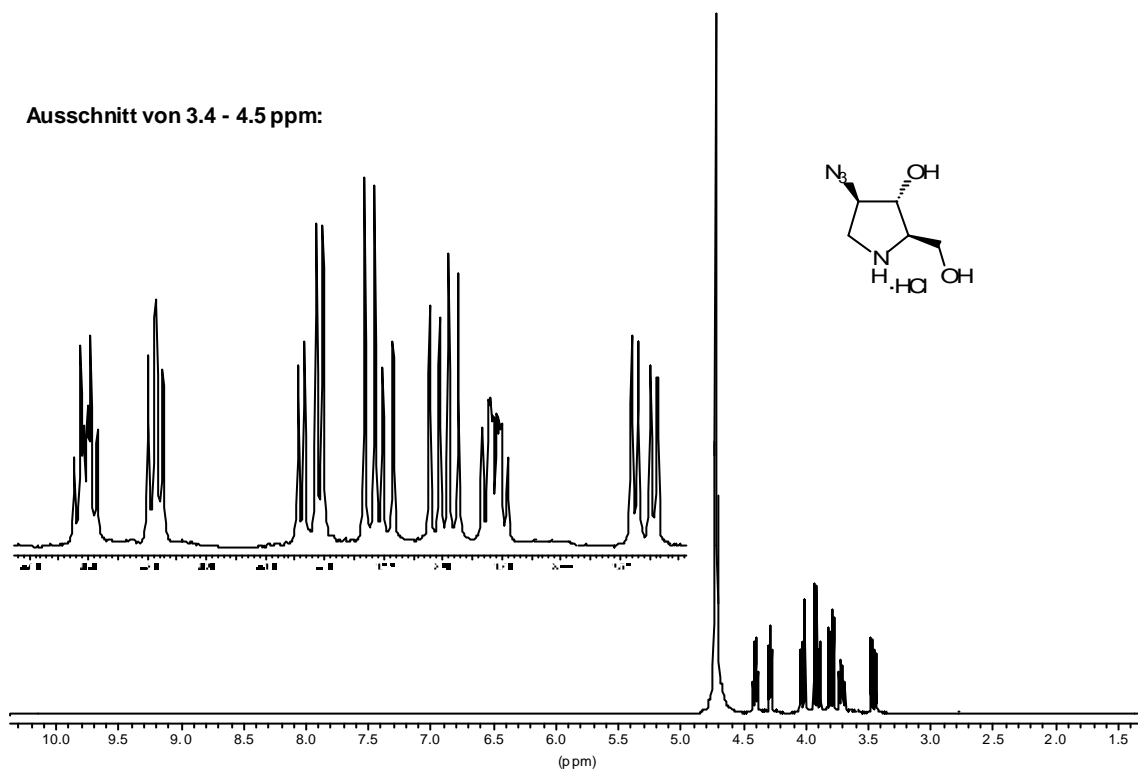


Abb. 35: ^1H -NMR-Spektrum ($\text{D}_2\text{O}/d_4\text{-MeOH}$) von (+)-**57**.

Bei der Synthese des 4-Amino-pyrrolidins **58** hat es sich als günstig herausgestellt, das Azid in Gegenwart von Di-*tert*-butyldicarbonat zu reduzieren,¹³² da das freie Amin nur schwer aufgereinigt werden kann und außerdem bei der katalytischen Wasserstoffübertragung als Katalysatorgift wirkt.¹³³ Dieses Problem kann zwar durch Reduktion im sauren Medium weitgehend vermieden werden, möglicherweise tritt dann aber auch die Entschützung der Triphenylmethylgruppe bzw. des *tert*-Butylcarbamats als Nebenreaktion auf. Die Azidreduktion und *in situ*-Schützung verläuft praktisch quantitativ und das Carbamat **60** wird durch einfaches Entfernen des Lösungsmittels analysenrein erhalten. Mit HCl in Methanol werden sämtliche Schutzgruppen in einem Schritt entfernt und der freie Iminozucker als Hydrochlorid isoliert.

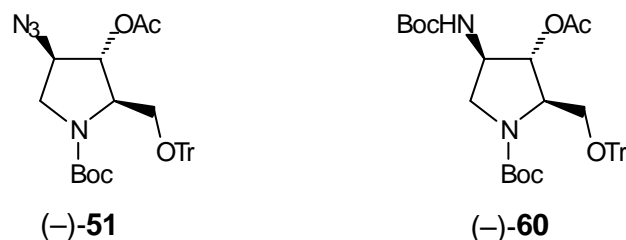


Abb. 36: Zwischenprodukte der Synthese von **58**.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die hier vorgestellte *de novo* Synthese der in Abb. 33 wiedergegebenen polyfunktionalisierten Pyrrolidine in Bezug auf Flexibilität und der Anzahl an Reaktionsschritten vielen in der Literatur veröffentlichten Reaktionen überlegen ist. So konnte 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (**20**) 1986 erstmals von Fleet *et al.* in ebenfalls 11 Schritten und in nahezu identischer Gesamtausbeute von 18% aus α -D-Xylofuranose synthetisiert werden (s. Tabelle 5).¹³⁴ Bedingt durch die *chiral pool* Synthese können allerdings keine weiteren Stereoisomere bzw. das andere Enantiomer über diesen Weg hergestellt werden. Analog verhält es sich bei den Synthesen von Ikota¹³⁵ und Kitahara,¹³⁶ und die *de novo* Zugänge von Blechert¹¹³ und Defoin¹³⁷ benötigen mehr Reaktionsstufen, zudem wird der Iminozucker auf der Route von Blechert in lediglich 7% Gesamtausbeute als Racemat erhalten.

Auch bei der Synthese von 3-Amino-1,3,4-trideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (**58**) besitzt der mit dieser Arbeit ausgearbeitete *de novo* Zugang Vorteile. Insbesondere, weil die *chiral pool* Synthese von Herdeis *et al.*¹³⁰ auf die gut verfügbare L-Form der Glutaminsäure angewiesen ist, die Synthese des anderen Enantiomers, ausgehend von D-Glutaminsäure, würde mehr als das 32fache kosten.

Tabelle 5: Vergleich dieser Arbeit mit literaturbekanntem Synthesen.

Imino-zucker	Arbeits-gruppe	Jahr	Synthese-stufen	Ausbeute	Strategie, Ausgangsmaterial
20	Fleet	1986	9	18%	<i>chiral pool</i> , α -D-Xylofuranose
20	Ikota	1987	13	4.6%	<i>chiral pool</i> , L-Glutaminsäure
20	Kitahara	1997	13	22%	<i>chiral pool</i> , D-Weinsäureester
20	Defoin	1997	14	18%	<i>de novo</i> , (E)-Pentadiensäure
<i>rac</i> - 20	Blechert	1997	12	7%	<i>de novo</i> , 3-Butennitril
20	hier:	2000	11	16%	<i>de novo</i> , Pyrrol
<i>rac</i> - 20	hier:	2000	10	40%	<i>de novo</i> , Pyrrol
58	Herdeis	1997	10	14%	<i>chiral pool</i> , L-Glutaminsäure
58	hier:	2000	12	11%	<i>de novo</i> , Pyrrol
<i>rac</i> - 58	hier:	2000	11	29%	<i>de novo</i> , Pyrrol

Halocyclisierung (Halolactonisierung):

Die Halocyclisierung bietet die Möglichkeit, die Doppelbindung unter Einbeziehung der Seitenkette stereospezifisch zu funktionalisieren. Der Angriff der Seitenkette auf das elektrophile Haloniumion erfolgt von der Rückseite im Sinne einer nucleophilen Ringöffnung und führt zu den *trans*-Additionsprodukten. Zur Cyclisierung können unter anderem Ester, Amide, Carbamate, Urethane, Phosphate und Carbonate eingesetzt werden, wobei der Angriff auf die aktivierte Doppelbindung in der Regel über den Carbonylsauerstoff erfolgt.¹³⁸ Eine Ausnahme stellen ambidente Systeme wie sulfonylsubstituierte Carbamate dar, bei denen die Cyclisierung bevorzugt über den Stickstoff verläuft.¹³⁹

Die Regiochemie der Halolactonisierung wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Neben den elektronischen (Markovnikov-Regel), stereoelektronischen (*trans*-diaxiale Addition an Alkene) und sterischen Faktoren einfacher elektrophiler Additionen an Doppelbindungen¹⁴⁰ spielen bei der intramolekularen Cyclisierung zusätzlich noch konformative und entropische Faktoren eine Rolle.^{141,144a} Die Kombination dieser Faktoren resultiert in einer generellen Bevorzugung der *exo*- gegenüber der *endo*-Cyclisierung. Nur in Ausnahmefällen, wenn beispielsweise Ringspannungseffekte dominieren oder aber durch nachfolgende Umlagerungen unter thermodynamischer Kontrolle,¹⁴² kann es zu der Bildung der *endo*-Produkte kommen.^{141b,143} Dieses Ergebnis kommt in den Baldwin-Regeln zum Ausdruck, nach denen sich der Übergangszustand möglichst nah an eine kolineare S_N2 -Geometrie annähern muß, so daß fast immer ein *exo*-tet Angriff beobachtet wird und sich der kleinere Ring ausbildet.¹⁴⁴

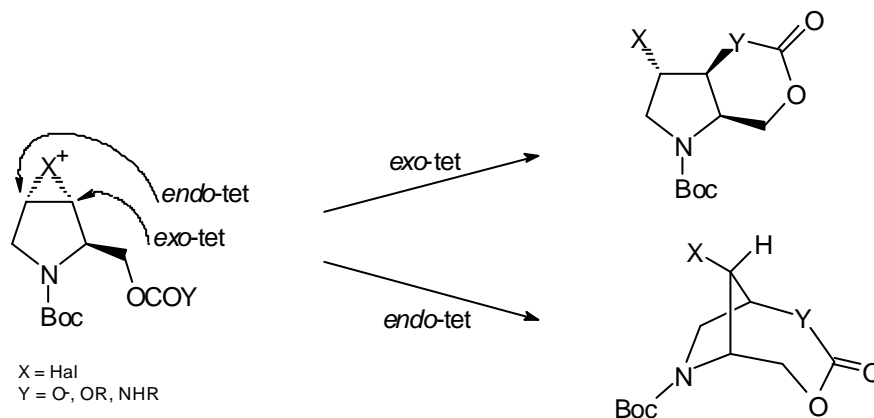


Abb. 37: Halocyclisierung am Beispiel der 2-Hydroxymethyl-2,5-dihydropyrrol-Derivate.

Die Versuche zur Halo(metallo-)cyclisierung wurden an den **bg**ungesättigten Carbonylverbindungen Säure, Ester und Amid⁶¹ (Abb. 38, **II-C**) sowie an den vom homoallylischen Alkohol **42** abgeleiteten Carbonaten und Sulfonylcarbamaten (Abb. 39, **II-E**) untersucht.

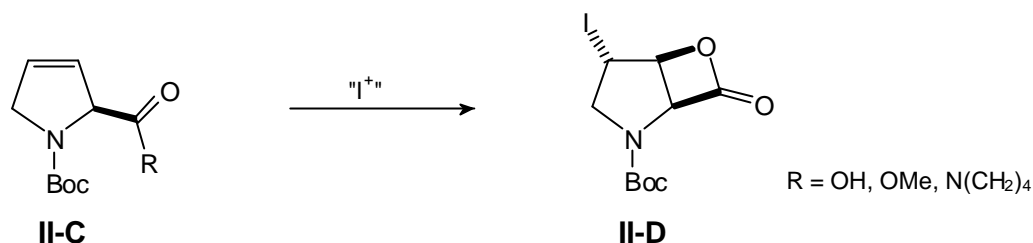


Abb. 38: Möglichkeit der Iodlactonisierung an **bg**ungesättigten Carbonylverbindungen.ⁱ

Bei den Cyclisierungsversuchen mit der Carbonsäure **61**, dem Methylester **41** sowie dem Pyrrolidinamid **62** wurde jedesmal das eingesetzte Edukt isoliert. Auch der Einsatz von verschiedenen Iodoniumquellen wie elementares Iod, *N*-Iodsuccinimid, das Kaliumiodid/Iod-System oder oxidative Methoden mit Kaliumiodid/Natriumpersulfat¹⁴⁵ sowie die Variation des Lösungsmittels und der Temperatur brachten keinen Erfolg. Bei hohen Reaktionstemperaturen und der oxidativen Methode wurde neben dem Edukt lediglich eine geringe Menge an nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten isoliert. Auch die Verwendung von Phenylselenylchlorid zur Doppelbindungsaktivierung führt nicht zur gewünschten Umsetzung (Tabelle 6, Reaktion 16 und 17).

Als nächstes wurde die Cyclisierung mit verschiedenen Derivaten des Alkohols **42** untersucht. Die in der Literatur beschriebene Cyclisierung eines intermediär gebildeten Carbonats an einem carbocyclischen Fünfring konnte auf den heterocyclischen Alkohol **42** nicht übertragen werden.¹⁴⁶ Das eingesetzte Edukt wurde nahezu quantitativ zurückerhalten.

ⁱ Zur besseren Übersicht ist nur das *exo*-Cyclisierungsprodukt **II-D** gezeigt.

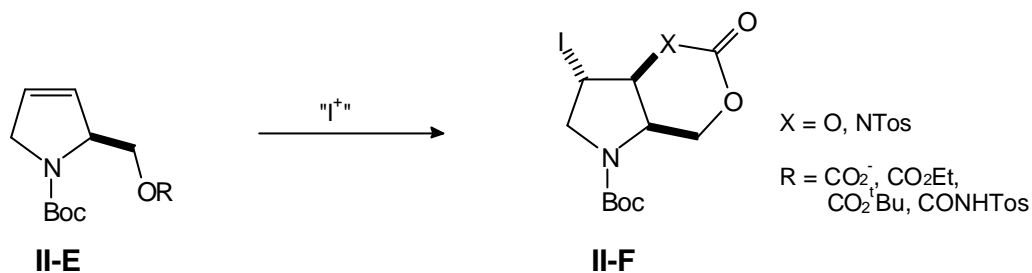


Abb. 39: Möglichkeit der Iodlactonisierung an Derivaten des Homoallylalkohols **42**.ⁱⁱ

Um die Möglichkeit auszuschließen, daß sich bereits bei der intermediären Bildung des Carbonats Probleme ergeben, wurden verschiedene stabile Carbonate synthetisiert. Durch Deprotonierung des Alkohols und anschließende Zugabe von BOC-ON bildet sich in guter Ausbeute das relativ stabile, gemischte Carbonat **63**.

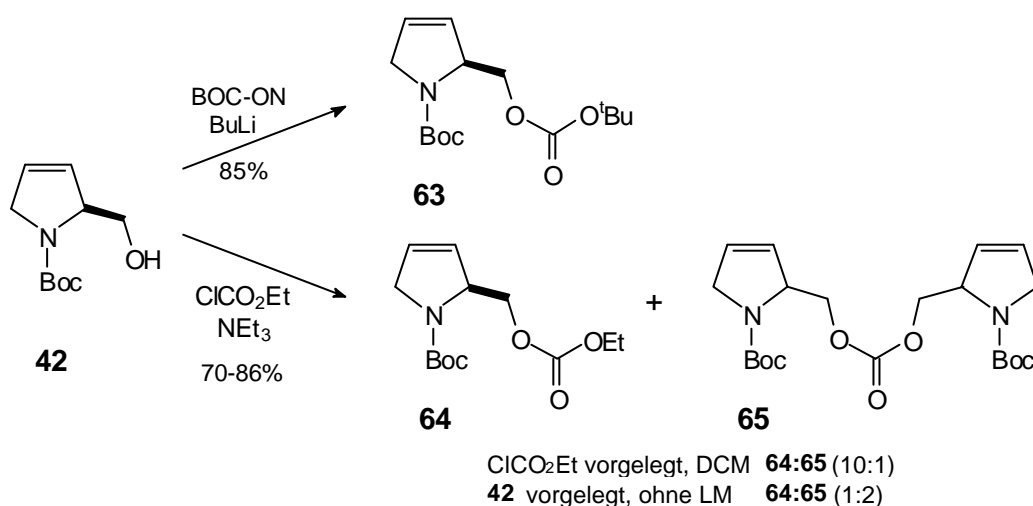


Abb. 40: Synthese der gemischten Carbonate.

Bei der Synthese des Ethylcarbonats **64** bildet sich interessanterweise auch das entsprechende Dimer, das durch Flash-Chromatographie gut abgetrennt werden kann. Wird der Alkohol vorgelegt und die Reaktion ohne Lösungsmittel durchgeführt, kann die Produktverteilung sogar zugunsten des symmetrischen Dimers verschoben werden. Genau genommen bilden sich wahrscheinlich drei Produkte, da das Edukt als Racemat eingesetzt

ⁱⁱ Zur besseren Übersicht ist nur das *exo*-Cyclisierungsprodukt **II-F** gezeigt.

wurde. Die beiden Diastereomere können im NMR-Spektrum aufgrund der Amid-Rotamere jedoch nicht voneinander unterschieden werden.

Auch mit den Carbonaten konnte unter keiner der untersuchten Reaktionsbedingungen ein Cyclisierungsprodukt beobachtet werden. Es wurden Iodoniumquelle, Lösungsmittel und Temperatur variiert (Tabelle 6, Nr. 3 - 7). Diese Ergebnisse legen die Schlußfolgerung nahe, daß die Carbonate zu unreaktiv sind, bzw. daß die Cyclisierung aus substratspezifischen Gründen nicht möglich ist.

Um ein System zu erhalten, welches bessere nucleophile Eigenschaften als der Carbonylsauerstoff besitzt, wurde das *N*-Toluolsulfonsäurecarbamat synthetisiert, von denen bekannt ist, daß sie als ambidente Systeme bevorzugt über den Stickstoff cyclisieren.¹³⁹ Die Umsetzung von **42** mit Toluolsulfonylisocyanat verläuft quantitativ zu dem Sulfonsäurecarbamat **66**. Ohne weitere Aufarbeitung kann nach dem Wechsel des Lösungsmittels und Zugabe von Iod das *exo*-Cyclisierungsprodukt **67** in einer Gesamtausbeute von 85% isoliert werden.

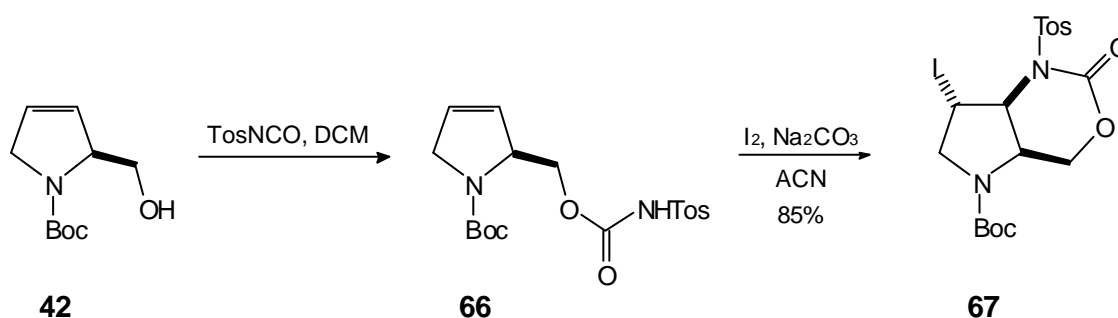


Abb. 41: Cyclisierung des Toluolsulfonsäurecarbamats **66**.

Die Ergebnisse der Cyclisierungsversuche mit den oben erwähnten Edukten unter den verschiedenen Reaktionsbedingungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 6: Ergebnisse der Halo-(Metallo-)cyclisierung.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt
1	42	i. CO ₂ , DBU, THF, -78°C; ii. I ₂ , RT	—
2	42	i. CO ₂ , <i>n</i> -BuLi, THF, -20°C; ii. I ₂ , RT	— ^a
3	63	NIS, CHCl ₃ , RT, 3 d	—
4	63	NIS, CHCl ₃ , RF, 8 h	— ^a
5	63	I ₂ , ACN, -20°C - RT	—
6	64	I ₂ , ACN, -20°C - RT	—
7	64	NIS, CHCl ₃ , RT, 3 d	—
8	42	i. Tos-NCO, DCM; ii. ACN, I ₂ , Na ₂ CO ₃ , RT	67 (85%)^b
9	41	NIS, CHCl ₃ , RT, 3 d	—
10	41	NIS, CHCl ₃ , RF, 8 h	— ^a
11	61	I ₂ , NaHCO ₃ , THF/H ₂ O, 0°C - RT	—
12	61	KI/I ₂ , NaHCO ₃ , H ₂ O, RT	—
13	61	Br ₂ , NaHCO ₃ , H ₂ O, RT	— ^a
14	61	KI, Na ₂ SO ₅ , THF/H ₂ O, RT	— ^a
15	61	KI/I ₂ , NaHCO ₃ , DCM/H ₂ O, RT	—
16	61	PhSeCl, DCM, RT	— ^c
17	61	PhSeCl, EE, RF	— ^d
18	62	I ₂ , THF, 0°C	—
19	62	I ₂ , THF/H ₂ O, 0°C	—
20	62	I ₂ , THF/H ₂ O, 0°C - 60°C	—
21	62	I ₂ , DME/H ₂ O	—
22	62	I ₂ , THF, NaHCO ₃ , 0°C - RT	—
23	62	NIS, CHCl ₃ , RT	—
24	62	Br ₂ , NaHCO ₃ , DCM	— ^a

a. Edukt und nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte b. nach FC c. Additionsprodukt d. Additionsprodukt und Zersetzungsprodukte

Rationalisierung der Ergebnisse der Halo-(metallo-)cyclisierung:

Um die Ergebnisse der Cyclisierungsversuche an dem 2,5-Dihydropyrrol-System zu rationalisieren, müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden: es ist anzunehmen, daß es unter den Reaktionsbedingungen zwar zur Bildung der π -Komplexe bzw. des cyclischen Iodoniumions kommt, die anschließende intramolekulare Cyclisierung erfolgt jedoch bis auf die Reaktion am Sulfonsäurecarbammat nicht. Dabei ist es eher unwahrscheinlich, daß die Cyclisierung aus elektronischen Gründen nicht stattfindet. Unter der Berücksichtigung der aktuellen Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe^{64,85,147,180} und den literaturbekannten Beispielen^{139,141b,148} lassen sich die folgenden Zusammenhänge vermuten:

1. Substratspezifische Gründe

Nach einer Einteilung von Tiner und Harding werden Cyclisierungen, die über eine in einem Ringsystem konformativ fixierte Doppelbindung unter Einbeziehung einer Seitenkette verlaufen, an carbocyclischen Verbindungen häufig beobachtet.¹⁴⁹ Dagegen konnten zu analogen Heterocyclen, wie sie in dieser Arbeit untersucht wurden, keine literaturbekannten Beispiele gefunden werden. Diese Betrachtung legt einen nachteiligen Effekt des Ring-Heteroatoms bzw. des Carbamatsystems¹⁵⁰ auf den Cyclisierungsprozeß nahe, was erklären würde, warum die Umsetzung an diesen Heterocyclen in der Literatur nicht dokumentiert ist.

2. Nucleophile Eigenschaft/Abgangsgruppenqualität

Warum jedoch kann das Sulfonsäurecarbamat erfolgreich cyclisiert werden? Vermutlich liegt diese Beobachtung an den besseren nucleophilen Eigenschaften im Gegensatz zu denen des Sauerstoffs der Carbonylfunktion. Durch das im Reaktionsansatz befindliche Natriumcarbonat kann dieser Effekt noch durch die im Gleichgewicht vorliegende deprotonierte Form der CO–NH–Tos-Gruppe unterstützt werden. Möglicherweise kompensiert diese Eigenschaft den unter Punkt 1 diskutierten nachteiligen Effekt des Ring-Heteroatoms. Unter der Berücksichtigung, daß es sich bei allen Reaktionsschritten um Gleichgewichtsreaktionen handelt, könnte ein weiterer Grund in der Qualität der jeweiligen Abgangsgruppe liegen: im Fall des Sulfonsäurecarbamats kann nach der Cyclisierung das Proton leichter abgespalten werden als bei den Carbonaten **63** bzw. **64** die Hydrolyse zu Ethanol bzw. *tert*-Butanol stattfinden kann.

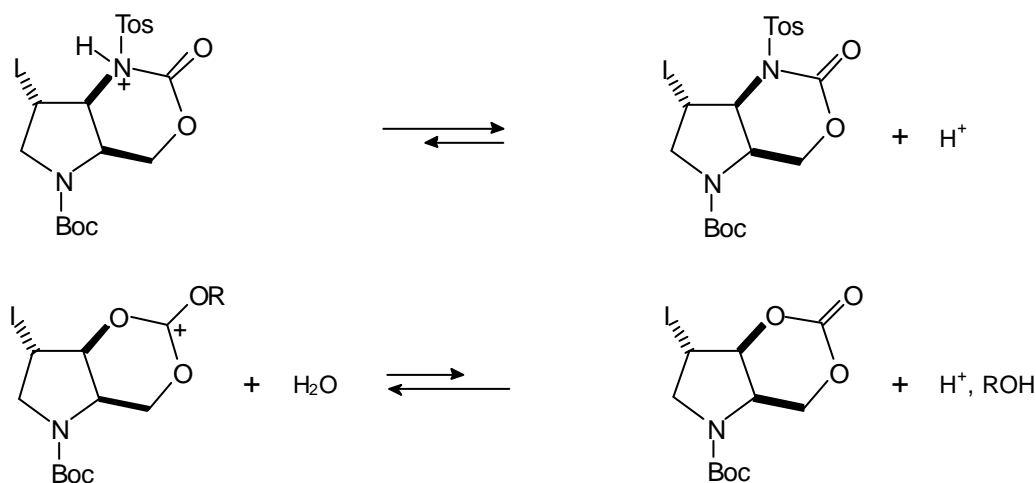


Abb. 42: Abgangsgruppenqualitäten.

Folgereaktionen:

Das in sehr guter Ausbeute zur Verfügung stehende iodinduzierte Cyclisierungsprodukt **67** konnte in einer Vielzahl verschiedener Reaktionen weiter umgesetzt werden. Die radikalische Dehalogenierung mit Tributylzinnhydrid/AIBN verläuft erwartungsgemäß problemlos und liefert die Verbindung **69**. Auch das Aziridin **70** mit all-*cis* Konfiguration konnte bei der Umsetzung mit Kaliumcarbonat in Methanol in einer sehr guten Ausbeute von 93% erhalten werden (s. Abb. 43). Das unter den üblichen Reaktionsbedingungen mit 5 eq DBU zu erwartende Eliminierungsprodukt **68** konnte jedoch nicht synthetisiert werden. Statt dessen sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum drei neue aromatische Protonen zu erkennen und auch das $^{13}\text{C-NMR}$ zeigt vier neue Signale im Bereich von 110 - 127 ppm. Unter den Reaktionsbedingungen hat sich der offenkettige Pyrrolaromat **71** gebildet. Vermutlich wird in einem ersten Schritt die Verbindung **68** gebildet, die dann in einem zweiten Schritt in einer *anti*-Eliminierung, getrieben durch die starke Aromatisierungstendenz und begünstigt durch die guten Abgangsgruppeneigenschaft der OCON Tos-Gruppe, den Pyrrolaromaten bildet (Abb. 44). Um das Encarbamat **68** trotzdem zu erhalten, wurde die Reaktion in hoher Verdünnung und mit nur einem Äquivalent DBU, gelöst in Acetonitril, wiederholt. Nach der Aufarbeitung lagen Edukt und Produkt in ungefähr gleichen Anteilen nebeneinander vor; das 2,3-Dihydropyrrol konnte erneut nicht nachgewiesen werden, die Aromatisierungstendenz scheint zu groß zu sein.

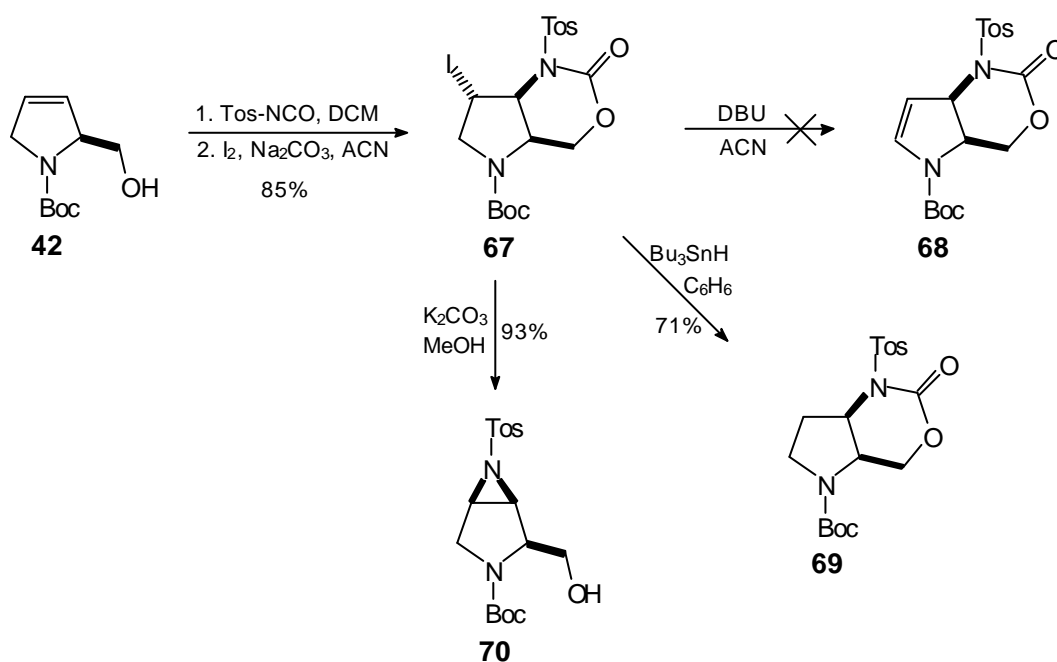


Abb. 43: Halocyclisierung und nachfolgende Umsetzungen.

In diesem Ergebnis spiegelt sich die komplexierende Eigenschaft der Alkoholfunktionalität deutlich wieder. Wird dagegen der Tritylether **72** umgesetzt, ist der nucleophile Angriff an den Positionen 3 und 4 nahezu gleichberechtigt. Verglichen mit der Regioselektivität des nucleophilen Angriffs auf das cyclische Sulfat ist im Fall der Aziridine eine deutlich geringere Präferenz für die 4-Position zu beobachten. Durch die all-*cis* Konfiguration ist die 3-Position nicht so gut abgeschirmt wie bei den *trans*-Sulfaten, wodurch sich das Produktverhältnis von 2:3 ergibt.

[2+2]-Cycloaddition:

Eine weitere Möglichkeit, der Doppelbindungsfunktionalisierung ist die [2+2]-Cycloaddition mit Ketenen. Die Vorteile der konzertierten Reaktion liegen in der hohen Stereo- und Regioselektivität und die Cyclobutanon-Produkte lassen sich auf vielfältige Weise weiter umsetzen.¹⁵⁸ Cycloadditionen lassen sich besonders gut mit elektronenreichen Alkenen und elektronenarmen Ketenen wie z.B. dem Dichlorketen realisieren. An dem 2,3-Dihydropyrrol-System sind einige Cycloadditionen von Correia *et al.* veröffentlicht worden (

Abb. 46).¹⁵⁹

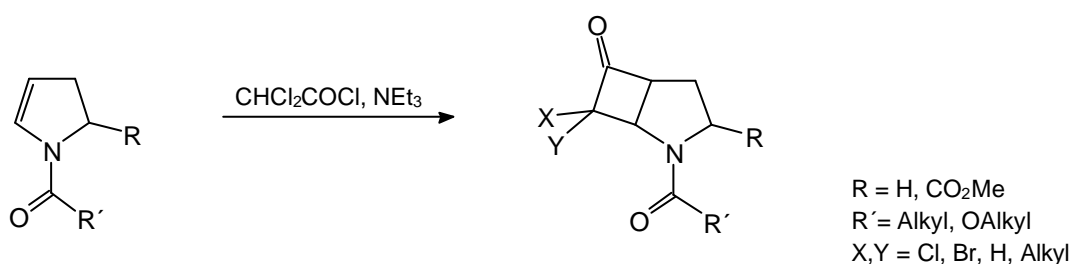


Abb. 46: [2+2]-Cycloaddition mit Enamiden und Encarbamaten.

An dem 2,5-Dihydropyrrol-System konnte jedoch mit 2,2-Dichloracetylchlorid/Triethylamin kein Cycloadditionsprodukt beobachtet werden. Auch in Hexan unter Rückfluß wird das Edukt zurückerhalten. Offensichtlich ist die Doppelbindung, im Gegensatz zu den Enamiden/Encarbamaten, zu unreaktiv. Deshalb wurde verschiedene Versuche mit Trichloracetylchlorid/Zink-Kupfer-Paar unter Zusatz von Phosphoroxchlorid durchgeführt.

POCl_3 dient dabei der Komplexierung des entstehenden Zinkchlorids und mit dieser Methode wurden auch an unreaktiveren Olefinen gute Resultate und Ausbeuten erzielt.¹⁶⁰

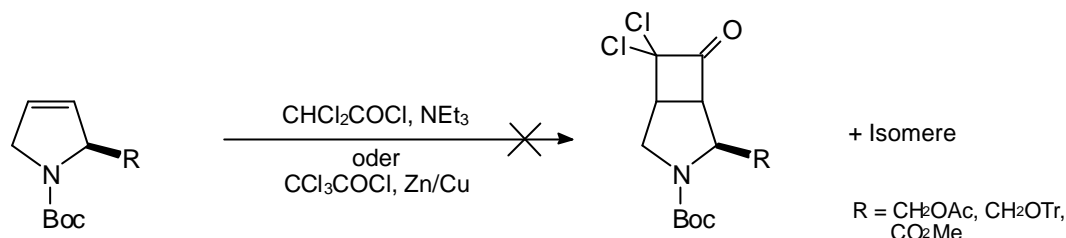


Abb. 47: Versuche zur [2+2]-Cycloaddition mit 2,5-Dihydropyrrol-Systemen.

Tabelle 7: Versuche zur [2+2]-Cycloaddition.

Nr	Edukt	Bedingungen	Produkt
1	43 (R = Tr)	CHCl_2COCl , NEt_3 , Hexan, RT	– ^a
2	43 (R = Tr)	CHCl_2COCl , NEt_3 , Hexan, RF	– ^a
3	47 (R = Tr)	CCl_3COCl , Zn/Cu-Paar, Et_2O , POCl_3 , RF	– ^b
4	43 (R = Ac)	CCl_3COCl , Zn/Cu-Paar, Et_2O , POCl_3 , RF	– ^c
5	41 (R = Me)	CCl_3COCl , Zn/Cu-Paar, Et_2O , POCl_3 , RT	– ^c
6	41 (R = Me)	CCl_3COCl , Zn/Cu-Paar, Hexan, POCl_3 , RF	– ^c

a. Edukt b. Zersetzungs- Polymerisationsprodukte c. *N*-Boc entschütztes Edukt

Allerdings konnten auch mit dieser reaktiven Variante keine Umsetzungen erzielt werden. Bei Versuchen mit drei verschiedenen Ausgangssubstanzen wurden neben den *N*-Boc entschützten Edukten lediglich Zersetzungs- und Polymerisationsprodukte isoliert. Die Reaktionsbedingungen sind hierbei offenbar zu sauer, um von dem Carbamat toleriert zu werden, so daß diese Möglichkeit der Doppelbindungsfunktionalisierung nicht weiter verfolgt wurde.

Doppelbindungsisomerisierung/Oxidationsreaktionen:

Nicht nur unter dem Gesichtspunkt der [2+2]-Cycloaddition mit Ketenen ist das 2,3-Dihydropyrrol-System von Interesse. Es wurde daher nach einer Methode gesucht, um diese Substanzklasse ausgehend von dem zentralen Baustein **42** zu erschließen. Nach einer Literaturrecherche mußte festgestellt werden, daß nur wenige Möglichkeiten bekannt sind,

um Verbindungen dieser Art zu synthetisieren.¹⁶¹ Neben der Umsetzung der instabilen 1-Pyrroline mit Säurechloriden¹⁶² und der Cyclisierung von Acylaminobutyraldehyden¹⁶³ kommt in diesem Fall als einzige Möglichkeit die Isomerisierung der Doppelbindung mit Eisenpentacarbonyl in Frage.¹⁶⁴ Nach 24 h Rückfluß in Toluol kann im NMR-Spektrum neben dem Edukt eine geringe Menge Aromatisierungsprodukt nachgewiesen werden (ca. 10%), sowie ein weiteres Reaktionsprodukt (ca. 5-10%), welches möglicherweise das 2,3-Dihydropyrrol ist. Da durch die geringen Polaritätsunterschiede eine Trennung der Isomere durch Flash-Chromatographie nicht möglich ist, wurde nach einem Ausweg gesucht.

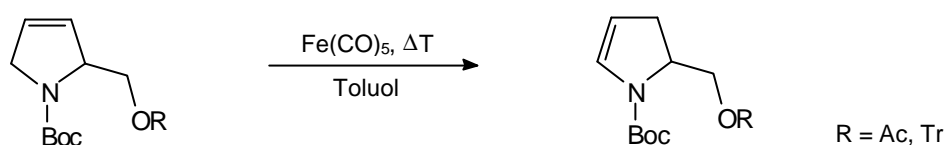


Abb. 48: Doppelbindungsisomerisierung.

Es ist bekannt, daß sich Encarbamate durch anodische α -Methoxylierung und anschließende Eliminierung von Methanol darstellen lassen.¹⁶⁵ In neueren Publikationen an 2-alkylsubstituierten Pyrrolidinen wird allerdings bevorzugt der tertiäre Kohlenstoff vor der 5-Position oxidiert (Verhältnis 3:1), deshalb hat auch diese Darstellungsmöglichkeit wenig Aussicht auf Erfolg.¹⁶⁶

Um die Enamine/-carbamate trotzdem zu erhalten, wurde nach einer weiteren Darstellungsmethode gesucht. Encarbamate lassen sich durch Dehydratisierung der entsprechenden Halbaminale darstellen. Da sich diese wiederum von den gut zugänglichen Lactamen ableiten, mußte eine Methode gefunden werden, die 2,5-Dihydropyrrole selektiv an der 5-Position zu oxidieren.

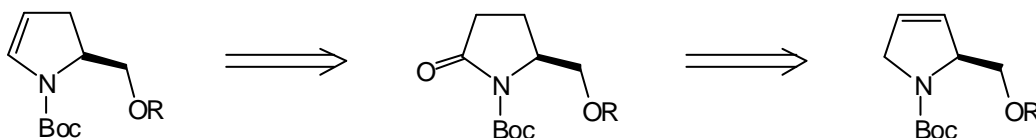


Abb. 49: Retrosynthese der 2,3-Dihydropyrrole.

Bei der direkten Oxidation mit dem Chrom(VI)oxid-3,5-Dimethylpyrazol Komplex wird der Pyrrolaromat **76** bzw. **40** erhalten.¹⁶⁷ Diese Oxidationsmethode, die an den nicht

aromatisierbaren 2,5-Dihydropyrrolen mit Erfolg angewendet worden ist, ist an dem vorliegenden System durch die Tendenz zur Aromatisierung nicht geeignet.¹⁶⁸

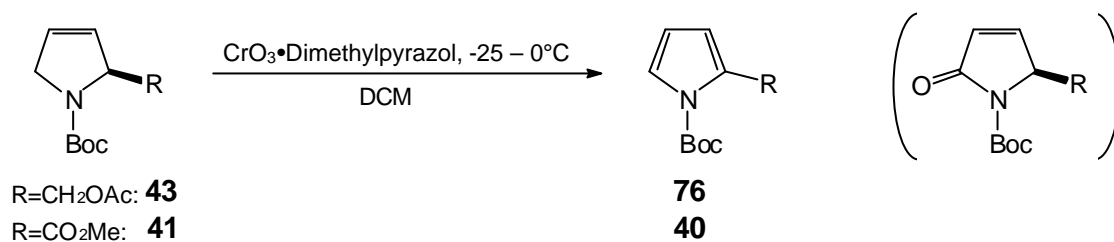


Abb. 50: Oxidation der 2,5-Dihydropyrrol-Systeme.

Alternativ kann die Doppelbindung zuerst katalytisch reduziert werden und das Lactam durch anschließende Oxidation erhalten werden. Wird der Benzylether **77** unter den Standardbedingungen mit Rutheniumtetroxid im Zweiphasensystem Essigester - Wasser oxidiert, kann das Lactam **78** in 74%iger Ausbeute isoliert werden.¹⁶⁹ Neben der Methylengruppe in α -Position zum Stickstoff wird unter den Reaktionsbedingungen auch die benzyliche CH₂-Gruppe quantitativ oxidiert.

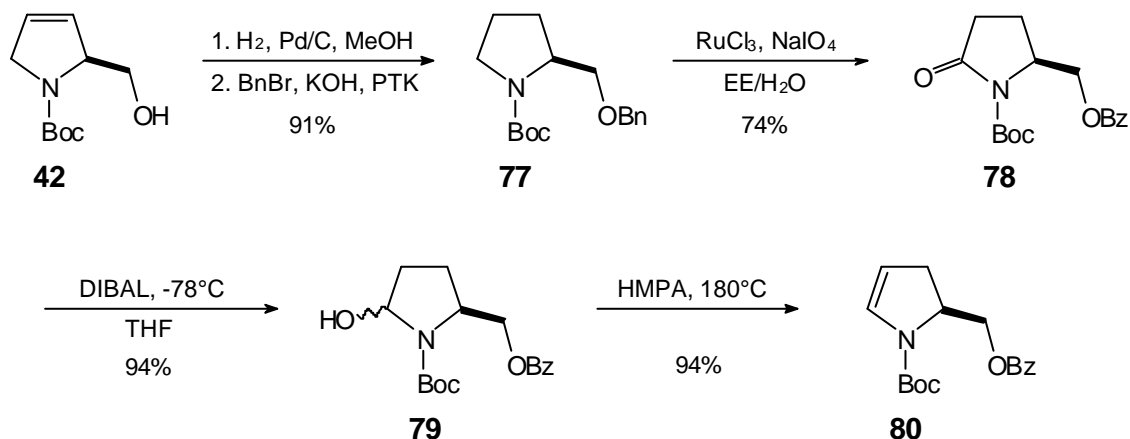


Abb. 51: Reaktionsequenz zu 2,3-Dihydropyrrol-Verbindungen.

Die anschließende Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid ist innerhalb von 80 min abgeschlossen und ergibt das Halbaminol **79** in exzellenter Ausbeute.¹⁷⁰ Das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt ein neues Methinsignal bei 80.8 ppm und zwei quartäre Carbonylkohlenstoffe. Das Laufverhalten der Verbindungen auf Kieselgel zeigt ein etwas ungewöhnliches Verhalten: das Lactam **78** ist deutlich polarer als das analoge Halbaminol

(R_f -Werte: 0.26 und 0.42 in CH/EE:6/4). Offensichtlich ist der Carbonylsauerstoff durch die partielle C-N-Doppelbindung so stark polarisiert, daß die Wechselwirkung mit dem Laufmaterial stärker ist als bei der Hydroxyfunktion des Halbaminals. Als weitere Erklärung läßt sich an dem Halbaminal eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung (Sechsring) zwischen der Hydroxyfunktion und der *N*-Boc-Gruppe formulieren.

Die abschließende Dehydratisierung in heißem Hexamethylphosphorsäuretriamid ergibt das 2,3-Dihydropyrrol-Derivat **80** nach Flash-Chromatographie in nahezu quantitativer Ausbeute.¹⁷¹ Bei diesem Reaktionsschritt ist frisch absolutiertes HMPT notwendig, da ansonsten keine Umsetzung beobachtet wird. Das ¹H-NMR zeigt eine charakteristische Tieffeldverschiebung des olefinischen α -Protons und das Massenspektrum weist einen Molpeak bei $m/z = 303$ auf.

Somit konnte über diese Route die Synthese der substituierten 2,3-Dihydropyrrol-Systeme schließlich doch realisiert werden. Ausgehend von den isomeren 2,5-Dihydropyrrolen sind die synthetisch wertvollen Encarbamate in fünf einfachen Reaktionsschritten und in einer sehr guten Gesamtausbeute von 60% erhältlich. Dieses Ergebnis veranschaulicht noch einmal die Vielzahl der flexiblen Funktionalisierungsmöglichkeiten an dem enantiomerenreinen zentralen Baustein **42**. Zudem kann über diesen Weg auch das enantiomerenreine Pyroglutamsäure-Derivat **78** in beiden enantiomerenreinen Formen erhalten werden.

Ringerweiterungsreaktionen:

Ringerweiterungen sind interessante Reaktionen, da sie ausgehend von einem cyclischen Grundsystem den Zugang zu einer völlig anderen Substanzklasse erschließen.¹⁷² So sollten sich aus den hier behandelten Pyrrolidin-Grundkörpern die entsprechenden Piperidin-Systeme synthetisieren lassen. Untersuchungen von Cossy *et al.* an geeigneten 2-Hydroxymethylpyrrolidinen haben gezeigt, daß sich durch eine nucleofuge Gruppe (OEWG) Aziridinium-Intermediate bilden lassen, die durch einen nucleophilen Angriff unter Ringöffnung zu den entsprechenden Piperidinen, unter Beibehalt der Stereochemie, umlagern.¹⁷³ Eine Erweiterung dieser Reaktion auf verschiedene andere Nucleophile wie Fluorid- oder Azidionen ist kürzlich von Kim *et al.* beschrieben worden.¹⁷⁴

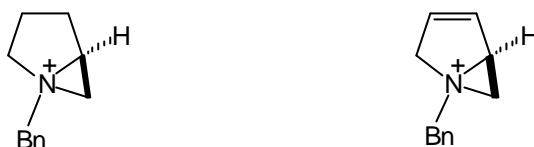


Abb. 54: Vergleich der Aziridinium-Intermediate.

Intramolekulare Cyclisierung zum Oxazolidinon:

Bei dem Versuch, die Verbindung **42** zu fluorieren bildete sich in guter Ausbeute bei -78°C in Dichlormethan das bicyclische Oxazolidinon **83**. Der Carbonylsauerstoff der Boc-Schutzgruppe kann unter Isobuten-Abspaltung die aktivierte Hydroxylfunktion intramolekular substituieren. Analoge Resultate an ähnlichen, gesättigten Systemen wurden von Rosen *et al.* publiziert.¹⁷⁶ Ebenfalls bekannt ist die durch Silber(I)-Verbindungen unterstützte intramolekulare Cyclisierung von analogen Verbindungen, die eine CH_2Br Seitenkette besitzen.¹⁷⁷

Das Edukt sowie das cyclisierte System besitzen ein nahezu identisches Laufverhalten auf Kieselgel-Dünnschichtplatten. Eine Trennung und Verfolgung des Reaktionsumsatzes ist allerdings auf neutralem Aluminiumoxid möglich.

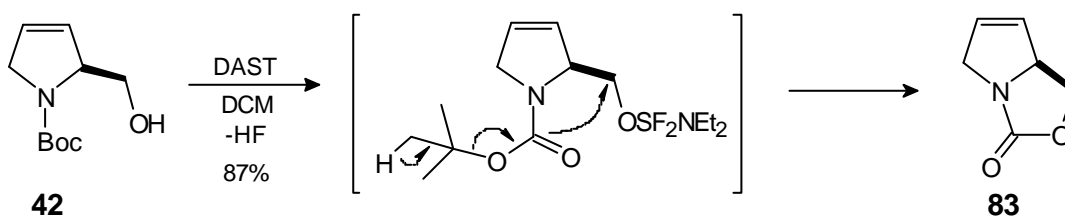


Abb. 55: Umsetzung des Alkohols **42** mit DAST.

Durch den Wegfall der Amid-Rotamere liefert das $^1\text{H-NMR}$ ein für jedes Proton vollständig aufgelöstes Spektrum (* entspricht Lösungsmittelrest). Gut zu erkennen sind die beiden Multipletts der vinylogenen Methylengruppe und der AB-Teil des ABX-Spinsystem bei 4.20 und 4.56 ppm.

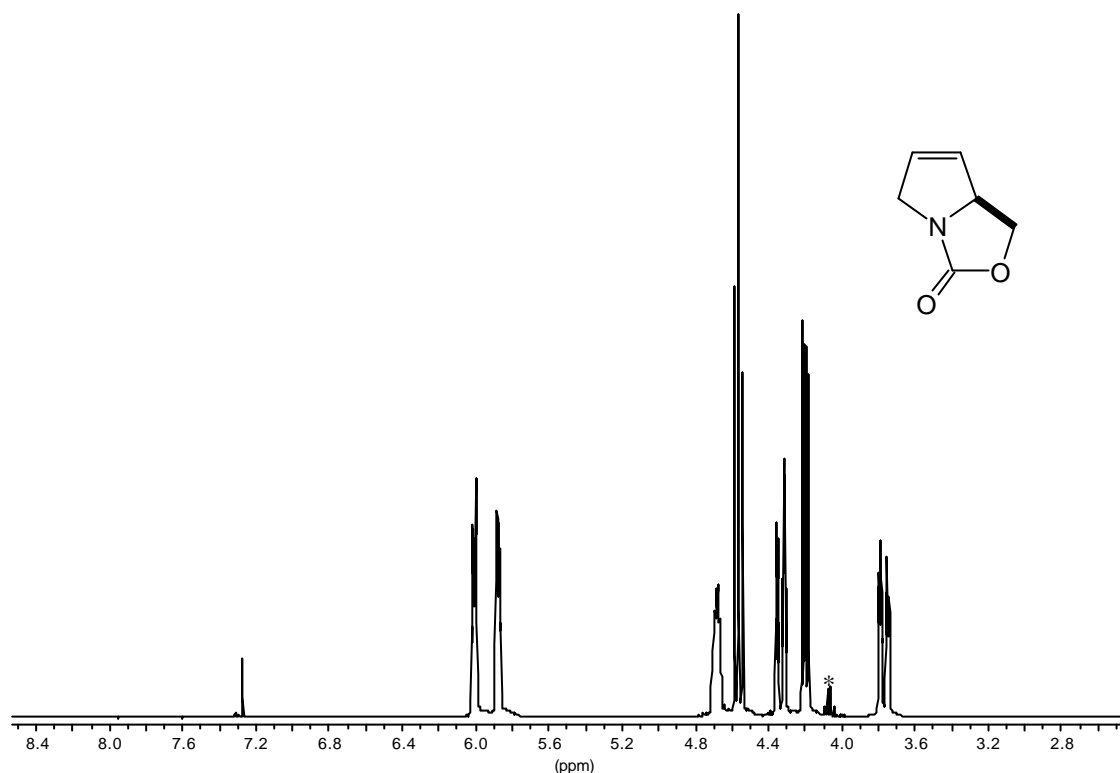


Abb. 56: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **83**.

Das bisher in der Literatur noch nicht beschriebene bicyclische, ungesättigte Oxazolidinon **83** stellt einen interessanten Baustein für weitere Synthesen, insbesondere von Iminozuckern und Alkaloiden, dar.¹⁷⁸ Durch die in Kap. II.1.1 beschriebene kinetische Racemattrennung kann die Synthese auch enantiomerenrein gestaltet werden.

Um das teure und giftige Fluorierungsmittel zu umgehen, wurde nach einer alternativen Darstellungsmethode gesucht. Sämtliche Versuche, das entsprechende Toluolsulfonsäure-Derivat zu cyclisieren, schlugen fehl. Der umgekehrte Weg der Generierung eines Alkoholats mit Natriumhydrid im polar-aprotischen Lösungsmittel lieferte dagegen das Oxazolidinon in einer befriedigender Ausbeute von 55%. Diese Methode zur Darstellung der Oxazolidinone ist lange bekannt und bereits erschöpfend untersucht worden, unter anderem von Paulsen *et al.* an verschiedenen Monosacchariden.¹⁷⁹ Zwar kann die Ausbeute dieser Methode nicht ganz mit der DAST-Variante konkurrieren, allerdings liegen die Vorteile in der preiswerten, einfachen und umweltverträglichen Darstellung, zumal es sich bei dieser Methode um eine noch nicht optimierte Reaktion handelt.

Um das Synthesepotential dieses Bausteins zu belegen, wurde die Verbindung **83** synthetisiert. Hierzu wurde die Doppelbindung *cis*-dihydroxyliert und anschließend direkt acetyliert, um die Verbindung auf dieser Stufe reinigen zu können. Es konnte nur das *trans*-Produkt detektiert werden. Dieses Ergebnis lässt sich auf die sterische Abschirmung der konkaven Seite des bicyclischen Systemes zurückführen.

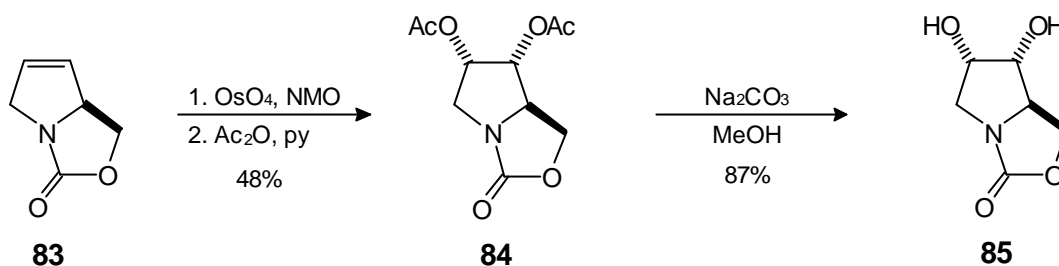


Abb. 57: Funktionalisierung und Entschützung von **83**.

Die basische Entschützung unter milden Reaktionsbedingungen liefert das hydroxylierte, diastereomerenreine Oxazolidinon **85**, woraus sich durch Hydrolyse unter Standardbedingungen mit KOH/Methanol der Iminozucker **49** synthetisieren lässt (s. Abb. 28).

Diskussion der Ergebnisse:

Der hier vorgestellte neue synthetische *de novo* Zugang zu monoalkylierten Pyrrolidinen vereint verschiedene Vorteile: der Alkohol **42** als zentraler Baustein der Synthese ist aus einfachen Grundchemikalien in wenigen hocheffizienten Schritten und durch die neu entwickelte enzymatische Racemattrennung in hoher Enantiomerenreinheit verfügbar. Durch die Ausrichtung der Synthesestrategie auf einen Zentralbaustein kann bei der Synthese der verschiedenen Iminozucker sehr flexibel agiert werden, was der ständig wachsenden Testkapazität in der Wirkstoffforschung Rechnung trägt.

Im Detail konnte insbesondere die Doppelbindung variabel und hoch stereoselektiv funktionalisiert werden. Anfängliche Probleme bei der Epoxidierung wurden durch die Synthese des cyclischen Sulfats gelöst, dessen Potential durch die Umsetzung mit verschiedenen Nucleophilen und anschließende Freisetzung der enantiomerenreinen

Iminozucker mit Arabinitol-Konfiguration belegt wurde. Hierbei war es möglich, einige der freigesetzten Iminozucker erstmals zu synthetisieren. Unter der Einbeziehung der Seitenkette wurde die iodinduzierte, intramolekulare Cyclisierung des Sulfonsäurecarbamats durchgeführt und das synthetisch wertvolle, diastereomerenreine Aziridin hergestellt, aus dem die interessanten *trans*-vicinalen Diamin-Systeme zugänglich sind.

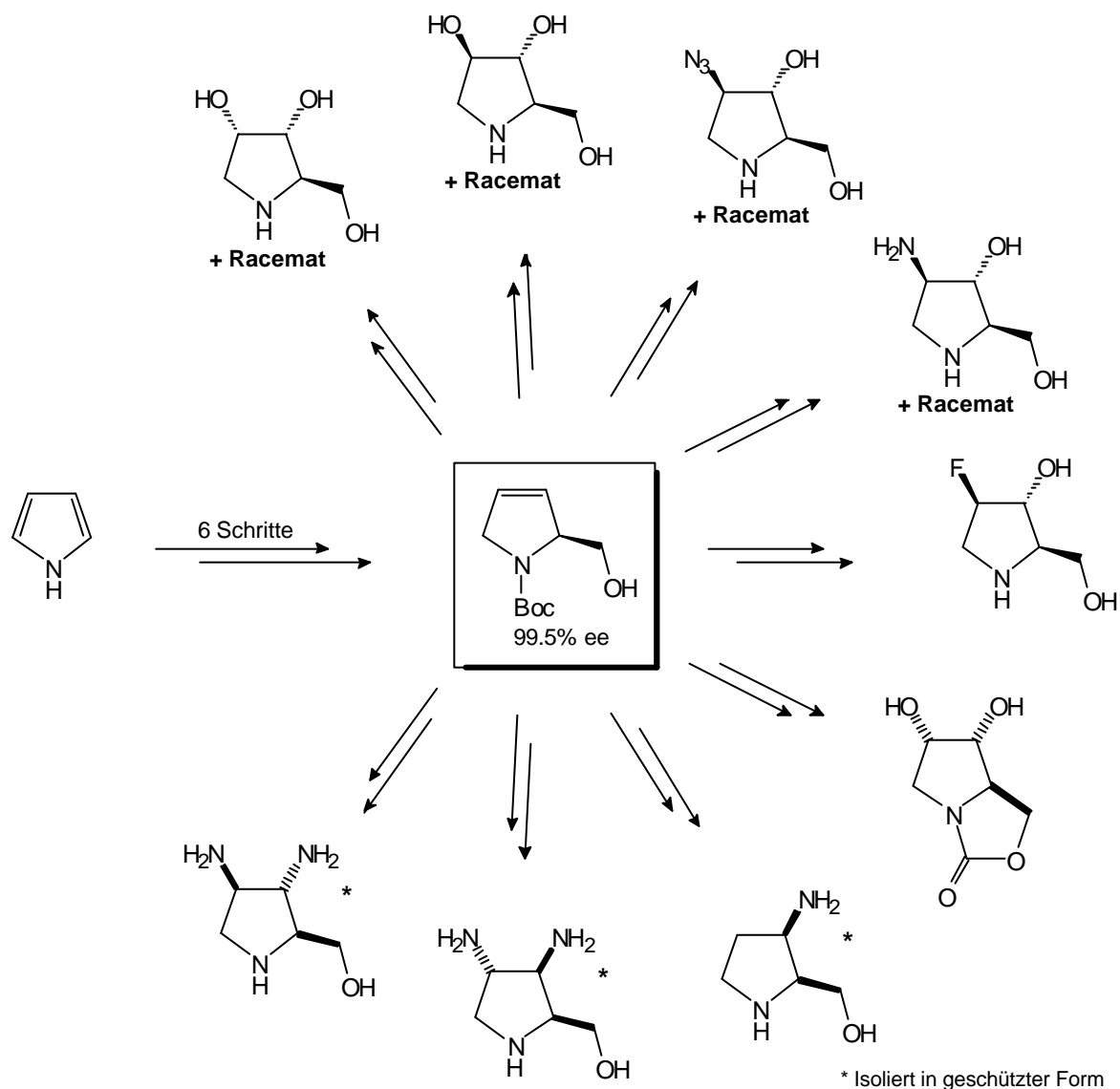


Abb. 58: Flexibler *de novo* Zugang zu Iminozuckern.

Versuche zur Ringverengung sind wenig erfolgversprechend verlaufen, ebenso konnte die Cycloaddition mit Ketenen nicht beobachtet werden. Dafür konnte jedoch über die Oxidation zum Pyroglutamsäurederivat und anschließende Dehydratisierung des ent-

sprechenden Halbaminals ein Weg gefunden werden, die 2,3-Dihydropyrrol-Systeme bzw. Encarbamate zu synthetisieren, an denen die Cycloaddition beschrieben ist. Außerdem konnte das bicyclische Oxazolidinon **83** auf zwei komplementären Wegen durch Generierung einer Abgangsgruppe bzw. über das Alkoholat erstmals hergestellt und *cis*-dihydroxyliert werden.

Diese Verbindung ist von Interesse, da das Oxazolidinon **85** möglicherweise ähnliche Eigenschaften wie der entsprechende offenkettige Glycosidase-Inhibitor **49** besitzt. Wie bereits in der Einleitung (Kap. I) diskutiert, stabilisieren Glycosidase-Inhibitoren im aktiven Zentrum des Enzyms eine positive Ladung und imitieren dadurch den Übergangszustand bzw. eine der Zwischenstufen bei der Glycosidspaltung (Oxoniumion bzw. Carbeniumion mit der positiven Ladung am anomeren Zentrum, s. Abb. 59, I). Diese Eigenschaft besitzen neben den Iminozuckern und 1-Iminozuckern, die in der folgenden Abbildung durch die Struktur **II** repräsentiert sind, auch die Hydroximlactame und deren Ether **III**.

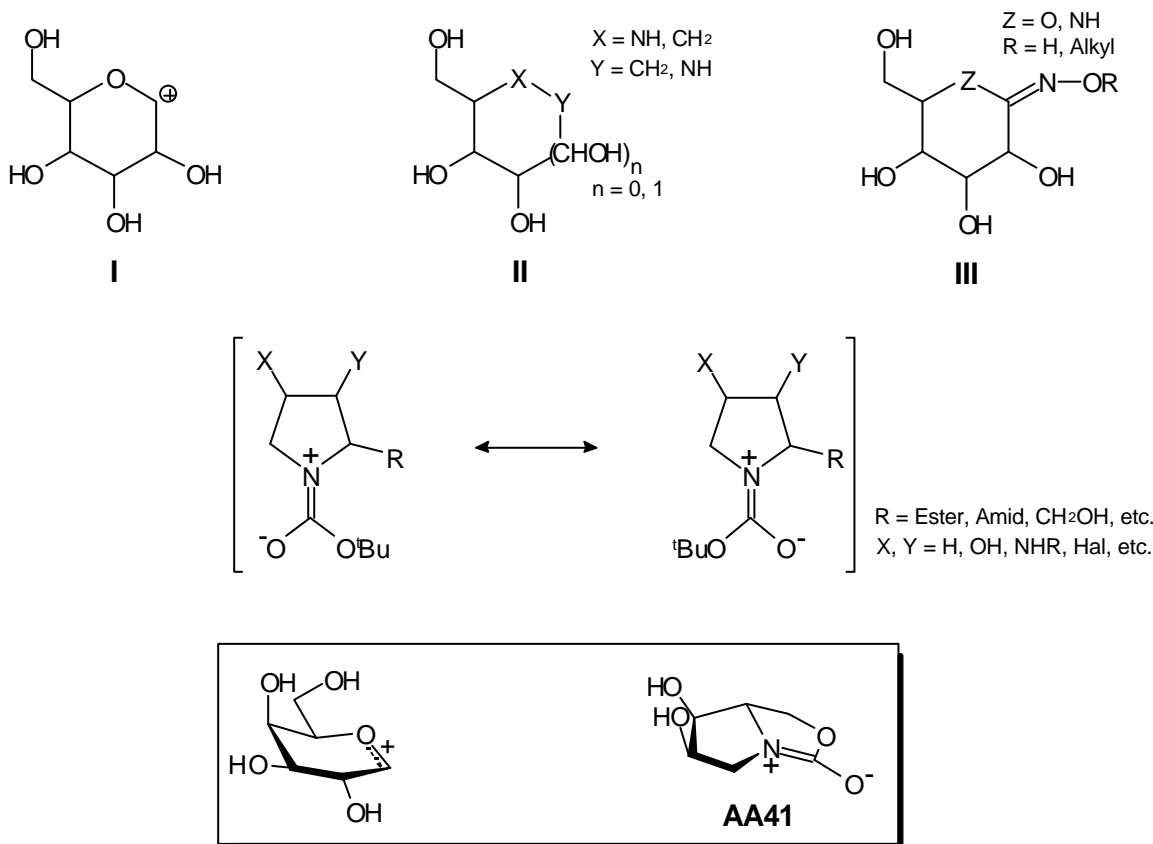


Abb. 59: Iminozucker-carbamate als potentielle Glycosidase-Inhibitoren.

Von Blanda wurde diskutiert, daß Carbamate bzw. Amide von Iminozucker möglicherweise potentielle Glycosidase-Inhibitoren darstellen.¹⁸⁰ Diese Annahme liegt in der Tatsache begründet, daß für diese Systeme eine mesomere Grenzstruktur mit einer positiven Ladung am Stickstoff formuliert werden kann. Daß dieser partielle Doppelbindungscharakter zu einem wesentlichen Teil in diesen Systemen vorliegt, zeigt die deutliche Signalverdopplung und -verbreiterung im ¹³C-NMR. Außerdem ist das bicyclische System im Vergleich zum Pyrrolidin-System zusätzlich abgeflacht und wird dadurch der Struktur des planarisierten Übergangszustandes ähnlicher (vgl. Abb. 59, **85**). Die geringere Basizität des Oxazolidinons im Vergleich zu dem Pyrrolidin-Iminozucker muß dabei nicht unbedingt von Nachteil sein. So ist beispielsweise das **d**-Gluconolacton ein ebensoguter Inhibitor der konfigurationserhaltenden **b**-Glycosidasen wie die basischen Iminozucker Desoxynojirimycin oder Castanospermin.¹⁸¹

Aus diesen Überlegungen heraus wird deutlich, daß neben den freien Aminen möglicherweise auch die polaren Carbamate bzw. Amide eine potentielle inhibitorische Wirkung zeigen. Deshalb ist der direkte Vergleich des 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-ribitols (**49**) mit dem bicyclischen Oxazolidinon **85** in enzymatischen Inhibierungsstudien von besonderem Interesse. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß sich die aus den Homoiminozuckern abgeleiteten Oxazolidinone als selektivere Inhibitoren des PEP-Enzyms herausgestellt haben als die entsprechenden sekundären Amine.¹⁸²

II.2 Synthese der polyfunktionalisierten 2,2-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine

Während Homoiminozucker¹⁸³ vom Typ der 2,5-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine eine gut untersuchte Verbindungsklasse darstellen und bereits eine Vielzahl von Publikationen erschienen sind, die sich mit der Synthese und der biologischen Aktivität beschäftigen,^{184,185} sind die entsprechenden 2,2-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine, die auch als verzweigte Derivate von Azahexafuranosen angesehen werden können, bisher in der Literatur unbekannt. Dies ist um so erstaunlicher, da verzweigte Kohlenhydrate pharmakologisch interessante Verbindungen darstellen und z.B. als glycosidische Komponenten in verschiedenen Antibiotika gefunden worden sind.¹⁸⁶

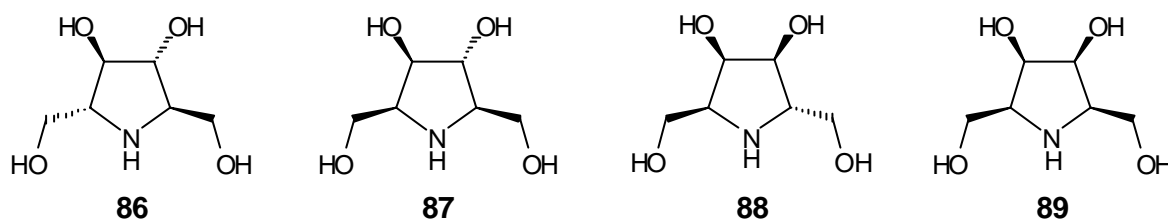


Abb. 60: Polyhydroxylierte 2,5-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine.¹⁸⁷

Es gibt in der Literatur lediglich eine Kurzmitteilung, die die Synthese des racemischen, fünfgliedrigen Bis-hydroxymethyl-*g*-lactams **90** durch Reduktion und anschließende Cyclisierung eines *g*-Nitroesters beschreibt.¹⁸⁸ Hydroxylierte Pyrrolidine mit einer 2,2-Bis-hydroxymethyl-Einheit konnten in einer CA-Literaturrecherche nicht gefunden werden.¹⁸⁹ Bei den entsprechenden sechsgliedrigen Systemen ist das verzweigte, polyhydroxylierte 5-C-Methyl-hexitol **91** bekannt,¹⁹⁰ das von Vogel *et al.* über den „naked sugar approach“¹⁹¹ synthetisiert werden konnte.

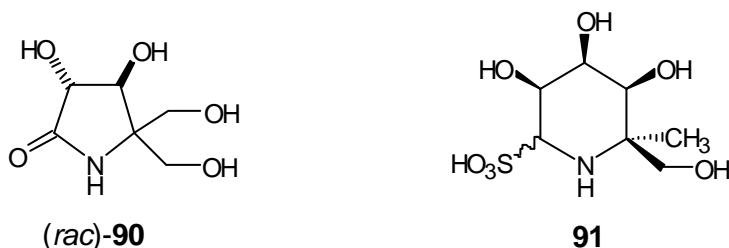


Abb. 61: Literaturbekannte, verzweigt Iminozucker.

Strukturell weiter entfernt verwandte Systeme sind zum Beispiel das **ab**-ungesättigte Lactam **92**¹⁹² und die **aa**-disubstituierten Prolin-Derivate, die über den von Seebach ausgearbeiteten Weg zugänglich sind,¹⁹³ sowie die 2,2-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine des Typs **94**.¹⁹⁴

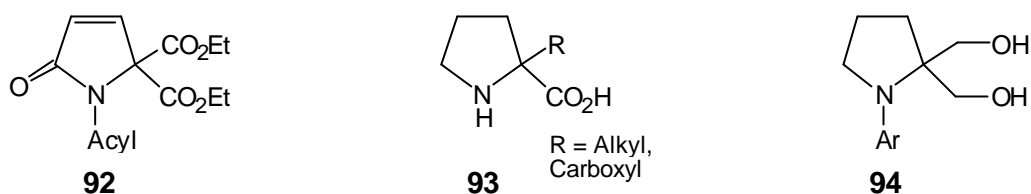


Abb. 62: Beispiele für 2,2-disubstituierte Pyrrolidin-Derivate.

II.2.1 Synthese des *pro*-chiralen Diols **97** und enzymatische Desymmetrisierung

Um zu den 2,2-dialkylierten Pyrrolidinen zu gelangen, kann das bei der *Birch*-Reduktion des Pyrrol-2-carbonsäureester gebildete Esterenolat-Anion mit Alkylhalogeniden an Stelle von Ammoniumchlorid abgefangen werden.¹⁹⁵ Diese reduktive Alkylierung konnte auch auf den Pivalinsäureiodmethylester (**95**), ein elektrophiles C₁-Synthon, ausgedehnt werden.¹⁹⁶ Die besten Ergebnisse liefert die Zugabe des Aromaten in eine Lösung aus flüssigem Ammoniak mit 2.2 eq Lithium bei -78°C, gefolgt nach 30 Minuten von 1.2 eq des Iodmethylesters in THF. Nach weiteren 90 Minuten wird Ammoniumchlorid im Überschuß zugesetzt und nach wässriger Aufarbeitung kann die racemische Verbindung **96** in 83% Ausbeute isoliert werden.

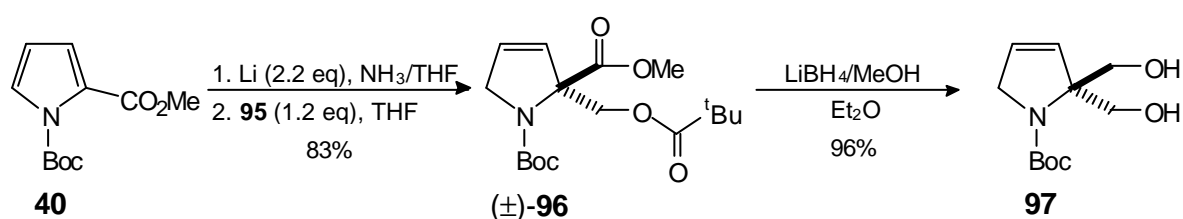


Abb. 63: Alkylierung und Reduktion zum Diol **97**.

Bei der Reaktion bildet sich, analog der Reaktion mit Ammoniumchlorid, ausschließlich das an der 2-Position alkylierte Produkt. Durch die beiden bevorzugten Amid-Rotamere zeigen sich im $^1\text{H-NMR}$ für die beiden olefinischen Protonen drei Signale bei 6.00, 5.93 und 5.53 ppm im Verhältnis 0.7:0.3:1 (dt, $^3J = 6.1\text{ Hz}$, $^4J = 2.0\text{ Hz}$).

Die anschließende Reduktion des Diesters unter den bereits optimierten Bedingungen mit Lithiumborhydrid/Methanol in Diethylether ergibt in nahezu quantitativer Ausbeute das *pro*-chirale Diol **97**. Ausgehend von Pyrrol ist es somit gelungen, den zentralen Baustein für die Synthese der 2,2-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine in fünf Reaktionsschritten und in über 66% Gesamtausbeute im Multigramm-Maßstab zu erhalten.

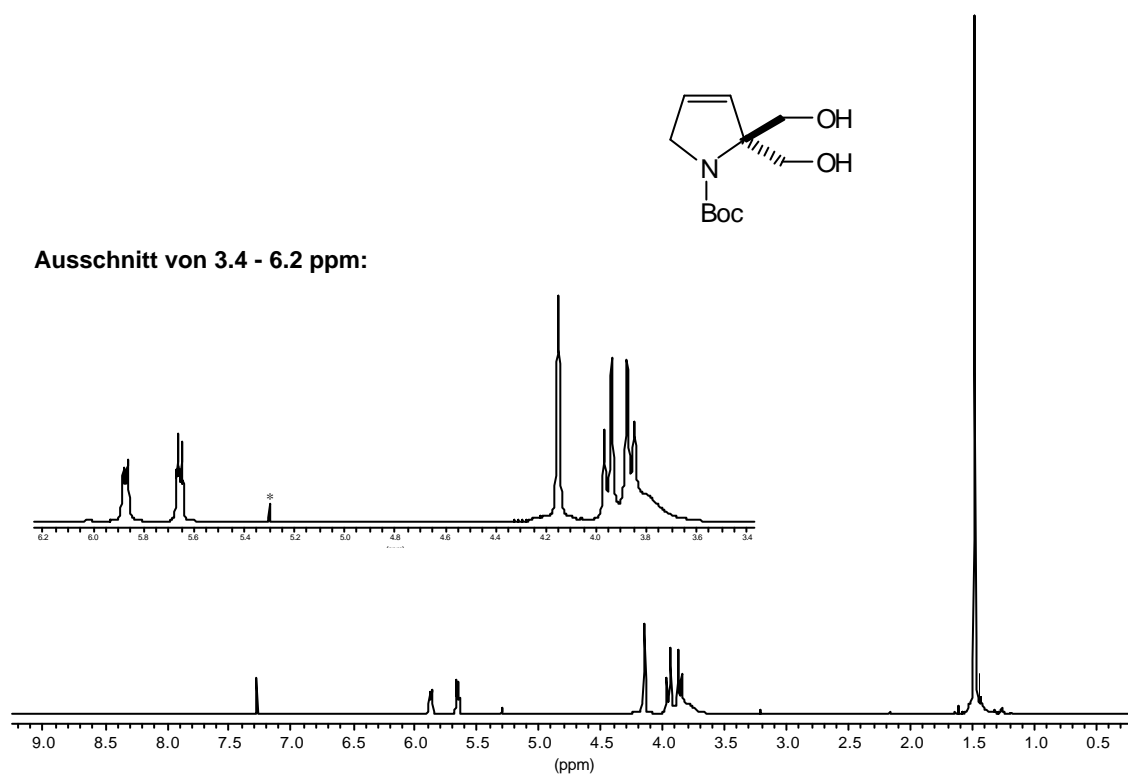


Abb. 64: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von **97**.

Das Protonenspektrum zeigt für die beiden *pro*-chiralen Methylengruppen ein AB-Spinsystem bei 3.91 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 11.2 Hz. Die vinyloge Methylengruppe am Stickstoff ergibt ein Pseudo-Singulet bei 4.15 ppm und im $^{13}\text{C-NMR}$ befindet sich neben der *tert*-Butylgruppe ein weiterer quartärer Kohlenstoff bei 75.1 ppm.

Enzymatische Desymmetrisierung:

Prinzipiell ist die enzymatische Racematspaltung durch Hydrolyse oder Alkoholyse auf der Stufe des Diesters **96** realisierbar. Da jedoch die bei kinetischen Racematspaltungen erreichbare Ausbeute bezogen auf ein Enantiomer maximal bei 50% liegt, ist es sinnvoll, statt dessen die enzymatische Veresterung des *pro*-chiralen Diols **97** näher zu untersuchen. Durch die beiden enantiotopen Alkoholfunktionen eignet sich die Verbindung in hervorragender Weise, um in einer enzymkatalysierten Reaktion enantiomerenreine Ester zu erhalten. Bedingt durch die Symmetrie des Substrats kann im Idealfall bis zu 100% des eingesetzten Edukts in eine enantiomerenreine Verbindung überführt werden.

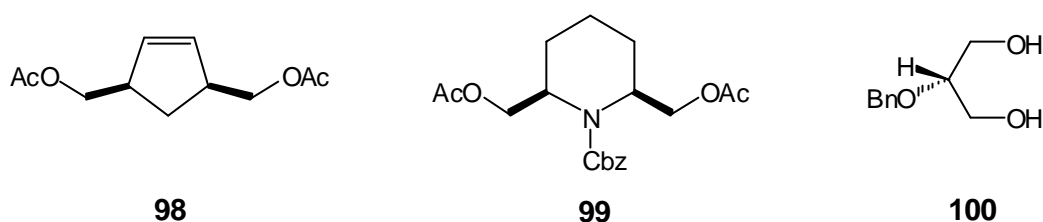


Abb. 65: Beispiele für Substrate in lipasekatalysierten Desymmetrisierungsreaktionen.¹⁹⁷

Aus diesem Grund gibt es in der Literatur eine Fülle von Arbeiten, die sich mit der enzymatischen Desymmetrisierung von Substraten mit enantiotopen Gruppen beschäftigen. Die Beispiele erstrecken sich über cyclische und acyclische Verbindungen, Heterocyclen sowie geminale und vicinale primäre Alkohole.¹⁹⁸ Desweiteren kommt hinzu, daß die in Kap. II.1.1 diskutierte Problematik der Racemattrennungen von chiralen, primären Alkoholen im Fall der achiralen *meso*-Verbindungen mit zwei enantiotopen, primären Alkoholfunktionalitäten deutlich seltener beobachtet wird (Abb. 65, **98** und **99**).¹⁹⁹ Anscheinend bewirkt der, im direkten Vergleich mit entsprechenden racemischen Verbindungen, vergrößerte sterische Anspruch der *meso*-Substrate oder aber die Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen der zweiten Seitenkette zu polaren Aminosäuren im aktiven Zentrum eine eindeutigere Fixierung in dem aktiven Zentrum. Deshalb werden oftmals höhere Enantioselektivitäten als bei den racemischen Substraten beobachtet.

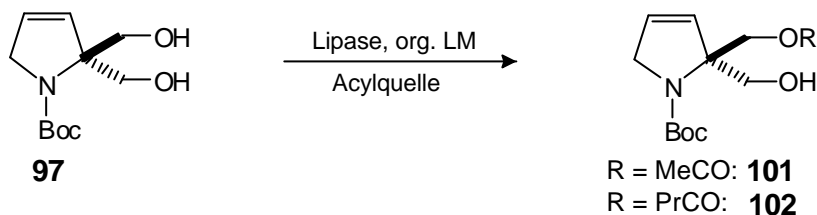


Abb. 66: Lipasenkatalysierte Veresterung des spiegelsymmetrischen Diols **97**.

Tabelle 8 enthält die Ergebnisse des Enzymscreenings. Sämtliche Versuche wurden mit Vinylacetat in MTBE bei Raumtemperatur durchgeführt. Der Umsatz wurde grob per TLC bestimmt, die exakte Bestimmung erfolgte durch HPLC. Da sich die Enantiomeren auf keiner chiralen Phase trennen ließen, wurde die freie Alkohol-Funktionalität mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylisocyanat umgesetzt, mit dem an dem monofunktionalisierten Alkohol gute Resultate erzielt werden konnten. In diesem Fall konnte jedoch durch HPLC nur eine geringe Antrennung der Diastereomere erreicht werden. Erfolgreicher waren dagegen die Derivatisierungen mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid. Die Silylether werden an chiraler HPLC-Phase basisliniengetrennt (Whelk *S,S*, Heptan/IPA:95/5) und durch die zusätzliche UV-Absorption der Phenylreste steigt die Nachweisempfindlichkeit stark an. Bei der Derivatisierung hat sich die Variante mit Imidazol in Dimethylformamid der Methode mit Pyridin/DMAP in Dichlormethan als überlegen erwiesen, da für eine quantitative Umsetzung deutlich kürzere Reaktionszeiten notwendig sind.

Tabelle 8: Screening-Ergebnisse der enzymatischen Acetylierung von **97**.

	Enzym ¹⁰⁰	Zeit [h]	Umsatz [%] ^a	Ester (+)- 101 [% ee] ^b
1	<i>Candida antarctica</i> L.	48	57	64
2	<i>Candida cylindracea</i> L.	96	25	53
3	<i>Aspergillus oryzae</i> L.	72	59	(-)- 101 , 57
4	Pig Liver Esterase	168	<10	–
5	<i>Pseudomonas caepacia</i> L.	168	<10	–
6	<i>Pseudomonas species</i> L.	72	31	36
7	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	168	<10	–
8	<i>Alcaligenes species</i> L.	24	88 ^c	(-)- 101 , 29
9	Pig Pancreas L.	168	<10	–
10	<i>Acromobacter species</i> L.	168	38	(-)- 101 , 40

Alle Reaktionen wurden bei RT mit 0.20 mmol Substrat, 5 mg Enzym und 3 eq. Vinylacetat in 1.7 ml destilliertem MTBE durchgeführt a. Bestimmt durch HPLC b. Bestimmt durch HPLC (Säule: Whelk *S,S*) nach Derivatisierung mit TBDPSCI c. relativ starke Umsetzung zum Diacetat

Nach einem ersten Screening lieferten die beiden Enzyme Novozym 435 (*Candida antarctica*, CAL) und Lipozym IM (*Aspergillus oryzae*, AOL) bei guten Umsatzraten Enantiomerenüberschüsse um die 60%. Lipase PL (*Alcaligenes species*) zeigt zwar ebenfalls eine sehr schnelle Umsetzung des Substrats, die Enantioselektivität ist aber deutlich schlechter, was sich auch in einem hohen Anteil an diacetyliertem Produkt widerspiegelt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Racematspaltung an dem Alkohol **42** (Tabelle 2), zeigen sich interessante Auffälligkeiten. *Pseudomonas caepacia* Lipase, das Enzym mit dem besten Ergebnis für **42**, kann mit dem Diol als Substrat anscheinend wenig anfangen, selbst nach einer Woche ist kaum Veresterungsprodukt gebildet worden (Tabelle 8 Versuch 5). Umgekehrt zeigt CAL bei dem racemischen Alkohol nur eine mäßige Selektivität, im Gegensatz zu den Versuchen mit dem Diol als Substrat. Analogie besteht dagegen in der Enantiopräferenz der einzelnen Enzyme, auch im Fall der monohydroxylierten Verbindung dreht sich das Verhältnis der Enantiomere bei Verwendung der Lipasen von *Aspergillus oryzae*, *Alcaligenes species* und *Acromobacter species* um.

Tabelle 9: Optimierung der enzymatischen Acylierung von **97**.

	Enzym ^a	Enzym/ Substrat ^b	Lsgm.	Acyl- quelle	Temp. [°C]	Zeit [h]	Umsatz [%] ^c	Ester [% ee] ^d
1	<i>Candida antarctica</i>	0.2	MTBE	VA	20	50	59 ^f	(+)- 101 , 61
2	<i>Candida antarctica</i>	0.2	CCl ₄	VA	20	48	58	(+)- 101 , 54
3	<i>Candida antarctica</i>	0.2	Bu ₂ O	VA	20	48	62 ^f	(+)- 101 , 60
4	<i>Candida antarctica</i>	0.2	Toluol	VA	20	50	60	(+)- 101 , 63
5	<i>Candida antarctica</i>	–	CH ^e	–	–	–	–	–
6	<i>Candida antarctica</i>	0.2	MTBE	VA	4	50	25	(+)- 101 , 31
7	<i>Candida antarctica</i>	0.2	MTBE	VA	45	50	90 ^f	(+)- 101 , 44
8	<i>Candida antarctica</i>	0.2	Toluol	VA	4	50	18	(+)- 101 , 35
9	<i>Candida antarctica</i>	0.2	Toluol	VA	45	50	77 ^f	(+)- 101 , 55
10	<i>Candida antarctica</i>	0.2	Toluol	VB	20	50	63	(+)- 102 , 85
11	<i>Candida antarctica</i>	0.9	Toluol	VA	20	24	64	(+)- 101 , 72
12	<i>Candida antarctica</i>	0.9	Toluol	VB	20	24	81	(+)- 102 , 92
13	<i>Candida antarctica</i>	0.9	Toluol	VB	20	48	89	(+)- 102 , 96
14	<i>Aspergillus oryzae</i>	0.2	Toluol	VA	20	75	6	(-)- 101 , 55
15	<i>Aspergillus oryzae</i>	0.2	Toluol	VB	20	75	73	(-)- 102 , 82
16	<i>Aspergillus oryzae</i>	0.9	Toluol	VA	20	75	7	(-)- 101 , 62
17	<i>Aspergillus oryzae</i>	0.9	Toluol	VB	20	50	86	(-)- 102 , 97

a. Alle Reaktionen wurden mit 0.25 mmol Substrat und 3 eq. Vinylacetat bzw. -butyrat in 1.7 ml destilliertem Lösungsmittel durchgeführt b. Verhältnis [mg/mg] c. Bestimmt durch HPLC d. Bestimmt durch HPLC (Säule: Whelk S,S) nach Derivatisierung mit TBDPSCI e. Diol nicht in CH löslich f. relativ starke Umsetzung bis zum Diacetat

Um den Enantiomerenüberschuß weiter zu erhöhen, wurde mit den beiden erfolgversprechendsten Enzymen CAL und AOL eine Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Variiert wurde das Lösungsmittel, das Acylierungsreagenz, die Reaktionstemperatur sowie die zugesetzte Menge Enzym (Tabelle 9). Toluol zeigte unter sämtlichen Bedingungen die besten Resultate (vgl. Versuche 6 mit 8 und 7 mit 9). Versuche bei +4°C ergeben neben deutlich langsameren Umsetzungen keine guten Selektivitäten und auch die Anhebung der Temperatur auf +45°C liefert schlechtere Ergebnisse als bei Raumtemperatur. Die Menge an diacyliertem Produkt steigt in diesem Fall stark an – ein eindeutiges Zeichen für die geringere Selektivität der Reaktion. Der Durchbruch wird durch den Übergang von Vinylacetat zu dem langkettigeren Vinylbutyrat erzielt. Der Enantiomerenüberschuß steigt bei CAL, unter ansonsten identischen Bedingungen, von 55 auf 85% ee bzw. bei AOL von 55 auf 82% ee an (vgl. 9 mit 10 bzw. 14 mit 15). Hierbei findet eine Steigerung der Reaktionsrate circa um den Faktor 2 bzw. im Fall von AOL sogar um den Faktor 10-12 statt. Eine weitere Verbesserung läßt sich durch die Steigerung des Verhältnisses Enzym/Substrat erreichen. Interessant und synthetisch wertvoll ist die exakt entgegengesetzte Präferenz für die beiden enantiotopen Hydroxylfunktionen des Substrats bei CAL und AOL. Hierdurch sind die beiden enantiomerenreinen Ester ohne weitere Zwischenschritte direkt aus dem Diol **97** zugänglich. Auch in einem präparativen Ansatz sind die hohen Enantiomerenüberschüsse bestätigt worden. Der Ester (–)-**102** wird nach Flash-Chromatographie mit 93% ee in 68% Ausbeute und der Ester (+)-**102** sogar mit 96% ee in 72% isolierter Ausbeute erhalten.

Zur Vervollständigung der enzymatischen Untersuchungen wurde die Alkoholyse des Diacetats **103** untersucht. Aufgrund der Ergebnisse der Vorversuche und durch die gesammelten Erfahrungen am Acetat **43** wurde die Anzahl der Enzyme auf die vier erfolgversprechendsten beschränkt:

Tabelle 10: Ergebnisse der enzymatischen Alkoholyse von **103**.

	Lipase	Zeit [h]	Umsatz [%] ^a	Ester (–)- 101 [% ee] ^b
1	<i>Candida antarctica</i> L.	168	11	61
2	<i>Candida cylindracea</i> L.	168	23	58
3	<i>Aspergillus oryzae</i> L.	168	31	(+)- 101 , 80
4	<i>Pseudomonas species</i> L.	168	19	36

Alle Reaktionen wurden bei RT mit 0.20 mmol Substrat, 5 mg Enzym und 10 eq. *n*-Butanol in 1.7 ml destilliertem CH durchgeführt a. Bestimmt durch HPLC b. Bestimmt durch HPLC (Säule: Whelk S,S) nach Derivatisierung mit TBDPSCI

Wie zu erwarten war, gehen die Umsetzungszeiten bei der enzymatischen Alkohololyse im Vergleich zu der Veresterungsreaktion durch das polarere Medium deutlich nach oben. Bei dem Versuch mit CAL kann nur eine geringe Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt werden. AOL liefert unter den nicht optimierten Bedingungen direkt einen relativ hohen Enantiomerenüberschuß. Da durch die Veresterungsreaktion mit den beiden Enzymen CAL und AOL bereits beide enantiomerenreine Ester zugänglich sind, wurde auf eine weitere Optimierung der Alkohololysebedingungen verzichtet.

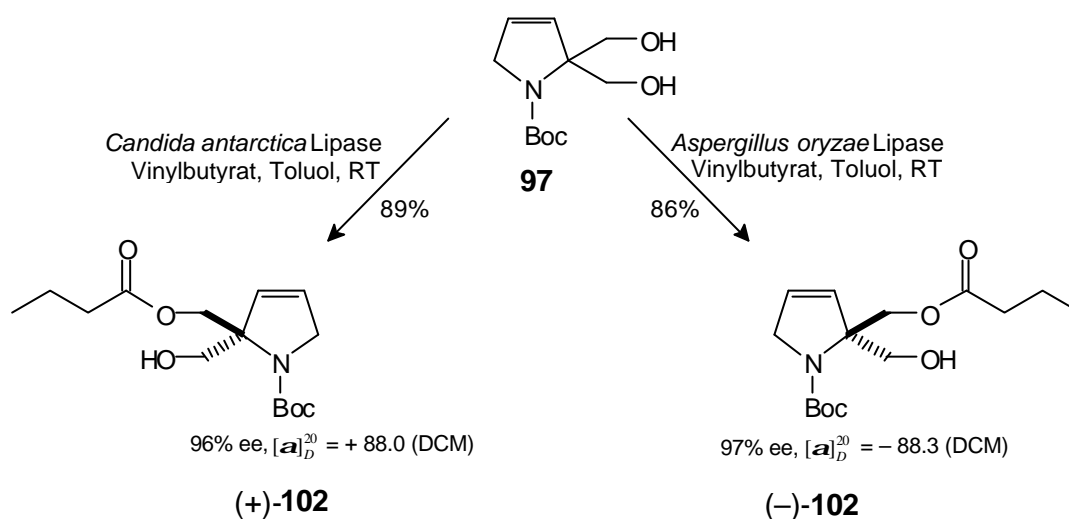


Abb. 67: Synthese der enantiomerenreinen Ester (+)-102 und (-)-102.

Durch die Erniedrigung der Symmetrie im Molekül fallen die AB-Spinsysteme der Seitenketten nicht mehr zusammen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum liegen die Schwerpunkte deutlich voneinander separiert bei 3.77 und 4.51 ppm. Die Massenspektrometrie liefert einen signifikanten Molpeak bei $m/z = 299$.

Die oben abgebildete Synthese der beiden enantiomerenreinen Ester ist noch unter einem weiteren Aspekt interessant: so kann die Enantiomerenreinheit der Produkte weiter erhöht werden, indem zwei Enzymreaktionen hintereinander geschaltet werden. Zuerst wird z.B. mit Vinylbutyrat unter AOL-Katalyse der Ester (-)-102 synthetisiert, der anschließend nach Filtration und Entfernen der leichtflüchtigen Komponenten in einem zweiten Schritt unter Hydrolyse/Alkohololyse-Bedingungen mit CAL umgesetzt wird. Primär geht zwar die weitere Anreicherung eines Enantiomers auf Kosten der Ausbeute, das dabei entstehende

Diol **97** kann jedoch zurückgewonnen und erneut als Edukt in der ersten Stufe eingesetzt werden. Das in geringem Umfang gebildete diacylierte Produkt **104** wird in der zweiten Stufe durch die entgegengesetzt arbeitende Lipase aus *Aspergillus oryzae* in den gewünschten Ester (–)-**102** überführt. Dieses Prinzip wird in der untenstehenden Grafik noch einmal veranschaulicht. Soll das andere Enantiomer gewonnen werden, müssen hierzu lediglich die Enzyme vertauscht werden.

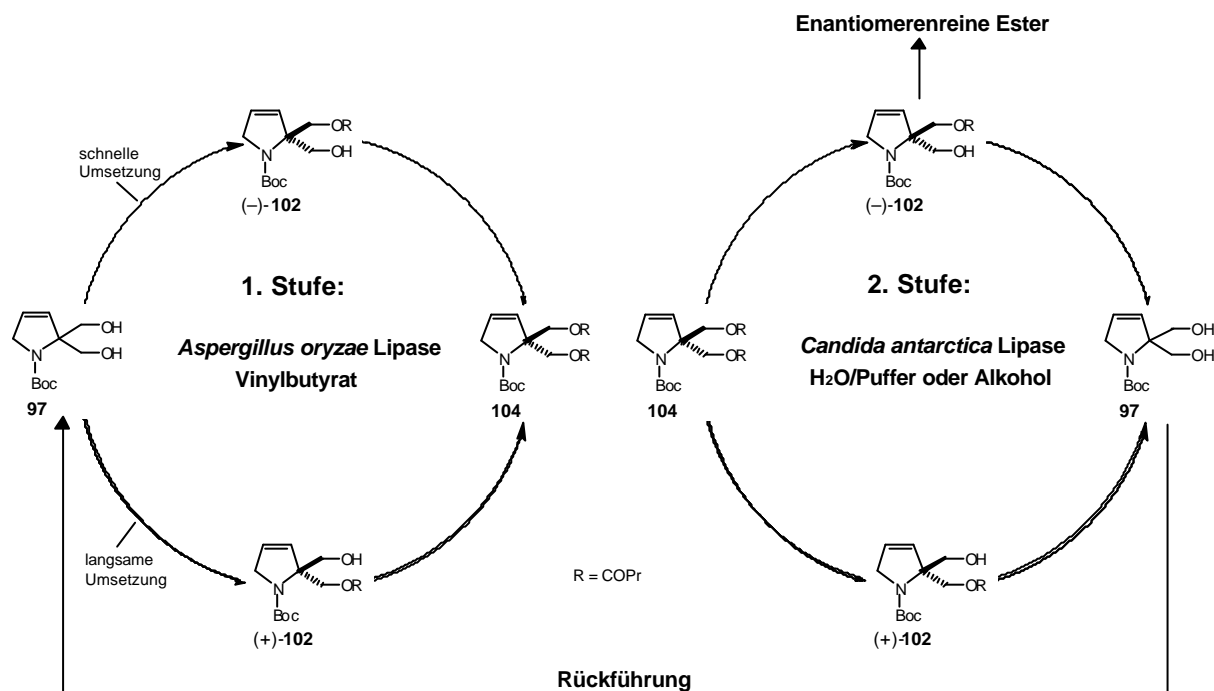


Abb. 68: Zweistufige enzymatische Enantiomerenanreicherung.

Bestimmung der absoluten Konfiguration:

Da die Ester **101** sowie **102** nicht in der Literatur bekannt sind und somit zur Bestimmung der absoluten Konfiguration kein Drehwertvergleich angestellt werden kann, wurde nach einer anderen Alternative gesucht. Eine Überführung in chirale, bekannte Verbindungen ist durch die Anzahl an Reaktionsschritten sehr aufwendig und beinhaltet zudem die Gefahr der Racemisierung. Ein kristallines Derivat zur Röntgenstrukturanalyse konnte weder mit (*R*)-1-Phenylethylisocyanat noch durch Veresterung mit 1-(*S*)-(–)-Camphansäure hergestellt werden.²⁰⁰ Allgemein wurde beobachtet, daß die *N*-Boc

geschützten Verbindungen nur eine sehr geringe Tendenz zur Kristallisation aufweisen. Einen Hinweis auf die absolute Stereochemie der enantiomerenreinen Ester liefern jedoch die Ergebnisse aus der enzymatischen Desymmetrisierung. Ein Vergleich der jeweils gebildeten Produkte bei der Acylierung des Alkohols **42** bzw. des Diols **97** (Tabelle 2 und Tabelle 8) zeigt eine klare Übereinstimmung bei der Enantiopräferenz der verschiedenen Enzyme. Von den zwölf untersuchten Lipasen setzen die Organismen aus *Aspergillus oryzae*, *Alcaligenes species* und *Acromobacter species* bevorzugt genau das andere Enantiomer um. Hierbei spielt es keine Rolle, welcher Alkohol als Substrat eingesetzt wird. Unter der Voraussetzung, daß beide Substrate ähnlich im aktiven Zentrum gebunden werden, kann unter Vorbehalt auf die Konfiguration des Esters **101** (bzw. **102**) geschlossen werden, da die absolute Konfiguration des Esters **43** durch Drehwertvergleich mit *N*-Boc-(*S*)-Prolinol bekannt ist.

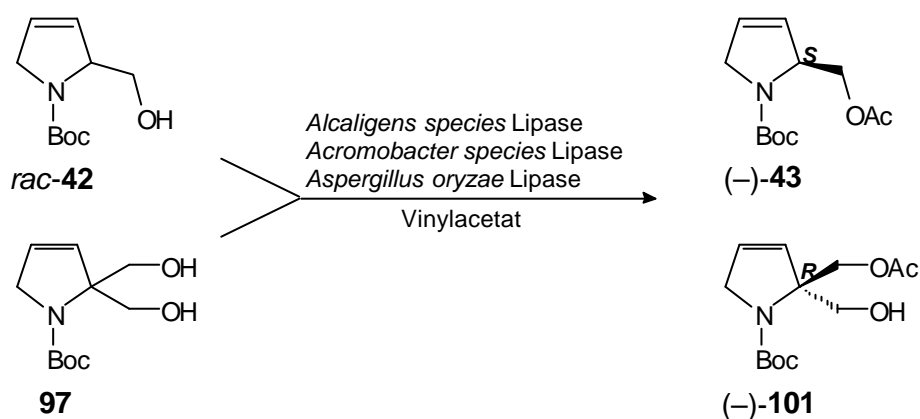


Abb. 69: Absolute Konfiguration der Acylierungsprodukte von **42** und **97**.

Dieser Analogieschluß wird durch die Tatsache unterstützt, daß sich sämtliche der untersuchten Enzyme an den Substraten vollkommen übereinstimmend verhalten. Die umgekehrte absolute Konfigurationszuordnung liegt an der geänderten Prioritätenabfolge der Substituenten nach CIP.

II.2.2 Synthese der 2,2-Bis-hydroxymethyl-Iminozucker

Um bei der anschließenden Doppelbindungsfunktionalisierung eine hohe Diastereoselektivität zu erhalten, wurde der Tritylether (–)-**105** synthetisiert. Die nur befriedigende Ausbeute ist auf den größeren sterischen Anspruch des Esters im Vergleich zur monohydroxylierten Verbindung **42** zurückzuführen. Der geringe Drehwert der Verbindung von -2.4 ($c = 1.25$ in DCM) legt allerdings den Verdacht nahe, daß der Ester unter den Reaktionsbedingungen durch Wanderung des Acylrestes racemisiert. Diese Annahme konnte jedoch widerlegt werden, da der Drehwert des Esters bei einer Blindprobe nahezu identisch blieb ($[\alpha]_D = +86.4$ in DCM).

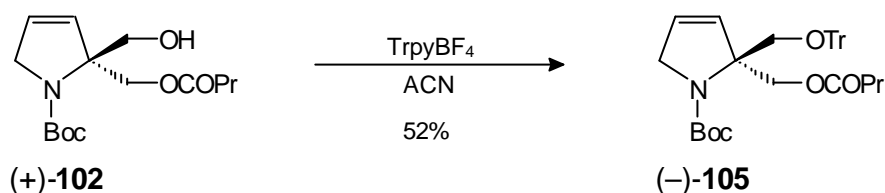


Abb. 70: Schützung der freien Hydroxylfunktion von **102**.

Cis-Dihydroxylierung unter Standardbedingungen lieferte das Diol **106** als einziges detektierbares Diastereomer. Durch den großen sterischen Anspruch ist eine Reaktionsdauer von 6 Tagen notwendig und die Anhebung der Temperatur auf ca. 40°C. Die Entschützung wird in zwei Schritten durchgeführt: zuerst durch milde Verseifung des Esters mit Kaliumcarbonat/Methanol und anschließend durch die saure Spaltung des Tritylethers sowie des *tert*-Butylcarbamats. Das enantiomerenreine 3,4-Dihydroxy-2,2-bis-hydroxymethyl-pyrrolidin (**107**) ist der erste bekannte Vertreter dieser neuen Klasse von Azafuranosen.²⁰¹

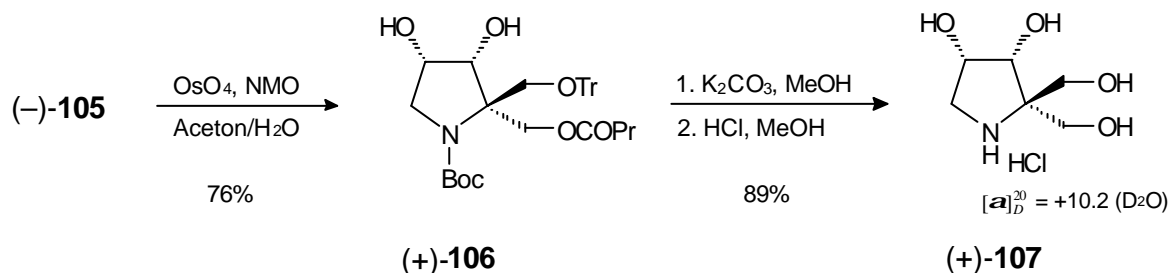


Abb. 71: Synthese des enantiomerenreinen Iminozuckers **107**.

Über einen ähnlichen Zugang ist auch die racemische Form synthetisiert worden. Ausgehend von dem peracetylierten Diol wurde durch Dihydroxylierung und nachfolgende Umsetzung mit Essigsäureanhydrid das Tetraacetat **108** nach Flash-Chromatographie als farbloses Öl isoliert und charakterisiert. Unter den anschließenden wasserfreien Entschützungs-Bedingungen in Salzsäure/Methanol kann der racemische Iminozucker direkt erhalten werden.

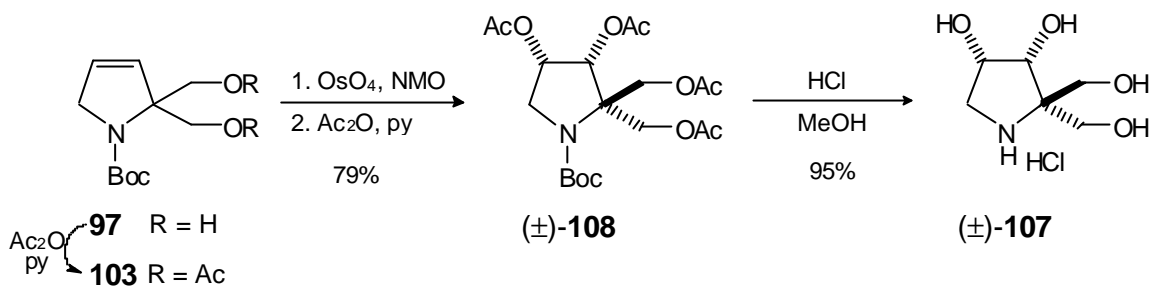


Abb. 72: Synthese des racemischen Iminozuckers **107**.

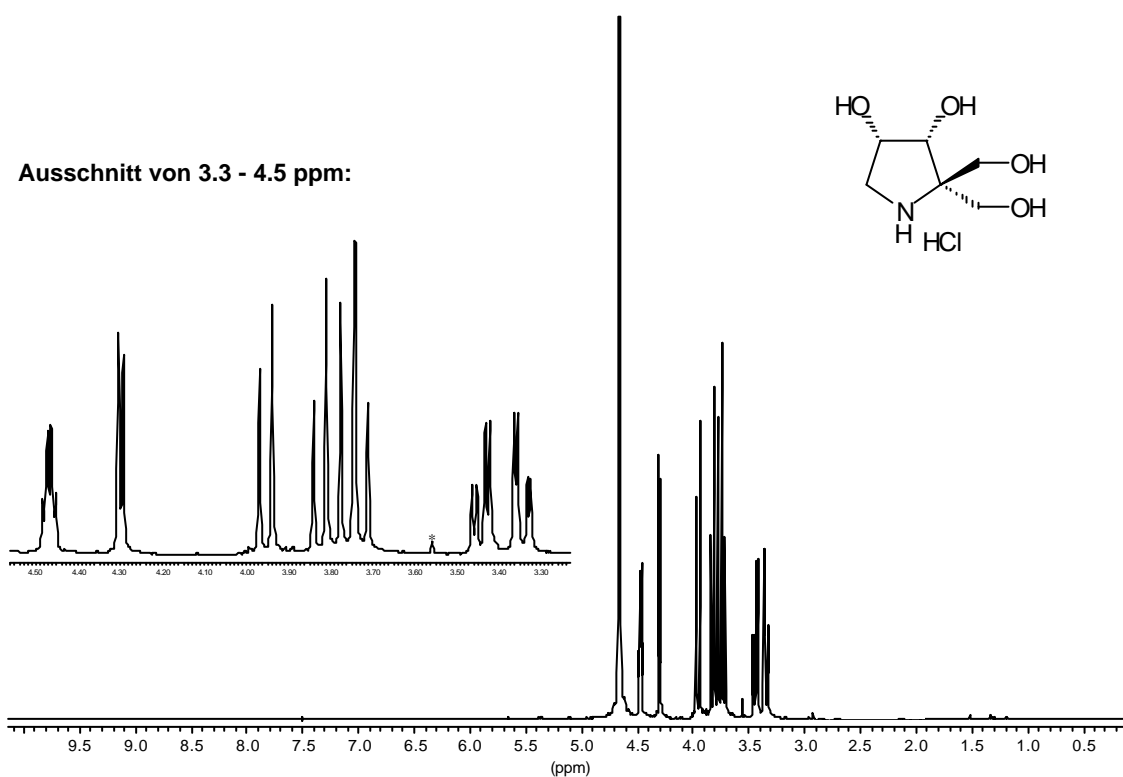


Abb. 73: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_2O) von (+)-**107**.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomerenreinen Verbindung überein. Im $^1\text{H-NMR}$ koppelt das Methinproton neben dem quartären Kohlenstoff zu dem benachbarten Proton mit einer, für *syn*-periplanare Anordnungen typischen, Kopplungskonstante von 4.6 Hz und das zweite Methinproton ist durch die benachbarte Methylengruppe zusätzlich als Triplet aufgespalten. Zwischen 3.97 und 3.72 ppm liegen die beiden leicht ineinander verschobenen AB-Spinsysteme der Hydroxymethyl-Seitenketten ($J = 12.2$ und 12.5 Hz) und die Methylengruppe in Nachbarschaft des Stickstoffs liefert bei 3.39 ppm den AB-Teil eines ABX-Spinsystems. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum können sechs Signale beobachtet werden, hiervon sind im DEPT drei Methylen- und ein quartärer Kohlenstoff zu erkennen und die HR-Massenspektrometrie liefert einen Molpeak bei m/z 164 (Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 164.0923. Gefunden: 164.0916).

Eine interessante Eigenschaft der 2,2-Bis-hydroxymethyl-Azazucker ist in ihrer besonderen Struktur begründet. Als „*mimic*“ für Pentafuranosen sind sie möglicherweise in der Lage, gleichzeitig zwei verschiedene Zucker auf einmal zu imitieren, da sie sowohl das D-Ribitol- als auch das L-Lyxitol-Strukturelement in sich vereinen (s. Abb. 74). Durch die zusätzliche Hydroxyfunktion und die ungewöhnliche Struktur sind interessante Ergebnisse bei der Inhibierung von Glycosidasen möglich. Die Resultate der Inhibitionsstudien und deren Bedeutung werden in Kapitel II.3 diskutiert.

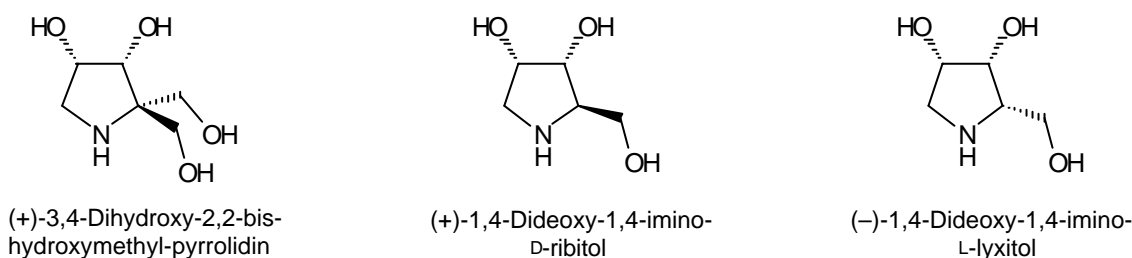


Abb. 74: Strukturvergleich bekannter Iminozucker mit **107**.

Intramolekulare Cyclisierung zum Oxazolidinon:

Die erfolgreiche Cyclisierung zum bicyclischen Oxazolidinon sollte auch an der 2,2-disubstituierten Verbindung durchgeführt werden. Erste Versuche an dem Diol **97** verliefen

jedoch enttäuschend. Das NMR-Spektrum zeigt neben dem Edukt mehrere Produkte, unter anderem wahrscheinlich auch das fluorierte Oxazolidinon **110**.

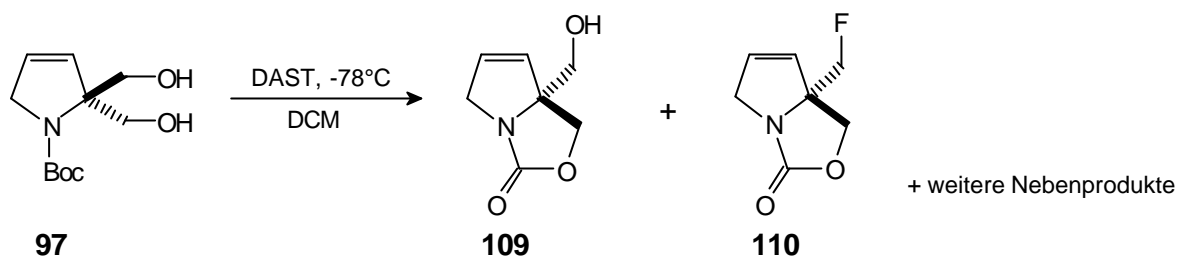


Abb. 75: Umsetzung des Diols **97** mit DAST.

Wird dagegen das mono-acetylierte Produkt **101** eingesetzt, welches entweder enantiomerenrein durch die enzymatische Desymmetrisierung oder racemisch durch die Umsetzung des Diols mit einem Äquivalent Essigsäureanhydrid und anschließender Chromatographie zugänglich ist, erfolgt die Cyclisierung bei -78°C nahezu quantitativ zu dem erwarteten Produkt.

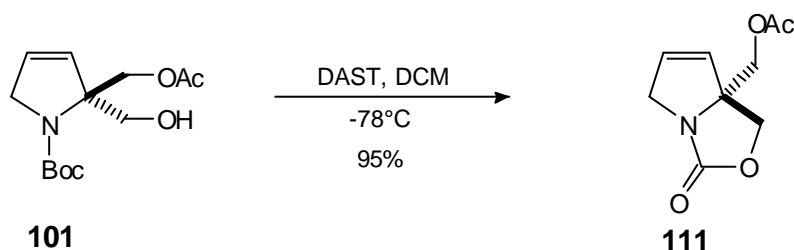


Abb. 76: Cyclisierung zum Oxazolidinon **111**.

Diskussion der Ergebnisse:

Durch die reduktive Alkylierung des Pyrrolcarbonsäuremethylesters mit Pivalinsäureiodmethylester konnte ein Zugang zu den bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen 2,2-Bis-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol-Systemen eröffnet werden. Der Alkohol **97** kann in fünf effizienten Schritten in einer Gesamtausbeute von über 66% erhalten werden. In den Untersuchungen zur enzymatischen Desymmetrisierung

konnten zwei Lipasen gefunden werden, die die beiden spiegelbildlichen Buttersäureester in sehr guten Ausbeuten und optischen Reinheiten bis zu 97% ee zur Verfügung stellen. Über die vorhandene Doppelbindung kann der zentrale Baustein zudem flexibel funktionalisiert werden.

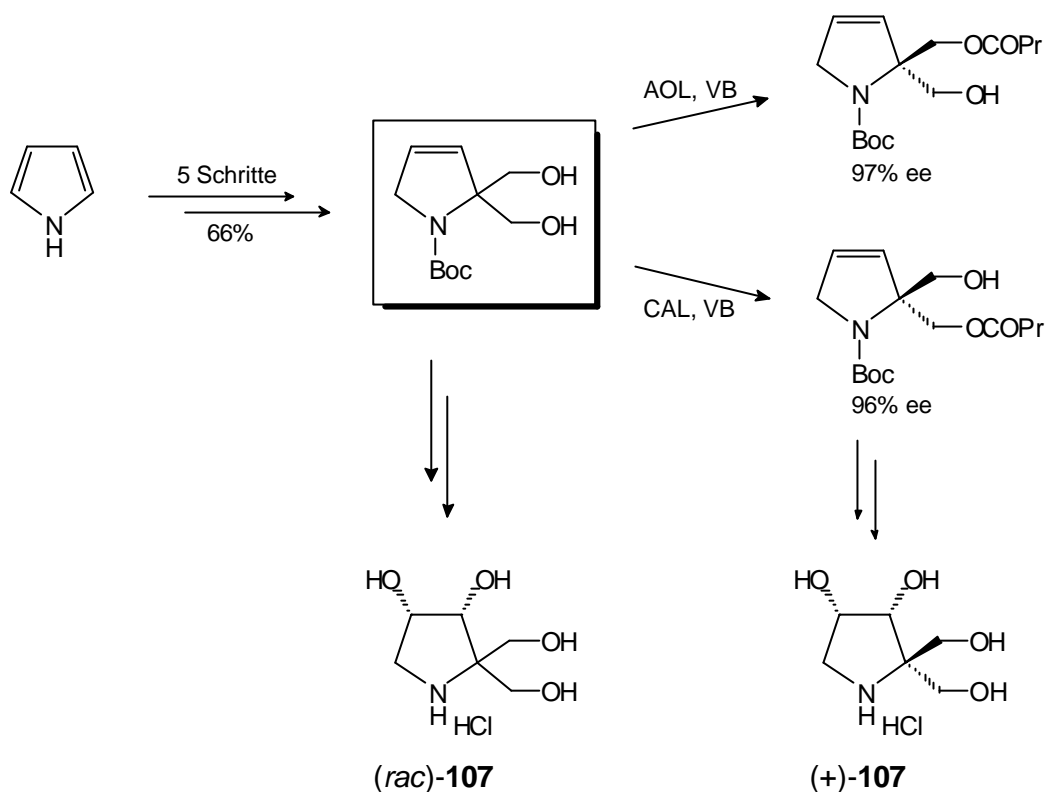


Abb. 77: Syntheszugang zu den enantiomerenreinen 2,2-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidinen.

Durch die anschließende Erstsynthese der 3,4-Dihydroxy-2,2-bis-hydroxymethyl-pyrrolidine in racemischer sowie in enantiomerenreinen Form konnte der Nachweis erbracht werden, daß sich die Syntheseroute über das symmetrische Diol **97** in hervorragender Weise zur Darstellung der polyhydroxylierten 2,2-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine eignet. Es kann außerdem davon ausgegangen werden, daß sich ein Großteil der an dem Alkohol **42** untersuchten Umsetzungen auch auf das Diol **97** übertragen lassen und sich damit eine große Bandbreite an neuen, verschiedenartig funktionalisierten und konfigurierten Verbindungen dieser Strukturklasse erschließt.

II.2.3 Synthese der Bis-hydroxymethyl-Pyrrolizidine

Die polyhydroxylierten Indolizidine und Pyrrolizidine stellen eine weitere interessante Verbindungsklasse dar, zu der in den vergangenen Jahrzehnten eine Reihe von Publikationen erschienen sind, die sich mit der Isolierung, Synthese und der biologischen Aktivität dieser Heterocyklen beschäftigen.²⁰² Abb. 78 zeigt einen Überblick zu den wichtigsten Vertretern der Indolizidine wie der Glucosidase I Inhibitor Castanospermin (**112**)²⁰³ und der potente α -Mannosidase Inhibitor Swainsonin (**113**),²⁰⁴ sowie eine Auswahl einiger Pyrrolizidine wie Alexin (**114**),²⁰⁵ Australin (*7a-epi-Alexin*) (**115**),²⁰⁶ Casuarin (*6-Hydroxy-7,7a-diepi-alexin*) (**116**),²⁰⁷ Platynecin (**117**),²⁰⁸ Retronecin (**118**)²⁰⁹ und Croalbinecin (**119**).²¹⁰ Insbesondere Casuarin, der am höchsten hydroxylierte bicyclische Iminozucker der bisher isoliert werden konnte,²¹¹ besitzt eine Reihe interessanter biologischer Eigenschaften und wird unter anderem zur Bekämpfung von Krebs in Western Samoa verschrieben, in Indien als Mittel gegen Diabetes verwendet und in Afrika als Therapeutikum bei der Behandlung von AIDS-Patienten eingesetzt.^{212,213}

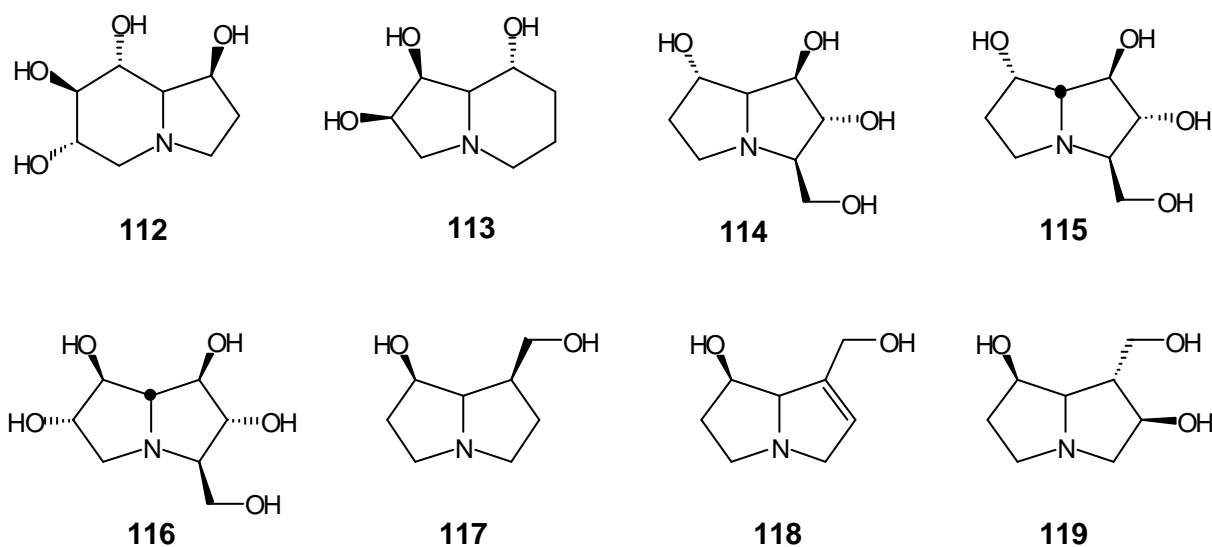


Abb. 78: Biologisch aktive Indolizidine und Pyrrolizidine.

Es liegt daher nahe, das Konzept der 2,2-Bis-hydroxymethyl-pyrrolizidine auch auf die Substanzklasse der bicyclischen Pyrrolizidine auszuweiten. Retrosynthetisch betrachtet lassen sich diese Verbindungen aus den entsprechenden Nitronen durch eine 1,3-dipolare

Cycloaddition darstellen.²¹⁴ Der stereokonservative, weil konzertierte Mechanismus der Reaktion bietet sich für die Synthese von Naturstoffen und deren Derivaten besonders an.

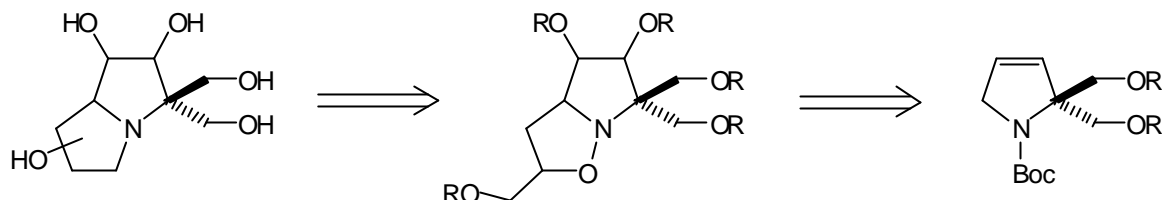


Abb. 79: Retrosyntheseschema der Bis-hydroxymethyl-pyrrolizidine.

Die im ersten Schritt gebildeten Isoxazolidine lassen sich unter reduktiven Bedingungen spalten und nach geeigneten Transformationen zum Pyrrolizidin-System recyclieren. Erste systematische Arbeiten auf diesem Gebiet stammen von Tufariello *et al.*²¹⁵ Die Cycloaddition des *trans*-Alkens mit dem 1,3-Dipol verläuft in hohem Maße regioselektiv und bildet das unten abgebildete Isoxazolidin-Derivat. Überführung des Alkohols in eine Abgangsgruppe und Reduktion der N–O-Bindung mit Wasserstoff, Pd/C führt durch intramolekulare Substitution *in situ* zu dem entsprechenden Pyrrolizidin.

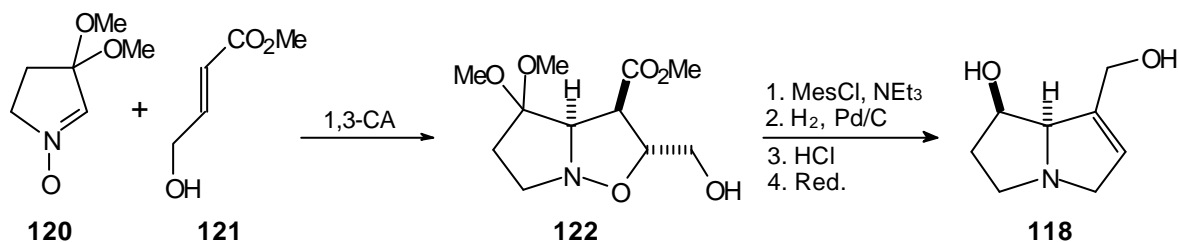


Abb. 80: Synthese von (\pm)-Retronecine über die Cycloadditionsstrategie, Tufariello *et al.*

Die von Wighman *et al.* ausgearbeitete Route benutzt eine ähnliche Vorgehensweise, diese geht jedoch von einem chiralen Weinsäureester aus, um zu enantiomerenreinen Pyrrolizidinen zu gelangen. Bei diesem Beispiel wird das Problem der regioselektiven Oxidation des Amins zum Nitron durch die C_2 -Symmetrie des Moleküls umgangen.²¹⁶

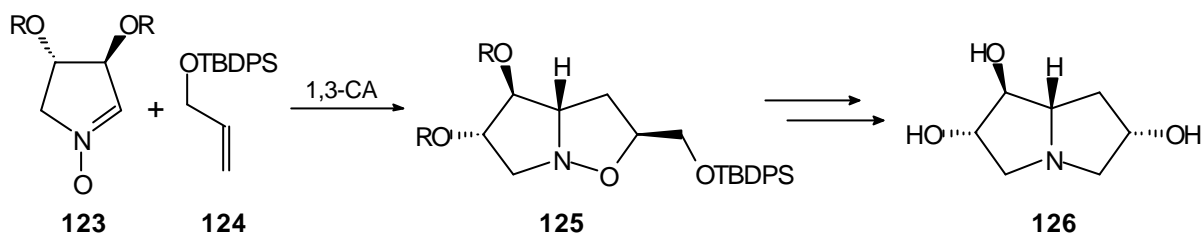


Abb. 81: Pyrrolizidin-Synthese von Wighman *et al.*

Synthese und Cycloadditionen der Probesysteme:

Zuerst stellte sich die Frage, ob sich die 2,5-Dihydropyrrol-Derivate überhaupt zu dem entsprechenden „ungesättigten“ Nitron oxidieren lassen. In der Literatur sind 2*H*-Pyrrol-1-oxide zwar durch einige wenige Veröffentlichungen bekannt,²¹⁷ die Synthese ist aber bisher auf relativ drastische Methoden beschränkt und nur an speziell substituierten Systemen möglich.²¹⁸ Eine Cycloaddition mit diesen Systemen ist nur ein einziges Mal beschrieben worden, in einer Ausbeute von 16% neben vielen Nebenprodukten.²¹⁹

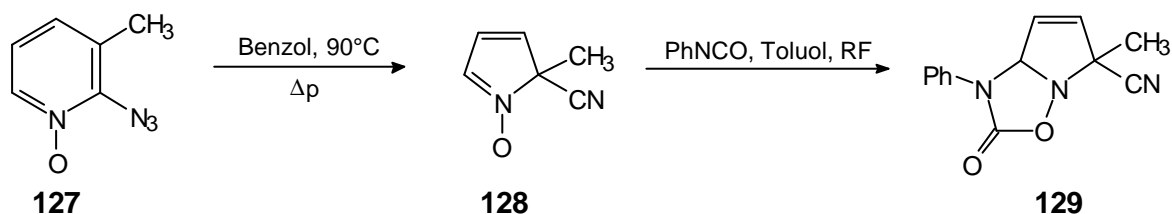


Abb. 82: Bisher bekannte Synthese und Cycloaddition eines 2*H*-Pyrrol-1-oxids.

Um so erstaunlicher sind die Ergebnisse an dem vorliegenden 2,2-Bis-hydroxymethyl-System zu bewerten. Um eine Oxidation der Seitenketten zu verhindern und um die Handhabung des *N*-Boc entschlützten Amins bzw. des Nitrons zu erleichtern, wurde die dibenzylgeschützte Verbindung **130** synthetisiert. Um die bereits diskutierte intramolekulare Cyclisierung unter Bildung des Oxazolidinons zu verhindern, wurde an der Stelle von Natriumhydrid in DMF in einer lösungsmittelfreien Reaktion mit Kaliumhydroxid und einem Phasentransferkatalysator der Dibenzylether in einer sehr guten Ausbeute von 91% erhalten.

Hierbei ist es jedoch entscheidend, daß die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt wird, da ansonsten die Entschützung des Carbamates beobachtet wird.

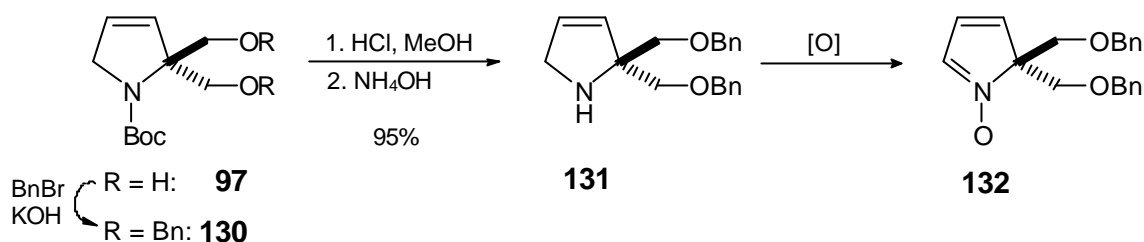


Abb. 83: Darstellung von 2,2-Bis-benzyloxymethyl-2H-pyrrol-1-oxid **132**.

Die anschließende Entschützung liefert nahezu quantitativ das freie, sekundäre Amin. Die Ergebnisse der Nitron-Darstellung mit verschiedenen Oxidationsmitteln sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 11: Oxidationsversuche zum Nitron **132**.

Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 132 ^a
1	H ₂ O ₂ (3 eq), SeO ₂ , Aceton, 0°C ²²⁰	23% ^b
2	<i>m</i> CPBA (2.8 eq), DCM, 0°C ²²¹	– ^b
3	Davis' Reagenz (2.1 eq), CHCl ₃ , RT ²²²	62% ^c

a. nach Aufarbeitung b. viele Nebenprodukte c. nach Chromatographie

Durch die Oxidation mit einer katalytischen Menge Selendioxid und Wasserstoffperoxid als Kooxidans kann das Nitron **132**, allerdings nur in einer geringen Ausbeute, erhalten werden. In den NMR-Spektren sind mehrere Nebenprodukte zu erkennen, so daß als nächstes die Oxidation mit *m*CPBA untersucht wurde. Mit dieser Methode sind in unserem Arbeitskreis bereits gute Erfahrungen bei der Synthese des „Menthosan-Nitrons“ gemacht worden.^{221a} Nach der Aufarbeitung konnten jedoch nur verschiedene Zersetzungsprodukte und etwas Benzoesäure isoliert werden, so daß nach einer weiteren Oxidationsmethode gesucht wurde. Ein wasserfreies, aprotisches Oxidationsreagenz ist neben dem Dimethyldioxiran²²³ das stabile und kristalline 2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin (Davis' Reagenz). Mit diesem Reagenz kann das Nitron bei Raumtemperatur innerhalb von 2-3 h erhalten werden und nach Flash-Chromatographie in

einer Ausbeute von über 60% analysenrein isoliert werden. Die Verbindung ist stabil genug, um bei -20°C mehrere Monate unzersetzt zu überdauern. Das als Reduktionsprodukt gebildete Sulfonimin fällt zum Großteil aus der Lösung aus und kann vorher abgetrennt werden und mit *m*CPBA wieder zum Oxaziridin hochoxidiert und wiederverwendet werden.

Das 2*H*-Pyrrol-1-oxid konnte anhand der spektralen Daten eindeutig identifiziert werden. Das ^1H -NMR zeigt die beiden AB-Systeme der Seitenketten, zwischen 6.4 und 6.7 ppm zwei Dubletts von Dubletts ($J = 6.6$ und 1.0 Hz) der Doppelbindung und bei 7.3 ppm das Multiplett der Phenylreste. Die Integration liefert ein Signalverhältnis von 11:1:1:4:4 und würde bedeuten, daß das Proton des Iminkohlenstoffs unter dem Multiplett liegt. Diese Vermutung konnte durch eine ^1H - ^{13}C -COSY Aufnahme eindeutig bewiesen werden. Die mit * gekennzeichneten Signale gehören zu dem entsprechenden Hydroxylamin, das sich bei der Oxidation im ersten Schritt bildet und im Verhältnis von 1:22 neben dem Nitron **132** vorliegt.

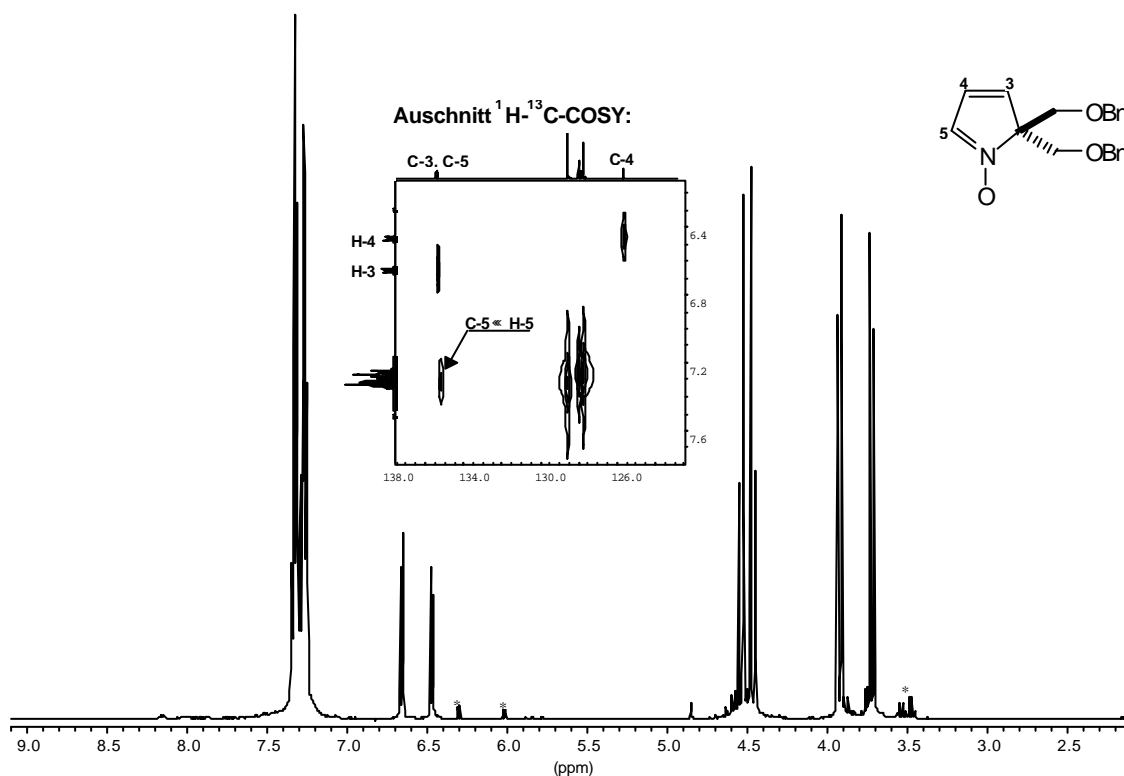


Abb. 84: ^1H -NMR-Spektrum von **132**.

Die Cycloaddition von Nitronen mit geeigneten Dipolarophilen ist bereits eingehend untersucht worden.²²⁴ Bemerkenswert ist die stereochemische Produktverteilung der Reaktion, die im Gegensatz zu der *Diels-Alder*-Reaktion eine ausgeprägte *exo*-Selektivität besitzt.²²⁵ Diese Selektivität ist auch an den Nitronen der 2,2-dialkylierten Pyrrolidine (meistens handelt es sich um 2,2-Dimethylpyrrolidine) gut dokumentiert.²²⁶ Anscheinend spielen Sekundärorbital-Wechselwirkungen bei der Cycloaddition von Nitronen nur eine untergeordnete Rolle, eine Ausnahme bilden nur die speziellen (*Z*)-*N*-Alkoxynitronen.²²⁷

Um die dipolare Cycloaddition mit dem 2*H*-Pyrrol-1-oxid-Derivat zuerst generell zu überprüfen, wurde mit dem *N*-Phenylmaleinimid ein elektronenarmes und sehr reaktives Dipolarophil gewählt, daß zudem durch die C₂-Symmetrie keine Regioisomere bildet. Nach sechs Stunden bei leicht erhöhter Temperatur ist kein Edukt mehr vorhanden und Flash-Chromatographie liefert als einziges Produkt die Verbindung **134**, die aus einem *exo*-Übergangszustand bei der Annäherung der beiden Reaktanden hervorgeht.²²⁸

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren stimmen mit der Verbindung überein; markant sind die beiden tieffeldverschobenen Methinprotonen an C-1 und C-3 bei 4.94 und 4.85 ppm sowie durch die Erniedrigung der Symmetrie die gegenseitig um 0.5 ppm verschobenen Methylenprotonen der Seitenketten. Der Nachweis des *exo*-Produktes konnte durch NOE-Messungen erbracht werden. Während sich keine Kopplung von H-1 nach H-3 zeigt, koppelt H-3 deutlich durch den Raum zu den Protonen an C-6 und umgekehrt H-1 zu den Protonen an C-7.

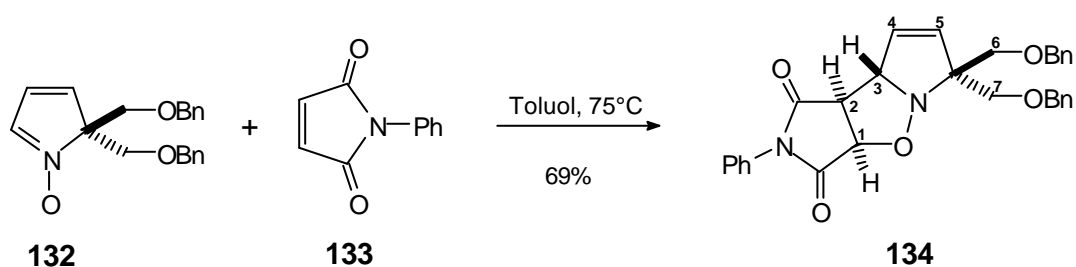


Abb. 85: Cycloaddition mit *N*-Phenylmaleinimid.

Nachdem die Cycloaddition mit *N*-Phenylmaleinimid erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde als nächstes die Reaktion mit dem *tert*-Butyldiphenylsilyl-geschützten Allylalkohol **124** als Dipolarophil untersucht.²²⁹ Erste Versuche bei 75°C in Toluol waren nicht erfolgreich und lieferten die Edukte quantitativ zurück. Durch die weitere Anhebung

der Reaktionstemperatur konnten die Cycloadditionspartner jedoch innerhalb von 54 Stunden zur Reaktion gebracht werden. Nach Flash-Chromatographie und intensiver NMR-spektroskopischer Untersuchung stellte sich heraus, daß sich das *exo*- und das *endo*-Produkt in einem Verhältnis von 3.3:1 gebildet hatten. Die Produktverteilung reflektiert vermutlich die Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts, welches an ähnlichen Systemen bereits untersucht worden ist.^{225b} Die regioisomeren Cycloadditionsprodukte mit der CH₂O[Si]-Seitenkette an C-2 konnten nicht nachgewiesen werden.

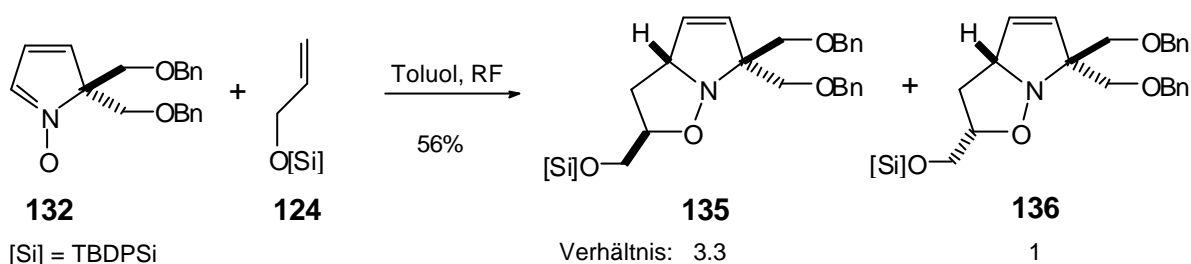


Abb. 86: Cycloaddition mit Allylalkohol.

Dieses Ergebnis ist sehr erfreulich und zeigt, daß die Synthese der 2,2-Bis-hydroxymethyl-pyrrolizidine über eine dipolare Cycloaddition und anschließende literaturbekannte Umsetzungen prinzipiell möglich ist. Bevor jedoch die weitere Synthese dieses neuen Pyrrolizidin-Derivats beschrieben wird, sollte zuerst das weitere Potential des „ungesättigten Nitrons“ näher untersucht werden. Die einzige bisher bekannte Umsetzung an 2*H*-Pyrrol-1-oxid-Systemen ist die bereits diskutierte Cycloaddition mit Phenylisocyanat.²¹⁹ Nachdem die Reaktion mit einem Dipolarophil bereits mit Erfolg und in sehr guter Ausbeute durchgeführt werden konnte, stellte sich die Frage, wie sich das System bei dem Angriff eines Nucleophils verhält. Nucleophile Angriffe auf Nitrone finden an dem Iminkohlenstoff unter 1,2-Addition statt, vergleichbar mit den 1,2-Additionen an Carbonylen wie etwa bei Aldehyden oder Ketonen.²³⁰ Durch die konjugierte Doppelbindung in der Verbindung **132** ist aber auch ein Angriff an C-3 unter 1,4-Addition analog der Addition bei *αβ*-ungesättigten Carbonylverbindungen denkbar.

Die Umsetzung des Nitrons mit Ethylmagnesiumbromid liefert ein einziges Reaktionsprodukt ($R_f = 0.39$ in CH/EE:8:2), welches durch Flash-Chromatographie gereinigt werden konnte (Abb. 87). Die in der Literatur beschriebene Oxidation einer Grignardverbindung zu dem entsprechenden Alkohol durch den Wechsel der Reihenfolge der Reaktanden konnte in

diesem Fall nicht beobachtet werden.^{230b} Die NMR-spektroskopische Untersuchung ergibt jedoch ein Gemisch aus zwei Verbindungen im Verhältnis 1:7 und auch das anschließend durchgeführte Dünnschicht-Chromatogramm zeigt einen neu gebildeten Fleck auf der Startlinie. Wird die Säulenfraktion dagegen sofort eingengt und in deuteriertem Aceton anstelle von Chloroform gelöst, kann die Substanz unzersetzt vermessen werden. Anhand der Verschiebung der olefinischen Protonen und der Tieffeldverschiebung des Methinprotons im $^1\text{H-NMR}$ sowie der $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten kann die Verbindung eindeutig als das Produkt einer 1,2-Addition identifiziert werden.

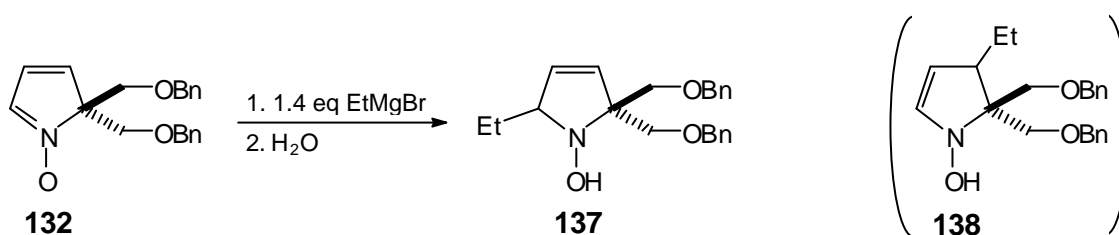


Abb. 87: Nucleophile Addition an das Nitron.

Das instabile Hydroxylamin **137** reagiert anscheinend unter der Katalyse des leicht sauren Chloroforms zu einem stark polaren Produkt weiter. Bekannt ist die Neigung von Hydroxylaminen zur Dehydratisierung unter Ausbildung von Iminen. Um diese Hypothese zu bestätigen, wurde die analysenreine Verbindung **137** in Chloroform gelöst und mit einem Tropfen Schwefelsäure und etwas Molsieb versetzt. Innerhalb von 2 Stunden ist kein Edukt mehr vorhanden und statt dessen ein neuer Fleck auf der Startlinie entstanden.

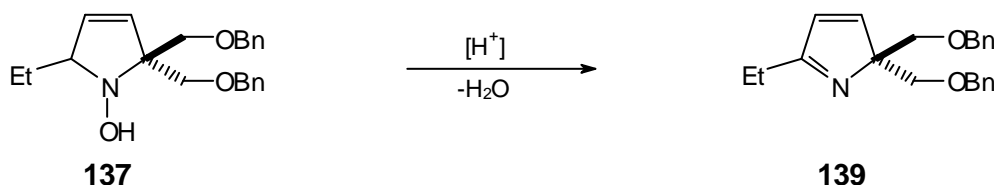


Abb. 88: Dehydratisierung zum 2H-Pyrrol-Derivat **139**.

Den endgültigen Beweis erbringt der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Die Signale des 5-Ethyl-2H-pyrrol-Derivats **139** liegen exakt über denen der Verunreinigung in dem in Deuteriochloroform aufgenommenen Spektrum. Durch die höhere Symmetrie fallen die AB-

Spinsysteme der Seitenketten zusammen und die Methylenprotonen der Ethylgruppe ergeben ein reines Quartett und sind zudem durch die benachbarte Doppelbindung zum Tieffeld verschoben.

Aufgrund der Flexibilität und der Einführung einer Fülle möglicher Substituenten ist diese Methode eine echte Alternative zur Darstellung der schwer zugänglichen *2H*-Pyrrol-Systeme. Diese Systeme können zum Beispiel als Azabutadien-Derivate in *Diels-Alder*-Reaktionen eingesetzt werden. Abb. 89 verdeutlicht noch einmal die Variabilität dieser Synthese durch die reduktive Alkylierung unter *Birch*-Bedingungen und die anschließende nucleophile Addition an das entsprechende Nitron.

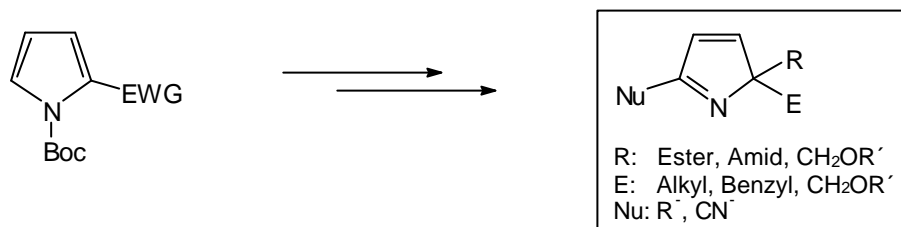


Abb. 89: Flexible Synthese von *2H*-Pyrrol-Systemen.

Synthese des polyhydroxylierten Bis-hydroxymethyl-pyrrolizidins:

Die geplante Pyrrolizidin-Synthese kann auf zwei Wegen erfolgen: entweder über das bereits synthetisierte Oxazolidin **135** oder durch die primäre Funktionalisierung der Doppelbindung und anschließende Oxidation zum Nitron und Cycloaddition mit dem Allylalkohol. Die zweite Variante hat dabei zwei entscheidende Vorteile:

- Über diese Syntheseroute ist es leicht möglich, die geplanten Bis-hydroxymethyl-pyrrolizidine auch enantiomerenrein zu synthetisieren. Wie in Kap. II.2.2 beschrieben, kann aus dem Diol **97** das enantiomerenreine *cis*-dihydroxylierte Produkt **106** synthetisiert werden. Diese Verbindung läßt sich einfach benzylieren und anschließend in das Nitron überführen, wobei die voluminösen Benzylschutzgruppen die Oberseite des Nitrons bei der Cycloaddition vollständig blockieren. Diese Abschirmung ist an einer Vielzahl von ähnlichen Nitronen gut dokumentiert.^{227,230d}

2. Durch die vorweggenommene Funktionalisierung der Doppelbindung kann das System durch zwei zusätzliche Benzylgruppen noch unpolarer gestaltet werden, wodurch sich die Reinigung des Nitrons weiter vereinfacht.

Die folgende Abbildung illustriert die Synthese dieses neuen cyclischen Nitrons. Ausgehend von dem Dibenzylether **130** wird mit Osmiumtetroxid die Doppelbindung *cis*-dihydroxyliert, anschließend die Hydroxylfunktionen benzyliert, das *N*-Boc Carbamat sauer entschützt und das sekundäre Amin mit Davis' Reagenz zum Nitron oxidiert. Wie schon im Fall der ungesättigten 2,5-Dihydro-pyrrol-Verbindung **131** kann die Oxidation nur an der 5-Position stattfinden, wodurch keine aufwendigen Isomerisierungs- oder Trennoperationen nötig sind, wie sie in der Literatur bei der Nitron-Generierung unsymmetrischer Pyrrolidine beschrieben sind.²³¹

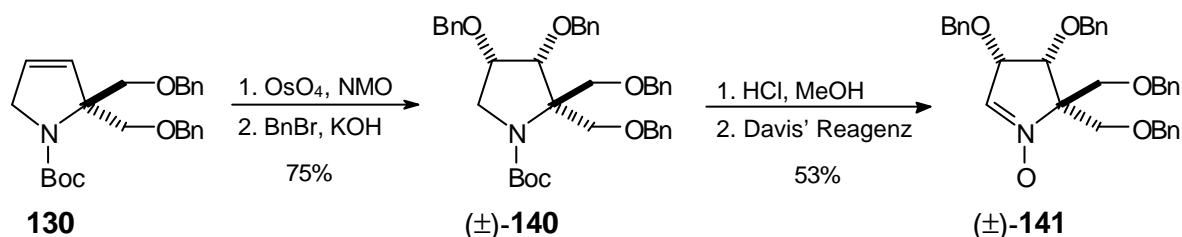


Abb. 90: Synthese des Nitrons **141**.

Das Proton an dem Iminkohlenstoff erfährt im ¹H-NMR einen deutlichen Tieffeldshift, dieser fällt allerdings nicht so stark aus wie bei dem „ungesättigten Nitron“ **132**, und liegt gut separiert von den aromatischen Protonen bei 7.0 ppm. Die massenspektrometrische Untersuchung liefert einen Molpeak bei $m/z = 537$.

Die Cycloaddition mit dem *tert*-Butyldiphenylsilyl-geschütztem Allylalkohol (**124**) in siedendem Toluol verläuft sehr gut und ergibt fast ausschließlich das *exo*-Additionsprodukt, das durch die Annäherung des Dipolarophils von der sterisch weniger gehinderten Oberseite resultiert. Das *endo*-Produkt **143** wird zu lediglich 8.6% gebildet, Additionsprodukte von der Unterseite oder aber regioisomere Produkte lassen sich im NMR nicht nachweisen.

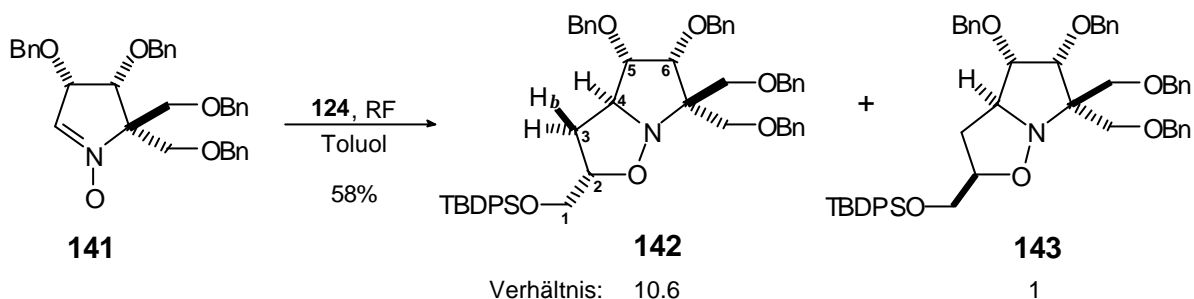


Abb. 91: Cycloaddition an dem *cis*-hydroxyliertem Nitron **141**.

Die beiden Isomere lassen sich im präparativen Maßstab durch Chromatographie gut voneinander trennen. Durch detaillierte NOE-Messungen konnte die Stereochemie von **142** aufgeklärt werden. Besonders aufschlußreich erweist sich eine deutliche Raumkopplung zwischen H-3_b und H-5 sowie zwischen H-2 und H-5/H-6.

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid und die anschließende Verwandlung des Alkohols mit Mesylchlorid/Triethylamin in eine Abgangsgruppe verlaufen in sehr guten Ausbeuten und ohne erkennbare Nebenprodukte. Im letzten Schritt wird die N-O-Bindung reaktiv geöffnet und der Pyrrolizin-Grundkörper bildet sich *in situ* durch intramolekulare Substitution des Mesylats. Gleichzeitig werden unter den Bedingungen sämtliche Benzylschutzgruppen entfernt. Das als Salz der Methansulfonsäure vorliegende Pyrrolizidin wird über einen sauren Ionenaustauscher gereinigt und in 76% Ausbeute analysenrein isoliert.

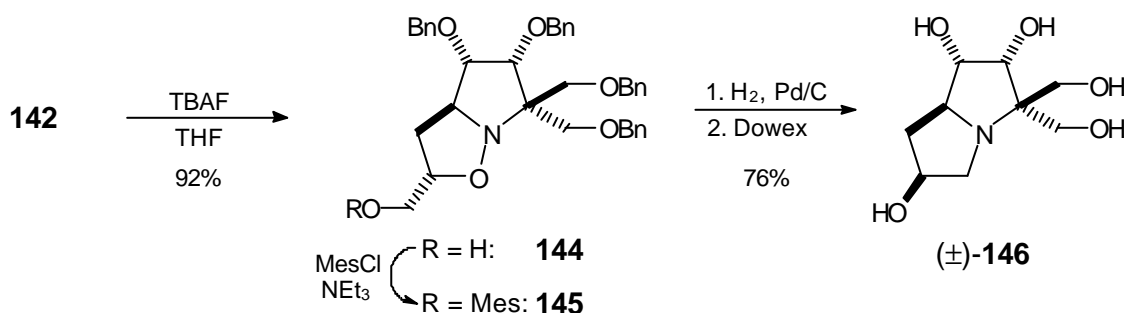
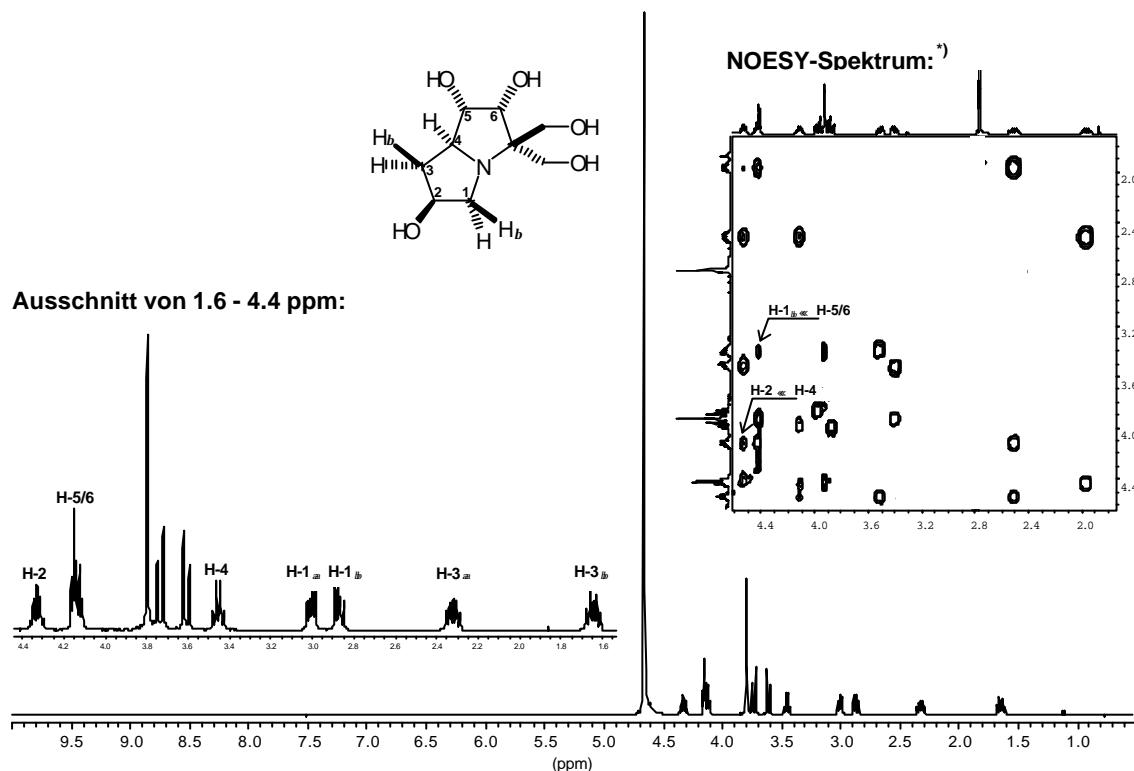


Abb. 92: Synthese von 3,3-Bis-hydroxymethyl-hexahydro-pyrrolizin-1,2,6-triol (**146**).

Die Daten aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren stimmen mit den zu erwarteten Signalen für die Struktur von **146** überein und die Massenspektrometrie liefert einen

signifikanten Molpeak bei $m/z = 219$. NOE-Messungen ergeben deutliche Raumkopplungen zwischen H-2 und H-4 sowie zwischen H-1_b und H-5/6 und bestätigen noch einmal die Geometrie der Verbindung. Die relevanten Kopplungen sind in der Abb. 93 zur besseren Übersicht hervorgehoben.



^{*)} Abgebildet ist das NOESY-Spektrum des Sulfonsäuresalzes

Abb. 93: ¹H-NMR- und NOESY-Spektrum (D₂O) von **146**.

Diskussion der Ergebnisse:

Der bicyclische Iminozucker 1-*epi*-7-Deoxy-6-hydroxy-3-hydroxymethyl-alexin (**146**) konnte mit dieser Arbeit erstmals synthetisiert und charakterisiert werden und repräsentiert den ersten bekannten Vertreter von Pyrrolizidin-Systemen mit geminaler Bis-hydroxymethyl-Einheit. Durch die guten Ausbeuten der einzelnen Reaktionsschritte und insbesondere durch die hochdiastereoselektive Cycloaddition eignet sich dieser Zugang auf ideale Weise, um anhand der in Kap. II.2.1 beschriebenen enzymatischen Desymmetrisierung zu den enantiomerenreinen Verbindungen dieser interessanten neuen Pyrrolizidin-Klasse zu

gelangen. Durch die bereits an den mono- und disubstituierten Pyrrolidinen erfolgreich untersuchten Doppelbindungsfunktionalisierungen sollte die stereoselektive Synthese weiterer polyfunktionalisierter Pyrrolizidine problemlos möglich sein. Anhand der von Brandi *et al.* an ähnlichen Nitronen durchgeführten Cycloaddition mit Methylencyclopropan und anschließender Umlagerung sollten sich außerdem auch die entsprechenden Indolizidine mit Bis-hydroxymethyl-Einheit darstellen lassen.²³²

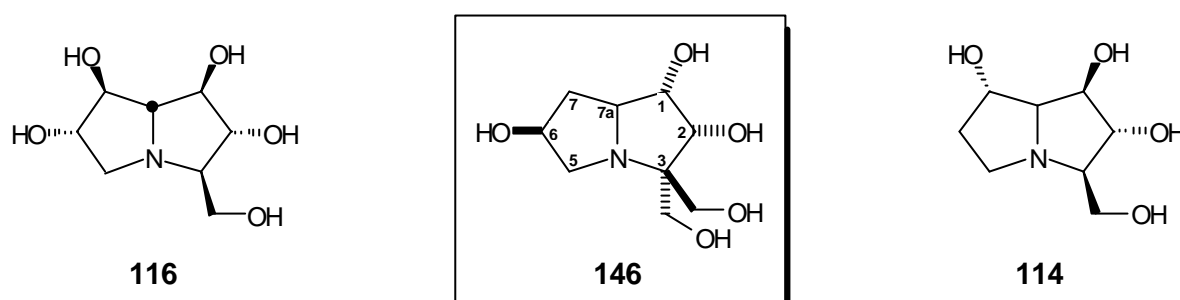


Abb. 94: Vergleich: Bis-hydroxymethyl-Pyrrolizidin mit Casuarin (**116**) und Alexin (**114**).

Durch die vorangegangenen Untersuchungen war es außerdem möglich, einen neuen Syntheseweg zu dem bisher nur schwer zugänglichen „ungesättigten Nitron“ bzw. 2*H*-Pyrrol-1-oxid-Derivat **132** zu erschließen, sowie darauf aufbauend die Synthese variabel substituierbarer 2*H*-Pyrrol-Systeme zu entwickeln.

II.2.4 Synthese der Imino-C-disaccharide

Polyhydroxylierte Pyrrolidine stellen zum Teil sehr potente Inhibitoren einer Reihe von verschiedenen Glycosidasen dar, als Monosaccharid-Mimics ist ihre Spezifität jedoch häufig nur gering. Disaccharide, die einen Iminozucker beinhalten, sollten sowohl das Glycon als auch das Aglycon während der Glycosidspaltung imitieren und hierdurch eine erhöhte Spezifität erlangen.²³³ Handelt es sich dabei um Verbindungen, bei denen der Iminozucker über eine Kohlenstoffkette an den weiteren Zucker gebunden ist, sind diese Imino-C-disaccharide zudem resistent gegenüber enzymatischer und saurer Hydrolyse. Hydroxylierte Pyrrolidine sind in diesem Kontext besonders interessant, da angenommen wird, daß sie die Geometrie des Glycons im Übergangszustand der glycosidischen Spaltung gut nachahmen können.²³⁴

Abb. 95 gibt einen exemplarischen Überblick über bisher veröffentlichte Imino-disaccharid Synthesen, insbesondere die Arbeitsgruppe von Vogel *et al.* ist auf diesem Gebiet tätig gewesen.²³⁵

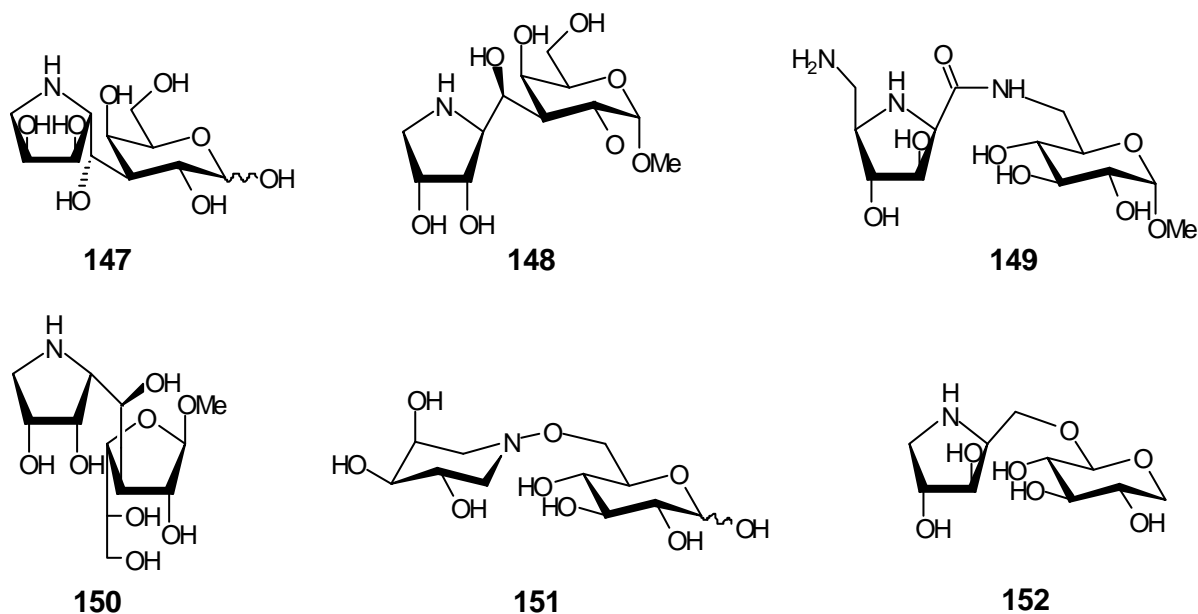


Abb. 95: Imino-disaccharide 147, 148, 150,²³⁶ 149,²³⁷ 151,²³⁸ und 152.²³⁹

Bei der geplanten Synthese der neuen Imino-C-disaccharide sollte auf die bereits gewonnenen Erkenntnisse der reduktiven Alkylierung unter *Birch*-Bedingungen zurück-

gegriffen werden. Ein hierfür geeignetes Zuckerhalogenid, das Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-iodo- α -D-glucopyranosid (**153**),²⁴⁰ wird in unserem Arbeitskreis bereits für die Synthese von chiralen Carbocyclen verwendet und hat den Vorteil, daß es einfach zu synthetisieren und nahezu unbegrenzt lagerfähig ist.²⁴¹

Nach einigen Optimierungsversuchen konnte durch *Birch*-Reduktion des Pyrrolmethylesters mit 2.1 eq Lithium in Ammoniak/THF gefolgt von der langsamen Zugabe von 1.15 eq des Zuckers **153**, gelöst in THF, die Verbindung **154** nach Flash-Chromatographie in einer Ausbeute von 67% erhalten werden.

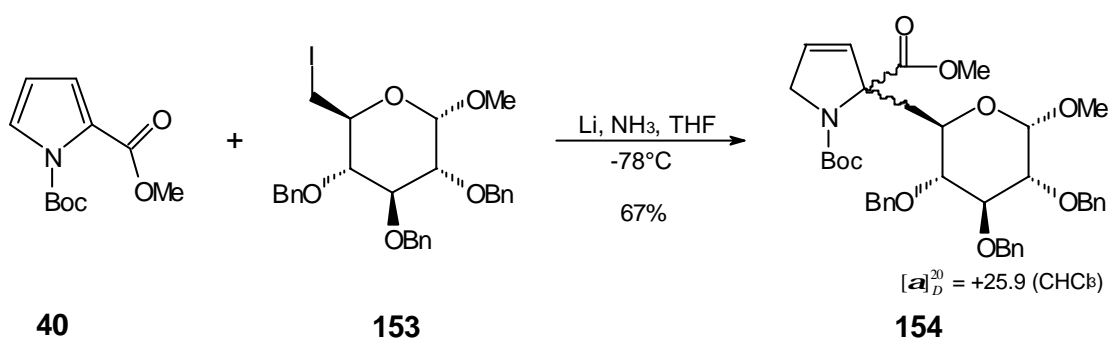


Abb. 96: Reduktive Alkylierung mit dem 6-Iodo-glucopyranosid **153**.

Als einzige isolierbare Nebenprodukte bilden sich durch Feuchtigkeitsspuren oder durch das Quenchen der noch nicht umgesetzten Esterenolat-Anionen der 2,5-Dihydro-pyrrol-carbonsäuremethylester **41** und zu ca. 10% der Zucker mit einer exocyclischen Doppelbindung als Folge eines Eliminationsprozesses, bei dem wahrscheinlich Lithiumamid als Base fungiert.²⁴² Die unter den Reaktionsbedingungen befürchtete Entschützung der Benzylgruppen findet nur in einem sehr geringen Umfang statt und kann vernachlässigt werden.



Abb. 97: Nebenprodukte bei der reduktiven Alkylierung.

Diastereoselektivität und absolute Konfiguration

Um die Diastereoselektivität der Reaktion genauer untersuchen zu können, wurde eine analytische Menge des Disaccharid-Vorläufers zu dem Hydrochlorid **156** entschützt. Das $^1\text{H-NMR}$ zeigt für die beiden Methylgruppen jeweils nur ein Singulett und auch das $^{13}\text{C-NMR}$ zeigt eine komplett diastereomerenreine Verbindung an. Dieses bemerkenswerte Ergebnis konnte durch eine genauere Untersuchung der Reaktion weiter bestätigt werden. In dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Rohverbindung kann kein Anzeichen für ein weiteres Diastereomer gefunden werden und im Dünnschichtchromatogramm läßt sich neben geringen Mengen Edukt und eliminiertem Glucopyranosid nur ein Produkt erkennen, was auch die spektroskopische Untersuchung sämtlicher Chromatographie-Fractionen bestätigt.

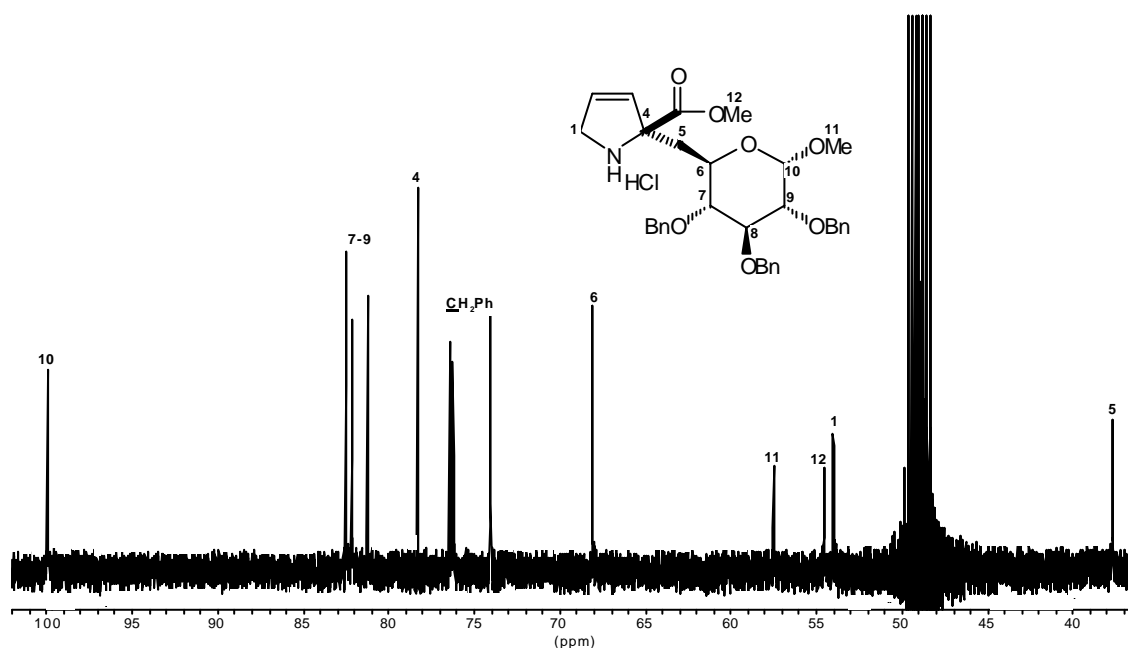


Abb. 98: Ausschnitt aus dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ($d_4\text{-MeOH}$) von **156**.

Mit diesem Ergebnis stellt sich die Frage, wie die unerwartet hohe Diastereoselektivität der Reaktion von $\geq 95:5$ erklärt werden kann. Das planare Enolat-Anion, das sich bei der *Birch*-Reduktion durch zweifache Elektronenübertragung und anschließende Protonierung durch Ammoniak im ersten Schritt bildet (s. auch Abb. 13), besitzt zwei enantiofaciale Halbräume. Einer dieser Halbräume scheint bei dem elektrophilen Angriff der Iodalkylverbindung deutlich begünstigt zu sein und bewirkt dadurch die hohe Diastereoselektivität der

Reaktion. Eine Erklärung für die beobachtete Selektivität kann auf sterische Gründe zurückgeführt werden. Bei der Annäherung der Reaktanden kommt es in den Halbräumen zu einer unterschiedlich starken sterischen Wechselwirkung des chiralen, voluminösen Glucopyranosids mit dem *tert*-Butylcarbammat am Pyrrolidinstickstoff.

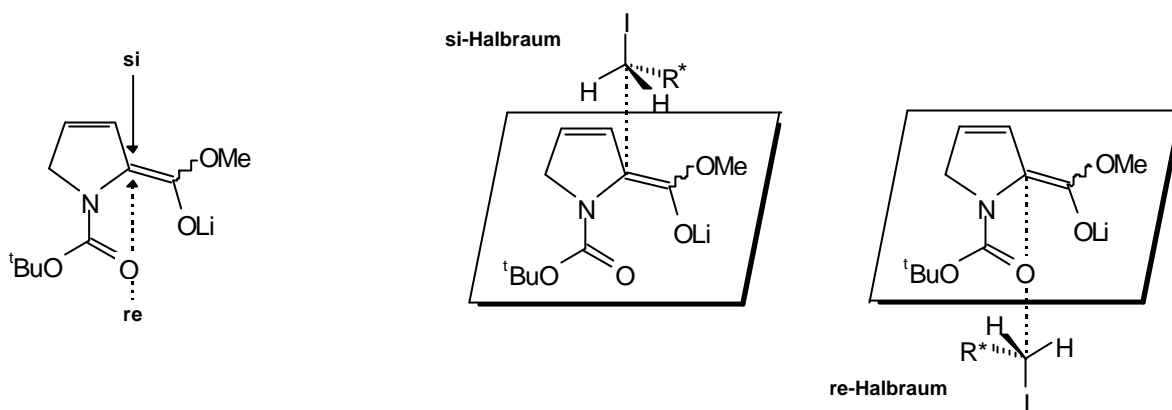


Abb. 99: Diastereofaciale Halbräume des Enolat-Anions.

Es gibt in der Literatur zwar einige Beispiele für stereoselektive *Birch*-Reduktionen von Benzol-²⁴³ und Furan-²⁴⁴ und Pyrrol-Derivaten,²⁴⁵ das chirale Auxiliar ist jedoch in allen Fällen an den zu reduzierenden Aromaten gebunden. Ein ähnliches Bild ergibt sich, wenn die Reaktion mit der Alkylierung von „gewöhnlichen“ *pro*-chiralen Enolaten verglichen wird. Im Gegensatz zu der umgekehrten Vorgehensweise mit einem chiralen Enolat (z.B. SAMP/RAMP-Methode als Paradebeispiel) gibt es für Umsetzungen mit chiralen Elektrophilen nur sehr wenige Beispiele.²⁴⁶ Die oben geschilderte Reaktion ist das erste Beispiel für eine hochdiastereoselektive *Birch*-Reduktion eines aromatischen Carbonsäurederivats unter Verwendung eines chiralen Elektrophils zum Abfangen des intermediär gebildeten Enolats.

Da sich die absolute Stereochemie an dem neu gebildeten quartären Kohlenstoff aus den mechanistischen Überlegungen der Alkylierung nicht vorhersagen lässt und die Überführung der Verbindung **154** in ein literaturbekanntes chirales Derivat nicht ohne weiteres möglich ist, wurde nach einer anderen Alternative gesucht. Eindeutige Strukturaussagen lassen sich mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse machen. Die Verbindung **154** ölte allerdings aus allen untersuchten Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen aus.

Auch der Versuch, die Kristallisierungstendenz durch *cis*-Dihydroxylierung der Doppelbindung zu erhöhen, war nicht erfolgreich. Aufgrund des bereits beobachteten sehr guten Kristallisationsverhaltens der cyclischen Sulfate wurde das Diol **157** mit Sulfurylchlorid und Triethylamin zu dem Sulfat **159** umgesetzt (s. Abb. 100). Das cyclische Sulfat fiel zwar kristallin an, es gelang allerdings in mehreren Versuchen und aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht, einen geeigneten Kristall für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Möglicherweise ist die *N*-Boc-Schutzgruppe durch die verschiedenen Rotamere zu „flexibel“ und wirkt der „geordneten“ Kristallisation entgegen. Daraufhin wurden die peracetylierte Verbindung **160** und die *N*-Tosylgeschützte Verbindung synthetisiert, die anschließend mit 2-Bromacetylchlorid/Triethylamin in Chloroform zu der Verbindung **161** umgesetzt wurde.²⁴⁷ Die Bromacetylestere besitzen gute Kristallisationseigenschaften und außerdem wird ein für die Röntgenstrukturanalyse wichtiges Schweratom in die Verbindung eingeführt. Es schlugen jedoch alle Versuche fehl, aus den modifizierten Disacchariden geeignete Kristalle zu erhalten.

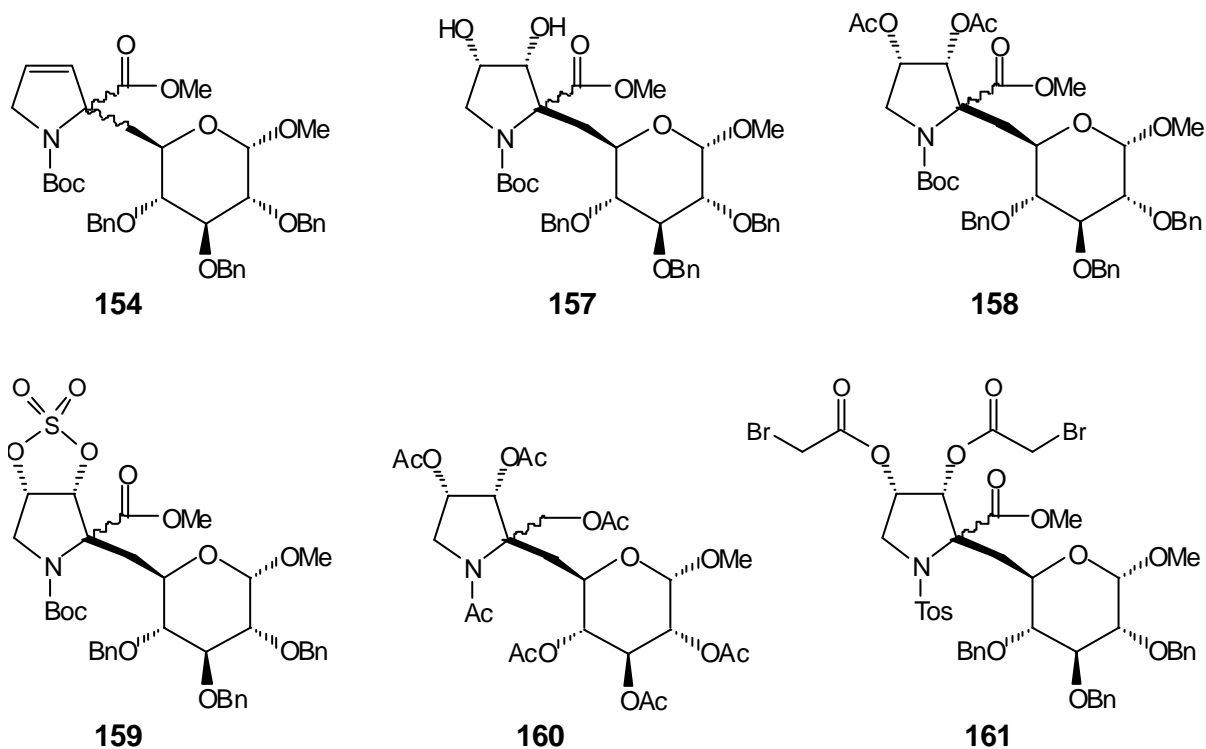


Abb. 100: Untersuchte Verbindungen zur Darstellung von Kristallen zur Strukturaufklärung.

Um die Konfiguration trotzdem aufzuklären zu können, wurde nach einer alternativen Bestimmungsmethode gesucht. Durch die intensive NMR-spektroskopische NOE-Untersuchung von verschiedenen Derivaten konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden, da aufgrund der freien Drehbarkeit entlang der C_q-CH₂-CH Achse eine Vielzahl von Konformationen in der Lösung vorliegen und dadurch die Auswertung der räumlichen Kopplungen nicht möglich ist.²⁴⁸ Um ein sterisch rigideres System zu erhalten, wurde die intramolekulare Veresterung des Methylesters mit der Hydroxyfunktion an der Position 7 zu einem *d*-Lacton versucht (Abb. 101). An der tricyclischen Verbindung **163** sollten durch NOE-Experimente eindeutige Aussagen zu der Konfiguration an der 2-Position möglich sein.

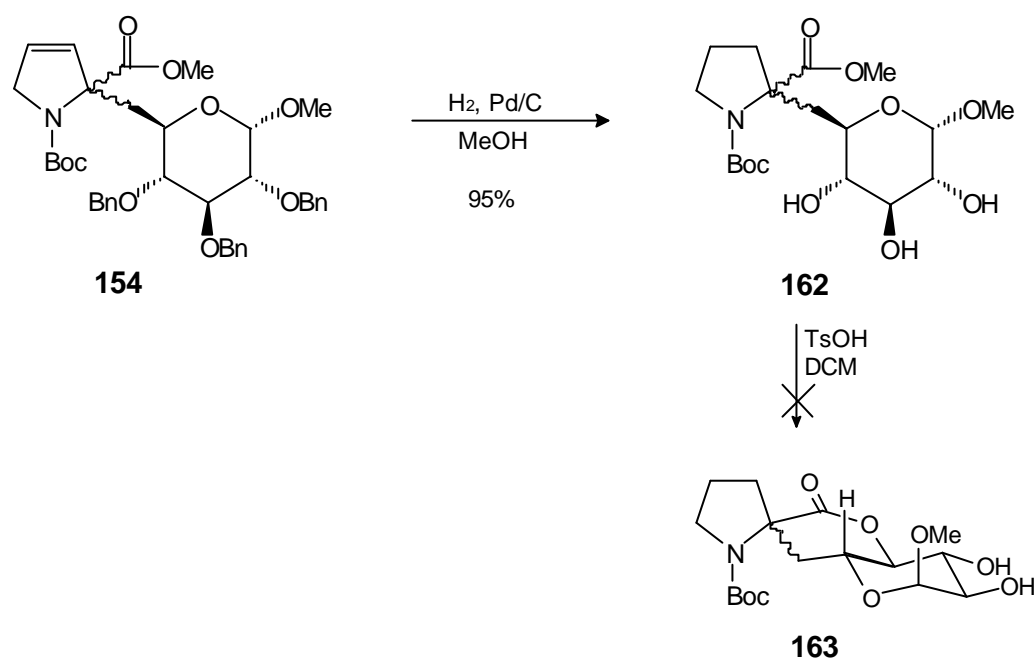


Abb. 101: Lactonisierung der Verbindung **162**.

Die Entschützung der Benzylether und die Reduktion der Doppelbindung verläuft nahezu quantitativ zu dem Triol **162**. Die anschließende Lactonisierung unter saurer Katalyse konnte jedoch nicht beobachtet werden. Mit zunehmender Reaktionszeit tritt lediglich die Entschützung der *N*-Boc-Funktion ein, so daß auch über die spektroskopischen Methoden die Zuordnung der absoluten Konfiguration an C-2 nicht vorgenommen werden konnte.

Synthese und Freisetzung der Imino-C-disaccharide

Um die geplanten Imino-C-disaccharide zu erhalten, wurde die Doppelbindung der Verbindung **154** unter Standardbedingungen dihydroxyliert. Die Untersuchung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ergibt eine hohe Diastereoselektivität von $\geq 95:5$. Die Verbindung **157** wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt und in einer Ausbeute von 87% isoliert. NOE-Messungen weisen die Verbindung als das Isomer aus, bei dem die Hydroxylgruppen trans zu dem sperrigen Glucoseteil stehen. Dieses Ergebnis kann mit der sterischen Abschirmung durch das geschützte Glucopyranosid erklärt werden, das sich durch die freie Drehbarkeit entlang der $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{-CH}$ Achse perfekt über die Oberseite der Doppelbindung legen kann.

Die anschließende Reduktion des Methylrestes stellte sich als schwieriger heraus als zunächst angenommen. Erste Versuche mit Lithiumborhydrid/Methanol lieferten hauptsächlich das Edukt zurück. Erst durch den Wechsel zu dem stärkeren Reduktionsmittel Lithiumaluminiumhydrid konnte das Triol **164** als farbloser Schaum erhalten werden.

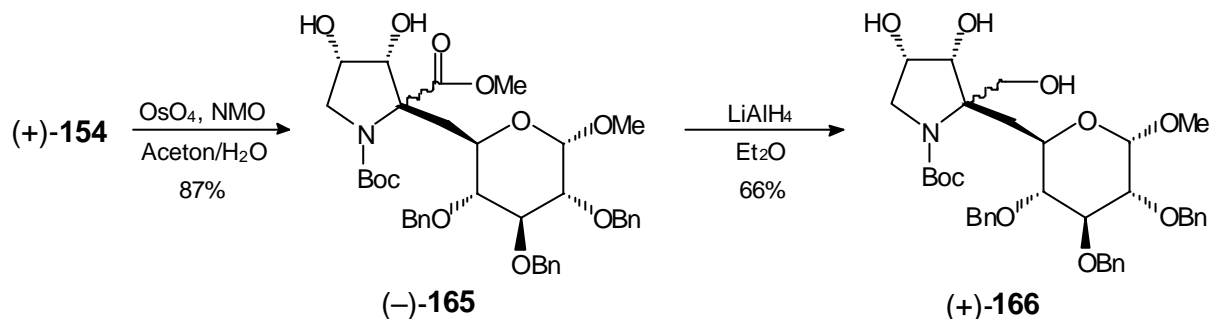


Abb. 102: *Cis*-Dihydroxylierung und Reduktion des Esters.

Der Methylrest (-)-**157** sowie das Triol (+)-**164** konnten sowohl NMR-spektroskopisch als auch durch Massenspektrometrie und Elementaranalysen eindeutig charakterisiert werden.

Um das Triol vor der geplanten Entschützung besser reinigen zu können, wurde die Verbindung perbenzyliert. Die Benzylschutzgruppen wurden mit Absicht ausgewählt, da sich in der Verbindung bereits drei *O*-Benzylether befinden und deshalb auf einer späteren Stufe kein weiterer Entschützungsschritt notwendig wird. Unter den Standardbedingungen mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF wurden allerdings zwei Produkte im Verhältnis

von ca. 1:1 isoliert. Nach der Trennung durch Flash-Chromatographie stellte sich heraus, daß die stark basischen Bedingungen zu einer intramolekularen Cyclisierung unter Einbeziehung des *tert*-Butylcarbamats geführt hatten, wie sie auch schon an ähnlichen Systemen beobachtet worden ist. Trotz dieser Konkurrenzreaktion kann die hexabenzilylierte Verbindung (+)-**165** in 50% Ausbeute isoliert werden. Zur Optimierung der Schützungsbedingungen wurde die Benzylierung anschließend mit Kaliumhydroxid als Base in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators durchgeführt. Unter diesen Reaktionsbedingungen wird das cyclisierte Oxazolidinon nicht gebildet und die hexabenzilylierte Verbindung **165** kann nach Chromatographie in 78%iger Ausbeute isoliert werden.²⁴⁹ Mit diesen zwei Schützungsverfahren sind somit je nach Wahl beide Imino-C-disaccharid-Vorstufen zur Verfügung.

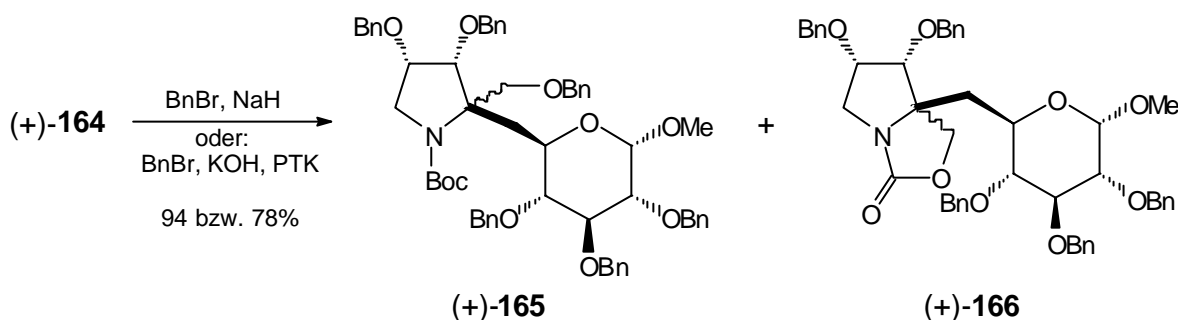


Abb. 103: Benzylierung der Imino-C-disaccharid-Vorstufen.

Beide Verbindungen konnten aufgrund ihrer NMR- und Massenspektren sowie anhand der Elementaranalysen eindeutig identifiziert werden. Das Oxazolidinon-Derivat (+)-**166** zeigt durch den Wegfall der Amid-Rotamere im ¹H-NMR ein sehr fein aufgelöstes Kopplungsmuster.

Das cyclische Carbamat **166** kann in einem späteren Schritt unter basischen Bedingungen zu dem freien Amin hydrolysiert werden,²⁵⁰ möglicherweise besitzt es aber auch als Oxazolidinon-Iminozucker ein Inhibierungspotential gemäß der in Kap. II.1.3 diskutierten Vermutung von Blanda, daß Carbamat- und Amid-Systeme durch die positive Polarisierung am Stickstoff potentielle Glycosidase-Inhibitoren darstellen können.¹⁸⁰ Um diese Hypothese näher untersuchen zu können, besteht an der separaten Entschützung der

Verbindungen **165** und **166** und anschließender Untersuchung ihrer Eigenschaften als Glycosidase-Inhibitoren ein großes Interesse.

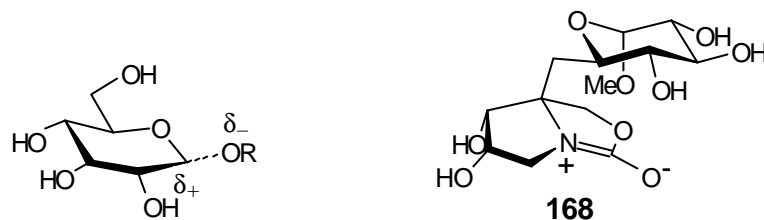


Abb. 104: **168** als potentielles Übergangszustandsanalogon bei der Glycolyse.

Die Palladium-katalysierte Entschützung mit Wasserstoff konnte an der Hydrierapparatur für beide Verbindungen in sehr guten Ausbeuten realisiert werden. Die anschließende Entschützung des *N*-Boc Carbamats von (+)-**186** gestaltete sich dagegen schon weitaus schwieriger. Unter den Standardbedingungen mit *in situ* generierter HCl in Methanol wurden jedesmal zu ca. 25% zwei weitere Verbindungen in einem Verhältnis von 2:3 isoliert. Unter den stark sauren Bedingungen kommt es anscheinend durch Feuchtigkeitsspuren zu einer säurekatalysierten Hydrolyse des Methylpyranosids. Identifiziert werden konnte das Anomerengemisch **167** durch den Vergleich der Lage der anomeren Zentren im ^{13}C -NMR-Spektrum mit denen von Glucose (gemessen: 94.1 und 98.0 ppm, Lit: 94.8 und 98.6 ppm).²⁵¹ Außerdem entspricht das charakteristische Verhältnis der beiden Nebenprodukte von ungefähr 2:3 weitgehend dem natürlichen Anomerengleichgewicht von Glucose.

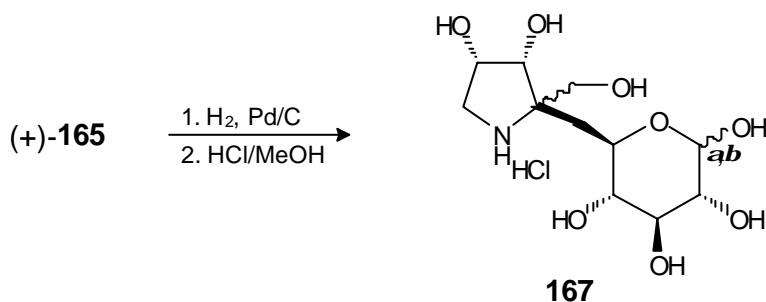


Abb. 105: Saure Hydrolyse des Methylglucopyranosids.

Durch die Verkürzung der Reaktionsdauer auf 15 Minuten ist es zwar möglich, die Bildung der Nebenprodukte bis auf ca. 10% zurückzudrängen, die vollständige Unter-

drückung gelingt jedoch unter diesen Bedingungen nicht. Der Durchbruch gelang schließlich mit der Verringerung der Säuremenge bei gleichzeitiger Vergrößerung der Lösungsmittelmenge. Unter diesen Bedingungen kann das *tert*-Butylcarbammat innerhalb von 20 Minuten bei 0°C vollständig entschützt werden, ohne daß die Hydrolyse des Methylpyranosid zum Halbacetal beobachtet werden kann. Die basische Hydrolyse des Oxazolidinons (+)-**168** ist mit Natronlauge in Methanol ebenfalls möglich, nach 12 Stunden bei 60°C ist das Oxazolidinon vollständig hydrolysiert²⁵² und kann nach der Reinigung über einen Ionenaustauscher in das stabile Hydrochlorid (+)-**169** überführt werden. Die Verbindung stimmt in sämtlichen spektroskopischen Daten mit dem über die hexabenzylierte Verbindung **165** hergestellten Imino-*C*-disaccharid überein.

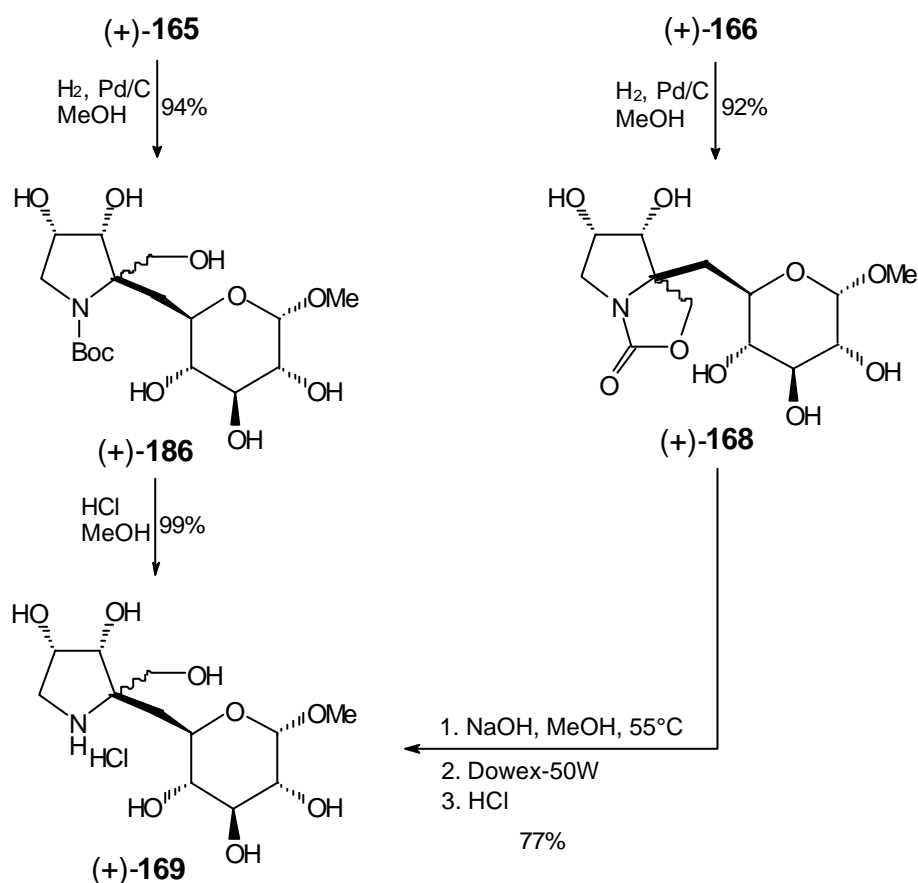


Abb. 106: Entschützung zu den Imino-*C*-disacchariden (+)-**169** und (+)-**168**.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **169** zeigt ein für jedes Proton vollständig aufgelöstes Kopplungsmuster. Das Proton am anomeren Zentrum ist am weitesten tieffeldverschoben und liegt als Dublett bei 4.84 ppm (³*J* = 3.6 Hz). Gut zu erkennen ist das Singulett der

Methylgruppe bei 3.50 ppm sowie der AB-Teil eines ABX-Spinsystems bei 2.45 und 1.99 ppm, die zu den Methylenprotonen neben dem quartären Kohlenstoff gehören (Abb. 107). Das ^{13}C -Spektrum liefert in vollständiger Übereinstimmung mit der Struktur 12 Signale, wovon sich im DEPT-Spektrum drei Methylen- und ein quartärer Kohlenstoff identifizieren lassen und die HR-Massenspektrometrie liefert einen Molpeak bei 310.1502 ($[\text{M}^+ + \text{H}]$; berechnet: 310.1502).

Auch die Struktur des debenzylierten Oxazolidinons (+)-**168** kann zweifelsfrei durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie durch hochaufgelöste Massenspektrometrie ($[\text{M}^+ + \text{H}]$: 336.1295; berechnet: 336.1295) belegt werden.

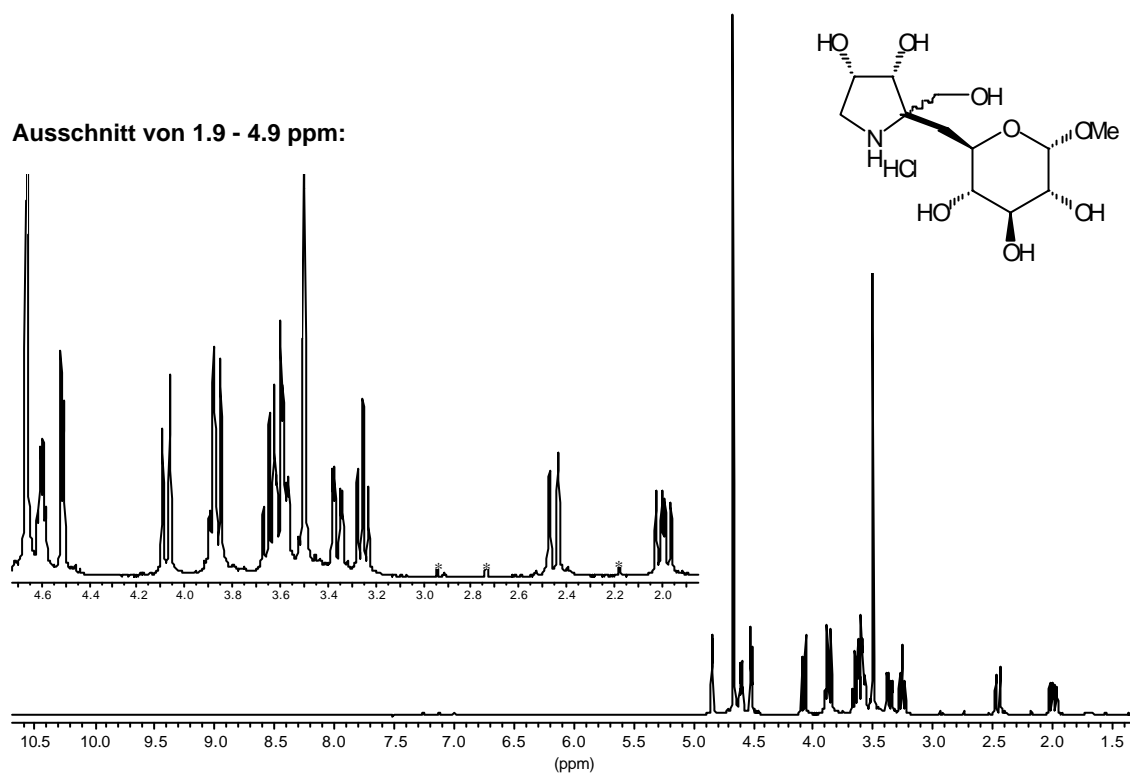


Abb. 107: ^1H -NMR-Spektrum (D_2O) von (+)-**169**.

Diskussion der Ergebnisse:

Über die Strategie der *Birch*-Reduktion und anschließender Alkylierung war es aufgrund der Verwendung eines geschützten Zuckerhalogenids möglich, in Anlehnung an die polyhydroxylierten 2,2-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine, ein analoges Imino-*C*-disaccharid

aufzubauen. Disaccharide, die an der Verknüpfungsposition zwischen den Monosaccharid-Einheiten eine zusätzliche Seitenkette haben, sind bisher unbekannt und stellen möglicherweise potente Glycosidaseinhibitoren mit interessanten Eigenschaften bezüglich ihrer Inhibitorstärke und Selektivität dar.

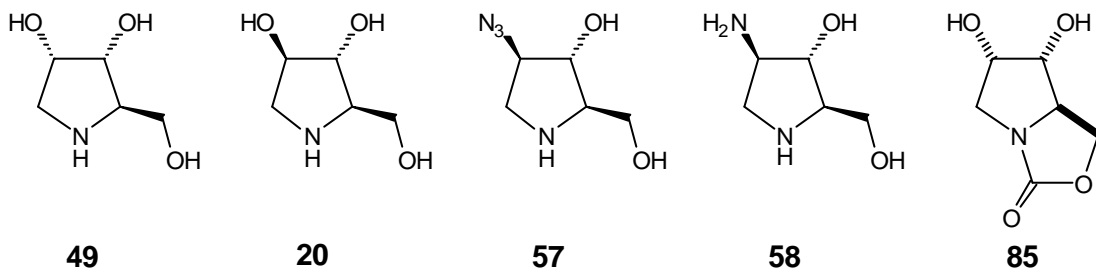
Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen kann die geschützte Vorstufe in einer bemerkenswerten hochdiastereoselektiven Alkylierung erhalten werden. Auch die nachfolgende Doppelbindungsfunktionalisierung mit Osmiumtetroxid verläuft aus sterischen Gründen nahezu ausschließlich zu dem Diastereomer, bei dem die Hydroxylgruppen trans zur Glucoseeinheit angeordnet sind. Für die Freisetzung des Imino-*C*-disaccharids konnten anschließend Bedingungen gefunden werden, die unter dem vollständigem Erhalt des Methylacetals am anomeren Zentrum eine schonende Entschützung des Carbamats bewirken. Unter basischen Bedingungen war es außerdem möglich, das intramolekular cyclisierte Oxazolidinon zu synthetisieren und separat freizusetzen. Durch den Vergleich des Hydrochlorids (+)-**169** mit dem Oxazolidinon (+)-**168** in Bezug auf ihre Eigenschaften als Glycosidaseinhibitoren zu wirken, können sich möglicherweise interessante Schlüsse zu dem Mechanismus und der Struktur des Übergangszustandes der Glycolyse ergeben (vgl. Diskussion in Kap. II.1.2).

II.3 Enzyminhibitionsstudien

Im folgenden sind die Resultate der Glycosidase-Inhibitionsstudien beschrieben. Die Tests wurden in Großbritannien an dem Institute of Grassland and Environmental Research (IGER) in Aberystwyth, Wales von Dr. R. Nash durchgeführt. Es wurden die folgenden Glycosidasen verwendet:

- I **a**-Glycosidase (Hefe)
- II **b**-Glycosidase (Mandeln)
- III **a**-Mannosidase (Jack bean)
- IV **a**-Galactosidase (Grüne Kaffeebohnen)
- V **b**-Galactosidase (*Aspergillus niger*)
- VI **b**-N-Acetylglucosaminidase (Rinder-Niere)
- VII Naringinase (*Penicillium decumbens*)
- VIII **a**-L-Fucosidase (Menschen und Rinder Epididymis)

2-Monoalkylierte Iminozucker:



2,2-Dialkylierte Iminozucker:

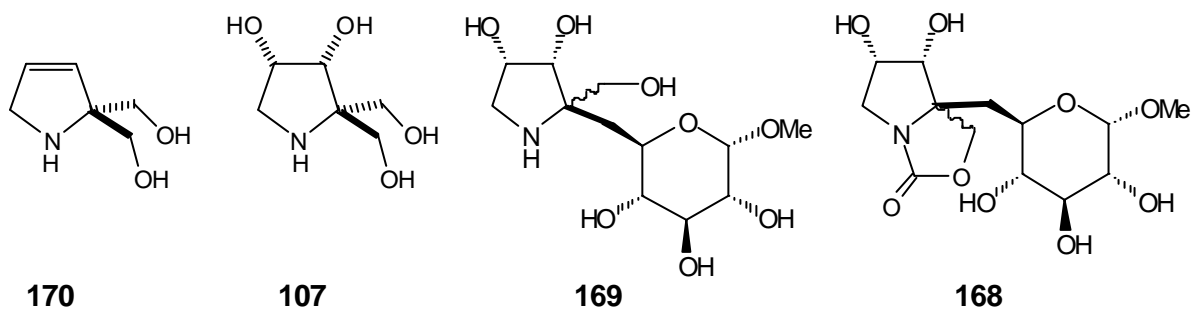


Abb. 108: Untersuchte Iminozucker.

Die Tests mit dem jeweils entsprechenden *p*-Nitrophenylglycosid als Substrat wurden in Mikrotiterplatten wie folgt durchgeführt: die Inkubationsmischung besteht aus jeweils 20 µl Enzym-Suspension (ungefähr 0.1 Unit/ml), 20 µl der Inhibitor-Lösung (Konzentrationen s.u.) und 100 µl einer 5 mM Lösung des jeweiligen *p*-Nitrophenylglycosids in einem 50 mM Phosphat-Citrat Puffer, eingestellt auf den optimalen pH-Wert für das Enzym. Die Enzym-Versuche wurden bei 30°C durchgeführt.²⁵³

Tabelle 12: IC₅₀-Werte (µM) der Glycosidasehemmung.

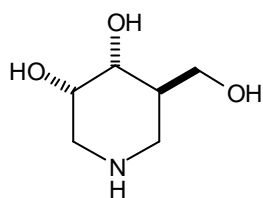
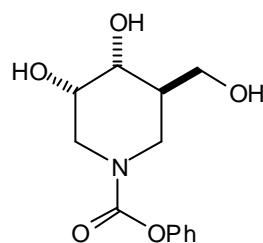
Verbdg.	Konz. ^b	Glycosidase: ^a							
		I a Glc	II b Glc	III a Man	IV a Gal	V b Gal	VI b NAc	VII Nar	VIII a Fuc
49 ²⁵⁴	–	540 ^d	NI ^e	1000 ^e	–	580 ^e	–	–	NI
20 ²⁵⁵	–	0.18	200	100	NI	NI	–	–	NI
51	0.70	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
58	0.97	NI	NI	12% ^c	NI	NI	NI	10% ^c	NI
85	0.88	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
170	0.84	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
107	0.70	NI	NI	8% ^c	395	34% ^c	NI	NI	22% ^c
169	0.41	NI	NI	NI	NI	NI	NI	24% ^c	NI
168	0.50	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

a. NI bedeutet keine Inhibierung bei der angegebenen Konzentration b. angegeben ist die Konzentration der Inhibitor-Lösung in den Tests in mM c. Inhibierung des jeweiligen Enzyms in Prozent bei der angegebenen Konzentration d. aus Rinderleber e. aus Rattenleber

In der Tabelle 12 sind die IC₅₀-Werte für die Inhibierung von verschiedenen Glycosidasen aufgelistet. Neben den bereits bekannten Iminozuckern **49** und **20** sind die in dieser Arbeit erstmals synthetisierten Iminozucker untersucht worden. Außer dem ungewöhnlich starken **a**-Glucosidase-Inhibitor 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (**20**) konnte in diesem Enzymtest keine der neu synthetisierten Verbindungen eine Hemmung bis in den nanomolaren Konzentrationsbereich aufweisen. Der potenteste der neu synthetisierten Inhibitoren ist das 2,2-Bis-hydroxy-3,4-dihydroxy-pyrrolidin (**107**) mit einem IC₅₀-Wert von 395 µM gegen **a**-Galactosidase und einer geringerer Hemmung von **a**-Mannosidase, **b**-Galactosidase und **a**-Fucosidase. Von den übrigen Verbindungen weisen das 4-Amino-pyrrolidin **58** und das Imino-C-disaccharid **169** eine geringe Aktivität auf (Tabelle 12).

Die in Kapitel II.1.2 diskutierte Vermutung, daß die Carbamate der Iminozucker möglicherweise ebenfalls inhibitorische Aktivität gegenüber Glycosidasen aufweisen, konnte an den hier untersuchten Verbindungen nicht bestätigt werden. Weder das Oxazolidinon **85**

noch die entsprechend geschützte Verbindung des Imino-C-disaccharids **168** zeigten eine Hemmung der untersuchten Glycosidasen im mikromolaren Konzentrationsbereich. Interessant ist in diesem Zusammenhang aber das Ergebnis für das kürzlich in unserer Arbeitsgruppe synthetisierte 3-*epi*-Isofagomin.¹⁸⁰

**171**IC₅₀ (**b**-Glucosidase): 952 μM**172**

599 μM

Abb. 109: 3-*epi*-Isofagomin (**171**) und *N*-Phenyloxycarbonyl-3-*epi*-isofagomin (**172**).

Die Carbamat geschützte Verbindung besitzt als **b**-Glucosidase-Inhibitor einen niedrigeren IC₅₀-Wert als die entsprechende ungeschützte Verbindung. Dieses Resultat kann durch die abgeflachte Struktur der Carbamate erklärt werden und der dadurch verbesserten Annäherung an die Geometrie des Übergangszustandes bei der Glycosidspaltung. Bei den fünfgliedrigen Heterocyclen konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden, möglicherweise auch deshalb, weil es sich hierbei um bicyclische Oxazolidinon-Derivate handelt, die aus geometrischen Gründen keine starke Planarisierung erreichen können.

III Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sind unter dem Aspekt der asymmetrischen *de novo* Synthese von Iminozuckern die beiden Hauptthemenbereiche 2-monoalkylierte Pyrrolidine und 2,2-dialkylierte Pyrrolidine bearbeitet worden. Ziel der Arbeit war es, über strategisch günstige Zwischenstufen neue Synthesen zur Darstellung von enantiomerenreinen Iminozuckern zu entwickeln sowie bislang unbekannte Iminozucker darzustellen. Im Anschluß an die präparativen Arbeiten wurden die freigesetzten Zucker hinsichtlich ihrer Wirkung als Glycosidase-Inhibitoren untersucht.

2-Monoalkylierte Pyrrolidine

Das Ziel bei der Synthese von 2-Hydroxymethyl-Pyrrolidinen war die Entwicklung eines neuen flexiblen Zugangs zu dieser Substanzklasse, der über die „*building block*“-Strategie die Darstellung einer Vielzahl von polyfunktionalisierten Pyrrolidinen ermöglicht. Einen solchen variablen *building block* stellt der Homoallylalkohol **42** dar, der in 5 effizienten Schritten in über 70% Gesamtausbeute ausgehend von preiswerten Grundchemikalien erhalten werden kann (Abb. 110).

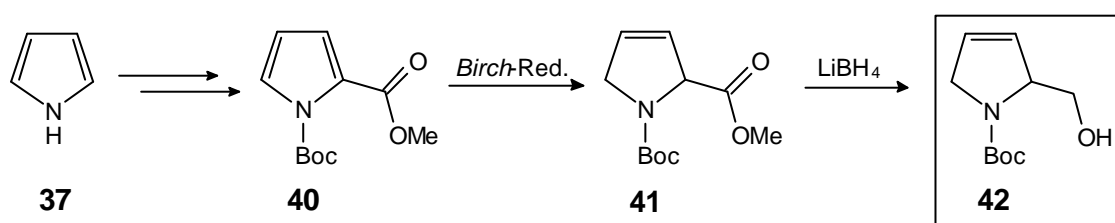


Abb. 110: Synthese der Zentralverbindung **42**.

Die Trennung der Enantiomere konnte mit Hilfe eines biokatalysierten Verfahrens realisiert werden (Abb. 111). Durch ein Enzymscreening und nach der Optimierung der Reaktionsparameter Lösungsmittel, Temperatur und Acyldonor konnte der Alkohol (–)-**42** in einer sehr hohen Enantiomerenreinheit von 99.5% ee erhalten werden. Der erzielte Selektivitätskoeffizient von $E = 28$ ist ein relativ hoher Wert für die in der Regel schwierig zu differenzierenden primären Alkohole. Die erfolgreiche Darstellung des enantiomerenreinen Homoallylalkohols stellt einen wichtigen Schritt für die Synthese der geplanten

Während die [2+2]-Cycloaddition mit Dichlorketen vermutlich aus elektronischen Gründen nicht realisiert werden konnte (Weg D), war es durch die diastereoselektive *cis*-Dihydroxylierung ($\geq 95\%$ de) des sterisch anspruchsvollen Tritylethers möglich, das cyclische Sulfat **50** als Epoxidäquivalent zu synthetisieren (Weg A bzw. B) sowie durch iodinduzierte Cyclisierung das *N*-Tosyl-Carbamat **67** zu erhalten (Weg C).

Ausgehend von diesen Vorstufen ist die Darstellung von verschiedenen Iminozuckern verwirklicht worden. Das cyclische Sulfat (–)-**50** konnte mit einer Reihe verschiedener Nucleophile regio- und stereoselektiv geöffnet werden (Abb. 113, Weg A). Hierdurch war unter anderem die erstmalige Synthese des enantiomerenreinen 4-Azido-Iminozuckers (+)-**57** und des 4-Fluoro-Iminozuckers (+)-**59** mit D-Arabinitol-Konfiguration möglich. Durch die saure Entschützung der *cis*-dihydroxylierten Verbindung (–)-**48** konnte auch das entsprechende Pyrrolidin mit Ribitol-Konfiguration erhalten werden.

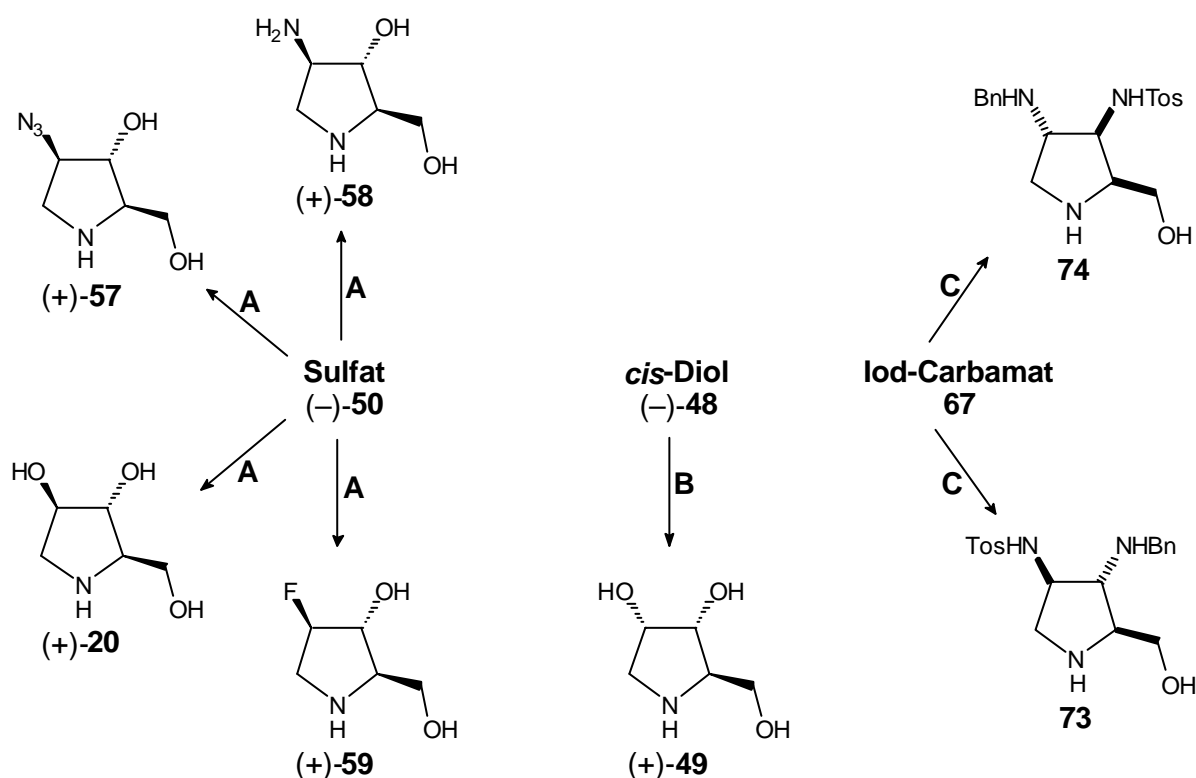


Abb. 113: Stereoselektive Synthese der polyfunktionalisierten 2-Hydroxymethyl-Pyrrolidine.

Das Produkt der Iodlactonisierung wurde unter basischen Bedingungen nahezu quantitativ zum *N*-Tosyl-Aziridin umgesetzt und anschließend mit Benzylamin unter LS-Katalyse zu den vicinalen *trans*-Diaminen **73** und **74** geöffnet. Es gelang hierbei, die Regioselektivität der Reaktion durch die Schutzgruppe an der Seitenkette zu beiden Richtungen hin zu beeinflussen (Weg C). Sämtliche enantiomerenreinen Verbindungen konnten zusätzlich in Form ihrer Racemate synthetisiert werden.

Neben der erfolgreichen Funktionalisierung der Doppelbindung wurden noch weitere Umsetzungen der zentralen Zwischenstufe **42** untersucht. Während die Ringerweiterung zu dem Piperidin-Derivat **82** nicht beobachtet werden konnte (Abb. 114, Weg F), lieferte die Umsetzung mit DAST anstelle des fluorierten Pyrrolidins **174** das Oxazolidinon **83** (Abb. 114, Weg G). Diese Verbindung ist auch als umgepolte Variante durch die intramolekulare Cyclisierung des deprotonierten Alkohols zugänglich. Außerdem konnte durch die Oxidation der 5-Position das Pyroglutaminsäure-Derivat **78** dargestellt werden (Weg H).

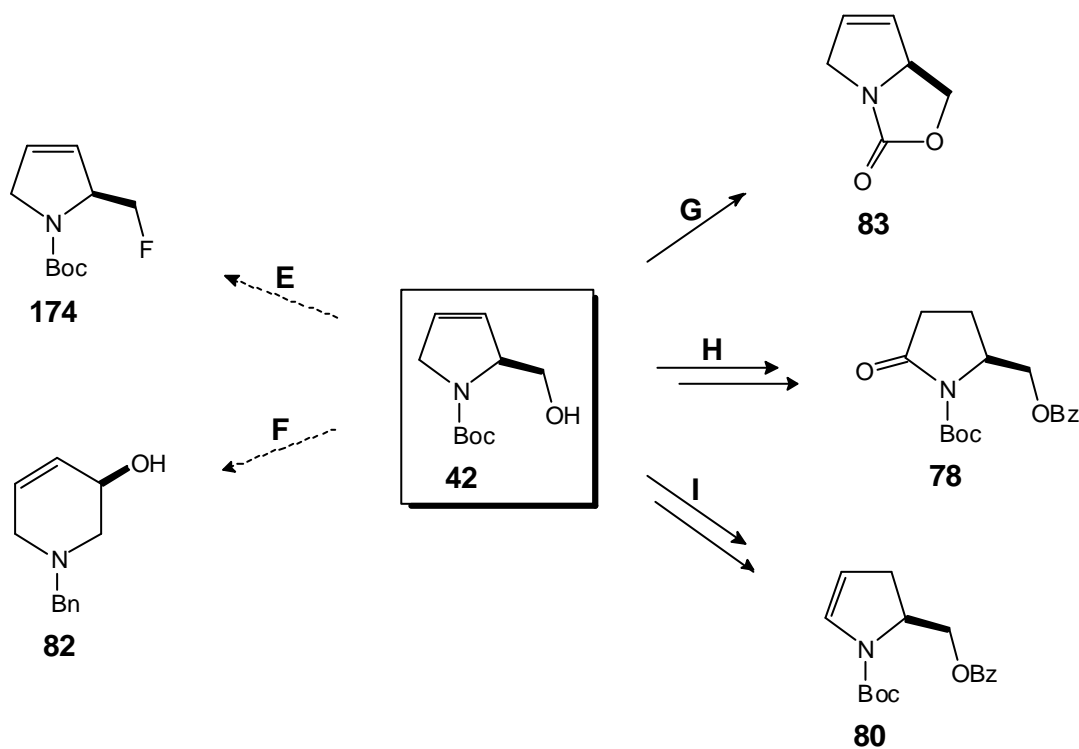


Abb. 114: Weitere Funktionalisierungen an der Zentralverbindung **42**.

Die ebenfalls untersuchte Isomerisierung der Doppelbindung mit Übergangsmetallverbindungen zu den Encarbamaten verläuft nur unbefriedigend, allerdings konnte diese Substanzklasse über die Dehydratisierung der entsprechenden Halbaminale erschlossen werden. Über diesen Syntheseweg kann die Verbindung 80 ausgehend von dem Homoallylkohol **42** in hervorragender Ausbeute erhalten werden (Weg I).

Zusammenfassend stellt der in dieser Arbeit ausgearbeitete *de novo* Zugang zu enantiomerenreinen, polyfunktionalisierten Pyrrolidinen eine ausgesprochen interessante Alternative zu den bereits bekannten Synthesen dar. Neben der geringen Anzahl an Reaktionsschritten und der guten Gesamtausbeute sind ausgehend von dem zentralen Baustein **42** eine große Bandbreite von verschiedenen, diastereomerenreinen Iminozuckern synthetisiert worden. Viele der beschriebenen Verbindungen konnten erstmals hergestellt und charakterisiert werden. Die erzielte Flexibilität dieser Synthese ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber den bekannten *chiral pool* Strategien.

2,2-Dialkylierte Pyrrolidine

Die 2-Hydroxymethyl- und 2,5-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine stellen Struktur motive einer Reihe von teilweise hochwirksamen Glycosidase-Inhibitoren dar. Demgegenüber sind die interessanten 2,2-dialkylierten Pyrrolidine bislang unbekannt. Mit dieser Arbeit gelang erstmals die Synthese eines enantiomerenreinen 2,2-Bis-hydroxymethyl-pyrrolidins sowie eines analogen bicyclischen Pyrrolizidins. In Erweiterung dieses Konzeptes konnte ein verzweigtes Imino-C-disaccharid synthetisiert werden.

Die Einführung einer zweiten Seitenkette gelang durch die reduktive Alkylierung von **40** unter den Bedingungen der *Birch*-Reduktion mit dem elektrophilen C₁-Synthon Pivalinsäureiodmethylester. Die anschließende Reduktion der Esterfunktionen liefert den *building block* **97** in ausgezeichneter Gesamtausbeute von über 66%.

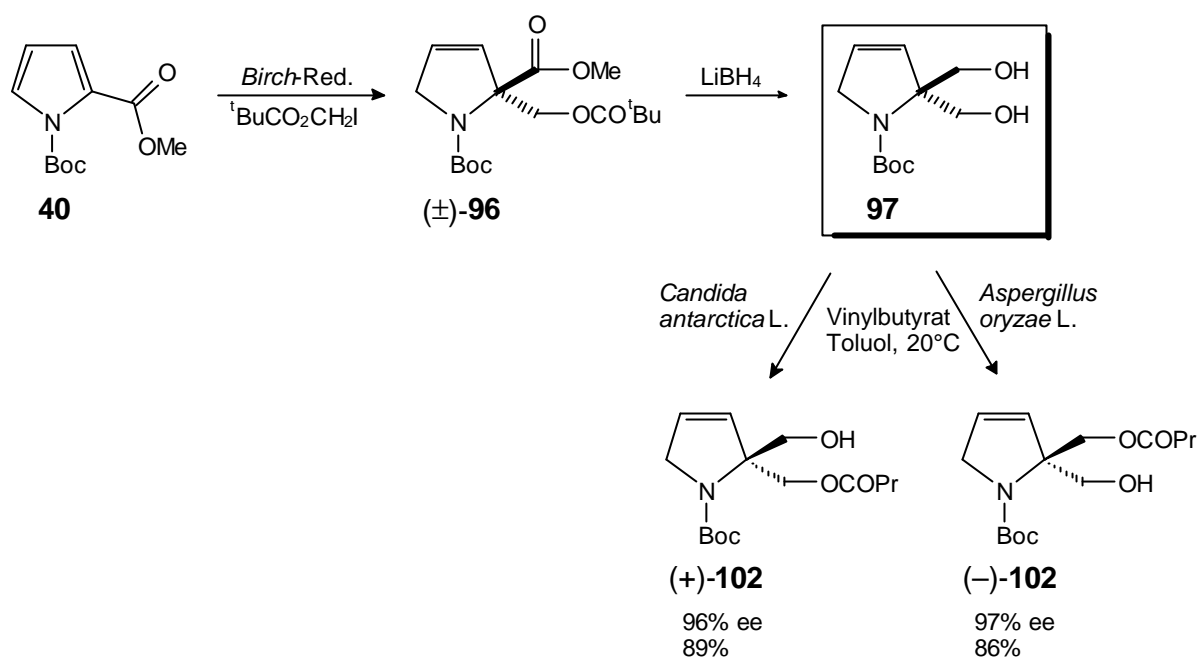


Abb. 115: Synthese der Zentralverbindung **97** und enzymatische Desymmetrisierung.

Die spiegelsymmetrische Verbindung **97** eignet sich besonders gut, um in einer lipasenkatalysierten Reaktion enantiomerenreine Ester zu generieren. Im Vergleich zur Racematspaltung liegt der Vorteil der Substrate mit enantiotopen Gruppen in dem Wegfall der ansonsten maximal erzielbaren Ausbeute von 50%. Durch ein Enzymscreening und nach der Optimierung der Reaktionsparameter konnten mit den Lipasen aus *Candida antarctica* und *Aspergillus oryzae* zwei hochselektive Enzyme mit entgegengesetzter Enantioselektivität gefunden werden, die die beiden chiralen Ester **(+)-102** und **(-)-102** in einer Enantiomerenreinheit von 96 bzw. 97% ee und in exzellenter Ausbeute zugänglich machen (Abb. 115).

Mit der anschließenden erfolgreichen Synthese des ersten 2,2-Bis-hydroxymethyl-3,4-dihydroxy-pyrrolidins konnte der präparative Wert der zentralen Bausteine **97** bzw. der enantiomerenreinen Ester **102** unterstrichen werden. Durch die *cis*-Dihydroxylierung des sterisch anspruchsvollen Tritylethers wird das Diol **106** diastereomerenrein erhalten. Die nachfolgende Entschützung liefert den Iminozucker **(+)-107** in enantiomerenreiner Form. Über einen ähnlichen Zugang war zusätzlich die Synthese des Racemates möglich.

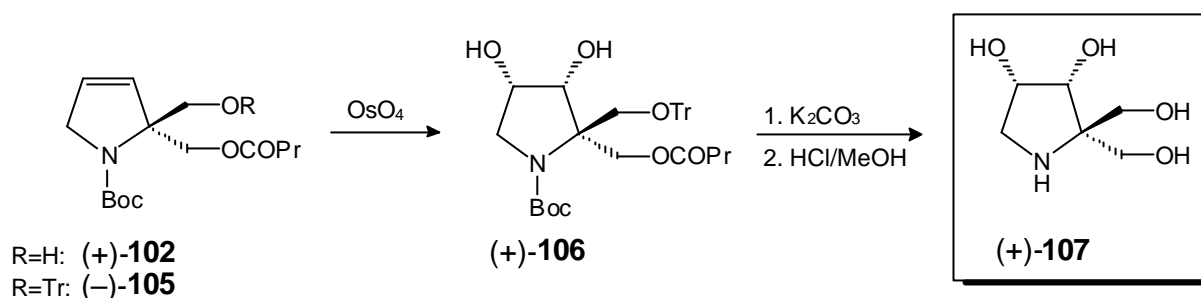


Abb. 116: Synthese von (+)-2,2-Bis-hydroxymethyl-3,4-dihydroxy-pyrrolidin ((+)-107).

Für die Synthese der Iminozucker mit Pyrrolizidin-Struktur bietet sich die Darstellung über die entsprechenden Nitrone an. In diesem Zusammenhang tauchte die Frage auf, ob sich die strukturell interessanten „ungesättigten“ Nitrone herstellen lassen, die in der Literatur bis auf wenige Ausnahmen nahezu unbekannt sind. Tatsächlich gelang die Synthese des konjugierten Nitrons **132** durch Oxidation des dibenzylgeschützten Amins **130** mit dem aprotischen Davis' Reagenz (s. Abb. 117).

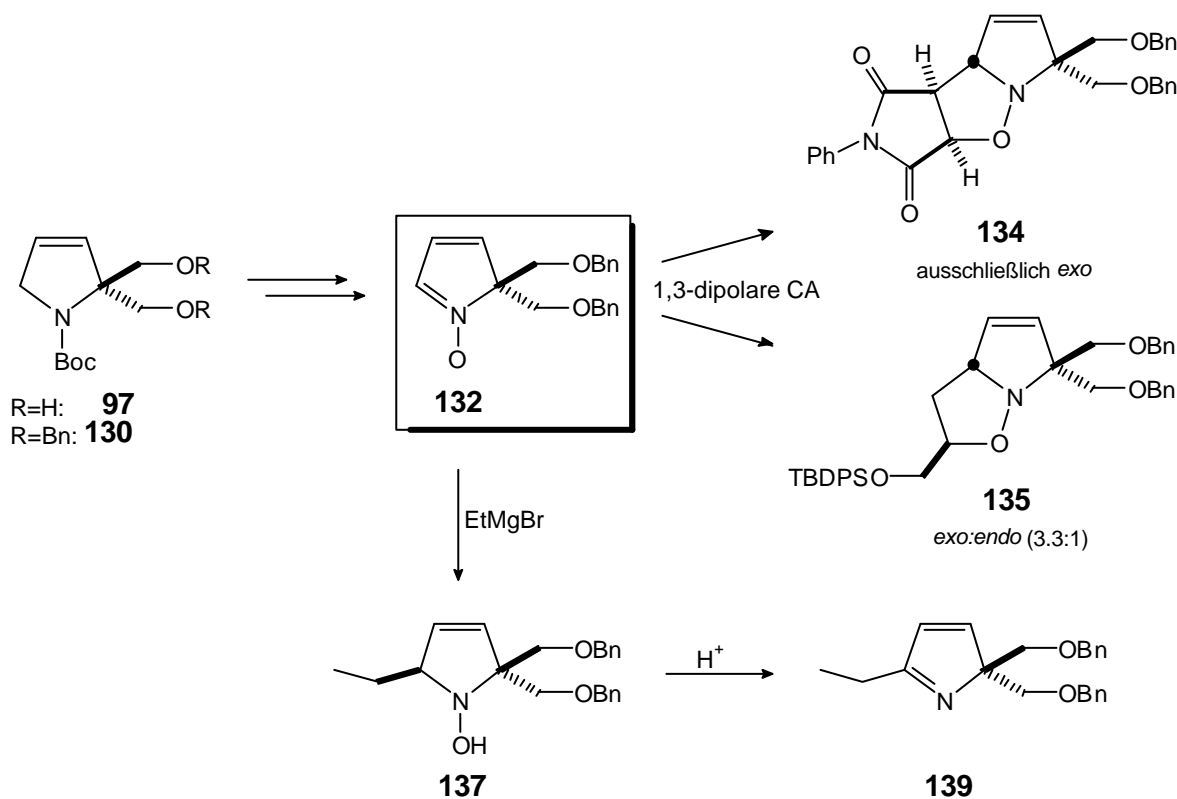


Abb. 117: Darstellung und Reaktionen des 2H-Pyrrol-1-oxids **132**.

Die relativ stabile Verbindung konnte spektroskopisch eindeutig charakterisiert werden und mit *N*-Phenylmaleinimid sowie mit geschütztem Allylalkohol in guter bis sehr guter *exo*-Selektivität zu den Cycloaddukten **134** und **135** umgesetzt werden. Desweiteren gelang die regioselektive nucleophile Addition einer Grignard-Verbindung an der 5-Position. Unter sauren Bedingungen wurde die nachfolgende Dehydratisierung zu dem ansonsten nur schwer zugänglichen *2H*-Pyrrol-System **139** beobachtet (Abb. 117).

Für die Synthese des Pyrrolizidins **146** wurde zuerst die Doppelbindung *cis*-dihydroxyliert und das Diol mit Benzylbromid/Kaliumhydroxid unter Phasentransferkatalyse benzyliert (Abb. 118). Diese Variante ist von Vorteil, da ausgehend von dem chiralen tritylgeschützten Ester **105** (s. Abb. 116) auch die Synthese der enantiomerenreinen Pyrrolizidine realisiert werden kann. Oxidation mit Davis' Reagenz ergibt das tetrabenzylierte Nitron **141** in guter Ausbeute (s. Abb. 118). Die anschließende Cycloaddition mit TBDPS-geschütztem Allylalkohol verläuft im hohen Maße diastereoselektiv und liefert fast ausschließlich das von der Oberseite angelagerte *exo*-Addukt **142** in einem Verhältnis von 10.6:1. Regioisomere und Additionsprodukte von der sterisch abgeschirmten Unterseite werden nicht beobachtet.

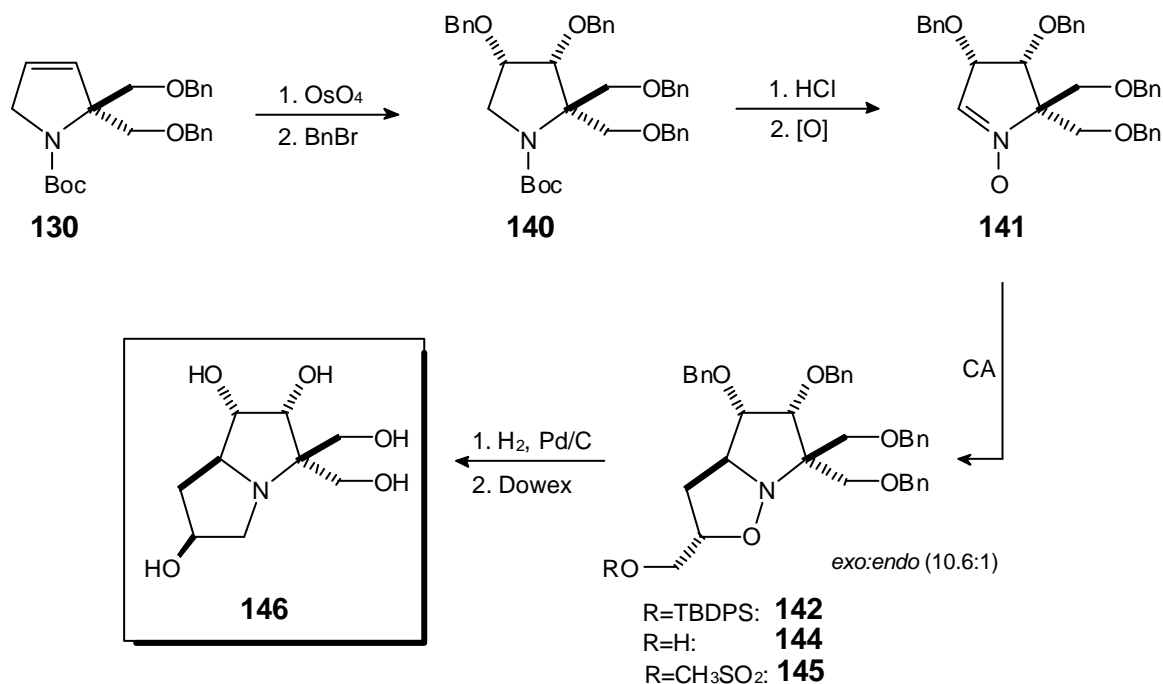


Abb. 118: Synthese des 3,3-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolizidins **146**.

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid verläuft nahezu quantitativ und die anschließende Überführung in eine Abgangsgruppe mit Methansulfonsäurechlorid ergibt die Verbindung **145**. Im letzten Schritt der Synthesesequenz wird unter reduktiven Bedingungen mit Wasserstoff, Pd/C die N–O-Bindung gespalten, wodurch es unter Ringschluß zur intramolekularen nucleophilen Substitution der Mesylat-Gruppe kommt. Gleichzeitig werden sämtliche Benzylether gespalten und das freie, diastereomerenreine Pyrrolizidin nach Überführen auf einen sauren Ionenaustauscher erhalten.

In dem letzten Teil dieser Arbeit wurde die Synthese eines neuartigen Imino-*C*-disaccharids realisiert. Die bereits erfolgreich angewendete reduktive Alkylierung unter *Birch*-Bedingungen mit Pivalinsäureiodmethylester konnte auf ein chirales Elektrophil erweitert werden. Unter Verwendung von Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-iodo- α -D-glucopyranosid (**153**) bildet sich in einer bemerkenswerten diastereoselektiven Reaktion die Disaccharid-Vorstufe **154** (Abb. 119). Die *cis*-Dihydroxylierung der Doppelbindung ergibt aus sterischen Gründen ausschließlich das Isomer **157**, in dem der sperrige Glucoseteil *trans* zu dem vicinalen Diol angeordnet ist.

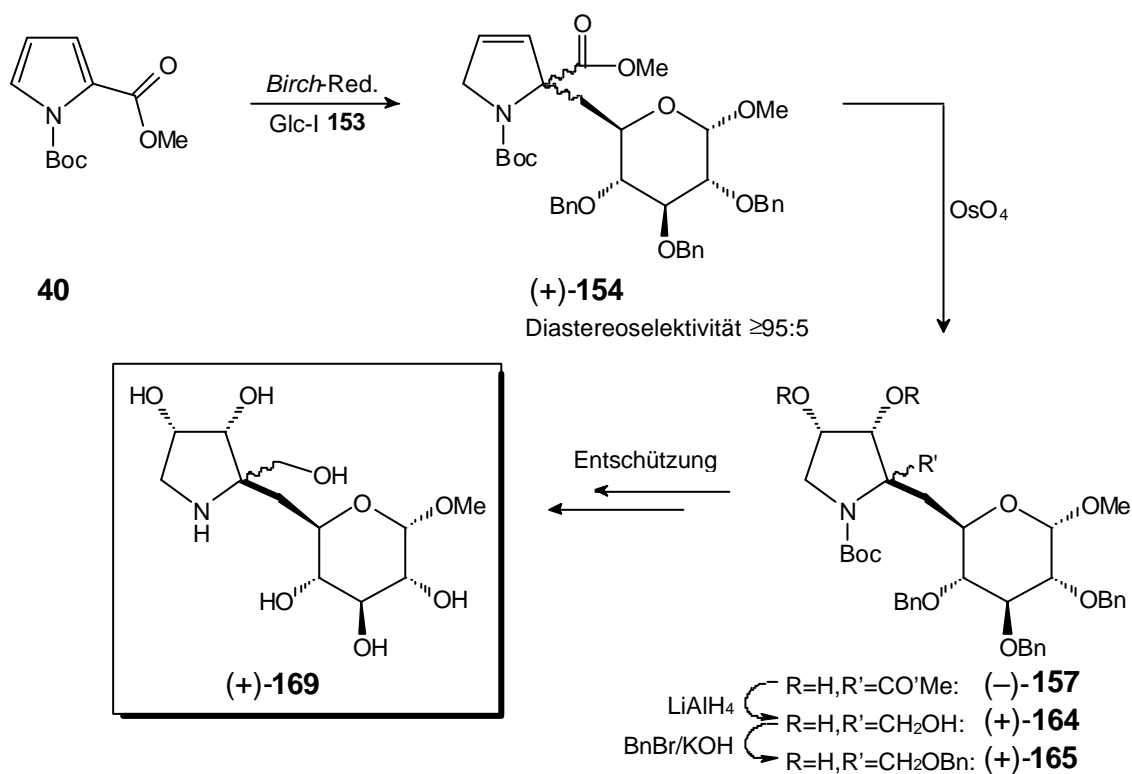


Abb. 119: Synthese des Imino-*C*-disaccharids (+)-**169**.

Die Reduktion des Methylesters und die anschließende Benzylierung liefert die Verbindung (+)-**165**. Die Freisetzung des Iminozuckers gelang durch die reduktive Spaltung der *O*-Benzylether und nachfolgende saure Abspaltung des *tert*-Butylcarbamats zu dem enantiomerenreinen Imino-*C*-disaccharid (+)-**169**. Hierbei konnten Entschützungsbedingungen gefunden werden, die die unerwünschte Hydrolyse des Methylpyranosids vollständig unterdrücken.

Wird die zur besseren Reinigung durchgeführte Benzylierung des Triols **164** alternativ mit NaH anstelle von KOH/PTK durchgeführt, kann neben der oben beschriebenen Verbindung **165** auch das entsprechende Oxazolidinon **166** synthetisiert werden (Abb. 120). Die anschließende reduktive Entschützung lieferte das cyclische Carbamat (+)-**168**, das als interessante Vergleichssubstanz zu dem Disaccharid (+)-**169** in Glycosidase-Inhibitionstests eingesetzt werden kann, um die Hypothese zu überprüfen, daß Carbamate von Iminozuckern möglicherweise ebenfalls gute Inhibitoren darstellen.

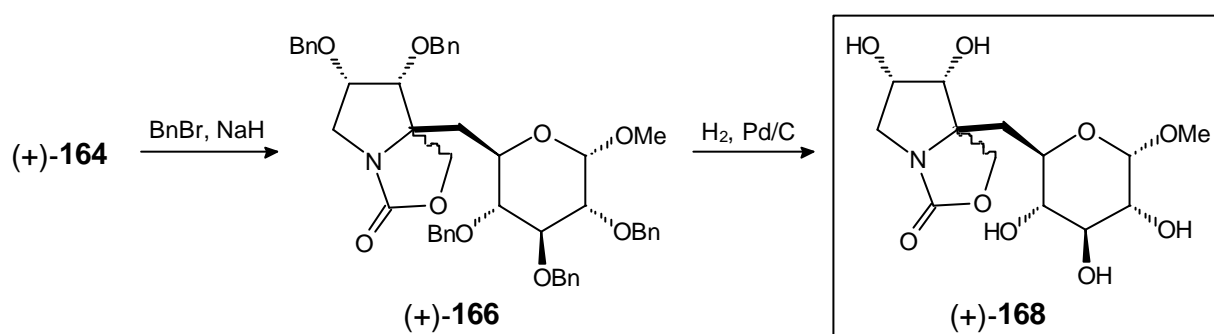


Abb. 120: Synthese des Imino-*C*-disaccharids (+)-**168**.

Die freigesetzten Iminozucker wurden bezüglich ihrer inhibitorischen Aktivität mit einer Reihe verschiedener Glycosidasen und den jeweiligen *p*-Nitrophenylglycosiden als Substrat untersucht. Neben dem 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-ribitol (**49**) und dem hochpotenten α -Glucosidase-Inhibitor 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (**20**) ($IC_{50} = 0.18 \mu M$) zeigt das in dieser Arbeit erstmals synthetisierte 2,2-Bis-hydroxymethyl-3,4-dihydroxy-pyrrolidin (**107**) eine Hemmung der α -Galactosidase ($IC_{50} = 395 \mu M$). Die anderen Verbindungen zeigen keine bis nur eine geringe Hemmung der Glycolyse.

Die Vermutung, daß die Carbamate der Iminozucker möglicherweise ebenfalls inhibitorische Aktivität gegenüber Glycosidasen aufweisen, konnte an den hier untersuchten Pyrrolidin-Verbindungen nicht bestätigt werden. An dem verwandten Piperidinen konnte allerdings ein um den Faktor 1.5 verstärktes Inhibierungspotential festgestellt werden.

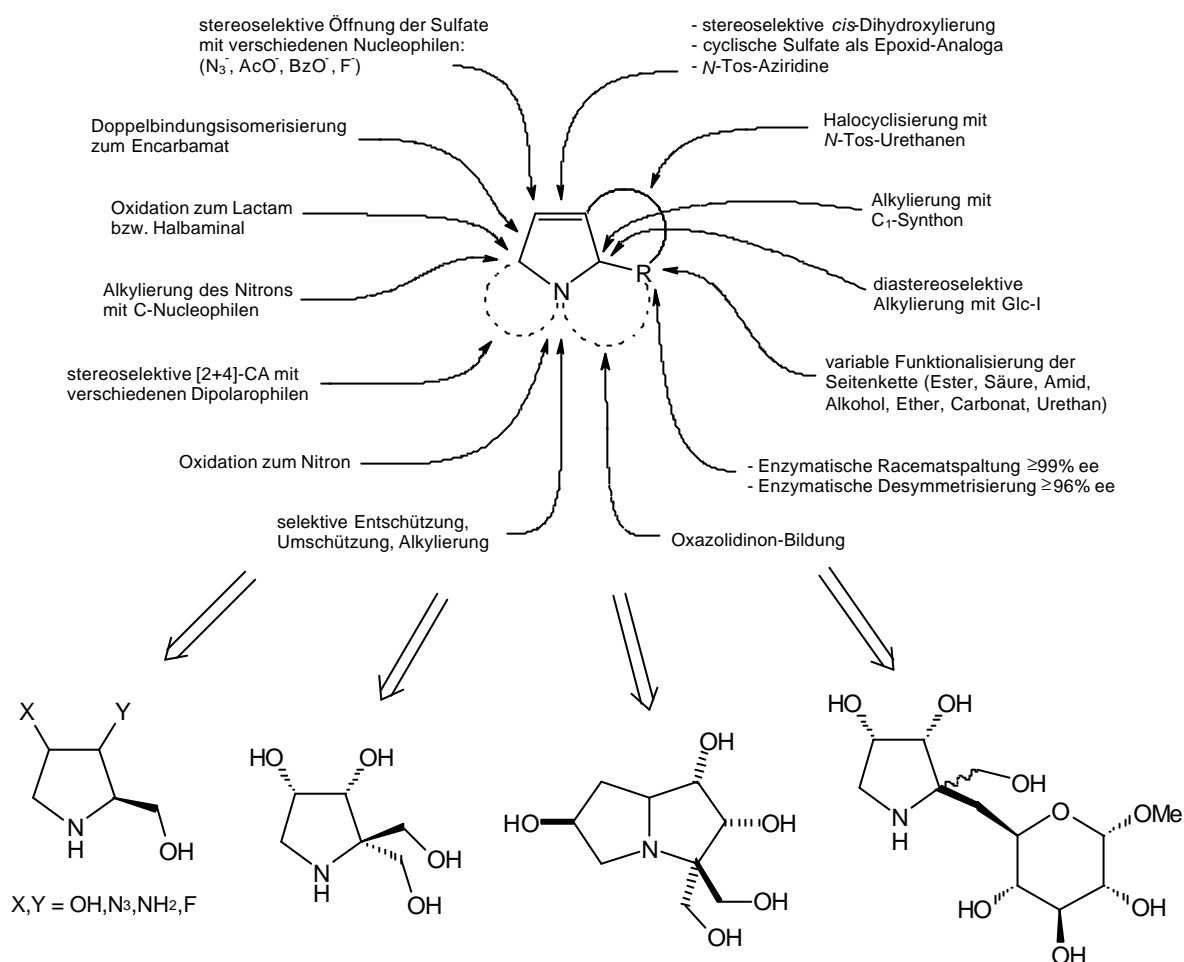


Abb. 121: Übersicht zu erfolgreich durchgeführten Umsetzungen an dem Zentralbaustein.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß mit der in dieser Arbeit vorgestellten *de novo* Strategie ein eleganter und hochflexibler Zugang zu einer großen Bandbreite von diastereoselektiv funktionalisierten, enantiomerenreinen Pyrrolidinen möglich ist (s. Abb. 121). Neben verschiedenen Naturstoffen konnten einige bislang unbekannte Iminozucker aus der Gruppe der 2-Hydroxymethyl-Pyrrolidine synthetisiert werden. Durch die Einführung einer weiteren Seitenkette wurde die neue Verbindungsklasse der 2,2-Bis-hydroxymethyl-Pyrrolidine erschlossen sowie die hieraus abgeleiteten Pyrrolizidine erstmals synthetisiert. Im letzten Teil gelang die Darstellung und Freisetzung eines Iminozucker-Disaccharids. Die

potentiellen Glycosidase-Inhibitoren konnten im Anschluß an die präparativen Arbeiten in Enzymtests untersucht werden.

Teile der vorliegenden Arbeit sind bereits publiziert worden:

„*Preparation of S(-)-2-acetoxymethyl-2,5-dihydrofuran and S(-)-N-Boc-2-hydroxymethyl-2,5-dihydropyrrole by enzymatic resolution*“

F. Schieweck, H.-J. Altenbach, *Tetrahedron: Asymm.* 9, **1998**, 403.

„*A New Route to Enantiopure Polyhydroxylated Pyrrolidine Derivatives via an Enzymatic Key Step*“

F. Schieweck, H.-J. Altenbach

Royal Society of Carbohydrate Chemistry

Birmingham, Großbritannien (03/1998).

„*Enantiopure Five- and Six-membered Azasugars via the Enzymatic Resolution of Primary Alcohols*“

G. Blanda, F. Schieweck, H.-J. Altenbach

12th International Conference on Organic Synthesis – ICOS-12

Venedig, Italien (05/1998).

„*Flexible Synthesis of Polyhydroxylated 2,2-disubstituted Pyrrolidines - A New Class of Potential Glycosidase Inhibitors*“

F. Schieweck, H.-J. Altenbach

First European Conference on Carbohydrates in Drug Research – ECCDR-1

Stintino, Italien (09/1999).

„*Flexible Synthesis of Polyhydroxylated 2,2-disubstituted Pyrrolidines*“

F. Schieweck, H.-J. Altenbach, *J. Carbohydr. Chem.*, im Druck, eingereicht 10/99.

IV Experimenteller Teil

Erfahrung ist nicht das, was einem zustößt.

Erfahrung ist das, was man aus dem macht was einem zustößt.

Aldous Huxley

IV.1 Allgemeine Angaben zur experimentellen Durchführung

Alle Reaktionen, die in absoluten Lösungsmitteln sind in inerisierten, geschlossenen Systemen mit Druckausgleich unter Argon bzw. Stickstoffatmosphäre durchgeführt worden. Die Inertisierung erfolgt in der Regel durch Ausheizen und anschließendem Abkühlen unter Schutzgasstrom.

Die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel wurde nach Standardmethoden durchgeführt.²⁵⁶

1. Dünnschicht- und Säulenchromatographie:

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

Detektion: UV-Licht: 254 nm
Sprühreagenzien: Phosphormolybdänsäure-Hydrat/Methanol, Vanillin/
Schwefelsäure und Ninhydrin/Ethanol

Die präparative Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 60 (Korngröße 63 - 200 µm), oder an neutralem Aluminiumoxid 90 der Firma Merck KGaA durchgeführt. Die Niederdruck-(Flash-)Chromatographie wurde an Kieselgel 60 (Korngröße 40 - 63 µm) in einem Druckbereich zwischen 0.2 - 0.6 bar durchgeführt.²⁵⁷ Das Massenverhältnis von dem

zu trennenden Substanzgemisch zu dem Absorptionsmittel betrug je nach Trennproblem 1:25 bis 1:125. Die verwendeten Elutionsgemische sind an den entsprechenden Stellen benannt.

2. Gaschromatographie:

Die gaschromatographische Identifizierung erfolgte mit einem Shimadzu GC-14A. Säulendaten: SE-52-CB-0,25, Säulenlänge 25 m.

Injektortemperatur: 250°C

Detektortemperatur: 280°C

Trärgas: Wasserstoff (0.5 bar).

Temperaturprogramm: [... / ... / ... / ... / ...]

entspricht: Starttemp. [°C] / Start Aufheizrate [min] / Endtemp. [°C] / Aufheizrate [°C/min] / Ausheizzeit [min]

Die Daten sind an den entsprechenden Stellen benannt.

3. High-Pressure-Liquid-Chromatographie:

Die HPLC Identifizierung erfolgte mit einem Shimadzu 6A, Detektor: UV Shimadzu SPD-6A, Detektion: 220 nm.

Programm 1:

Säule: Merck Hibar RT, Laufmittel: Heptan/2-Propanol:95/5, Flow: 0.8 ml/min.

Programm 2:

Säule: Whelk S,S, Laufmittel: Heptan/2-Propanol:95/5, Flow: 0.8 ml/min.

Programm 3:

Säule: Lichrosorb, Laufmittel: Heptan/2-Propanol:90/10, Flow: 0.8 ml/min.

4. Optische Rotation:

Die Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter bestimmt. Die Konzentrationsangabe c entspricht der Einheit g/100 ml Lösungsmittel. Der spezifische Drehwert $[\alpha]$ besitzt die Einheit $[10^{-1} \text{ Grad cm}^2 \text{ g}^{-1}]$ und wurde bei 20°C

Wasserbadtemperatur und einer Wellenlänge von 589 nm in 10.0 cm langen Küvetten bestimmt.

5. Phasenübergänge:

Die angegebenen Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert. Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren mit dem Gerät Büchi 510 bestimmt. Aufheizrate: 2°C / min.

6. Kernresonanzspektroskopie:

Die Kernresonanzexperimente wurden mit dem Gerät ARX 400 der Firma Bruker durchgeführt. Neben ^1H , ^{13}C und ^{19}F Spektren wurden 2D-COSY Spektren (^1H - ^1H und ^1H - ^{13}C) und DEPT Spektren zur eindeutigen Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome aufgenommen und zusätzlich NMR-Simulationsprogramme verwendet²⁵⁸. Des Weiteren wurden NOESY Spektren zur eindeutigen Festlegung der Stereochemie aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist, bezogen auf das verwendete Lösungsmittel als interner Standard angegeben. Die Signalmultiplizität ist durch die Symbole s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), qi (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multipllett), m_c (Multipllett, Zentrum) und ψ (Pseudo) angegeben. In der Auswertung entsprechen die kursiv geschriebenen Wasserstoffe dem jeweiligen Signal im ^1H Spektrum.

Einige der untersuchten *N*-Boc geschützten Substanzen zeigen im ^1H sowie im ^{13}C Spektrum zwei Amid-Rotamere mit zum Teil unterschiedlicher Intensität. Soweit möglich wurden die Spektren der Rotamere getrennt voneinander ausgewertet wodurch es zu nichtganzzahligen Integralen im ^1H Spektrum kommen kann.

7. Massenspektrometrie:

Aufgezeichnet mit MAT 311A der Firma Varian.

Ionisationsverfahren: 70 eV Beschuß

Hochaufgelöste Massenspektren wurden von Herrn Dr. Weigand, PH-Strukturforschung, Bayer AG, Wuppertal aufgenommen.

8. IR-Spektroskopie:

Aufgezeichnet auf Perkin-Elmer 1420 Ratio Recording.

9. Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden mit einem Mikroelementar Analysator 240B der Firma Perkin-Elmer sowie dem vario EL der Firma Elementar durchgeführt.

10. Nomenklatur:

Die Bestimmung der Verbindungsamen erfolgte unter Anlehnung an das Beilstein Nomenklaturprogramm Autonom anhand der IUPAC-Regeln. Abweichend von der UIPAC-Nomenklatur wurden bei einigen Verbindungen die Stammsysteme „Pyrrolidin“ bzw. „Pyrrol“ gewählt, um eine einheitlichere Namensgebung zu erhalten.

11. Reaktionskontrolle:

Alle Reaktionsumsätze wurden mittels Dünnschichtchromatographie und teilweise mit Gaschromatographie verfolgt.

12. Kugelrohrdestillation:

Die Kugelrohrdestillation wurde an einem GKR 50 der Firma Büchi durchgeführt. Die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

13. Extraktionen:

Soweit nicht anders angegeben wurden Phasenextraktionen jeweils dreimal ausgeführt.

IV.2 Reaktionsvorschriften

IV.2.1 2-Monosubstituierte Verbindungen

2-Trichloracetylpyrrol (38)

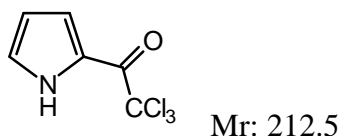
32.4 ml [289 mmol] Trichloracetylchlorid werden unter Inertgasatmosphäre in 140 ml abs. Chloroform gelöst. Unter Rückfluß wird innerhalb von 60 min eine Lösung aus 18.5 ml [266 mmol] Pyrrol und 34.3 ml [295 mmol] 2,6-Lutidin in 140 ml abs. Chloroform zugegeben und filtriert. Nach weiteren 15 min Rückfluß wird die Lösung eingeeengt, 300 ml Ether zugegeben und filtriert. Das Filtrat wird mit 3 M Salzsäure und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 53.7 g (94%) farblose Kristalle

Schmp.: 75-76°C Lit.²⁵⁹: 73.5-74°C

DC [CH/EE:9/1]: $R_f = 0.34$

GC [80/2/12/300/5]: $R_t = 6.7$ min



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.70$ (1 H, s, *NH*), 7.44 (1 H, m, *Ar*), 7.22 (1 H, m, *Ar*) und 6.43 (1 H, m, *Ar*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.4, 127.4, 123.2, 121.4, 112.0$ und 95.1.

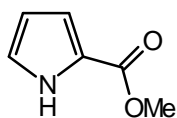
MS [70 eV], m/z (%): 215 (M^+ ($^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl}$), 0.4%), 213 (M^+ ($2 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$), 4), 211 (M^+ ($3 \times ^{35}\text{Cl}$), 4), 176 (1), 148 (4), 94 (100), 66 (28) und 39 (25).

1H-Pyrrol-2-carbonsäuremethylester (39)

30.7 g [144 mmol] 2-Trichloracetylpyrrol (**38**) werden zu einer Lösung aus 18.5 g [2.4 eq] Natriummethanolat in 900 ml abs. Methanol gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingengt und mit 400 ml Wasser und 400 ml Ether versetzt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 17.5 g (97%) farblose Kristalle

Schmp.:	73-74°C	Lit. ²⁶⁰ : 72-73°C
DC [CH/EE:9/1]:	R _f = 0.17	
GC [80/2/12/300/5]:	R _t = 2.9 min	



Mr: 125.1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.53 (1 H, s, NH), 6.96 - 7.01 (2 H, m, Ar), 6.30 (1 H, m, Ar) und 3.90 (3 H, s, OMe).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.0, 123.2, 122.8, 115.5, 110.6 und 51.6.

MS [70 eV], m/z (%): 125 (M⁺, 72%), 94 (100), 66 (41) und 39 (62).

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3280, 3080, 2945, 1670, 1550, 1445, 1395, 1312, 1255, 1190, 1115, 765 und 735 cm⁻¹.

EA [%]: C (57.60); H (5.68); N (11.19)

Berechnet für C₆H₇O₂N: C (57.60); H (5.63); N (11.19).

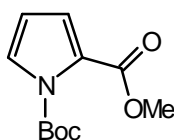
***N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (40)**

4.0 g [32.0 mmol] 1*H*-Pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**39**) werden in 150 ml abs. THF gelöst und bei 0°C unter Inertgasatmosphäre mit 1.84 g [46.0 mmol] Natriumhydrid (60%ig, in Öl) versetzt. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 6.98 g [32.0 mmol] BOC₂O in 150 ml abs. THF zugegeben und 3-4 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig mit Wasser verdünnt, eingeeengt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt kann bei Bedarf durch Flash-Chromatographie (CH/EE:9/1) gereinigt werden.

Ausbeute: 6.55 g (91%) farblose Flüssigkeit

DC [CH/EE:9/1]: $R_f = 0.30$

GC [80/2/12/300/5]: $R_t = 6.1$ min



Mr: 225.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34$ (1 H, m, *Ar*), 6.85 (1 H, m, *Ar*), 6.18 (1 H, m, *Ar*), 3.86 (3 H, s, *OMe*) und 1.60 (9 H, s, ^{*t*}*Bu*).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 161.4, 148.5, 126.7, 125.3, 120.9, 110.2, 84.9, 51.9$ und 27.8 .

MS [70 eV], *m/z* (%): 225 (*M*⁺, 5%), 152 (11), 125 (45), 94 (25), 66 (4), 57 (100) und 41 (29).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3140, 2980, 1730, 1545, 1450, 1370, 1315, 1270, 1150, 1090, 945, 840$ und 742 cm⁻¹.

EA [%]: C (58.18); H (6.74); N (5.69)

Berechnet für C₁₁H₁₅O₄N: C (58.67); H (6.70); N (6.22).

***N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (41)**

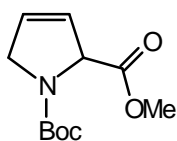
7.48 g [33.2 mmol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**40**) in 50 ml abs. THF werden bei -78°C unter Inertgasatmosphäre zu einer Mischung aus 495 mg [2.14 eq] Lithium, 700 ml Ammoniak und 250 ml THF gegeben. Nach einer Stunde wird Ammoniumchlorid im Überschuß zugesetzt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit gleichen Teilen Wasser und ges. NaCl-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Öl kann durch Flash-Chromatographie (CH/EE:9/1) weiter gereinigt werden.

Ausbeute: 6.86 g (91%) langsam kristallisierender, farbloser Feststoff

DC [CH/EE:8/2]: R_f = 0.35

GC [80/2/12/300/5]: R_t = 6.1 min

HPLC [Programm 3]: R_t = 6.5 min



Mr: 227.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.99 - 6.01 (1 H, m, CHN-CH), 5.71 - 5.73 (1 H, m, CH₂-CH) 4.96 - 4.98 (1 H, m, CHN), 4.19 - 4.28 (2 H, m, CH₂), 3.75 (3 H x 0.7, s, OMe), 3.74 (3 H x 0.3, s, OMe), 1.50 (9 H x 0.7, s, ^tBu) und 1.44 (9 H x 0.3, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.0, 170.7, 153.8, 153.3, 129.3, 129.2, 124.7, 124.6, 80.1, 66.5, 66.2, 53.4, 53.2, 52.2, 52.0, 28.4 und 28.2.

MS [70 eV], m/z (%): 227 (M^+ , 0.7%) 168 (43), 171 (3), 154 (4), 126 (34), 112 (99), 68 (100), 57 (99) und 41 (48).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3095, 2980, 2870, 1760, 1705, 1625, 1480, 1400, 1200, 990 und 770 cm^{-1} .

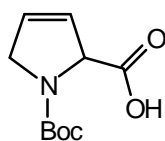
EA [%]: C (57.93); H (7.71); N (5.95)

Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$: C (58.13); H (8.07); N (6.19).

***N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäure (61)**

4.00 g [17.6 mmol] Ester **40** werden in 100 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung langsam mit 20 ml konz. KOH versetzt. Die Lösung wird für 45 min bei RT gerührt und anschließend mit 1 M HCl angesäuert. Das Produkt wird durch Extraktion mit Essigsäure-ethylester, waschen der organischen Phase mit ges. NaCl-Lösung, trocknen über MgSO_4 , filtrieren und einengen erhalten.

Ausbeute: 3.53 g (94%) gelbliches, langsam kristallisierendes Öl



Mr: 213.2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.53 (1 H, s, CO_2H), 6.04 (1 H x 0.55, ψd , J = 5.6, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.98 (1 H x 0.45, ψd , J = 4.6, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.87 (1 H x 0.45, ψd , J = 5.2, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.78 (1 H x 0.55, ψd , J = 5.1, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.11 (1 H x 0.45, ψs , $\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$), 5.00 (1 H x 0.55, ψs , $\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$), 4.28 (2 H x 0.55, ψs , CH_2N), 4.23 (2 H x 0.45, ψs , CH_2N), 2.12 (9 H x 0.45, s, ^tBu) und 2.12 (9 H x 0.55, s, ^tBu).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.4, 174.0, 154.9, 153.6, 129.6, 128.9, 124.7, 124.4, 81.1, 80.7, 66.4, 66.1, 53.6, 53.3, 28.3$ und 28.2 .

MS [70 eV], m/z (%): 213 (M^+ , 1%), 198 (2), 168 (88), 140 (6), 112 (80), 94 (2), 77 (1), 68 (100), 57 (80) und 41 (60).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3140, 2980, 2885, 1755, 1668, 1622, 1435, 1178$ und 1145 cm^{-1} .

***N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (42)**

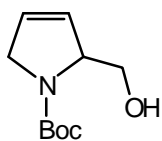
1.0 g [26.4 mmol] Lithiumborhydrid werden in 180 ml abs. THF unter Inertgasatmosphäre suspendiert und langsam mit 1.07 ml [26.4 mmol] abs. MeOH versetzt. 3.00 g [13.2 mmol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**41**) werden in 30 ml abs. THF gelöst und tropfenweise zugegeben. Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1.2 g Kaliumhydrogensulfat in 15 ml Wasser versetzt, eingengt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:6/4) gereinigt.

Ausbeute: 2.45 g (93%) farbloses Öl

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.29$

GC [80/2/12/300/5]: $R_t = 5.7 \text{ min}$

HPLC [Programm 1]: $R_t = 19.4 \text{ min}$



Mr: 199.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.82 - 5.79 (1 H, m, CHN-CH), 5.65 - 5.61 (1 H, m, CH₂-CH), 4.75 - 4.55 (2 H, m, CHN), 4.20 - 4.04 (2 H, m, CH₂N), 3.79 - 3.54 (2 H, m, CH₂OH) und 1.50 (9 H, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.4, 127.7, 126.5, 80.5, 67.5, 67.0, 54.1 und 28.3.

MS [70 eV], m/z (%): 199 (M⁺, 1.5%), 168 (66), 144 (3), 126 (34), 112 (93), 68 (100), 59 (100) und 41 (91).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3390, 3080, 2970, 2860, 1745, 1670, 1620, 1480, 1400, 1240 und 770 cm⁻¹.

EA [%]: C (59.51); H (8.54); N (6.84)

Berechnet für C₁₀H₁₇O₃N: C (60.30); H (8.60); N (7.03).

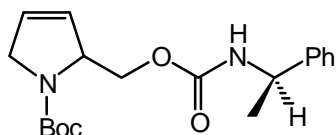
HRMS: 200.1300 (berechnet für C₁₀H₁₈O₃N: 200.1287).

(1R)-N-Ethyl-phenyl-carbaminsäure-(N-(*t*-butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-ylmethyl)-ester (175)

12.0 mg [60.2 μ mol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (**42**) werden zusammen mit 25 mg MgSO₄ und 5 mg Kupfer(I)iodid in 0.7 ml Ligroin und 40 μ l abs. Chloroform gelöst und mit 10.3 mg [0.07 mmol] *R*(+)-1-Phenylethyl-isocyanat versetzt. Die Lösung wird 24 h auf 85°C erwärmt, mit 100 μ l Benzylamin versetzt und erneut für 3 h auf 65°C erwärmt. Die filtrierte Lösung wird mittels HPLC untersucht.

DC [CH/EE:6/4]: R_f = 0.45 und 0.55

HPLC [Programm 1]: R_t = 9.1 min und 10.5 min



Mr: 362.4

2-Acetoxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol (43)

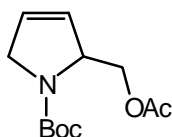
0.98 g [4.93 mmol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (42) werden bei Raumtemperatur in 7.5 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird anschließend auf eine eiskalte Mischung aus 50 ml Ether und 15 ml 6 N Salzsäure getropft, die organische Phase abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE:8/2).

Ausbeute: 0.93 g (78%) farblose Flüssigkeit, die im Tiefkühlschrank langsam kristallisiert

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.24$

GC [80/2/12/300/5]: $R_t = 6.9$ min

HPLC [Programm 1]: $R_t = 7.4$ min



Mr: 241.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.85$ (1 H, m, CHN-CH), 5.70 (1 H, m, CH₂-CH), 4.75 - 4.62 (1 H, m, CHN), 4.42 - 4.01 (4 H, m, CH₂N und CH₂O), 2.04 (3 H, s, Me) und 1.51 (9 H, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.7, 153.9, 127.2, 127.0, 80.0, 64.6, 63.0, 53.6, 28.4$ und 20.7.

MS [70 eV], m/z (%): 239 (M⁺ - 2, 17%), 181 (8), 168 (48), 139 (34), 126 (43), 112 (100), 97 (38), 80 (71), 68 (89), 57 (85), 43 (84) und 41 (76).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3080, 2970, 2865, 1780, 1690, 1625, 1450, 1385, 1240, 1110, 1045 und 700 cm^{-1} .

EA [%]: C (59.61); H (7.94); N (5.77)

Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$: C (59.73); H (7.94); N (5.80).

(-)-*S-N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol ((-)-42)

6.00 g [30.1 mmol] (\pm)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (**42**) werden in Cyclohexan gelöst, mit 10.3 g [4 eq] Vinylacetat und mit 1.80 g Lipase vom Typ *Pseudomonas species* (Amano PS) versetzt. Die Mischung wird bei 36 - 40°C gerührt und der Umsatz durch Gaschromatographie bestimmt. Bei einem Umsatz von 59% (nach ca. 5 h) wird die Lösung über Kieselgur filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:7/3) gereinigt.

Ausbeute: 2.28 g (38%) farblose Flüssigkeit mit 98% ee

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.29$ (Alkohol)

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.56$ (Acetat)

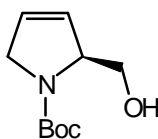
HPLC [Programm 1]: $R_t = 19.4$ min (Alkohol)

HPLC [Programm 1]: $R_t = 7.4$ min (Acetat)

HPLC [Programm 1]: $R_t = 9.1$ min ((-)-Alkohol-Derivat)

HPLC [Programm 1]: $R_t = 10.5$ min ((+)-Alkohol-Derivat)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -131.8$ ($c = 4.1$ in CHCl_3)

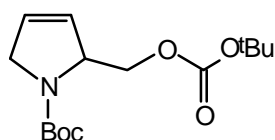


2-*t*-Butyloxycarbonyloxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol (63)

199 mg [1.00 mmol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (42) werden in 4.0 ml abs. Ether gelöst und bei -5°C unter Inertgasatmosphäre mit 0.63 ml [1.0 mmol] 1.6 M Butyllithium-Lösung versetzt. Anschließend wird bei Raumtemperatur 247 mg [1.0 mmol] BOC-ON in 1.5 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben und 1.5 h gerührt. Die gelbe Lösung wird mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (CH/EE:9:1) gereinigt.

Ausbeute: 255 mg (85%) farbloser Feststoff

Schmp.:	71-72°C
DC [CH/EE:8/2]:	R _f = 0.49
GC [80/2/12/300/5]:	R _t = 9.2 min



Mr: 299.3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 - 5.75 (2 H, m, *Olefin*), 4.74 - 4.62 (1 H, m, *CHN*), 4.41 - 4.02 (4 H, m, *CH*₂*N* und *CH*₂*O*) und 1.49 (18 H, s, ¹*Bu*).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.0, 153.5, 127.3, 127.2, 82.0, 80.0, 67.1, 63.1, 53.6, 28.4 und 27.7.

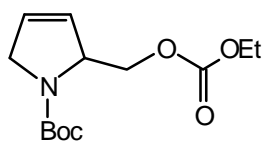
MS [70 eV], m/z (%): 299 (M⁺, 0.4%), 181 (6), 168 (15), 126 (16), 112 (55), 82 (8), 68 (62), 57 (100) und 41 (16).

2-Ethylloxycarbonyloxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol (64)

0.70 ml Chlorameisensäure-ethylester werden in 5.0 ml CH₂Cl₂ gelöst und bei RT langsam (ca. innerhalb 1 h) eine Mischung aus 1.20 g [6.0 mmol] Alkohol **42** in 6.6 ml NEt₃ und 3.0 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt und zur Aufarbeitung mit 12 ml 1.5 M HCl versetzt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (CH/EE:85:15) gereinigt. In einer zweiten Fraktion werden 160 mg des Dimers **65** eluiert.

Ausbeute: 993 mg (61%) farblose Flüssigkeit

DC [CH/EE:8/2]: R_f = 0.28



Mr: 271.3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (1 H, m, CH-CH₂N), 5.72 (1 H, m, CH=CH-CH₂N), 4.69 (1 H, m, CHN), 4.42 - 3.99 (4 H, m, CH₂N und CH₂-CHN), 4.15 (2 H, q, J = 7.1, OCH₂-CH₃), 1.45 (9 H, s, ^tBu) und 1.27 (3 H, t, J = 7.1, OCH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.0, 154.0, 153.8, 127.5, 127.3, 126.8, 80.0, 79.6, 67.8, 67.0, 64.0, 63.9, 63.2, 62.9, 53.7, 53.6, 28.4, 14.6 und 14.1.

MS [70 eV], m/z (%): 181 (M⁺ - EtOCOO₂H, 5%), 168 (12), 126 (13), 112 (67) und 57 (100).

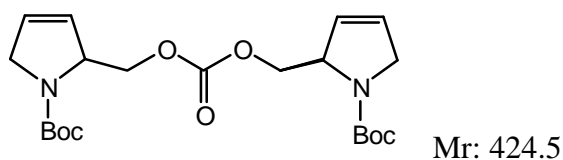
IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3090, 2975, 2870, 1745, 1698, 1630, 1395, 1260, 1170 und 1108 cm⁻¹.

Kohlensäure-*bis*-(*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-ylmethyl)ester (65)

0.60 ml Chlorameisensäure-ethylester werden bei RT zu einer Mischung aus 1.0 g [5.0 mmol] Alkohol **42** in 6.0 ml NEt₃ gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt und zur Aufarbeitung mit 10 ml 1.5 M HCl versetzt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (CH/EE:85:15) gereinigt. Im Vorlauf befinden sich 215 mg des Ethylesters **64**.

Ausbeute: 748 mg (70%) farbloses Öl

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.14$



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.83$ (1 H, m, CH-CH₂N), 5.70 (1 H, m, CH-CH-CH₂N), 4.65 (1 H, m, CHN), $4.41 - 3.98$ (4 H, m, CH₂N und CH₂-CHN) und 1.45 (9 H, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.1, 155.0, 153.9, 153.8, 127.5, 127.3, 126.7, 126.6, 80.0, 79.6, 68.1, 67.9, 67.2, 64.9, 63.4, 63.2, 62.9, 53.7, 53.5, 28.4$ und 28.1 .

MS [70 eV], m/z (%): 424 (M⁺, 2%), 368 (3), 324 (4), 295 (9), 268 (14), 201 (69), 112 (99) und 57 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3070, 2960, 2852, 1745, 1590, 1620, 1385, 1255, 1164$ und 1105 cm⁻¹.

EA [%]: C (59.14); H (7.68); N (6.66)

Berechnet für C₂₁H₃₂O₇N₂: C (59.42); H (7.60); N (6.60).

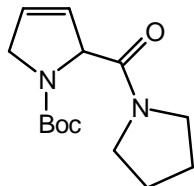
***N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)-2,5-dihydropyrrol (62)**

1.88 g [7.13 mmol] Amid **176** in 40 ml abs. THF werden bei -78°C unter Inertgasatmosphäre zu einer Mischung aus 104 mg [2.1 eq] Lithium, 600 ml Ammoniak und 200 ml THF gegeben. Nach einer Stunde wird Ammoniumchlorid im Überschuß zugesetzt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit gleichen Teilen Wasser und ges. NaCl-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (CH/Aceton:4/1) gereinigt.

Ausbeute: 1.31 g (69%) farbloser Feststoff

Schmp.: 96-97°C

DC [DCM/MeOH:97/3]: $R_f = 0.22$



Mr: 266.3

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.92$ (1 H x 0.6, m, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 5.89 (1 H x 0.4, m, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 5.63 (1 H, m, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 5.07 (1 H x 0.4, m, CHN), 5.14 (1 H x 0.6, m, CHN), 4.28 - 4.08 (2 H, m, CH_2NBoc), 3.51 - 3.35 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$), 1.93 - 1.77 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$), 1.41 (9 H x 0.4, s, ^tBu) und 1.35 (9 H x 0.6, s, ^tBu).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.1, 167.8, 153.6, 153.2, 128.8, 128.6, 124.4, 79.6, 79.4, 66.5, 65.6, 46.3, 46.0, 45.7, 45.4, 28.2, 28.1, 28.0, 26.2, 26.0, 24.1$ und 23.6 .

MS [70 eV], m/z (%): 266 (M^+ , 2%), 193 (4), 164 (22), 112 (41), 94 (41), 68 (82), 57 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 2950, 2845, 1688, 1645, 1382, 1160$ und 1112 cm^{-1} .

Triphenylmethyltetrafluoroborat (184)

63.0 g [210 mmol] Triphenylmethanol werden in 630 ml Propionsäureanhydrid unter leichtem Erwärmen gelöst. Bei 20°C werden 63 ml [560 mmol] Fluoroborsäure in kleinen Portionen zugegeben, so daß sich die Lösung nicht über 25°C erwärmt. Die sich abscheidenden gelblichen Kristalle werden mit kaltem, absolutem Diethylether gewaschen bis die überstehende Etherphase farblos bleibt.

Ausbeute: 56 g (81%) leicht gelbliche Kristalle

Schmp.: 202°C

Lit.: 200°C, 215°C²⁶¹

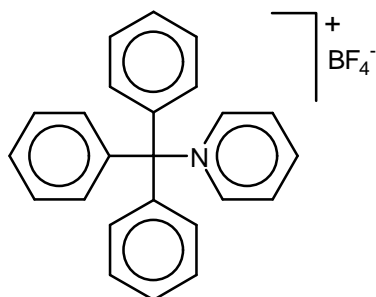
Triphenylmethylpyridiniumtetrafluoroborat (185)

55.0 g [167 mmol] Triphenylmethyltetrafluoroborat werden in 600 ml abs. Pyridin gelöst und 1 Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird solange Tetrachlorkohlenstoff zugegeben, bis die Kristallisation eintritt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 53.3 g (78%) schwach gelbliche Kristalle

Schmp.: 205°C

Lit.: 218-220°C²⁶²



(-)-(2S)-N-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (47)

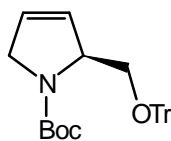
1.94 g [9.74 mmol] (-)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (**42**) werden in 16 ml Acetonitril gelöst und 4.13 g [10.2 mmol] Tritylpyridiniumtetrafluoroborat zugegeben. Nach 24 h werden 50 ml Diethylether zugegeben, über wenig Celite abgesaugt und die organische Phase eingeengt. Das gelbliche Öl wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:9/1) gereinigt.

Ausbeute: 4.04 g (94%) farbloser Schaum

Schmp.: 69 - 72°C

DC [CH/MTBE:9/1]: $R_f = 0.38$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -125.7$ ($c = 5.7$ in CHCl_3)



Mr: 441.6

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47 - 7.25$ (15 H, m, *Ar*), 6.01 - 5.82 (2 H, m, *Olefin*), 4.68 (1 H, m, *CHN*), 4.33 - 4.13 (2 H, m, CH_2OTr), 3.49 (1 H x 0.3, m, CH_2N), 3.40 (1 H x 0.7, dd, $J = 8.4$ und 2.8, CH_2N), 3.25 (1 H x 0.3, d, $J = 7.1$, CH_2N), 3.17 (1 H x 0.7, t, $J = 7.4$, CH_2N), 1.53 (9 H x 0.3, s, *tBu*) und 1.33 (9 H x 0.7, s, *tBu*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.0, 144.3, 144.0, 129.0, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1, 126.9, 126.8, 126.0, 125.8, 86.2, 86.0, 79.3, 79.1, 64.9, 64.2, 63.9, 63.7, 54.0, 53.6, 28.5$ und 28.3.

MS [70 eV], m/z (%): 441 (M^+ , 3%), 274 (5), 243 (60), 168 (68), 112 (100), 68 (100) und 57 (86).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3030, 2945, 2835, 1680, 1615, 1475, 1395, 1085, 988, 790$ und 688 cm^{-1} .

EA [%]: C (78.68); H (7.04); N (3.08)

Berechnet für C₂₉H₃₁O₃N: C (78.88); H (7.08); N (3.19).

(-)-(2*R*,3*S*,4*S*)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-pyrrolidin-3,4-diol (48)

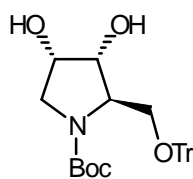
2.74 g [6.24 mmol] (-)-(2*S*)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (47) werden in 17 ml Aceton gelöst und mit 1.78 g [2.1 eq] NMO und mit 25 ml OsO₄-Lösung (2 mg/ml) versetzt und bei 55°C gerührt. Bei vollständigem Umsatz (TLC-Kontrolle, ca. 2 d) wird eine ges. Na₂S₂O₃ Lösung zugegeben, das organische Lösungsmittel entfernt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das leicht gelbe, zähe Öl wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:1/3) gereinigt.

Ausbeute: 2.79 g (94%) farbloser Schaum

Schmp.: 82 - 84°C

DC [CH/EE:6/4]: R_f = 0.19

Drehwert: [α]_D²⁰ = - 33.2 (c = 4.5 in CHCl₃)



Mr: 475.6

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 - 7.23 (15 H, m, Ar), 4.39 (1 H, m, CH(OH)), 4.20 (1 H, m, CH(OH)), 3.82 - 3.24 (5 H, m, CH-CH₂OTr und OH), 2.95 (2 H, m, CH₂N), 1.49 (9 H x 0.4, s, ^tBu) und 1.32 (9 H x 0.6, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.7, 143.7, 128.6, 127.9, 127.1, 86.9, 79.9, 75.1, 74.2, 70.3, 69.6, 63.4, 62.9, 51.7, 51.0 und 28.3.

MS [70 eV], m/z (%): 475 (M^+ , 0.1%), 259 (4), 243 (88), 232 (74), 202 (64), 176 (92), 165 (82), 146 (89), 102 (100) und 57 (77).

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3400, 3060, 2925, 1665, 1405, 1168, 1085 und 702 cm^{-1} .

EA [%]: C (73.39); H (7.18); N (3.35)

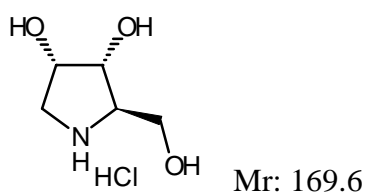
Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}$: C (73.24); H (6.99); N (2.95).

(+)-(2*R*,3*S*,4*S*)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-3,4-diol (**49**)

300 mg [0.680 mmol] (–)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-pyrrolidin-3,4-diol (**48**) werden in 5 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C hergestellten Lösung aus 4.8 ml dest. Acetylchlorid in 12 ml abs. Methanol zugetropft und bei RT gerührt. Nach 1 h wird die Lösung eingengt, Wasser zugesetzt, zweimal mit Diethylether extrahiert und anschließend die wässrige Phase lyophilisiert.

Ausbeute: 114 mg (99%) farbloser Feststoff

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +59.9$ ($c = 3.6$, H_2O) Lit²⁶³: $+57.6$ ($c = 0.59$, H_2O)



¹H NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 4.66$ (HDO), 4.39 (1 H, dX des ABX-Systems(I), $J = 2.0$, $\text{CH}_2\text{-CH(OH)}$), 4.21 (1 H, dd, $J = 8.4$ und 4.3 , CHN-CH(OH)), 3.97 (1 H, ABX-System(II), $J_{\text{AB}} = 12.6$, $J_{\text{AX}} = 3.5$, CH_2OH), 3.50 (1 H, ABX-System(II), $J_{\text{AB}} = 12.6$, $J_{\text{BX}} = 6.1$, CH_2OH), 3.64 (1 H, dX des ABX-Systems(II), $J = 8.8$, CHN), 3.50 (1 H, ABX-System(I), $J_{\text{AB}} = 13.0$, $J_{\text{AX}} = 4.2$, CH_2N) und 3.38 (ABX-System(I), $J_{\text{AB}} = 13.0$, $J_{\text{BX}} = 2.1$, CH_2N).

¹³C NMR (100 MHz, D_2O): $\delta = 73.4$, 71.7, 64.2, 60.3 und 51.9.

MS [70 eV], m/z (%): 133 (M^+ , 3%), 102 (100), 55 (61) und 36 (100).

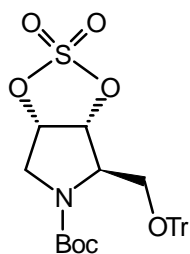
HRMS: 134.0817 (berechnet für $C_5H_{12}O_3N$: 134.0817).

(-)-(2*R*,3*S*,4*S*)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-4-trityloxymethyl-2,2-dioxo-tetrahydro-1,3-dioxo-2l⁶-thia-5-aza-pentalene (50)

1.50 g [3.15 mmol] (-)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-pyrrolidin-3,4-diol (**48**) werden in 45 ml dest. Essigsäureethylester und 2.50 g abs. Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung werden bei RT langsam 1.29 g [9.56 mmol] Sulfurylchlorid gelöst in 45 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nach 1 h wird die Lösung abgesaugt, der Rückstand mit Essigester gespült und die organische Phase eingengt. Der gelbliche Feststoff wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE/CH₂Cl₂:9/1/0.3) gereinigt und aus EE/MTBE umkristallisiert.

Ausbeute: 1.58 g (93%) farblose Kristalle

Schmp.:	178°C (Zersetzung)
DC [CH/MTBE:9/1]:	$R_f = 0.29$
GC [80/0/12/300/1]:	$R_t = 12.7$ min
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = -36.9$ ($c = 5.9$ in CHCl ₃)



Mr: 537.7

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.27$ (15 H, m, Ar), 5.51 (1 H, ψ d, $J = 6.6$, CH₂-CH), 5.21 (1 H, m, CHN-CH), 4.47 - 4.03 (3 H, m, CHN-CH₂OTr), 3.76 (1 H x 0.5, ψ d, $J =$

8.9, CH_2N), 3.53 (1 H x 0.5, ψd , $J = 8.9$, CH_2N), 3.21 (1 H x 0.5, ψd , $J = 9.4$, CH_2N), 3.15 (1 H x 0.5, ψd , $J = 9.4$, CH_2N), 1.55 (9 H x 0.5, s, ^tBu) und 1.43 (9 H x 0.5, s, ^tBu).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.9, 142.9, 128.3, 128.2, 127.5, 87.9, 66.3, 85.7, 83.4, 82.7, 81.2, 63.8, 62.1, 61.8, 52.2, 51.7$ und 28.3.

MS [70 eV], m/z (%): 294 (M^+ - Tr, 3%), 243 (100), 165 (33) und 57 (68).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3070, 2990, 2935, 2880, 1695, 1492, 1445, 1400, 1208, 1165, 1125, 980, 855$ und 710 cm^{-1} .

EA [%]: C (64.73); H (5.84); N (2.57)

Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{NS}$: C (64.79); H (6.22); N (2.61).

(-)-(2R,3S,4R)-Essigsäure-4-azido-N-(*t*-butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-pyrrolidin-3-yl-ester (51)

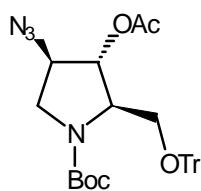
400 mg [0.744 mmol] cyclisches Sulfat **50** werden in 4.3 ml abs. DMF gelöst, mit 51 mg [1.05 eq] Natriumazid versetzt und 5 h bei 50°C gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wird in 2.9 ml abs. THF aufgenommen, mit 86 mg $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (1:1) versetzt und 50 min bei RT gerührt. Zu der Lösung wird 1.1 ml Pyridin und 0.75 ml Essigsäureanhydrid gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird im HV eingeeengt, 8 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben, mit Diethylether extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der farblose Schaum wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:88/12) gereinigt.

Ausbeute: 315 mg (78%) farbloser Schaum

Schmp.: 48-50°C (Racemat)

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.28$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -18.4$ ($c = 6.1$ in MeOH)



Mr: 542.6

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49 - 7.23$ (15 H, m, *Ar*), 5.51 (1 H, m, *CH*(OAc)), 4.05 (1 H, m, *CHN*₃), 3.98 (1 H, m, *CHN*), 3.86 (1 H, ABX-System, $J_{\text{AB}} = 12.1$, $J_{\text{AX}} = 6.6$, *CH*₂*N*), 3.48 (1 H, dd, $J = 4.3$ und 8.9 , *CH*₂*OTr*), 3.34 (1 H, ABX-System, $J_{\text{AB}} = 12.1$, $J_{\text{BX}} = -3.8$, *CH*₂*N*), 3.21 (1 H, m, *CH*₂*OTr*), 2.13 (3 H, s, *Ac*), 1.51 (9 H x 0.3, s, *tBu*) und 1.34 (9 H x 0.7, s, *tBu*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.7$, 153.7, 143.7, 128.7, 127.9, 127.0, 86.8, 80.3, 78.2, 62.9, 62.3, 62.1, 49.7, 28.3 und 20.9.

MS [70 eV], m/z (%): 542 (M^+ , 0.2%), 511 (2), 455 (3), 439 (4), 299 (70), 268 (61), 244 (81), 183 (88), 165 (98) und 57 (100).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3035$, 2950, 2865, 2080, 1735, 1688, 1438, 1385, 1215 und 695 cm^{-1} .

(2*R*,3*S*,4*R*)-Essigsäure-4-(*N*-(*t*-butylloxycarbonyl)-amino)-*N*-(*t*-butylloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-pyrrolidin-3-yl-ester (60)

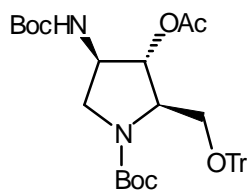
190 mg [0.350 mmol] des Azids **51** werden in 4.0 ml dest. Essigsäureethylester gelöst und mit 76 mg Boc_2O [1.2 eq] versetzt. Diese Lösung wird zu 50 mg mit Wasserstoff voraktiviertem Pd/C (10%, Engelhard-Katalysator), suspendiert in 4 ml Essigsäureethylester, gegeben und an einer Hydrierapparatur (ca. 1 m Wassersäule) bei RT über Nacht gerührt. Anschließend wird die Mischung filtriert, eingengt und mittels Flash-Chromatographie (CH/EE:9/1) gereinigt.

Ausbeute: 155 mg (72%) farbloser Feststoff

Schmp.: 79°C (Racemat)

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.22$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -16.0$ ($c = 4.5$ in CHCl_3)



Mr: 616.8

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45 - 7.23$ (15 H, m, *Ar*), 5.58 (1 H, m, *CH*(OAc)), 4.98 (1 H, m, *CH*(NHBoc)), 4.16 (2 H, m, *CH*₂OTr), 3.85 (1 H, m, *CHN*), 3.37 - 3.18 (2 H, m, *CH*₂N), 2.03 (3 H, s, *Ac*), 1.53 (18 H x 0.3, s, *^tBu*) und 1.33 (18 H x 0.7, s, *^tBu*).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.1, 154.0, 143.4, 128.7, 127.9, 127.2, 87.4, 81.3, 80.1, 79.5, 64.4, 62.2, 54.4, 53.6, 52.6, 51.9, 28.4, 28.3$ und 20.9.

MS [70 eV], m/z (%): 616 (M^+ , 0.4%), 373 (3), 317 (63), 287 (14), 261 (16), 243 (83), 187 (43) und 57 (100).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3410, 3060, 2975, 1745, 1698, 1495, 1450, 1392, 1368, 1235, 1165, 1075$ und 705 cm^{-1} .

EA [%]: C (69.55); H (7.20); N (4.48)

Berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{N}_2$: C (70.11); H (7.19); N (4.56).

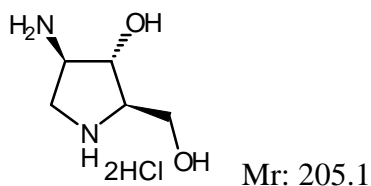
**(+)-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-Amino-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;
Hydrochlorid (58)**

84 mg [0.136 mmol] Essigsäure-4-(*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-amino)-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-pyrrolidin-3-yl-ester (**60**) werden in 1.8 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C hergestellten Lösung aus 1.2 ml dest. Acetylchlorid in 2.2 ml abs. Methanol zugetropft und bei RT gerührt. Nach 3 h wird die Lösung eingeeengt, 5 ml Wasser zugegeben, zweimal mit Diethylether gewaschen und anschließend lyophilisiert. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und unter Zusatz von Diethylether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 25 mg (91%) farbloser, hygroskopischer Feststoff

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +12.9$ ($c = 1.25$ in H₂O)

Lit²⁶⁴: $+13.0$ ($c = 0.2$ (H₂O))



¹H NMR (400 MHz, D₂O/d₄-MeOH): $\delta = 4.72$ (HDO), 4.54 (1 H, ψ t, $J = 6.4$, CH(OH)), 4.03 - 3.92 (4 H, m, CH₂OH, CH₂N, CH(NH₂)), 3.79 (1 H, dt, $J = 7.1$ und 3.6, CHN) und 3.55 (1 H, dd, $J = 16.5$ und 10.4, CH₂N).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O/d₄-MeOH): $\delta = 73.4, 65.1, 58.2, 54.9$ und 46.0.

MS [70 eV], m/z (%): 132 (M⁺, 2%), 114 (6), 101 (61), 84 (34), 55 (72) und 36 (100).

HRMS: 133.0962 (berechnet für C₅H₁₃O₂N₂: 133.0977).

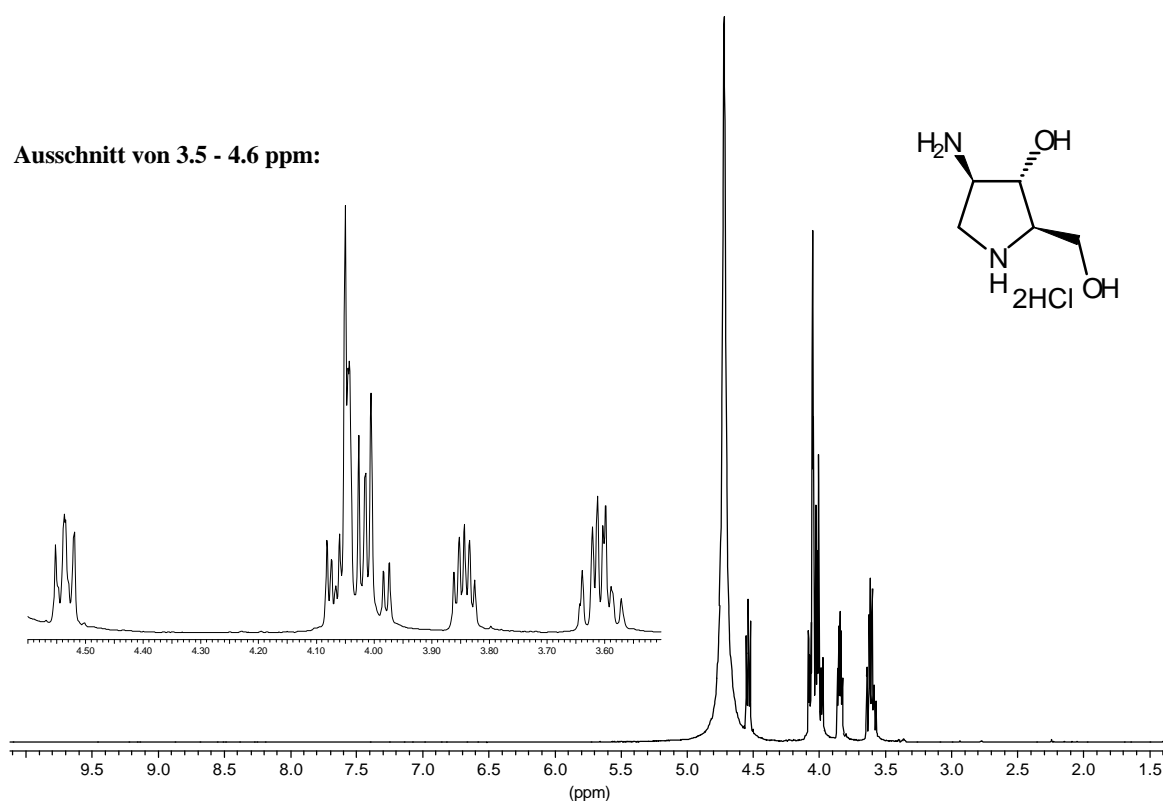


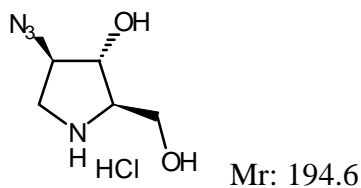
Abb. 122: ¹H-NMR-Spektrum (D₂O/d₄-MeOH) von 58.

(+)-(2R,3S,4R)-4-Azido-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol; Hydrochlorid (57)

78 mg [0.144 mmol] Essigsäure-4-azido-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-pyrrolidin-3-yl-ester (**51**) werden in 1.8 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C hergestellten Lösung aus 1.2 ml dest. Acetylchlorid in 2.2 ml abs. Methanol zugetropft und bei RT gerührt. Nach 2.5 h wird die Lösung eingeeengt, 5 ml Wasser zugegeben, zweimal mit Diethylether gewaschen und anschließend lyophilisiert. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und unter Zusatz von Diethylether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 25 mg (88%) farbloser, hygroskopischer Feststoff

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +13.5$ ($c = 1.25$ in H₂O)



^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ = 4.72 (HDO), 4.40 (1 H, dt, J = 6.1 und 5.0, $\text{CH}(\text{OH})$), 4.29 (1 H, dd, J = 4.8 und 4.8, CHN_3), 4.02 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 12.3, J_{AX} = 4.2, CH_2OH), 3.91 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 12.3, J_{BX} = 7.2, CH_2OH), 3.80 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 12.8, J_{AX} = 6.6, CH_2N), 3.71 (1 H, ψq , J = 5.4, CHN) und 3.46 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 12.8, J_{BX} = 4.8, CH_2N).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ = 75.0, 66.4, 65.2, 59.0 und 48.1.

MS [70 eV], m/z (%): 158 (M^+ , 3%), 127 (24), 116 (10), 68 (69) und 36 (100).

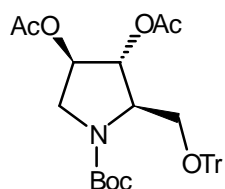
HRMS: 159.0851 (berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_4$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 159.0882).

(–)-(2*R*,3*R*,4*R*)-Essigsäure-4-acetoxy-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-pyrrolidin-3-yl-ester (53)

350 mg [0.651 mmol] des cyclischen Sulfats **50** werden in 3.8 ml abs. DMF gelöst, mit 54 mg [1.07 eq] NH_4OAc versetzt und 24 h bei 75°C gerührt. Die Lösung wird eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wird in 2.5 ml abs. THF aufgenommen, mit 75 mg $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (1:1) versetzt und 40 min bei RT gerührt. Zu der Lösung wird 1.0 ml Pyridin und 0.70 ml Essigsäureanhydrid gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird im HV eingengt, 8 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben, mit Diethylether extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der farblose Schaum wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:84/16) gereinigt

Ausbeute: 299 mg (82%) farblose Kristalle

Schmp.:	172°C
	61-62°C (Racemat)
DC [CH/EE:8/2]:	$R_f = 0.26$
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = -47.6$ ($c = 4.5$ in CHCl_3)



Mr: 559.7

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49 - 7.22$ (15 H, m, *Ar*), 5.58 (1 H, m, CHN-CH(OAc)), 5.12 (1 H, ψd , $J = 6.1$, $\text{CH}_2\text{-CH(OAc)}$), 4.08 (1 H, m, CHN), 3.89 (1 H, m, CH_2N), 3.50 (1 H, dd, $J = 4.6$ und 8.7 , CH_2OTr), 3.37 (1 H, dd, $J = 12.7$ und 2.0 , CH_2N), 3.11 (1 H, m, CH_2OTr), 2.14 (3 H, s, *Ac*), 1.80 (3 H, s, *Ac*), 1.46 (9 H x 0.3, s, *^tBu*) und 1.34 (9 H x 0.7, s, *^tBu*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.4$, 154.0, 143.8, 128.7, 127.9, 127.8, 217.2, 127.0, 86.7, 80.3, 77.5, 74.6, 62.8, 62.0, 50.9, 28.3, 21.0 und 20.7.

MS [70 eV], m/z (%): 499 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, 2%), 342 (9), 316 (15), 286 (65), 259 (51), 243 (100), 186 (71), 165 (65), 126 (54) und 57 (100).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3060$, 2970, 2890, 1745, 1698, 1595, 1448, 1390, 1365, 1214 und 705 cm^{-1} .

EA [%]: C (70.99); H (6.72); N (2.53)

Berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{N}$: C (71.21); H (6.70); N (2.52).

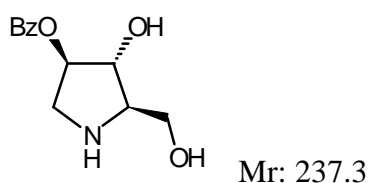
(2*R*,3*R*,4*R*)-Benzoessäure-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-yl-ester (52)

350 mg [0.651 mmol] des cyclischen Sulfats **50** werden in 3.8 ml abs. DMF gelöst, mit 95 mg [1.05 eq] BzONH₄ versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Die Lösung wird eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wird in 2.5 ml abs. THF aufgenommen, mit 75 mg H₂O/H₂SO₄ (1:1) versetzt und 60 min bei RT gerührt. Zu der Lösung werden 6.9 ml abs. Methanol und 2.0 ml Acetylchlorid gegeben und weitere 45 min gerührt. Das organische Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand zwischen Wasser Diethylether verteilt. Die wässrige Phase wird lyophilisiert und anschließend mit einigen Tropfen 0.2 M Ammoniak-Lösung neutral gestellt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (MeOH/DCM/NH₄OH:3/15/0.6) gereinigt.

Ausbeute: 108 mg (70%) farbloses Öl

DC [MeOH/DCM/NH₄OH:3/15/0.6]:

R_f = 0.48



¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH): δ = 8.07 - 7.46 (5 H, m, Bz), 5.18 (1 H, dt, *J* = 5.5 und 2.4, CH(OBz)), 4.18 (1 H, dd, *J* = 2.3 und 5.2, CH(OH)), 3.76 (1 H, ABX-System, *J*_{AB} = 11.2, *J*_{AX} = 4.9, CH₂OH), 3.71 (1 H, ABX-System, *J*_{AB} = 11.2, *J*_{BX} = 5.5, CH₂OH), 3.36 (1 H, dd, *J* = 5.5 und 12.8, CH₂N), 3.37 (1 H, d, *J* = 12.8 und 2.0, CH₂N), 3.04 (1 H, ψq, *J* = 5.1, CHN).

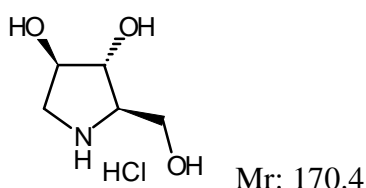
¹³C NMR (100 MHz, d₄-MeOH): δ = 167.6, 134.4, 131.3, 130.6, 129.6, 83.4, 78.5, 68.3, 62.6 und 51.3.

(+)-(2*R*,3*R*,4*R*)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-3,4-diol; Hydrochlorid (20)

100 mg [0.179 mmol] Essigsäure-4-acetoxy-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-pyrrolidin-3-yl-ester (**53**) werden in 2.0 ml abs. Methanol und 0.5 ml abs. Dichlormethan gelöst und zu einer bei 0°C hergestellten Lösung aus 2.5 ml dest. Acetylchlorid in 4.8 ml abs. Methanol zugetropft und bei RT gerührt. Nach 2.5 h wird die Lösung eingeeengt, 5 ml Wasser zugegeben, zweimal mit Diethylether gewaschen und die wässrige Phase lyophilisiert. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und unter Zusatz von Diethylether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 26 mg (86%) farbloser, hygroskopischer Feststoff

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +33.6$ ($c = 1.15$ in H₂O) Lit²⁶⁵: +37.9 ($c = 0.53$ (H₂O))
Lit²⁶⁶: +34.9 ($c = 1.0$ (H₂O))



¹H NMR (400 MHz, D₂O/d₄-MeOH): δ = 4.72 (HDO), 4.41 (1 H, dt, $J = 5.3$ und 2.7 , CH₂-CH(OH)), 4.17 (1 H, t, $J = 3.1$, CHN-CH(OH)), 4.03 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 12.2$, $J_{AX} = 4.5$, CH₂OH), 3.91 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 12.2$, $J_{BX} = 8.2$, CH₂OH), 3.70 (1 H, ψq, $J = 4.4$, CHN), 3.66 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 12.6$, $J_{BX} = 4.6$, CH₂N) und 3.44 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 12.6$, $J_{BX} = 2.8$, CH₂N).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O/d₄-MeOH): δ = 76.6, 75.2, 67.5, 59.8 und 50.9.

MS [70 eV], m/z (%): 133 (M⁺, 3%), 102 (100), 84 (17) und 55 (90).

HRMS: 134.0817 (berechnet für C₅H₁₂O₃N: 134.0817).

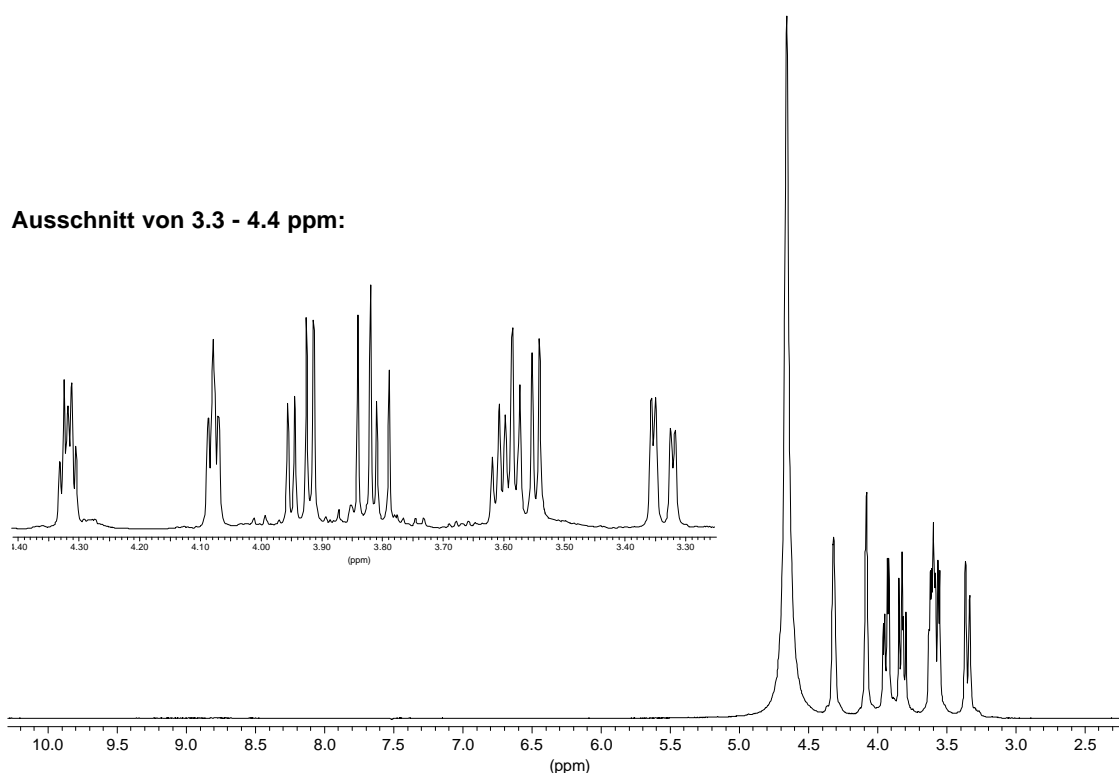


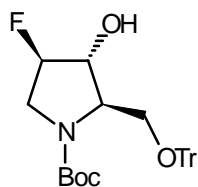
Abb. 123: ¹H-NMR-Spektrum (D₂O/d₄-MeOH) von **20**.

(–)-(2*R*,3*R*,4*R*)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-4-fluoro-2-trityloxy-methyl-pyrrolidin-3-ol (56**)**

592 mg [1.10 mmol] cyclisches Sulfat **50** werden in 5.0 ml abs. DMF und 5.0 ml abs. Aceton gelöst, mit 693 mg [2.0 eq] Tetrabutylammoniumfluorid Hydrat versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wird in 5 ml abs. THF aufgenommen, mit 150 mg H₂O/H₂SO₄ (1:1) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird die gelbliche Lösung mit NaHCO₃ neutralisiert, eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die wässrige Phase wird ein weiteres Mal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der schwach gelbliche Schaum wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:75/25) gereinigt.

Ausbeute: 516 mg (98%) farblose Kristalle

Schmp.:	77-78°C
DC [CH/EE:7/3]:	$R_f = 0.26$
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = -55.8$ ($c = 1.6$ in DCM)



Mr: 477.6

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45 - 7.21$ (15 H, m, *Ar*), 4.84 (1 H, d, $^2J_{\text{HF}} = 54$, *CHF*), 4.63 (1 H, m, *CH(OH)*), 3.95 (1 H, s, *CHN*), 3.79 (1 H, ddd, $J = 32.9, 13.1$ und 4.7 , *CH₂N*), 3.48 (2 H, m, *CH₂N* und *CH₂O*), 3.06 (1 H, ψ t, $J = 8.7$, *CH₂O*) und 1.47 - 1.31 (9 H, m, *tBu*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.4, 143.8, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 127.2, 127.0, 94.6$ ($^1J_{\text{C,F}} = 190.3$), 86.8, 80.2, 75.6, 64.5, 61.8, 61.8, 50.6, 50.4, 28.4 und 28.3.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, D_2O): $\delta = -182.26$ (0.4 x 1 F, m_c) und -183.75 (0.6 x 1 F, m_c).

MS [70 eV], m/z (%): 447 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O}$, 2%), 391 (2), 259 (3), 244 (62), 243 (30), 234 (19), 204 (52), 178 (90), 165 (64), 148 (29), 104 (100) und 57 (90).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3410, 3060, 2970, 2920, 1695, 1665, 1595, 1485, 1495, 1410, 1165, 1065, 1010, 760$ und 700 cm^{-1} .

EA [%]: C (73.02); H (6.98); N (2.77)

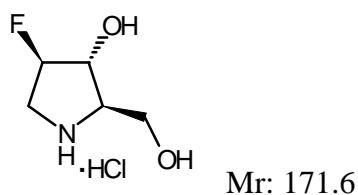
Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{NF}$: C (72.93); H (6.75); N (2.93).

**(+)-(2*R*,3*R*,4*R*)-4-Fluoro-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;
Hydrochlorid (59)**

200 mg [0.419 mmol] **56** werden in 3.0 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C hergestellten Lösung aus 3.2 ml dest. Acetylchlorid in 7.5 ml abs. Methanol zugetropft und bei RT gerührt. Nach 1.5 h wird die Lösung eingeeengt, 8 ml Wasser zugegeben, zweimal mit Diethylether gewaschen und die wässrige Phase lyophilisiert. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und unter Zusatz von MTBE zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 65 mg (90%) leicht gelblicher Feststoff

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 35.8$ ($c = 1.00$ in H₂O)



¹H NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 5.16$ (1 H, d, $^2J_{H,F} = 49.9$, CHF), 4.63 (s, OH), 4.36 (1 H, dd, $^3J_{H,F} = 15.5$, $J_{H,H} = 2.3$, CH(OH)), 3.90 (1 H, dd, $J = 12.0$ und 4.3, CH₂OH), 3.75 (1 H, dd, $J = 12.0$ und 8.4, CH₂OH), 3.71 (1 H, ψ s, CH₂N), 3.66 (1 H, m_c, CHN) und 3.63 (1 H, m_c, CH₂N).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): $\delta = 97.5$ (d, $^1J_{C,F} = 179.9$), 76.2 (d, $^2J_{C,F} = 28.3$), 69.3, 60.5 (d, $^3J_{C,F} = 2.1$) und 51.5 (d, $^2J_{C,F} = 24.0$).

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O): $\delta = -184.47$ (m_c).

MS [70 eV], m/z (%): 135 (M⁺, 6%), 104 (100), 84 (12), 75 (15), 60 (13), 55 (28), 38 (71) und 36 (76).

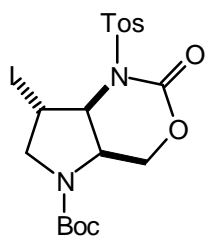
rac-(1'S,6S,7S)-5-N-(*t*-Butyloxycarbonyl)-7-iodo-1-N-(toluol-4-sulfonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,2-*d*][1,3]oxazin-2-on (67)

1.0 g [5.02 mmol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (**42**) werden in 17 ml abs. Dichlormethan gelöst, 0.83 ml [1.1 eq] Toluolsulfonylisocyanat hinzugegeben und die Mischung bei RT für 1 h gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, in 130 ml abs. Acetonitril aufgenommen, 2.65 g Na₂CO₃ und 2.54 g Iod zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die dunkle Lösung wird mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung versetzt, mit Diethylether extrahiert, mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der gelbliche Feststoff wird aus Essigsäureethylester/Diethylether (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 2.17 g (85%) farblose Kristalle

Schmp.: 179°C

DC [CH/EE:8/2]: R_f = 0.20



Mr: 508.4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (2 H, d, *J* = 8.0, Ar), 7.35 (2 H, d, *J* = 8.0, Ar), 5.25 (1 H, ψd, *J* = 7.5, CH-CHI), 4.78 - 4.71 (2 H, m, CHNBoc und CH₂O), 4.52 (1 H, m, CHI), 4.10 - 3.95 (2 H, m, CH₂O und CH₂N), 3.69 (1 H x 0.7, dd, *J* = 3.9 und 14.1, CH₂N), 3.58 (1 H x 0.3, d, *J* = 14.0, CH₂N), 2.45 (3 H, s, CH₃Ar), 1.50 (9 H x 0.3, s, ^tBu) und 1.48 (9 H x 0.7, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.2, 153.5, 149.0, 145.0, 134.5, 134.4, 129.7, 129.3, 81.4, 77.2, 68.2, 67.2, 66.5, 55.5, 54.8, 54.2, 54.0, 28.3, 23.9, 23.1 und 21.7.

MS [70 eV], m/z (%): 457 (M⁺ - SO₂, H, 33%), 421 (5), 358 (4), 295 (12), 210 (14), 91 (23) und 57 (100).

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 2950, 2910, 1722, 1684, 1585, 1460, 1382, 1350, 1215, 1158, 1075, 1032 und 855 cm^{-1} .

EA [%]: C (41.37); H (4.42); N (5.52)

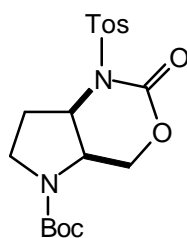
Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_2\text{SI}$: C (41.39); H (4.44); N (5.36).

5-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-1-*N*-(toluol-4-sulfonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,2-*d*][1,3]oxazin-2-on (69)

150 mg [0.295 mmol] 5-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-7-iodo-1-*N*-(toluol-4-sulfonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,2-*d*][1,3]oxazin-2-on (**67**) werden in 4.5 ml Benzol gelöst, mit 12 mg [0.074 mmol] AIBN sowie 0.15 ml [0.533 mmol] Tributylzinnhydrid versetzt und 2 h unter RF erhitzt. Die erkaltete Lösung wird eingeeengt und der gelbliche Rückstand mittels Flash-Chromatographie (CH/EE: 8/2) gereinigt.

Ausbeute: 83 mg (71%) farbloser Feststoff

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.14$



Mr: 396.5

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (2 H, d, $J = 8.3$, Ar), 7.34 (2 H, d, $J = 8.1$, Ar), 5.00 (1 H, ψ d, $J = 5.6$, CHNTos), $4.49 - 4.16$ (3 H, m, CH_2O und $\text{CH-CH}_2\text{O}$), $3.55 - 3.38$ (2 H, m, CH_2NBoc), 2.45 (3 H, s, CH_3Ar), $2.40 - 2.10$ (2 H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NBoc}$) und 1.47 (9 H, s, ^tBu).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.9, 153.1, 149.9, 145.4, 134.9, 129.4, 129.1, 80.7, 67.0, 66.5, 57.9, 54.4, 53.8, 44.4, 44.0, 32.5, 31.6, 28.2$ und 21.5 .

MS [70 eV], m/z (%): 332 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2$, 14%), 323 (5), 296 (3), 232 (8), 155 (9), 91 (10) und 57 (100).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 2970, 1710, 1685, 1595, 1398, 1342, 1165, 1035$ und 815 cm^{-1} .

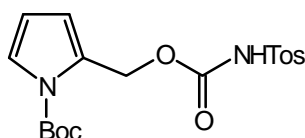
***N*-Toluol-4-sulfonyl-carbaminsäure-1-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-pyrrol-2-ylmethyl-ester (71)**

150 mg [0.295 mmol] 5-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-7-iodo-1-*N*-(toluol-4-sulfonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,2-*d*][1,3]oxazin-2-on (**67**) werden in 15 ml abs. Acetonitril gelöst und tropfenweise mit 134 mg [0.885 mmol] DBU, gelöst in 4.0 ml abs. Acetonitril versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 1 M Salzsäure versetzt, mit Diethylether extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 110 mg (95%) gelbliches Öl

(bei 1 eq. DBU wird Edukt/Produkt im Verhältnis von ca. 1:1 isoliert)

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.11$



Mr: 394.4

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88$ (2 H, d, $J = 8.7$, Ar), 7.29 (3 H, m, Ar und CHNBoc), 6.25 (1 H, dd, $J = 1.8$ und 3.3 , CH-CqNBoc), 6.12 (1 H, t, $J = 3.3$, CH-CHBoc), 5.27 (2 H, s, CH_2O), 2.44 (3 H, s, CH_3Ar) und 1.53 (9 H, s, ^tBu).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.2, 148.7, 144.8, 135.6, 129.5, 128.4, 127.2, 123.3, 116.6, 110.2, 84.5, 61.5, 27.9$ und 21.6 .

MS [70 eV], m/z (%): 394 (M^+ , 5%), 294 (34), 197 (22), 171 (23), 155 (53), 91 (92), 80 (46) und 57 (100).

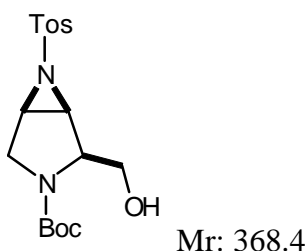
IR [CCl_4]: $\tilde{\nu} = 3125, 2960, 1742, 1705, 1455, 1345, 1218, 1154$ und 1085 cm^{-1} .

3-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-6-(toluol-4-sulfonyl)-3,6-diaza-bicyclo[3.1.0]hexan (70)

150 mg [0.295 mmol] 5-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-7-iodo-1-*N*-(toluol-4-sulfonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,2-*d*][1,3]oxazin-2-on (**67**) werden in 3.0 ml abs. Methanol/abs. Dichlormethan (1:2) gelöst, mit 204 mg [5 eq.] K_2CO_3 versetzt und 4 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt.

Ausbeute: 101 mg (93%) farbloser Feststoff

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.19$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ (2 H, d, $J = 8.1$, Ar), 7.35 (2 H, d, $J = 8.1$, Ar), 4.55 (1 H, m, $\text{CH}_2\text{-CHNTos}$), 3.93 (1 H, m, CH-CHNTos), 3.69 (1 H, m, CH_2OH), 3.58 (2 H, m, CH_2OH und CHNBoc), 3.53 (1 H, m, CH_2N), 3.36 (1 H, m, CH_2N), 2.45 (3 H, s, CH_3Ar) und 1.42 (9 H, s, ^tBu).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.2, 145.1, 134.6, 129.8, 129.6, 127.8, 126.4, 81.2, 64.4, 61.4, 52.6, 49.6, 47.4, 41.9, 28.2 und 21.6.

MS [70 eV], m/z (%): 338 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O}$, 9%), 295 (4), 282 (17), 252 (25), 235 (67), 117 (100), 91 (17) und 57 (98).

IR [CCl_4]: $\tilde{\nu}$ = 3390, 3050, 2960, 2915, 1690, 1665, 1590, 1405, 1358, 1320, 1148, 1080 und 965 cm^{-1} .

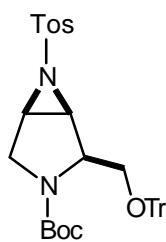
HRMS: 369.1481 (berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{NS}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 369.1484).

3-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-trityloxymethyl-6-(toluol-4-sulfonyl)-3,6-diaza-bicyclo[3.1.0]hexan (72)

1.01 g [2.74 mmol] 3-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-6-(toluol-4-sulfonyl)-3,6-diaza-bicyclo[3.1.0]hexan werden in 5.0 ml abs. Acetonitril gelöst und mit 1.60 g [1.2 eq] Tritylpyridiniumtetrafluoroborat zugegeben. Nach 24 h werden 15 ml Diethylether zugegeben, über wenig Celite abgesaugt und die organische Phase eingeeengt. Das gelbliche Öl wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:8/2) gereinigt.

Ausbeute: 1.47 g (88%) farbloses Glas

DC [CH/EE:8/2]: R_f = 0.55



Mr: 610.8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (2 H, AA'XX', Tos), 7.27 (15 H, m, Ph₃), 7.04 (2 H, AA'XX', Tos), 4.02 (2 H, m, CH₂OTr), 3.81 (1 H, m, CH-CH₂O), 3.65 (1 H, ψd, J = 5.4, CH₂-CHNTos), 3.56 (2 H, ψs, CH₂NBoc), 2.81 (1 H, ψt, J = 9.1, CH-CHNTos), 2.35 (3 H, s, CH₃Ar) und 1.23 (9 H, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.3, 144.3, 144.2, 135.1, 129.4, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.3, 127.1, 126.9, 87.1, 80.1, 63.5, 58.0, 49.5, 49.1, 42.3, 28.3, 28.2 und 21.5.

MS [70 eV], m/z (%): 522 (M⁺ - O^tBu, CH₃, 2%), 467 (3), 310 (20), 243 (100), 165 (37), 91 (22) und 57 (86).

EA [%]: C (70.59); H (6.32); N (4.32)

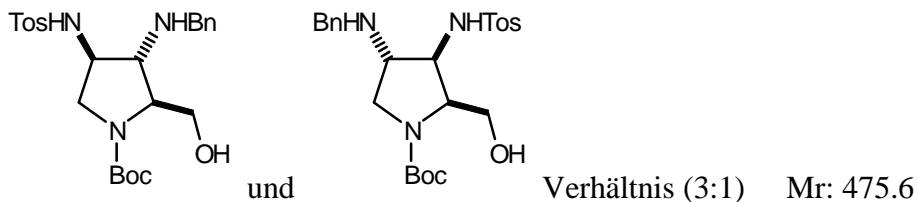
Berechnet für C₃₆H₃₈O₅N₂S: C (70.80); H (6.27); N (4.59).

***N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-3-benzylamino-4-(toluol-4-sulfonylamino)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin (75)**

19 mg [0.03 mmol] Yb(OTf)₃ werden in 0.5 ml abs. THF gelöst und bei RT mit 110 mg [0.3 mmol] Aziridin **70** versetzt und 5 min gerührt. Anschließend werden 49 µl [1.5 eq] Benzylamin zugegeben und 5 d bei RT gerührt. Bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird Wasser zugesetzt, mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das gelbliche Öl wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:1/1) gereinigt, im Vorlauf befinden sich 12 mg nicht umgesetztes Edukt.

Ausbeute: 101 mg (71%) farbloses Öl (Regioisomerengemisch)

DC [CH/EE:6/4]: R_f = 0.09



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (Zwei Regioisomere) $\delta = 7.75$ (2 H, d, $J = 8.0$, Ar), 7.31 - 7.19 (7 H, m, Ar), 3.99 - 3.58 (8 H, m, $\text{CH}_2\text{-CH-CH-CH-CH}_2$ und CH_2Ph), 3.19 (1 H, dd, $J = 4.2$ und 11.6, CH_2NBoc), 2.41 (3 H x 0.8, s, CH_3Ar), 2.37 (3 H x 0.2, s, CH_3Ar) und 1.42 (9 H, s, ^tBu).

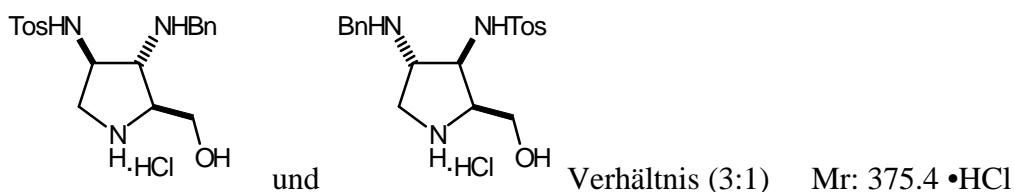
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (Zwei Regioisomere) $\delta = 156.2, 143.7, 143.4, 139.7, 139.4, 137.8, 137.2, 129.8, 129.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.9, 127.3, 127.2, 127.2, 127.0, 127.0, 80.4, 80.2, 65.8, 64.5, 63.5, 60.9, 55.5, 52.6, 52.1, 51.0, 44.5, 28.3, 28.3$ und 21.4.

MS [70 eV], m/z (%): 660 ($\text{M}^+ - \text{CCH}_3$, 0.4%), 562 (3), 474 (9), 418 (8), 243 (100), 91 (24) und 57 (15).

3-Benzylamino-4-(toluol-4-sulfonylamino)-2-hydroxymethylpyrrolidin; Hydrochlorid (73/74)

88 mg [0.185 mmol] **75** werden in 0.4 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C hergestellten Lösung aus 0.72 ml dest. Acetylchlorid in 2.9 ml abs. Methanol zugetropft und bei RT gerührt. Nach 1.5 h wird die Lösung eingengt, 8 ml Wasser zugegeben, zweimal mit Diethylether gewaschen und die wässrige Phase lyophilisiert.

Ausbeute: 64 mg (77%) farbloser Feststoff (Regioisomerengemisch)



Hauptprodukt:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 7.90 - 7.41$ (9 H, m, *Ar*), 4.25 (2 H, m, *Bn*), 4.21 - 4.01 (2 H, m, *CH*(NHTos) und *CHN-CH*₂OH), 3.95 (2 H, m, *CH*₂OH), 3.90 (1 H, m, *CH*(NHBn)), 3.41 (1 H, dd, $J = 7.6$ und 12.2 , *CH*₂-*CH*(NHBn)), 3.21 (1 H, dd, $J = 8.4$ und 12.0 , *CH*₂-*CH*(NHBn)).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 146.0, 138.1, 131.4, 131.2, 130.2, 128.4, 62.4, 62.2, 59.9, 55.7, 51.4, 49.6$ und 21.5 .

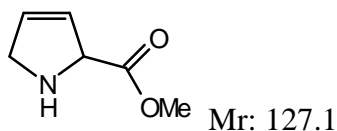
Nebenprodukt:

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 145.9, 138.6, 131.9, 131.0, 130.2, 128.3, 61.8, 60.7, 58.2, 56.6, 51.2, 46.2$ und 21.5 .

MS [70 eV], m/z (%): 375 (M^+ , 1%), 344 (2), 220 (15), 203 (9), 173 (14), 147 (13), 91 (100).

2,5-Dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (177)

1.40 g [6.16 mmol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester **41** werden in 10 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C hergestellten Lösung aus 23 ml dest. Acetylchlorid in 90 ml abs. Methanol zugetropft und anschließend bei RT gerührt. Nach 2.5 h wird die Lösung eingengt, mit 65 ml Wasser versetzt und einmal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird mit NaHCO_3 basisch gestellt und sechsmal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über wenig MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Ausbeute: 611 mg (78%) schwach gelbliches Öl



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.92$ (1 H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 5.76 (1 H, m, CHN-CH), 4.53 (1 H, dd, $J = 3.3$ und 5.6 , CHN), 3.91 (1 H, dd, $J = 5.7$ und 14.9 , CH_2N), 3.71 (1 H, m, CH_2N), 3.70 (3 H, s, OMe) und 2.56 (1 H, s, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7$, 131.0 , 126.1 , 67.3 , 54.0 und 52.1 .

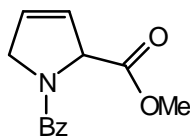
MS [70 eV], m/z (%): 127 (M^+ , 14%), 94 (6), 68 (100) und 41 (90).

***N*-Benzoyl-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (178)**

582 mg [4.58 mmol] 2,5-Dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**177**) werden in 35 ml CH_2Cl_2 abs. gelöst und mit 1.4 ml NEt_3 versetzt. Zu dieser Lösung werden bei 0°C langsam 0.60 ml Benzoylchlorid zugetropft. Nach 24 h bei RT verd. Schwefelsäure zugegeben, mit Dichlormethan extrahiert, mit ges. NaHCO_3 Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:8/2) gereinigt.

Ausbeute: 582 mg (55%) farbloses Öl

DC [CH/EE:1/1]: $R_f = 0.53$



Mr: 231.2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09 - 7.27$ (5 H, m, Ar), $5.86 - 5.93$ (2 H, m, CH=CH), 5.48 (1 H, m, CHN), $4.18 - 4.55$ (2 H, m, CH_2N) und 3.77 (3 H, s, OMe).

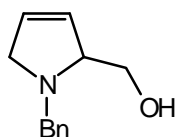
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.4$, 170.0 , 135.8 , 133.3 , 130.0 , 128.2 , 126.9 , 124.8 , 66.3 , 55.8 und 52.3 .

***N*-Benzyl-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (81)**

340 mg [1.47 mmol] *N*-Benzoyl-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**178**) in 3.0 ml Diethylether werden langsam zu einer Suspension aus 125 mg LiAlH₄ in 4.5 ml Diethylether zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion wird vorsichtig Wasser zugegeben und sechsmal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Ausbeute: 189 mg (68%) farbloses Öl

Sdp.: 90°C Luftbad (Kugelrohrdestillation bei 0.02 mbar)

DC [CH/EE:1/1]: R_f = 0.09



Mr: 189.3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 - 7.34 (5 H, m, *Ar*), 5.84 (1 H, ψdq, *J* = 6.1 und 2.0, CH=CH), 5.68 (1 H, ψdq, *J* = 6.6 und 2.0, CH=CH), 4.05 (1 H, AB-System, *J*_{AB} = 13.2, CH₂Ph), 3.83 (1 H, m, CHN), 3.79 - 3.73 (1 H, m, CH₂N), 3.69 (1 H, AB-System, *J*_{AB} = 13.2, CH₂Ph), 3.57 (2 H, d, *J* = 3.1, CH₂OH) und 3.37 - 3.31 (1 H, m, CH₂N).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.2, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6, 127.4, 71.9, 61.7, 60.5 und 58.7.

MS [70 eV], m/z (%): 189 (M⁺, 2%), 158 (100), 90 (100) und 65 (35).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3390, 3060, 2980, 2875, 1495, 1450, 1300, 1025 und 695 cm⁻¹.

HRMS: 190.1227 (berechnet für C₁₂H₁₆ON [M⁺ + H]: 190.1232).

5,7a-Dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c]oxazol-3-on (83)

a) mit DAST:

894 mg [4.49 mmol] Alkohol **42** werden in 90 ml abs. DCM gelöst und bei -78°C langsam 1.29 ml [2.2 eq] DAST zugetropft. Nach 3 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle auf neutralem Aluminiumoxid) und 11.3 g NaHCO_3 werden zugegeben. Nach ca. 30 min RT wird die Mischung filtriert, mit DCM nachgespült und die organische Phase eingengt. Der ölige Rückstand wird an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert (CH/EE:7/3).

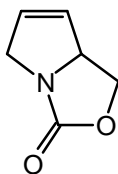
Ausbeute: 489 mg (87%) farbloses Öl

b) mit NaH:

1.00 g [5.02 mmol] Alkohol **42** werden in 13 ml abs. DMF gelöst und bei 0°C portionsweise mit 610 mg [15.3 mmol] Natriumhydrid (60%ig in Öl) versetzt. Nach 1.5 h bei RT wird Wasser zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Die Aufreinigung erfolgt analog der Cyclisierung mit DAST.

Ausbeute: 346 mg (55%) schwach gelbliches Öl

DC [CH/EE:7/3]: $R_f = 0.22$



Mr: 125.1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.01$ (1 H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.88 (1 H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.68 (1 H, m, CHN), 4.56 (1 H, ABX-System, $J_{\text{AB}} = 8.7$, $J_{\text{AX}} = 8.7$, CH_2O), 4.33 (1 H, ψdq , $J = 15.3$ und 2.5 , CH_2N), 4.20 (1 H, ABX-System, $J_{\text{AB}} = 8.7$, $J_{\text{BX}} = 5.1$, CH_2O) und 3.77 (1 H, d(m), $J = 15.3$, CH_2N).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.1$, 130.7 , 128.9 , 68.6 , 64.5 und 54.7 .

MS [70 eV], m/z (%): 125 (M^+ , 44%), 95 (100), 67 (69) und 41 (66).

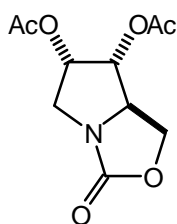
IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3070, 2910, 2872, 1740, 1598, 1455, 1328, 1175, 1055, 995 und 785 cm^{-1} .

6,7-Diacetoxy-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-3-on (84)

250 mg [2.00 mmol] Oxazolidinon **83** werden in 5.0 ml Aceton gelöst und bei RT mit 540 mg [4.0 mmol] NMO und 5.0 ml OsO_4 -Lösung (2 mg/ml) versetzt. Nach 3 h werden 10 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben, 30 min gerührt und die Mischung komplett einrotiert. Zu dem bräunlichen Rückstand werden 10 ml Pyridin, 3 ml Essigsäureanhydrid und eine Spatelspitze DMAP gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf eine eiskalte Mischung aus 0.5 M HCl/Diethylether (1:1) gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit einer ges. CuSO_4 -Lösung und einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der gelbe Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:9/1) gereinigt.

Ausbeute: 233 mg (48%) farbloses Öl

DC [CH/EE:9/1]: $R_f = 0.17$



Mr: 243.2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.41 (1 H, dt, $J = 7.1$ und 4.1 , $\text{CH}_2\text{-CH(OAc)}$), 5.34 (1 H, ψt , $J = 4.1$, CHN-CH(OAc)), 4.42 (1 H, ABX-System, $J_{\text{AB}} = 9.2$, $J_{\text{AX}} = 9.2$, CH_2O), 4.26 (1 H, ABX-System, $J_{\text{AB}} = 9.2$, $J_{\text{BX}} = 3.5$, CH_2O), 4.16 (1 H, dt, $J = 8.7$ und 3.6 , CHN), 3.57 (2 H, d, $J = 7.1$, CH_2N), 2.12 (3 H, s, Ac) und 2.02 (3 H, s, Ac).

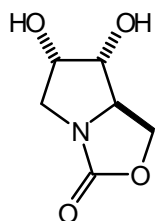
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.9, 169.8, 161.4, 73.1, 71.6, 62.7, 59.5, 48.1, 20.4$ und 20.3 .

MS [70 eV], m/z (%): 244 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 3%), 200 (6), 183 (50), 158 (59), 141 (64), 123 (79) und 43 (100).

6,7-Dihydroxy-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-3-on (85)

90 mg [0.370 mmol] Diacetat **84** werden in 5.0 ml MeOH gelöst und mit 0.75 g Na_2CO_3 versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei RT gerührt, abgesaugt, nachgewaschen und einrotiert. Der Rückstand wird mit DCM/MeOH (80/20) über Kieselgel filtriert und die organische Phase einrotiert. Das zurückgebliebene Öl wird in destilliertem Wasser gelöst und lyophilisiert.

Ausbeute: 51 mg (87%) farbloses Öl



Mr: 159.1

^1H NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 4.52$ (2 H, dt, $J = 8.0$ und 3.1 , CH_2O), 4.51 (1 H, ψs , $\text{CH}_2\text{-CH(OH)}$), 4.13 (1 H, m, CHN), 4.02 (1 H, ψt , $J = 3.3$, CH-CH(OH)), 3.51 (1 H, dd, $J = 10.7$ und 7.6 , CH_2N) und 3.16 (1 H, dd, $J = 10.7$ und 7.6 , CH_2N).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): $\delta = 166.4, 75.6, 73.0, 66.6, 63.8$ und 51.1 .

MS [70 eV], m/z (%): 201 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100%), 142 (13), 102 (26), 88 (29) und 57 (79).

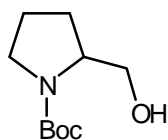
HRMS: 160.0613 (berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 160.0610).

***N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin (44)**

2.00 g [10.0 mmol] Alkohol **42** werden in 20 ml MeOH gelöst und zu einer mit Wasserstoff voraktivierten Mischung aus 100 ml MeOH und 350 mg Engelhard Katalysator (10% Pd/C) gegeben. Nach 12 h wird die Lösung filtriert, nachgewaschen und eingengt.

Ausbeute: 2.00 g (99%) farbloses Öl

DC [CH/EE:7/3]: $R_f = 0.25$



Mr: 201.3

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.91$ (1 H, s (br), CHN), 3.58 (2 H, m, CH_2OH), 3.41 (1 H, ddd, CH_2N), 3.28 (1 H, ddd, CH_2N), 1.97 (1 H, ψ sext, $J = 7.3$, CHN- CH_2), 1.78 (2 H, ψ nonett, $J = 7.0$, CH_2 - CH_2N), 1.54 (1 H, m, CHN- CH_2) und 1.44 (9 H, s, ^tBu).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.9$, 80.0, 67.3, 60.0, 47.4, 28.6, 28.4 und 23.9.

MS [70 eV], m/z (%): 201 (M^+ , 2%), 170 (64), 114 (100), 70 (53) und 57 (77).

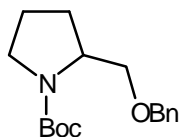
2-Benzoyloxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin (77)

2.00 g [9.94 mmol] Alkohol **44** und 205 mg [10 mol%] Aliquat-336 PT-Katalysator werden gut vermischt und unter Eiskühlung mit ca. 1/10 von 828 mg [14.8 mmol] KOH-Pulver versetzt. Anschließend wird 1.29 ml [10.9 mmol] BnBr zugegeben sowie die restliche Menge KOH. Die Mischung wird unter intensiver Durchmischung langsam auf RT erwärmt und über Nacht bei RT gerührt (ggf. auf 40 - 50°C erwärmen). Zur Aufarbeitung wird mit 8.0 ml MeOH und etwas EE versetzt und weitere 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung

wird über Kieselgel abgesaugt, mit EE nachgewaschen und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:9/1) gereinigt

Ausbeute: 2.66 g (92%) farbloses Öl

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.39$



Mr: 291.4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.24$ (5 H, m, *Ar*), 4.52 (2 H, m, CH_2Ar), 4.02 - 3.33 (5 H, m, CH_2OBn , CH-CH_2 und CH_2N), 1.98 - 1.79 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$) und 1.44 (9 H, s, *Bu*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.5, 138.4, 128.2, 127.4, 79.1, 73.7, 71.0, 56.4, 46.3, 28.4, 23.7$ und 22.8 .

MS [70 eV], m/z (%): 291 (M^+ , 2%), 235 (3), 218 (3), 190 (4), 170 (34), 114 (93), 91 (75) und 70 (100).

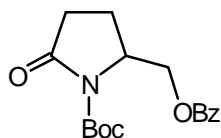
5-Benzoyloxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-2-on (78)

2.08 g [7.15 mmol] Benzylether **77** werden in 113 ml EE gelöst und zu einer Lösung aus 19.44 g NaIO_4 und 226 mg RuCl_3 in 113 ml Wasser zugetropft. Nach 3 h RT wird die wässrige Phase mit EE extrahiert und die organische Phase mit 19 ml Isopropanol versetzt und weitere 30 min gerührt. Die Lösung wird anschließend über Kieselgur filtriert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (CH/EE:8/2) gereinigt.

Ausbeute: 1.74 g (74%) farbloser Feststoff

Schmp.: 51-52°C

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.26$



Mr: 319.4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98 - 7.40$ (5 H, m, *Ar*), 4.55 (2 H, m, CH_2OBz), 2.70 (1 H, dt, $J = 11.1$ und 15.3 , *CHN*), 2.48 - 2.21 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 1.52 (9 H, s, *tBu*) und 1.45 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{-CHN}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0, 166.1, 149.6, 133.2, 129.6, 129.5, 128.4, 83.4, 65.2, 56.2, 31.6, 28.2$ und 20.9 .

MS [70 eV], m/z (%): 304 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 2%), 246 (7), 220 (7), 197 (39), 184 (12), 105 (77), 97 (100), 77 (95) und 57 (78).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3070, 2970, 2925, 1775, 1708, 1595, 1580, 1450, 1365, 1270, 1155, 1110, 1083, 1018, 845, 775$ und 710 cm^{-1} .

EA [%]: C (63.79); H (6.54); N (4.17)

Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$: C (63.94); H (6.63); N (4.39).

5-Benzoyloxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-2-ol (79)

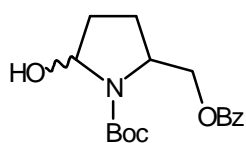
400 mg [1.25 mmol] Lactam **78** werden in 7.0 ml abs. THF gelöst und bei -78°C innerhalb von 5 min 3.8 ml 1 M DIBAL-Lösung zugetropft. Nach 80 min (DC-Kontrolle) werden bei -78°C 2.8 ml ges. Kaliumacetat-Lösung zugegeben und die Lösung in einen Kolben mit 5.5 ml ges. NH_4Cl -Lösung und 17 ml Diethylether gegeben und auf RT erwärmt. Das entstandene Gel wird über Celite abgesaugt, das Filtrat dreimal mit Diethylether extahiert,

zweimal mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, die organische Phase über K_2CO_3 getrocknet, filtriert und eingengt.

Ausbeute: 375 mg (94%) farbloses, langsam kristallisierendes Öl

Schmp.: 84-85°C

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.42$



Mr: 321.4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (2 H, m, *Ar*), 7.54 (1 H, m, *Ar*), 7.43 (2 H, m, *Ar*), 5.56 (1 H, m, $\text{CH}(\text{OH})$), 4.47 (2 H, m, CH_2OBz), 4.08 (1 H, m, $\text{CHN}-\text{CH}_2\text{O}$), 2.06 (4 H, m, CH_2-CH_2) und 1.47 (9 H, s, *Bu*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.4$, 154.8, 132.9, 129.7, 129.5, 128.3, 83.0, 80.8, 65.2, 56.1, 31.2, 28.3 und 26.2.

MS [70 eV], m/z (%): 303 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 8%), 199 (47), 186 (57), 130 (92), 105 (81), 86 (95) und 57 (100).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3460$, 3085, 2985, 1705, 1602, 1575, 1450, 1375, 1280 und 715 cm^{-1} .

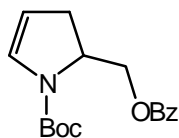
2-Benzoyloxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2,3-dihydro-pyrrol (80)

100 mg [0.311 mmol] Lactamol **79** werden unter Inertgasatmosphäre mit 2.0 ml frisch absolutiertem HMPA versetzt und 5-6 h auf 180-190°C erwärmt. Zu der erkalteten Lösung wird ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase

wird viermal mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet, filtriert und eingeengt.

Ausbeute: 65 mg (94%) farbloses Öl

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.24$



Mr: 303.4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ (2 H, m, *Ar*), 7.55 (1 H, m, *Ar*), 7.44 (2 H, m, *Ar*), 6.56 (1 H, m, CH-CHN), 5.58 (1 H, m, CH-CHN), 4.50 - 4.21 (3 H, m, CH_2O und CH- CH_2O), 2.03 (2 H, m, CH- CH_2 -CHN) und 1.49 (9 H, s, *Bu*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.4, 166.2, 132.9, 129.9, 129.7, 129.6, 128.3, 128.2, 106.2, 89.5, 80.6, 80.3, 65.1, 56.4, 56.3, 55.6, 55.4, 32.2, 28.5$ und 28.3.

MS [70 eV], m/z (%): 303 (M^+ , 1.4%), 213 (15), 200 (15), 144 (24), 100 (94) und 57 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3065, 2968, 1710, 1602, 1385$ und 712 cm^{-1} .

IV.2.2 2,2-Disubstituierte Verbindungen

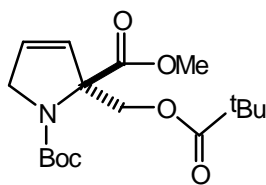
***N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-(2,2-dimethyl-propionyloxymethyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (96)**

6.50 g [28.7 mmol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**40**) in 50 ml THF werden bei - 78°C unter Inertgasatmosphäre zu einer Mischung aus 439 mg [2.2 eq] Lithium, 700 ml Ammoniak und 250 ml abs. THF gegeben. Nach 30 min wird eine Lösung aus 8.34 g Pivalinsäureiodmethylester (**95**) [1.2 eq] gelöst in 20 ml THF innerhalb von 10 min zugegeben. Nach weiteren 90 min wird NH₄Cl (Überschuß) zugegeben und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt mit Dichlormethan extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:17/3) gereinigt.

Ausbeute: 8.13 g (83%) farbloses Öl

DC [CH/MTBE:17/3]: $R_f = 0.21$

GC [80/2/12/300/5]: $R_t = 10.0$ min



Mr: 341.4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.01$ (1 H \times 0.7, dt, $J = 6.1$ und 2.0 , CH₂-CH), 5.93 (1 H \times 0.3, dt, $J = 6.3$ und 1.9 , CH₂-CH), 5.53 (1 H, dt, $J = 6.1$ und 2.3 , Cq-CH), 4.76 (1 H \times 0.3, AB-System, $J_{AB} = 11.5$, CH₂O), 4.65 (1 H \times 0.3, AB-System, $J_{AB} = 11.5$, CH₂N), 4.60 (1 H \times 0.7, ψ s, CH₂O), 4.35 (1 H \times 0.7, dt, $J = 15.8$ und 2.0 , CH₂N), 4.27 (1 H \times 0.3, dt, $J = 15.4$ und 2.2 , CH₂N), 4.14 (1 H \times 0.7, dt, $J = 15.8$ und 2.0 , CH₂N), 4.09 (1 H \times 0.3, dt, $J = 15.3$

und 2.0, CH_2N), 3.70 (3 H, s, OCH_3), 1.44 (9 H \times 0.3, s, O^tBu), 1.40 (9 H \times 0.7, s, O^tBu) und 1.12 (9 H, s, CO^tBu).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.7, 177.6, 170.5, 170.1, 153.1, 152.7, 129.3, 129.2, 127.5, 80.7, 80.1, 74.8, 74.1, 63.2, 62.2, 54.7, 54.6, 52.3, 52.2, 38.7, 38.6, 28.3, 28.1, 27.0 und 27.0.

MS [70 eV], m/z (%): 341 (M^+ , 4%), 282 (14), 182 (18), 126 (36), 80 (50), 57 (100) und 41 (27).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3085, 2955, 2849, 1728, 1697 und 1385 cm^{-1} .

EA [%]: C (59.87); H (8.02); N (3.83)

Berechnet für $C_{17}H_{27}NO_6$: C (59.81); H (7.97); N (4.10).

Pivalinsäureiodmethylester (95)

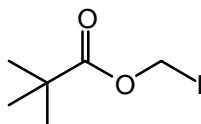
23.4 g [156 mmol] Natriumiodid werden in 40 ml abs. Aceton gelöst und unter Inertgasatmosphäre mit 23.4 g [155 mmol] Pivalinsäurechloromethylester versetzt und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über Celite abgetrennt und die braune Lösung im Vakuum eingengt. Das zurückbleibende Öl wird durch Destillation im Wasserstrahlvakuum gereinigt.

Ausbeute: 32.7 g (88%) gelbes Öl

Sdp.: 75°C

Lit.: 71 - 73°C / 12 Torr²⁶⁷

GC [80/2/10/300/5]: R_t = 1.7 min



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.96$ (2 H, s, CH_2) und 1.22 (9 H, s, ^tBu).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.7$, 39.3, 31.8 und 27.0.

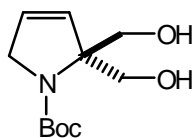
***N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2,2-bis-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (97)**

254 mg [11.6 mmol] Lithiumborhydrid werden in 7 ml abs. Diethylether unter Inertgasatmosphäre suspendiert und mit 235 μl abs. Metanol versetzt. 1.00 g [2.93 mmol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-(2,2-dimethyl-propionyloxymethyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**96**) wird in 8 ml Diethylether gelöst und tropfenweise zugegeben. Die Mischung wird ca. 15 min bei Raumtemperatur gerührt und nach Beendigung der Reaktion wird vorsichtig Wasser zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:1/3) gereinigt.

Ausbeute: 645 mg (96%) farbloser, langsam kristallisierender Feststoff

Schmp.: 62 - 63°C

DC [CH/MTBE:1/1]: $R_f = 0.06$



Mr: 229.3

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.83$ (1 H, dt, $J = 6.6$ und 2.0, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 5.62 (1 H, dt, $J = 6.6$ und 2.0, Cq- CH), 4.12 (2 H, ψs , CH_2N), 3.90 (2 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 11.7$, CH_2OH), 3.82 (2 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 11.7$, CH_2OH) und 1.48 (9 H, s, ^tBu).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.0, 130.3, 126.7, 80.7, 75.1, 64.6, 55.5$ und 28.3 .

MS [70 eV], m/z (%): 198 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$, 36%), 181 (8), 156 (14), 142 (51), 125 (18), 98 (59), 80 (25), 68 (74) und 57 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3370, 2940, 2858, 1665, 1625, 1394, 1165$ und 1045 cm^{-1} .

EA [%]: C (57.49); H (8.14); N (6.18)

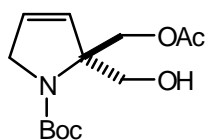
Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C (57.63); H (8.35); N (6.11).

2-Acetoxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (101)

1.00 g [4.36 mmol] Diol **97** und etwas DMAP werden in 15 ml Pyridin gelöst und bei RT innerhalb von 8 h 445 mg [4.36 mmol] Essigsäureanhydrid zugetropft und anschließend über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (CH/MTBE:1/1) gereinigt.

Ausbeute: 714 mg (60%) farbloser, langsam kristallisierender Feststoff

DC [CH/MTBE:1/1]: $R_f = 0.17$



Mr: 271.3

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.00$ (1 H x 0.2, m, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 5.88 (1 H x 0.8, d, $J = 6.4$, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 5.62 (1 H x 0.2, m, $\text{C}_q\text{-CH}$), 5.51 (1 H x 0.8, d, $J = 6.4$, $\text{C}_q\text{-CH}$), 4.80 (1 H, s, OH), 4.61 (1 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 11.3$, CH_2OAc), 4.56 (1 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 11.3$, CH_2OAc), $4.23 - 4.15$ (2 H, m, CH_2N), 3.90 (1 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 10.7$, CH_2OH), 3.79 (1 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 10.7$, CH_2OH), 2.05 (3 H, s, Ac) und 1.50 (9 H, s, ^tBu).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6, 155.6, 129.4, 127.1, 80.8, 73.8, 67.0, 63.1, 55.4, 28.4$ und 20.8 .

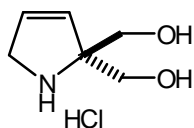
MS [70 eV], m/z (%): 271 (M^+ , 3%), 240 (18), 184 (11), 156 (10), 140 (17), 80 (97) und 57 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3420, 3070, 2960, 2850, 1735, 1685, 1624, 1385, 1225, 1160, 1100, 1035$ und 728 cm^{-1} .

2,2-Bis-hydroxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol; Hydrochlorid (170)

100 mg [0.436 mmol] Diol **97** werden in 2.0 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C frisch hergestellten Lösung aus 6.0 ml abs. Methanol und 2.0 ml Acetylchlorid zugetropft. Die Mischung wird für 45 min bei RT gerührt und anschließend komplett im Vakuum eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand zwischen Wasser und Diethylether verteilt und die wässrige Phase lyophilisiert.

Ausbeute: 71 mg (98%) farbloser Feststoff



Mr: 165.7

^1H NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 6.12$ (1 H, d, $J = 6.1$, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.75 (1 H, dt, $J = 6.1$ und 2.3 , $\text{CH}=\text{CH}$), 4.14 (2 H, ψs , CH_2N), 3.86 (2 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 12.4$, CH_2OH) und 3.81 (2 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 12.4$, CH_2OH).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): $\delta = 129.0, 127.6, 79.9, 61.6$ und 53.3 .

MS [70 eV], m/z (%): 110 (M^+ - 19, 8%), 98 (M^+ - CH_2OH , 84), 80 (91), 68 (100), 53 (68) und 41 (85).

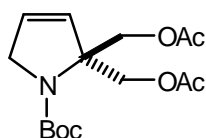
HRMS: 130.0854 (berechnet für $C_6H_{12}O_2N$ [$M^+ + H$]: 130.0868).

2,2-Bis-acetoxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2,5-dihydro-pyrrol (103)

600 mg [2.62 mmol] des Diols **97** werden in 4.0 ml Pyridin und 2.0 ml Essigsäureanhydrid gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wird mit Diethylether verdünnt und anschließend zweimal mit 2 M HCl, ges. $NaHCO_3$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:5/2) gereinigt.

Ausbeute: 772 mg (94%) farblose Flüssigkeit

DC [CH/EE:1/1]: $R_f = 0.53$



Mr: 314.2

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.93$ (1 H \times 0.5, d, $J = 6.6$, CH_2-CH), 5.85 (1 H \times 0.5, d, $J = 6.6$, CH_2-CH), 5.59 (1 H, d, $J = 6.1$, Cq- CH), 4.55 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 11.0$, CH_2OAc), 4.49 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 11.0$, CH_2OAc), 4.39 (1 H, AB-System(II), $J_{AB} = 10.9$, CH_2OAc), 4.36 (1 H, AB-System(II), $J_{AB} = 10.9$, CH_2OAc), 4.18 (2 H \times 0.5, ψt , $J = 2.0$, CH_2N), 4.11 (2 H \times 0.5, ψt , $J = 2.0$, CH_2N), 2.03 (6 H \times 0.5, s, Ac \times 2), 2.02 (6 H \times 0.5, s, Ac \times 2), 1.50 (9 H \times 0.5, s, tBu) und 1.47 (9 H \times 0.5, s, tBu).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.4$, 153.3 , 153.2 , 129.2 , 127.0 , 126.9 , 80.9 , 79.8 , 71.5 , 70.4 , 64.5 , 63.7 , 55.4 , 55.2 , 28.3 und 20.7 .

MS [70 eV], m/z (%): 313 (M^+ , 2%), 256 (3), 240 (39), 212 (3), 198 (14), 184 (19), 156 (9), 140 (35), 96 (7), 80 (13) und 57 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 2960, 2858, 1745, 1690, 1630, 1375, 1220, 1165, 1105, 1045 und 735 cm^{-1} .

EA [%]: C (57.38); H (7.37); N (4.36)

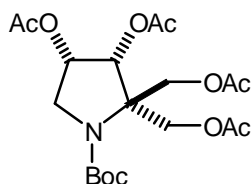
Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C (57.50); H (7.40); N (4.47).

3,4-Diacetoxy-2,2-bis-acetoxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin (108)

705 mg [2.25 mmol] des Diacetats **103** und 580 mg [4.95 mmol] NMO werden in 6.0 ml Aceton gelöst und hierzu 5.5 ml OsO_4 -Lösung (2 mg/ml Wasser) zugegeben. Die Lösung wird 12 Tage bei RT gerührt und danach mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ versetzt und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit 3.5 ml Pyridin und 1.7 ml Essigsäureanhydrid versetzt und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. 20 ml Diethylether wird zugegeben und mit 2 M HCl, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:8/2) gereinigt.

Ausbeute: 767 mg (79%) farbloses Öl

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.11$



Mr: 431.4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.48 - 5.42$ (2 H, m, $\text{CH}(\text{OAc})\text{-CH}(\text{OAc})$), 4.78 (1 H x 0.5, AB-System, $J_{\text{AB}} = 11.2$, CH_2OAc), 4.64 (1 H, m, CH_2OAc), 4.49 (3 H x 0.5, m, CH_2OAc),

4.31 (1 H x 0.5, AB-System, $J_{AB} = 11.2$, CH_2OAc), 4.16 (1 H x 0.5, d, $J = 11.2$, CH_2OAc), 3.75 (1 H, m, CH_2N), 3.54 (1 H x 0.5, d, $J = 10.5$, CH_2N), 3.44 (1 H x 0.5, d, $J = 10.7$, CH_2N), 2.07, 2.05, 2.03, 2.00 (3 H x 4, s, $4 \times \text{Ac}$) 1.45 (9 H x 0.5, s, ${}^t\text{Bu}$) und 1.43 (9 H x 0.5, s, ${}^t\text{Bu}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.9, 169.8, 169.2, 153.0, 81.7, 80.6, 74.2, 73.5, 68.4, 67.9, 64.8, 63.9, 63.2, 62.8, 62.3, 49.8, 28.2, 20.7, 20.6, 20.5$ und 20.3 .

MS [70 eV], m/z (%): 371 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, 14%), 358 (56), 302 (6), 271 (82), 258 (97), 96 (100), 57 (100) und 43 (87).

IR [CCl_4]: $\tilde{\nu} = 2965, 1742, 1695, 1360$ und 1214 cm^{-1} .

EA [%]: C (52.90); H (6.79); N (3.37)

Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_{10}$: C (52.89); H (6.77); N (3.25).

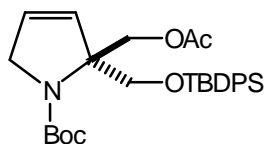
HPLC-Derivatisierung der monoacylierten Dirole zum TBDPS-Ether (179) bzw. (180)

5 mg der monoacylierten Verbindung werden in 300 μl abs. DMF gelöst und mit 3-4 mg Imidazol sowie 7 mg TBDPSCI versetzt. Die Lösung wird für 4-5 h auf 40-45°C erwärmt und der vollständige Umsatz per DC kontrolliert. Zur Aufarbeitung werden ca. 800 μl Wasser und 1.5 ml Diethylether zugegeben, kräftig geschüttelt, die Etherphase abgenommen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen.

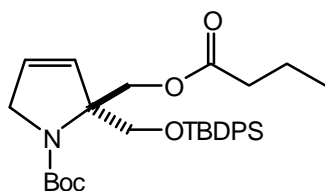
DC [CH/MTBE:1/1]: $R_f = 0.58$

HPLC [Programm 2]: $R_t = 8.70$ min (Monoacetat)

HPLC [Programm 2]: $R_t = 9.32$ min (*ent*-Monoacetat)



DC [CH/EE:/]:	$R_f = 0.66$
HPLC [Programm 2]:	$R_t = 7.15$ min (Monobutyrat)
HPLC [Programm 2]:	$R_t = 7.87$ min (<i>ent</i> -Monobutyrat)

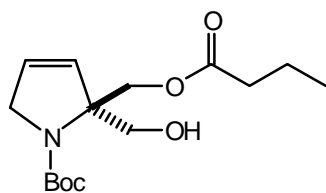


(2*R*)-(+)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-butyryloxymethyl-2-hydroxy-methyl-2,5-dihydro-pyrrol (102)

500 mg [2.18 mmol] *pro*-chirales Diol **97** werden in 25 ml, mit Wasser gesättigtem, destilliertem Toluol gelöst, mit 745 mg [3.0 eq] Vinylbutyrat und mit 450 mg Lipase vom Typ *Candida antarctica* (Novozym 435) versetzt. Die Mischung wird bei RT geschüttelt und der Umsatz durch Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach ca. 24 h ist kaum noch Diol zu erkennen und die Lösung wird über Kieselgur filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:1/2) gereinigt.

Ausbeute: 470 mg (72%) farblose Flüssigkeit mit 96% ee

DC [CH/MTBE:1/1]:	$R_f = 0.21$
HPLC [Programm 2]:	$R_t = 7.15$ min ((-)-Enantiomer, TBDPS-Derivat)
HPLC [Programm 2]:	$R_t = 7.87$ min ((+)-Enantiomer, TBDPS-Derivat)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = + 88.0$ ($c = 1.48$ in DCM)



Mr: 299.3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (1 H x 0.15, d, *J* = 5.8, Cq-CH), 5.79 (1 H x 0.85, d, *J* = 6.1, Cq-CH), 5.54 (1 H x 0.15, d, *J* = 6.1, CH₂-CH), 5.42 (1 H x 0.85, d, *J* = 6.6, CH₂-CH), 4.53 (1 H x 0.85, AB-System(I), *J*_{AB} = 11.8, CH₂OCO), 4.48 (1 H x 0.85, AB-System(I), *J*_{AB} = 11.8, CH₂OCO), 4.36 (1 H x 0.15, AB-System(II), *J*_{AB} = 11.2, CH₂OCO), 4.31 (1 H x 0.15, AB-System(II), *J*_{AB} = 11.2, CH₂OCO), 4.14 - 4.02 (2 H, m, CH₂N), 3.82 (1 H, AB-System(III), *J*_{AB} = 11.7, CH₂OH), 3.71 (1 H, AB-System(III), *J*_{AB} = 11.7, CH₂OH), 2.23 (2 H x 0.15, t, *J* = 7.1, CH₂-CO₂), 2.20 (2 H x 0.85, t, *J* = 7.4, CH₂-CO₂), 1.57 (2 H x 0.15, sext, *J* = 7.4, CH₃-CH₂), 1.55 (2 H x 0.85, sext, *J* = 7.3, CH₃-CH₂), 1.44 (9 H x 0.15, s, ^{*t*}Bu), 1.42 (9 H x 0.85, s, ^{*t*}Bu), 0.90 (3 H x 0.15, t, *J* = 7.1, CH₂-CH₃) und 0.87 (3 H x 0.15, t, *J* = 7.4, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.1, 173.0, 155.4, 153.5, 129.6, 129.4, 127.2, 127.0, 80.8, 80.7, 73.8, 72.9, 66.9, 64.2, 63.9, 62.7, 55.7, 55.4, 36.1, 35.6, 28.3, 18.3, 18.2 und 13.5.

MS [70 eV], *m/z* (%): 299 (M⁺, 5%), 268 (61), 226 (11), 212 (13), 198 (19), 181 (12), 168 (85), 156 (39), 142 (41), 98 (53), 80 (80) und 57 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3440, 2970, 2935, 2875, 1740, 1696, 1675, 1635, 1395, 1175, 1108, 775 und 735 cm⁻¹.

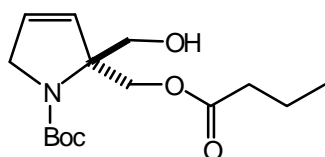
(2S)-(-)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-butyryloxymethyl-2-hydroxy-methyl-2,5-dihydro-pyrrol (102)

500 mg [2.18 mmol] *pro*-chirales Diol **97** werden in 25 ml, mit Wasser gesättigtem, destilliertem Toluol gelöst, mit 745 mg [3.0 eq] Vinylbutyrat und mit 480 mg Lipase vom

Typ *Aspergillus oryzae* (Lipozym IM) versetzt. Die Mischung wird bei RT geschüttelt und der Umsatz durch Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach ca. 42 h ist nur noch wenig Diol zu erkennen und die Lösung wird über Kieselgur filtriert und eingeeignet. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/MTBE:1/2) gereinigt.

Ausbeute: 445 mg (68%) farblose Flüssigkeit mit 93% ee

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -84.3$ ($c = 1.13$ in DCM)



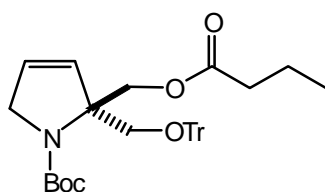
(2R)-(-)-N-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-butyrloxymethyl-2-trityloxymethyl-2,5-dihydro-pyrrol (105)

348 mg [1.52 mmol] (+)-Butyrat **102** werden in 2.8 ml Acetonitril gelöst und 927 mg [1.5 eq] Tritylpyridiniumtetrafluoroborat zugegeben. Nach 24 h bei RT wird ggf. noch etwas TrpyBF₄ nachgegeben und weitere 24 h gerührt. Zur Aufarbeitung werden 10 ml Diethylether zugegeben, über wenig Celite abgesaugt, nachgewaschen und die organische Phase eingeeignet. Das gelbliche Öl wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:93/7) gereinigt.

Ausbeute: 428 mg (52%) farbloses Glas

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.44$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.4$ ($c = 1.25$ in DCM)



Mr: 541.7

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 - 7.19 (15 H, m, *Ar*), 5.95 (1 H x 0.8, d, *J* = 6.1, Cq-*CH*), 5.84 (1 H x 0.8, d, *J* = 6.6, CH₂-*CH*), 5.84 (1 H x 0.2, m, Cq-*CH*), 5.56 (1 H x 0.2, d, *J* = 6.6, CH₂-*CH*), 4.45 (2 H x 0.2, *ψs*, CH₂OCO), 4.40 (1 H x 0.8, AB-System(I), *J*_{AB} = 11.2, CH₂OCO), 4.34 (1 H x 0.8, AB-System(I), *J*_{AB} = 11.2, CH₂OCO), 4.27 - 4.16 (2 H, m, CH₂N), 3.67 (1 H x 0.2, AB-System(II), *J*_{AB} = 8.9, CH₂OTr), 3.40 (1 H x 0.8, AB-System(III), *J*_{AB} = 8.4, CH₂ OTr), 3.36 (1 H x 0.8, AB-System(III), *J*_{AB} = 8.4, CH₂ OTr), 3.28 (1 H x 0.2, AB-System(II), *J*_{AB} = 8.9, CH₂OTr), 2.21 (2 H x 0.8, t, *J* = 7.4, CH₂-CO₂), 2.18 (2 H x 0.2, t, *J* = 7.4, CH₂-CO₂), 1.57 (2 H x 0.8, sext, *J* = 7.3, CH₃-CH₂), 1.54 (2 H x 0.2, sext, *J* = 7.4, CH₃-CH₂), 1.22 (9 H, s, ^{*t*}Bu), 0.89 (3 H x 0.8, t, *J* = 7.4, CH₂-CH₃) und 0.88 (3 H x 0.2, t, *J* = 7.2, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.1, 172.9, 153.4, 153.1, 144.0, 143.6, 130.8, 130.6, 128.7, 127.8, 127.6, 127.0, 126.9, 125.9, 125.6, 86.6, 86.3, 80.1, 79.2, 72.6, 71.4, 65.3, 64.4, 63.6, 63.3, 55.5, 55.4, 36.1, 28.4, 28.1, 18.3 und 13.6.

MS [70 eV], *m/z* (%): 541 (M⁺, 16%), 440 (5), 268 (44), 243 (93), 212 (17), 183 (17), 168 (91), 105 (26), 80 (98) und 57 (100).

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3050, 2950, 2855, 1730, 1685, 1625, 1440, 1378, 1165, 1095, 760 und 695 cm⁻¹.

(2*S*,3*S*,4*R*)-(+)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-butryloxymethyl-3,4-dihydroxy-2-trityloxymethyl-pyrrolidin (106)

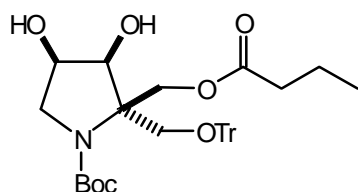
225 mg [0.415 mmol] (–)-**105** werden in 1.5 ml dest. Aceton gelöst und mit 191 mg [3.4 eq] NMO und mit 2.2 ml OsO₄-Lösung (2 mg/ml) versetzt und 4 d bei RT gerührt. Bei unvollständigem Umsatz (TLC-Kontrolle) wird die Lösung für zwei weitere Tage bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird eine ges. Na₂S₂O₃ Lösung zugegeben, eine weitere Stunde gerührt und anschließend das organische Lösungsmittel entfernt und mit Diethylether

extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das hellgelbe Öl wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:77/23) gereinigt.

Ausbeute: 181 mg (76%) farbloser, glasartiger Feststoff

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.25$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +0.95$ ($c = 0.95$ in DCM)



Mr: 575.7

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41 - 7.15$ (15 H, m, *Ar*), $4.61 - 4.38$ (2 H, m, *CH(OH)-CH(OH)*), $4.22 - 2.91$ (8 H, m, CH_2N , CH_2OTr , CH_2OCO und *OH*), $2.31 - 2.14$ (2 H, m, $\text{CH}_2\text{-CO}_2$), $1.67 - 1.52$ (2 H, m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.48 (9 H x 0.4, s, *^tBu*), 1.29 (9 H x 0.6, s, *^tBu*) und $0.95 - 0.87$ (3 H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.8, 172.4, 153.8, 146.9, 143.6, 143.3, 128.6, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2, 127.1, 87.2, 82.0, 80.8, 79.8, 75.6, 68.9, 68.3, 66.6, 65.8, 64.9, 62.9, 62.5, 62.2, 53.2, 52.5, 36.1, 36.1, 28.5, 28.3, 18.3$ und 13.5 .

MS [70 eV], m/z (%): 544 ($\text{M}^+ - 31$, 2%), 474 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$, 2), 432 (1), 372 (1), 346 (2), 332 (11), 302 (37), 276 (73), 243 (100), 202 (84), 165 (46), 132 (34 und 57 (85)).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3430, 3065, 2970, 2935, 1740, 1695, 1395, 1158, 1075, 770$ und 700 .

EA [%]: C (70.11); H (7.33); N (2.25)

Berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{N}$: C (70.94); H (7.18); N (2.93).

(3*S*,4*R*)-(+)-3,4-Dihydroxy-2,2-bis-hydroxymethyl-pyrrolidin; Hydrochlorid (107)

a) Synthese des Racemates:

320 mg [0.742 mmol] Tetraacetat **108** werden in 4.0 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C frisch hergestellten Lösung aus 14.4 ml abs. Methanol und 5.2 ml Acetylchlorid zugetropft. Die Mischung wird für 60 min bei RT gerührt und anschließend komplett im Vakuum eingeengt.

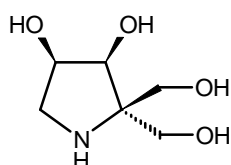
Ausbeute: 141 mg (95%) farbloser Feststoff

b) Synthese der enantiomerenreinen Verbindung:

96 mg [0.167 mmol] (+)-Diol **106** werden in 4.0 ml MeOH gelöst, mit zwei Spatelspitzen Kaliumcarbonat versetzt und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung eingeengt, Wasser zugesetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wenig MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird in 1.0 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C frisch hergestellten Lösung aus 3.0 ml abs. Methanol und 1.4 ml Acetylchlorid zugetropft. Die Mischung wird für 30 min bei RT gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in ca. 15 ml dest. H₂O aufgenommen, zweimal mit Diethylether gewaschen, die wässrige Phase am Rotationsverdampfer auf das halbe Volumen eingeengt und die restliche Lösung lyophilisiert.

Ausbeute: 30 mg (89%) farbloser, hygroskopischer Feststoff

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 10.2$ ($c = 0.90$ in D₂O)



Mr: 199.6

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.66 (OH), 4.48 (1 H, dt, $J = 4.3$ und 4.1 , CH₂-CH(OH)), 4.31 (1 H, d, $J = 4.6$, Cq-CH(OH)), 3.96 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 12.5$, CH₂OH), 3.83 (1

H, AB-System(II), $J_{AB} = 12.2$, CH_2OH), 3.77 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 12.5$, CH_2OH), 3.74 (1 H, AB-System(II), $J_{AB} = 12.2$, CH_2OH), 3.45 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 12.7$, $J_{AX} = 4.6$, CH_2N) und 3.36 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 12.7$, $J_{BX} = 3.0$, CH_2N).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): $\delta = 74.8, 72.8, 72.1, 62.7, 61.1$ und 51.1 .

MS [70 eV], m/z (%): 163 (M^+ , 2%), 133 (41), 115 (17) und 36 (100).

EA [%]: C (35.38); H (6.83); N (6.68)

Berechnet für $C_6H_{14}NO_4Cl$: C (36.10); H (7.07); N (7.02).

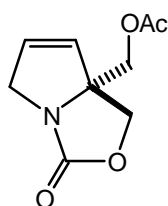
HRMS: 164.0916 (berechnet für $C_6H_{14}O_4N$: 164.0923).

Essigsäure-3-oxo-2,5-dihydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-7a-ylmethyl-ester (111)

100 mg [0.369 mmol] Monoacetat **101** wird in 8.5 ml abs. DCM gelöst und bei $-78^\circ C$ langsam 101 μl [2.1 eq] DAST zugetropft. Nach 2.5 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle auf neutralen Aluminiumoxid) und 1 g $NaHCO_3$ werden zugegeben. Nach ca. 30 min RT wird die Mischung filtriert, mit DCM nachgespült und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 69 mg (95%) gelbliches Öl

DC [CH/MTBE:1/1]: $R_f = 0.09$



Mr: 197.2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.13$ (1 H, dt, $J = 6.0$ und 1.8 , Cq-CH), 5.85 (1 H, dt, $J = 6.1$ und 2.3 , $\text{CH}_2\text{-CH}$), 4.44 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 8.8$, CH_2OAc), 4.35 (1 H, ψ dt, $J = 15.8$ und 2.0 , CH_2N), 4.29 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 8.8$, CH_2OAc), 4.19 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 11.4$, $\text{CH}_2\text{OC(O)N}$), 4.00 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 11.4$, $\text{CH}_2\text{OC(O)N}$), 3.88 (1 H, ddd, $J = 15.9$, 2.5 und 1.4 , CH_2N) und 2.08 (3 H, s, Ac).

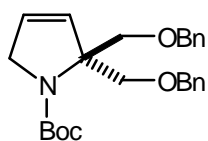
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.3$, 162.3 , 132.1 , 129.0 , 73.6 , 70.8 , 66.0 , 54.3 und 20.5 .

MS [70 eV], m/z (%): 137 (M^+ - AcOH, 4%), 124 (100), 80 (55), 53 (27 und 43 (31)).

2,2-Bis-benzyloxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-2,5-dihydropyrrol (130)

3.00 g [13.1 mmol] Diol **97** und 540 mg Aliquat-336 PT-Katalysator werden gut vermischt und unter Eiskühlung mit ca. 1/10 von 2.18 g [3 eq] KOH-Pulver versetzt. Anschließend wird 3.4 ml [2.2 eq] BnBr zugegeben sowie die restliche Menge KOH. Die Mischung wird unter intensiver Durchmischung innerhalb von 24 h auf RT erwärmt und einen weiteren Tag gerührt (ggf. auf 40°C erwärmen). Zur Aufarbeitung wird mit 16 ml MeOH und etwas EE versetzt und weitere 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel abgesaugt, mit EE nachgewaschen und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:9/1) gereinigt
Ausbeute: 4.88 g (91%) farbloses Öl

DC [CH/EE:9/1]: $R_f = 0.21$



Mr: 409.5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 - 7.27 (10 H, m, *Ar*), 5.94 - 5.86 (2 H, m, *Olefin*), 4.50 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 11.5$, CH₂Ph), 4.49 (2 H, ψ s, CH₂Ph), (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 11.5$, CH₂Ph), 4.20 (2 H x 0.5, ψ s, CH₂N), 4.14 (2 H x 0.5, ψ s, CH₂N), 3.94 (2 H x 0.5, AB-System(II), $J_{AB} = 9.3$, CH₂-Cq), 3.80 (2 H x 0.5, AB-System(II), $J_{AB} = 9.3$, CH₂-Cq), 3.71 (2 H x 0.5, AB-System(III), $J_{AB} = 9.4$, CH₂-Cq), 3.69 (2 H x 0.5, AB-System, $J_{AB} = 9.4$, CH₂-Cq), 1.49 (9 H x 0.5, s, ^tBu) und 1.40 (9 H x 0.5, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.7, 153.5, 138.6, 138.3, 131.3, 131.2, 128.6, 128.4, 127.8, 127.7, 127.4, 127.3, 125.4, 125.4, 79.8, 79.1, 73.6, 73.4, 73.1, 72.1, 71.9, 71.1, 55.5, 28.5 und 28.4.

MS [70 eV], m/z (%): 409 (M⁺, 4%), 288 (42), 188 (77), 158 (50), 91 (99) und 57 (100).

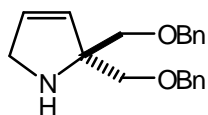
IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3080, 3060, 3020, 3005, 2960, 2910, 2850, 1690, 1635, 1540, 1490, 1450, 1385, 1360, 1325, 1250, 1170 und 730 cm⁻¹.

HRMS: 410.2365 (berechnet für C₂₅H₃₂O₄N [M⁺ + H]: 410.2331).

2,2-Bis-benzyloxymethyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol (131)

2.0 g [4.88 mmol] Dibenzylether **130** werden in 7.8 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C frisch hergestellten Lösung aus 70 ml abs. Methanol und 19 ml Acetylchlorid zugetropft. Die Mischung wird für 45 min bei RT gerührt und anschließend komplett im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und auf einen Ionenaustauscher (Dowex 50W-X8, H⁺-Form, neutral gewaschen) gegeben. Nach waschen mit Wasser wird mit 1 M Ammoniaklösung eluiert und anschließend lyophilisiert.

Ausbeute: 1.43 g (95%) bräunlicher Schaum



Mr: 309.4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.28$ (10 H, m, *Ar*), 5.95 (1 H, dt, $J = 5.6$ und 1.8, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 5.84 (1 H, dt, $J = 5.6$ und 2.3, Cq-CH), 4.55 (2 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 13.0$, CH_2Ph), 4.55 (2 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 13.0$, CH_2Ph), 3.79 (2 H, ψt , $J = 2.0$, CH_2N), 3.55 (2 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 9.2$, Cq-CH_2), 3.52 (2 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 9.2$, Cq-CH_2) und 2.94 (1 H, s, *NH*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.5$, 131.4, 130.2, 128.2, 127.4, 127.4, 73.4, 73.3, 72.2 und 53.2.

MS [70 eV], m/z (%): 188 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OBn}$, 32), 170 (5), 159 (12), 108 (2), 91 (60), 80 (100) und 65 (51).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3360$, 3080, 3020, 2885, 2845, 1588, 1495, 1470, 1450, 1410, 1360, 1260, 1090, 1025, 910, 850 und 730 cm^{-1} .

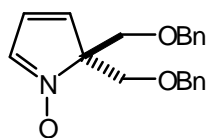
HRMS: 310.1824 (berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 310.1807).

2,2-Bis-benzyloxymethyl-2*H*-pyrrol-1-oxid (132)

600 mg [1.94 mmol] des 2,5-Dihydro-pyrrols **131** werden in 14.0 ml CHCl_3 (filtriert über basischem Aluminiumoxid) gelöst und anschließend mit 1.06 g [2.1 eq] Davis' Reagenz²⁶⁸ versetzt. Die Lösung wird ca. 2-3 h bei RT gerührt, filtriert und eingengt. Flash-Chromatographie (CH/EE:4/6) liefert das analysenreine Nitron.

Ausbeute: 389 mg (62%) farbloses Öl

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.03$



Mr: 323.4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.25$ (11 H, m, *Ar* und *CH-NO*), 6.65 (1 H, dd, $J = 6.6$ und 1.0, *CH=CH*), 6.46 (1 H, dd, $J = 6.6$ und 1.5, *CH=CH*), 4.54 (2 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 12.2$, CH_2Ph), 4.47 (2 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 12.2$, CH_2Ph), 3.93 (2 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 9.7$, CH_2Ph) und 3.73 (2 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 9.7$, CH_2Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.3, 134.9, 134.8, 128.2, 127.5, 127.3, 125.2, 85.0, 73.5$ und 70.4.

MS [70 eV], m/z (%): 324 ($\text{M}^+ + 1$, 14%), 323 (M^+ , 3), 307 (3), 293 (15), 202 (64), 185 (14), 170 (11), 95 (72), 91 (56) und 80 (100).

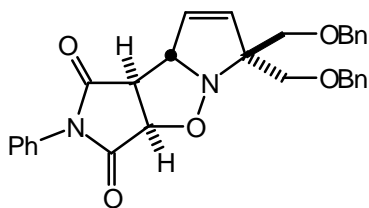
IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3080, 3060, 2900, 2855, 1650, 1560, 1498, 1448, 1355, 1250, 1090, 730$ und 690 cm^{-1} .

6,6-Bis-benzyloxymethyl-2-*N*-phenyl-3a,3b,6,7a-tetrahydro-7-oxa-2,6a-diaza-cyclopenta[*a*]pentalen-1,3-dion (134)

50 mg [0.155 mmol] des ungesättigten Nitrons **132** und 81 mg [0.465 mmol] *N*-Phenylmaleinimid werden unter Inertgasatmosphäre in 2.0 ml abs. Toluol gelöst und 6 h auf 75°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (CH/EE:8.5/1.5) gereinigt.

Ausbeute: 53 mg (69%) leicht gelbliches Öl

DC [CH/EE:4/1]: $R_f = 0.13$



Mr: 496.6

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51 - 7.27$ (15 H, m, Ar), 5.96 (1 H, dd, $J = 2.3$ und 5.9, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.90 (1 H, dd, $J = 1.3$ und 5.9, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.94 (1 H, d, $J = 7.6$, CHO), 4.85 (1 H, ψs , CHN), 4.61 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 12.2$, CH_2Ph), 4.59 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 12.2$, CH_2Ph), 4.54 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 12.2$, CH_2Ph), 4.51 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 12.2$, CH_2Ph), 3.95 (1 H, AB-System(III), $J_{\text{AB}} = 10.2$, Cq- CH_2), 3.93 (1 H, AB-System(III), $J_{\text{AB}} = 10.2$, Cq- CH_2), 3.70 (1 H, dd, $J = 7.6$ und 1.5, CH-CHN) und 3.55 (2 H, ψs , Cq- CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3, 173.3, 138.2, 132.4, 131.3, 129.1, 129.0, 128.8, 128.3, 128.3, 127.6, 127.5, 127.4, 126.3, 81.1, 76.2, 75.5, 73.5, 73.4, 72.3, 68.4$ und 52.2.

MS [70 eV], m/z (%): 405 ($\text{M}^+ - \text{Bn}$, 0.4%), 307 (2), 216 (3), 197 (29), 187 (6), 173 (41), 129 (35), 119 (26), 103 (100) und 91 (38).

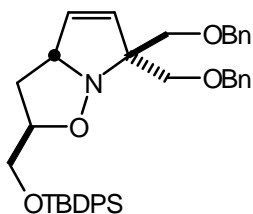
6,6-Bis-benzyloxymethyl-2-(*t*-butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-2,3,3a,6-tetrahydro-pyrrolo[1,2-*b*]isoxazol (135)

50 mg [0.155 mmol] des ungesättigten Nitrons **132** und 137 mg [0.465 mmol] TBDPS geschützter Allylalkohol werden unter Inertgasatmosphäre in 2.0 ml abs. Toluol gelöst und 54 h auf RF erwärmt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (CH/EE:9/1) gereinigt. In einer zweiten Fraktion konnte das *endo*-Cycloadditionsprodukt erhalten werden.

Ausbeute: 42 mg (43%) farbloses Öl

DC [CH/EE:9/1]:

$R_f = 0.11$



Mr: 619.8

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (4 H, ψd , $J = 7.6$, SiPh), $7.42 - 7.25$ (16 H, m, Ar), 5.99 (1 H, dd, $J = 6.1$ und 2.5 , Cq-CH=CH), 5.74 (1 H, dd, $J = 6.1$ und 0.8 , Cq-CH), 4.59 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 12.2$, CH_2Ph), 1.56 (1 H, m, CHN), 4.56 (2 H, ψs , CH_2Ph), 4.53 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 12.2$, CH_2Ph), 4.12 (1 H, m, CHO), 3.94 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 9.7$, $\text{endo-CH}_2\text{-Cq}$), 3.79 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 9.7$, $\text{endo-CH}_2\text{-Cq}$), 3.77 (1 H, ABX-System, $J_{\text{AB}} = 10.7$, $J_{\text{AX}} = 5.7$, CH_2OTBDPS), 3.68 (1 H, ABX-System, $J_{\text{AB}} = 10.7$, $J_{\text{BX}} = 5.0$, CH_2OTBDPS), 3.49 (1 H, AB-System(III), $J_{\text{AB}} = 9.2$, $\text{exo-CH}_2\text{-Cq}$), 3.46 (1 H, AB-System(III), $J_{\text{AB}} = 9.2$, $\text{exo-CH}_2\text{-Cq}$), 2.15 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{-CHN}$) und 1.06 (9 H, s, ^tBu).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.7$, 135.6 , 135.6 , 133.6 , 133.4 , 132.9 , 130.6 , 129.6 , 128.4 , 128.2 , 128.2 , 127.6 , 127.4 , 127.3 , 80.5 , 78.3 , 73.9 , 73.5 , 73.4 , 71.7 , 68.9 , 65.1 , 36.7 , 26.8 und 19.2 .

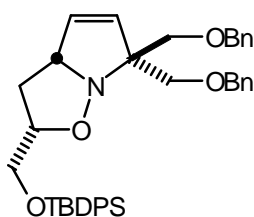
MS [70 eV], m/z (%): 619 (M^+ , 1%), 513 (2), 498 (1), 390 (39), 350 (5), 241 (83), 223 (32), 214 (20), 199 (61), 183 (28), 163 (86), 135 (60) und 91 (100).

HRMS: 620.3210 (berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{NSi}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 620.3196).

6,6-Bis-benzyloxymethyl-2-(*t*-butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-2,3,3a,6-tetrahydro-pyrrolo[1,2-*b*]isoxazol (136)

Ausbeute: 12 mg (13%) farbloses Öl

DC [CH/EE:9/1]: $R_f = 0.06$



Mr: 619.8

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65$ (4 H, ψd , $J = 7.6$, *SiPh*), 7.39 - 7.25 (16 H, m, *Ar*), 5.83 (1 H, dd, $J = 5.9$ und 2.3, CHN-CH), 5.73 (1 H, dd, $J = 5.9$ und 1.3, CHN-CH=CH), 4.61 - 4.43 (4 H, m, CH_2Ph), 4.10 (1 H, qi, $J = 6.5$, CH- CH_2OTBDPS), 3.87 (1 H, m, CHN), 3.78 (2 H, m, Cq- CH_2), 3.70 (1 H, m, CH_2OTBDPS), 3.50 (1 H, m, CH_2OTBDPS), 3.44 (1 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 9.7$, Cq- CH_2), 3.35 (1 H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 9.7$, Cq- CH_2), 2.16 (2 H, m, CHN- CH_2) und 1.05 (9 H, s, *tBu*).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.5$, 138.4, 135.6, 135.6, 133.7, 133.6, 131.6, 130.9, 129.6, 128.3, 128.2, 127.6, 127.4, 127.3, 80.4, 79.2, 74.2, 73.5, 73.4, 69.3, 68.9, 65.8, 36.7, 26.8 und 19.3.

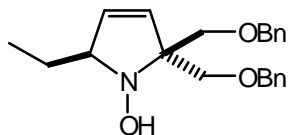
MS [70 eV], m/z (%): 620 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 1%), 499 (4), 391 (9), 323 (5), 239 (100), 199 (54), 183 (32), 163 (90), 135 (22), 108 (58) und 77 (67).

2,2-Bis-benzyloxymethyl-5-ethyl-2,5-dihydro-pyrrol-1-ol (137)

Zu 75 mg [0.232 mmol] des ungesättigten Nitrons **132** in 5.0 ml abs. THF werden bei 0°C 330 μl [1.4 eq] 1 M EtMgBr Lösung in 1.0 ml abs. THF zugetropft und 50 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird Wasser zugesetzt, mit Diethylether extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:9/1) gereinigt

Ausbeute: 32 mg (39%) farbloses Öl

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.39$



Mr: 353.5

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -Aceton): $\delta = 7.33 - 7.20$ (10 H, m, Ar), 5.74 (2 H, ψ_s , Olefin), 4.53 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 12.5$, CH_2Ar), 4.52 (1 H, AB-System(II), $J_{AB} = 12.7$, CH_2Ar), 4.50 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 12.5$, CH_2Ar), 4.49 (1 H, AB-System(II), $J_{AB} = 12.7$, CH_2Ar), 3.92 (1 H, ψ_t , $J = 5.9$, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.84 (1 H, AB-System(III), $J_{AB} = 9.7$, CH_2OBn (*cis* zu Ethyl)), 3.79 (1 H, AB-System(III), $J_{AB} = 9.7$, CH_2OBn (*cis* zu Etyl)), 3.53 (1 H, AB-System(IV), $J_{AB} = 9.2$, CH_2OBn (*trans* zu Ethyl)), 3.49 (1 H, AB-System(IV), $J_{AB} = 9.2$, CH_2OBn (*trans* zu Ethyl)), 1.61 (1 H, m, CH_2-CH_3), 1.46 (1 H, m, CH_2-CH_3) und 0.88 (3 H, t, $J = 7.6$, CH_2-CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -Aceton): $\delta = 138.5, 138.4, 130.8, 129.6, 128.3, 128.3, 127.5, 127.4, 75.1, 74.9, 74.7, 73.6, 73.5, 70.2, 26.6$ und 10.1 .

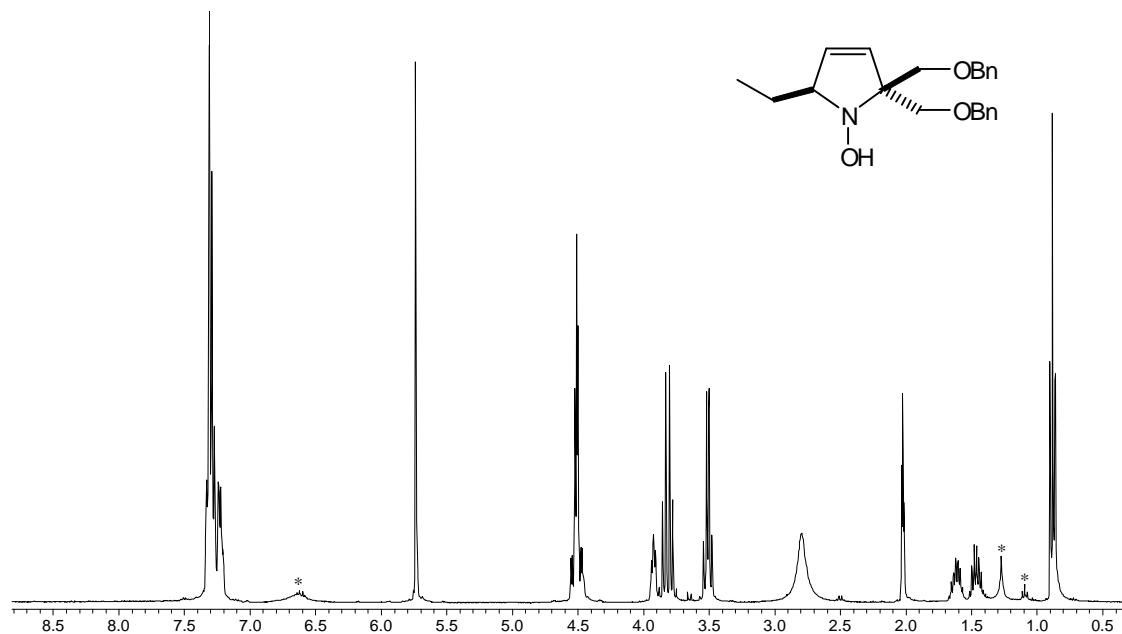


Abb. 124: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (d_6 -Aceton) von **137**.

MS [70 eV], m/z (%): 353 (M^+ , 2%), 322 (1), 298 (2), 260 (2), 232 (100), 216 (56), 202 (27), 186 (18), 124 (68), 108 (59) und 91 (76).

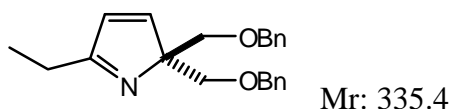
IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3340, 3045, 3005, 2900, 2835, 1575, 1485, 1440, 1080, 722 und 685 cm^{-1} .

2,2-Bis-benzyloxymethyl-5-ethyl-2H-pyrrol (139)

22 mg [0.062 mmol] Hydroxylamin **137** werden in 2.0 ml CHCl_3 gelöst und mit 4 Å Molsieb und 1 Tropfen konz. H_2SO_4 versetzt. Nach einer Stunde bei RT wird eine Stunde auf 55°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, mit NaHCO_3 gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 17 mg (82%) bräunliches Öl

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.01$



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 - 7.24 (10 H, m, *Ar*), 6.67 (1 H, d, $J = 6.6$, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.51 (1 H, $J = 6.6$, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.53 (2 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 12.1$, CH_2Ph), 4.46 (2 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 12.1$, CH_2Ph), 3.96 (2 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 9.7$, CH_2OBn), 3.72 (2 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 9.7$, CH_2OBn), 2.64 (2 H, q, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) und 1.23 (3 H, t, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 137.7, 134.7, 128.8, 128.3, 127.7, 127.5, 126.7, 84.6, 73.7, 70.8, 18.8 und 9.8.

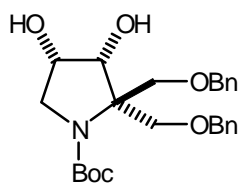
MS [70 eV], m/z (%): 335 (M^+ , 1%), 334 (2), 260 (10), 244 (5), 228 (6), 214 (5), 198 (7), 167 (5), 149 (18), 138 (7), 123 (100), 108 (25) und 91 (97).

2,2-Bis-benzyloxymethyl-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3,4-diol (181)

3.81 g [9.30 mmol] Dibenzylether **130** und 4.37 g [32.3 mmol] NMO werden in 30 ml Aceton gelöst und mit 48 ml OsO₄-Lösung (2 mg/ml Wasser) versetzt. Die Lösung wird 48 h bei RT gerührt und bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird eine ges. Na₂S₂O₃ Lösung zugegeben, das organische Lösungsmittel entfernt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das gelbliche Öl wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:7/3) gereinigt.

Ausbeute: 3.71 g (90%) farbloses Öl

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.23$



Mr: 443.5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37 - 7.27$ (10 H, m, *Ar*), $4.57 - 4.43$ (5 H, m, CH₂Ph, CH(OH)), $4.11 - 3.42$ (7 H, m, Cq-CH₂, CH₂N, CH(OH)), 1.47 (9 H x 6, s, ^{*t*}Bu) und 1.37 (9 H x 4, s, ^{*t*}Bu).

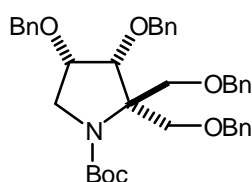
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 154.1, 154.0, 138.1, 137.7, 136.7, 136.3, 128.6, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 127.5, 127.3, 80.1, 79.5, 76.1, 75.3, 73.9, 73.5, 73.3, 70.5, 69.4, 68.9, 68.3, 67.4, 66.9, 66.7, 66.3, 53.8, 53.3$ und 28.4 .

3,4-Bis-benzyloxy-2,2-bisbenzyloxymethyl-N-(*t*-butyloxy-carbonyl)-pyrrolidin (140)

1.00 g [2.44 mmol] Diol **181** und 101 mg Aliquat-336 PT-Katalysator werden gut vermischt und unter Eiskühlung mit 409 mg [3 eq] KOH-Pulver versetzt. Anschließend wird 630 μ l [2.2 eq] BnBr zugegeben. Die Mischung wird unter intensiver Durchmischung langsam auf RT erwärmt, über Nacht bei RT gerührt und anschließend noch 18 h bei 40-50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 3.0 ml MeOH und etwas EE versetzt und weitere 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel abgesaugt, mit EE nachgewaschen und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:9/1) gereinigt.

Ausbeute: 1.26 g (83%) farblose Öl

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.48$



Mr: 623.8

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.21$ (20 H, m, Ar), 4.82 - 3.25 (14 H, m, CH_2Ar , Cq- CH_2 und CH_2N), 1.48 (9 H x 0.55, s, ^tBu) und 1.48 (9 H x 0.45, s, ^tBu).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.1, 153.9, 138.3, 138.1, 137.8, 137.1, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 127.8, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.3, 126.8, 80.6, 79.8, 79.3, 73.7, 73.7, 73.3, 73.2, 71.9, 71.3, 70.4, 69.4, 68.2, 67.0, 66.8, 66.4, 66.2, 66.1, 65.8, 65.0, 55.0, 65.5, 28.4$ und 28.3.

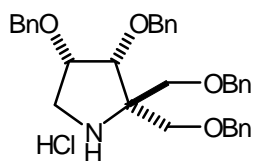
MS [70 eV], m/z (%): 623 (M^+ , 2%), 502 (5), 476 (1), 432 (2), 403 (34), 312 (3), 220 (2), 181 (6), 91 (100) und 57 (72).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3025, 2960, 2920, 2860, 1690, 1605, 1585, 1494, 1450, 1385, 1365, 1165, 1100, 1050, 735$ und 695 cm^{-1} .

3,4-Bis-benzyloxy-2,2-bis-benzyloxymethyl-pyrrolidin; Hydrochlorid (182)

780 mg [1.25 mmol] Tetrabenzyl **140** werden in 2.0 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C frisch hergestellten Lösung aus 18 ml abs. Methanol und 5.5 ml AcCl zugetropft. Die Mischung wird für 1.5 h bei RT gerührt und anschließend komplett im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 693 mg (99%) bräunlicher Feststoff



Mr: 560.1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 7.37 - 7.19$ (20 H, m, Ar), 4.71 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 11.4$, CH_2Ar), 4.61 - 4.53 (3 H, m, CH_2Ar), 4.60 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 11.4$, CH_2Ar), 4.41 (1 H, d, $J = 11.5$, CH_2Ar), 4.31 - 4.37 (4 H, m, CH_2Ar und $\text{CH}(\text{OBn})$), 3.99 (1 H, AB-System(III), $J_{\text{AB}} = 10.7$, $\text{CH}_2\text{-Cq}$), 3.86 (1 H, AB-System(IV), $J_{\text{AB}} = 9.9$, $\text{CH}_2\text{-Cq}$), 3.59 (1 H, AB-System(III), $J_{\text{AB}} = 10.7$, $\text{CH}_2\text{-Cq}$), 3.51 (1 H, d, $J = 12.2$, CH_2N), 3.45 (1 H, AB-System(IV), $J_{\text{AB}} = 9.9$, $\text{CH}_2\text{-Cq}$) und 3.19 (1 H, dd, $J = 12.2$ und 3.2, CH_2N).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 138.9, 138.8, 138.7, 138.5, 129.5, 129.5, 129.4, 129.2, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 80.7, 76.9, 74.7, 74.6, 73.3, 70.1, 69.6, 69.0$ und 48.8.

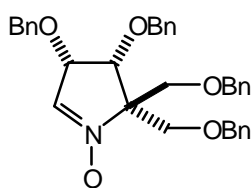
MS [70 eV], m/z (%): 523 (M^+ , 1%), 432 (9), 416 (2), 402 (100), 312 (8), 181 (14) und 91 (67).

3,4-Bis-benzyloxy-2,2-bis-benzyloxymethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-1-oxid (141)

535 mg [0.955 mmol] des Hydrochlorids **182** werden in 10 ml Methanol und 10 ml Wasser gelöst und mit 1 M Ammoniaklösung auf pH 8.0 eingestellt. Das Lösungsmittel wird komplett entfernt und der Rückstand in wenig Methanol gelöst, filtriert und erneut eingengt. Das Amin wird in 7.0 ml CHCl_3 (filtriert über basischem Aluminiumoxid) gelöst und anschließend mit 524 mg [2.1 eq] Davis' Reagenz versetzt. Die Lösung wird ca. 2 - 3 h bei RT gerührt, filtriert und eingengt. Flash-Chromatographie (CH/EE:65/35) liefert das analysenreine Nitron.

Ausbeute: 280 mg (54%) farbloses Öl

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.20$



Mr: 537.7

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.23$ (20 H, m, Ar), 7.00 (1 H, ψ_s , CHN), 4.72 - 4.42 (10 H, m, CH_2Ar und $\text{CH}(\text{OBn})$), 4.18 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 10.5$, $\text{CH}_2\text{-Cq}$), 4.04 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 10.1$, $\text{CH}_2\text{-Cq}$), 3.93 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 10.1$, $\text{CH}_2\text{-Cq}$) und 3.80 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 10.5$, $\text{CH}_2\text{-Cq}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.0, 136.8, 136.7, 127.5, 127.4, 127.4, 127.3, 126.9, 126.9, 126.8, 126.7, 126.6, 126.5, 80.0, 74.6, 73.9, 72.7, 72.5, 72.4, 71.4, 68.0$ und 67.0.

MS [70 eV], m/z (%): 537 (M^+ , 0.6%), 520 (4), 446 (3), 430 (5), 416 (9), 338 (9), 181 (30), 105 (77) und 91 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3058, 3020, 2915, 2855, 1715, 1565, 1492, 1445, 1090, 730$ und 694 cm^{-1} .

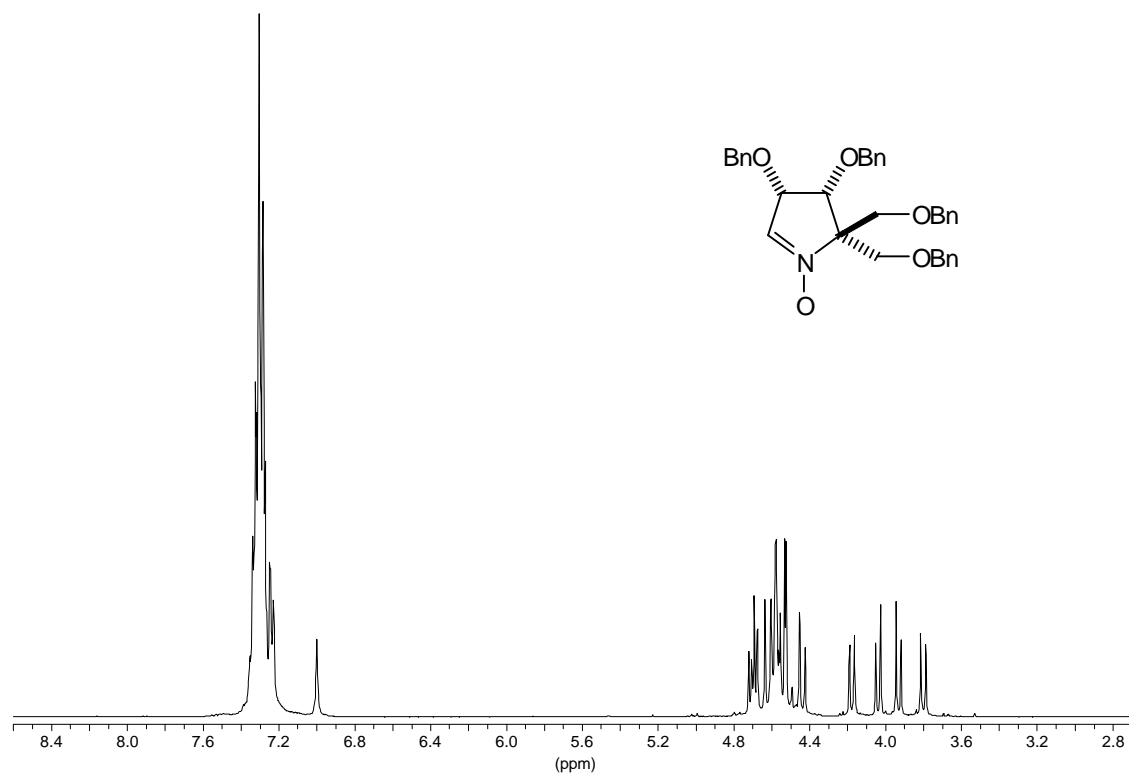


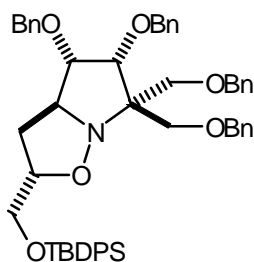
Abb. 125: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **141**.

4,5-Bis-benzyloxy-6,6-bis-benzyloxymethyl-2-(*t*-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-hexahydro-pyrrolo[1,2-*b*]isoxazol (142**)**

Unter Inertgasatmosphäre werden 420 mg [0.781 mmol] Nitron **141** zusammen mit 370 mg [1.6 eq] TBDPS geschütztem Allylalkohol in 21 ml abs. Toluol gelöst. Die Lösung wird für 18 h im Ölbad auf 125 - 130°C erwärmt und der Umsatz dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Zur Aufarbeitung wird die Lösung komplett eingengt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (CH/EE:95/5) gereinigt. In einer zweiten Fraktion wird das *endo*-Produkt eluiert (33 mg (5%)).

Ausbeute: 345 mg (53%) farbloses Öl

DC [CH/EE:95/5]: $R_f = 0.13$ (*endo*-Produkt: $R_f = 0.11$)



Mr: 834.1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (4 H, ψd , J = 7.1, *SiPh*), 7.41 - 7.24 (26 H, m, *Ar*), 4.70 (1 H, d, J = 11.2, CH_2Ar), 4.62 - 4.45 (7 H, m, CH_2Ar), 4.30 (1 H, d, J = 5.1, Cq- $\text{CH}(\text{OBn})$), 4.11 (1 H, ψqi , J = 6.4, $\text{CH}_2\text{-CHO}$), 3.97 (1 H, dd, J = 5.9 und 5.3, Cq- $\text{CH}(\text{OBn})\text{-CH}(\text{OBn})$), 3.94 - 3.86 (4 H, m, Cq- CH_2 und CHN), 3.73 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 10.4, J_{AX} = 5.9, CH_2OTBDPS), 3.61 (1 H, m, Cq- CH_2), 3.58 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 10.4, J_{BX} = 5.3, CH_2OTBDPS), 2.11 (1 H, m, $\text{CH}_2\text{-CHN}$) und 1.97 (1 H, ddd, J = 12.3, 6.2 und 2.4, $\text{CH}_2\text{-CHN}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 138.7, 138.2, 135.6, 133.6, 133.4, 129.6, 128.3, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 127.2, 82.5, 81.4, 78.9, 74.9, 73.8, 73.4, 73.3, 72.4, 71.2, 69.4, 67.3, 65.4, 36.3, 26.8 und 19.2.

MS [70 eV], m/z (%): 772 (M^+ - 62, 2%), 740 (2), 711 (23), 637 (2), 564 (4), 520 (5), 444 (11), 414 (6), 336 (10), 296 (9), 241 (68), 199 (75), 163 (85) und 91 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3060, 3030, 2930, 2855, 1500, 1452, 1460, 1110, 745 und 695 cm^{-1} .

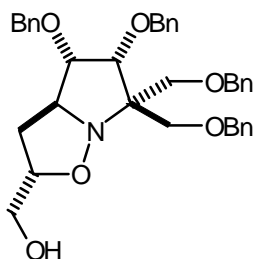
4,5-Bis-benzyloxy-6,6-bis-benzyloxymethyl-2-hydroxymethyl-hexahydro-pyrrolo[1,2-*b*]isoxazol (144)

330 mg [0.396 mmol] Isoxazol **142** werden in 6.5 ml abs. THF gelöst und mit 125 mg [1.0 eq] TBAF versetzt und bei RT für 60 min gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird

über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Produkt kann ohne weitere Aufreinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt werden.

Ausbeute: 312 mg (92%) schwach gelbliches Öl (**144** + TBDPSF)

DC [CH/EE:6/4]: $R_f = 0.10$



Mr: 595.7

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32 - 7.24$ (20 H, m, Ar), 4.66 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 11.7$, CH_2Ar), 4.58 (1 H, AB-System(II), $J_{AB} = 12.2$, CH_2Ar), 4.57 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 11.7$, CH_2Ar), 4.55 (1 H, AB-System(III), $J_{AB} = 12.2$, CH_2Ar), 4.51 (2 H, s, CH_2Ar), 4.46 (1 H, AB-System(II), $J_{AB} = 12.2$, CH_2Ar), 4.44 (1 H, AB-System(III), $J_{AB} = 12.2$, CH_2Ar), 4.29 (1 H, d, $J = 5.1$, Cq- $\text{CH}(\text{OBn})$), 4.08 (1 H, m, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.97 (1 H, m, CHN), 3.92 (1 H, dd, $J = 5.6$ und 5.6 , CHN- $\text{CH}(\text{OBn})$), 3.87 (2 H, ψ_s , Cq- CH_2), 3.82 (1 H, AB-System(IV), $J_{AB} = 10.2$, Cq- CH_2), 3.64 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 12.0$, $J_{AX} = 2.4$, CH_2OH), 3.61 (1 H, AB-System(IV), $J_{AB} = 10.2$, Cq- CH_2), 3.45 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 12.0$, $J_{BX} = 4.83$, CH_2OH), 2.59 (1 H, s, OH), 2.26 (1 H, ddd, $J = 12.5$, 7.4 und 7.4, CHN- CH_2) und 1.91 (1 H, ddd, $J = 12.1$, 7.3 und 3.2, CHN- CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.6$, 138.5, 138.2, 138.0, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 82.4, 81.3, 79.1, 74.7, 73.7, 73.5, 73.4, 72.4, 70.8, 69.4, 68.0, 64.1 und 34.8.

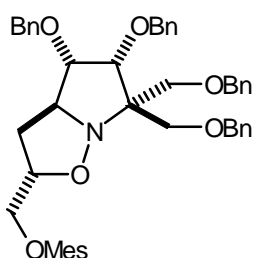
MS [70 eV], m/z (%): 595 (M^+ , 1%), 564 (18), 504 (6), 474 (65), 444 (13), 428 (2), 414 (3), 328 (2), 336 (31), 324 (7), 199 (36), 181 (18) und 91 (100).

Methansulfonsäure-4,5-bis-benzyloxy-6,6-bis-benzyloxymethyl-hexahydro-pyrrolo[1,2-*b*]isoxazol-2-ylmethyl-ester (145)

Unter Inertgasatmosphäre werden 280 mg [ca. 0.328 mmol] des Rohproduktes **144** in 5.5 ml abs. DCM gelöst und bei 0°C mit 62 µl abs. NEt₃ [1.2 eq] versetzt. Anschließend werden 29 µl Methansulfonsäurechlorid [1.15 eq] in 300 µl abs. DCM langsam zugetropft. Die Lösung wird auf RT erwärmt und weitere 120 min gerührt. Nach der vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) werden 15 ml Phosphatpuffer (pH 7.0) zugesetzt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:7/3) gereinigt.

Ausbeute: 214 mg (97%) farbloses Öl

DC [CH/EE:1/1]: $R_f = 0.34$



Mr: 673.8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 - 7.24 (20 H, m, Ar), 4.67 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 11.7$, CH₂Ar), 4.59 (1 H, AB-System(II), $J_{AB} = 12.0$, CH₂Ar), 4.58 (1 H, AB-System(I), $J_{AB} = 11.7$, CH₂Ar), 4.53 (1 H, AB-System(III), $J_{AB} = 12.0$, CH₂Ar), 4.50 (2 H, ψs, CH₂Ar), 4.46 (1 H, AB-System(II), $J_{AB} = 12.0$, CH₂Ar), 4.42 (1 H, AB-System(III), $J_{AB} = 12.0$, CH₂Ar), 4.27 (1 H, d, $J = 4.6$, Cq-CH(OBn)), 4.23 (1 H, dddd, $J = 6.7, 6.7, 6.7$ und 3.2 , CH-CH₂OMes), 4.16 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 10.9$, $J_{AX} = 6.7$, CH₂OMes), 4.16 (1 H, ABX-System, $J_{AB} = 10.9$, $J_{BX} = 3.0$, CH₂OMes), 3.92 (2 H, m, CHN-CH(OBn)), 3.83 (2 H, ψs, Cq-CH₂), 3.82 (1 H, AB-System(IV), $J_{AB} = 9.9$, Cq-CH₂), 3.58 (1 H, AB-System(IV), $J_{AB} = 9.9$, Cq-CH₂), 2.92 (3 H, s, OMe), 2.07 (1 H, m, CHN-CH₂) und 1.99 (1 H, ddd, $J = 12.2, 6.9$ und 2.3 , CHN-CH₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 138.5, 138.4, 138.0, 137.9, 128.4, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 82.3, 81.3, 75.6, 74.9, 73.9, 73.6, 73.5, 72.5, 71.0, 70.1, 69.3, 67.2, 37.4 und 35.1.

MS [70 eV], m/z (%): 582 (M^+ - Bn, 0.4%), 578 (M^+ - OMe, 2), 559 (2), 458 (63), 380 (7), 360 (7), 352 (2), 333 (3), 290 (3), 105 (87), 91 (84), 77 (100) und 51 (99).

IR [Film]: $\tilde{\nu}$ = 3075, 3035, 2935, 2870, 1495, 1450, 1355, 1170, 1090, 985, 960, 825, 735 und 695 cm^{-1} .

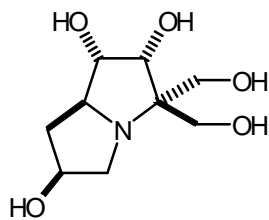
EA [%]: C, 67.36; H, 6.361; N, 2.00; S, 4.92.

Berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NO}_8\text{S}$: C (67.73); H (6.43); N (2.08); S (4.76).

rac-(1*S*,2*R*,6*S*)-3,3-Bis-hydroxymethyl-hexahydro-pyrrolizin-1,2,6-triol (146)

136 mg [0.202 mmol] des Isoxazols **145** werden in 3.0 ml dest. MeOH gelöst und zu einer mit Wasserstoff gesättigten Suspension aus 135 mg Pd/C (10%, Fluka) in 12 ml dest. MeOH gegeben. Die Mischung wird bei RT für 72 h an der Hydrierapparatur gerührt, anschließend filtriert, mit MeOH nachgewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und auf einen Ionenaustauscher (Dowex 50W-X8, H^+ -Form, neutral gewaschen) gegeben. Nach waschen mit mehreren Portionen Wasser, Isopropanol und wieder mit Wasser wird der freie Iminozucker mit 1 M Ammoniaklösung eluiert und die wässrige Lösung anschließend lyophilisiert.

Ausbeute: 34 mg (76%) farbloser Feststoff



Mr: 219.2

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.66 (HDO), 4.33 (1 H, ψ qi, J = 6.4, CH(OH)-CH₂N), 4.16-4.11 (2 H, m, CH(OH)-CH(OH)-Cq), 3.80 (2 H, ψ s, CH₂OH), 3.73 (1 H, AB-System, J_{AB} = 11.2, CH₂OH), 3.61 (1 H, AB-System, J_{AB} = 11.2, CH₂OH), 3.45 (1 H, q, J = 7.1, CHN), 3.00 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 10.2, J_{AX} = 5.6, CH₂N), 2.87 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 10.2, J_{BX} = 7.1, CH₂N), 2.32 (1 H, ψ qi, J = 6.7, CH₂-CHN) und 1.64 (1 H, ddd, J = 13.2, 6.6 und 6.9, CH₂-CHN).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ = 78.4, 77.8, 74.0, 72.2, 69.0, 64.5, 63.5, 55.3 und 39.1.

MS [70 eV], m/z (%): 219 (M⁺, 4%), 202 (4), 189 (100), 159 (10), 142 (14), 129 (12), 96 (32), 86 (91 und 79 (30)).

IV.2.3 2,2-Disubstituierte Imino-C-disaccharid Verbindungen

(+)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2- β -6-(methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-deoxy- α -D-gluco-pyranosyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (154)

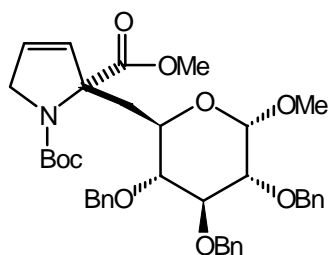
2.63 g [11.7 mmol] *N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**40**) in 50 ml abs. THF werden bei -78°C unter Inertgasatmosphäre zu einer Mischung aus 171 mg [24.6 mmol] Lithium, 700 ml Ammoniak und 150 ml abs. THF gegeben. Nach 45 min wird eine Lösung aus 7.74 g [1.15 eq] Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-iodo- α -D-gluco-pyranosid in 60 ml abs. THF über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach weiteren 120 min wird NH_4Cl im Überschuß zugegeben und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit gleichen Teilen Wasser und ges. NaCl-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:17/3) gereinigt.

Ausbeute: 5.28 g (67%) farbloser, glasartiger Feststoff

Schmelzpunkt: 50 - 51°

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.15$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +25.9$ ($c = 1.00$ in CHCl_3)



Mr: 673.8

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.27$ (15 H, m, Ar), 5.98 (1 H \times 0.7, d, J 6.1, Cq-CH), 5.93 (1 H \times 0.3, d, J 6.1, Cq-CH), 5.45 (1 H \times 0.3, dt, J 6.1 und 2.1, $\text{NCH}_2\text{-CH}$), 5.38 (1 H \times 0.7, dt, J 6.1 und 2.1, $\text{NCH}_2\text{-CH}$), 5.01 - 4.64 (6 H, m, CH_2Ph), 4.49 (1 H \times 0.3, d, J 3.5,

CH(OMe)), 4.47 (1 H × 0.7, d, J 3.2, *CH(OMe)*), 4.36 (1 H × 0.7, tAB-System(I), $J_{AB} = 15.5$, $J = 2.0$, CH_2N), 4.30 (1 H × 0.3, tAB-System(II), $J_{AB} = 15.5$, $J = 2.0$, CH_2N), 4.21 (1 H × 0.7, tAB-System(I), $J_{AB} = 15.5$, $J = 2.0$, CH_2N), 4.15 (1 H × 0.3, tAB-System(II), $J_{AB} = 15.5$, $J = 2.0$, CH_2N), 3.95 (1 H, t, $J = 9.2$, *CH(OBn)-CH(OBn)-CH(OMe)*), 3.71 (3 H × 0.3, s, CO_2Me), 3.69 (3 H × 0.7, s, CO_2Me), 3.60 - 3.55 (1 H, m, *CH(OBn)*), 3.52 - 3.47 (1 H, m, *CH(OBn)*), 3.39 (3 H × 0.3, s, *CH(OMe)*), 3.37 (3 H × 0.7, s, *CH(OMe)*), 3.22 (1 H, dt, $J = 9.8$ und 9.7 , *CH-CH_2-Cq*), 2.72 - 2.42 (2 H, m, CH_2-Cq), 1.45 (9 H × 0.3, s, iBu) und 1.41 (9 H × 0.7, s, iBu).

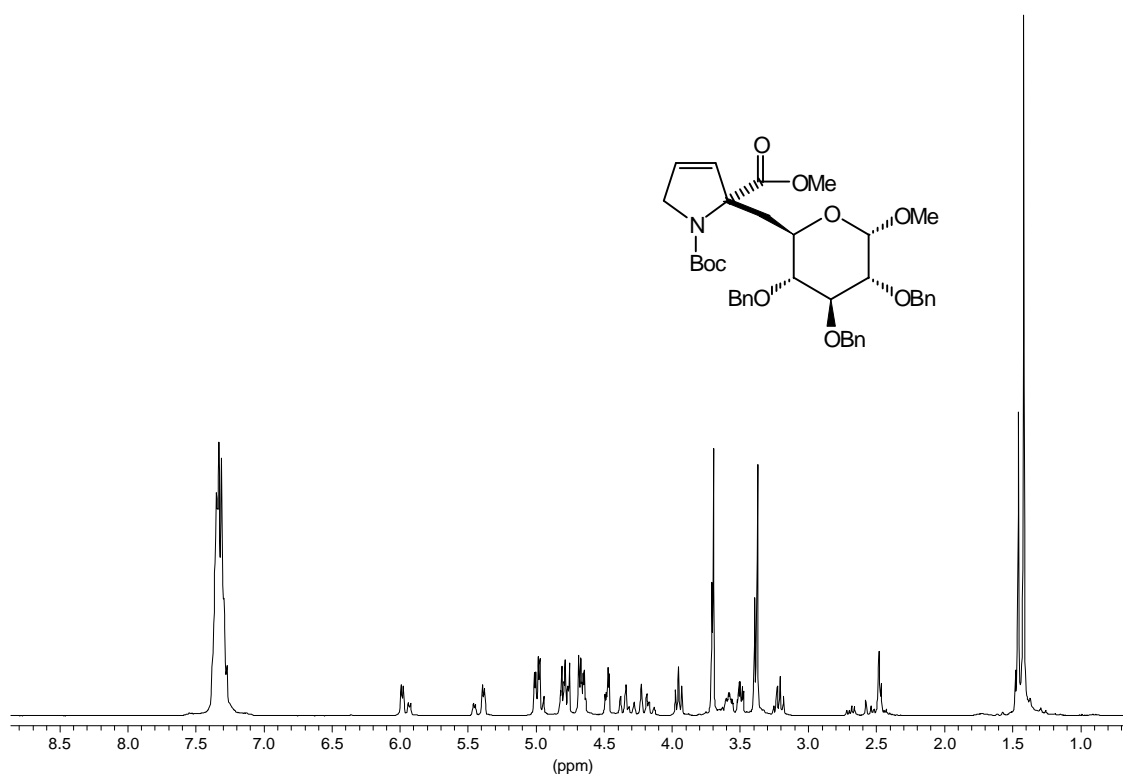


Abb. 126: 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von **154**.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.7, 172.4, 153.3, 138.7, 138.3, 138.2, 130.2, 128.5, 128.5, 128.3, 128.3, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.6, 127.5, 98.5, 98.2, 82.1, 82.0, 81.9, 80.2, 80.0, 79.9, 79.5, 75.6, 75.5, 75.4, 74.5, 74.0, 73.3, 73.1, 67.3, 66.9, 55.8, 55.5, 55.1, 52.3, 52.2, 36.0, 34.3, 28.4$ und 28.2 .

MS [70 eV], m/z (%): 673 (M^+ , 1%), 613 (5), 513 (9), 481 (7), 374 (5), 181 (5), 126 (8), 91 (100) und 57 (20).

IR [CCl₄]: $\tilde{\nu}$ = 3024, 2965, 2912, 1739, 1697, 1450, 1385, 1245, 1158 und 1062 cm⁻¹.

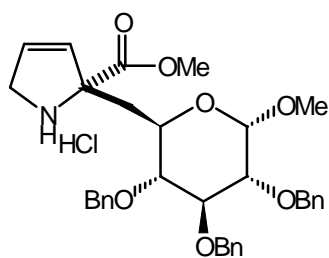
EA [%]: C (69.30); H (7.11); N (2.04)

Berechnet für C₃₉H₄₇NO₉: C (69.52); H (7.03); N (2.08).

(+)-2® 6-(Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-2,5-dihydro-pyrrol-2-carbonsäuremethylester; Hydrochlorid (156)

50 mg [0.074 mmol] *N*-Boc geschütztes Disaccharid **154** werden in 0.7 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C frisch hergestellten Lösung aus 0.5 ml abs. Methanol und 260 μ l Acetylchlorid zugetropft. Die Mischung wird für 30 min im Eisbad gerührt und anschließend komplett im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 45 mg (100%) farbloses Öl



Mr: 610.1

¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH): δ = 7.38 - 7.28 (15 H, m, Ar), 6.11 (1 H, d, J = 5.6, Cq-CH), 5.95 (1 H, d, J = 6.1, Cq-CH=CH), 4.94 - 4.62 (7 H, m, CH₂Ar und CH(OMe)), 4.20 (2 H, ψ s, CH₂N), 3.88 (1 H, dd, J = 9.7 und 8.7, CH(OBn)-CH(OBn)-CH(OMe)), 3.82 (4 H, m, CH₂-CHO und CO₂Me), 3.53 (1 H, dd, J = 9.4 und 2.8, CH(OBn)-CH(OMe)), 3.42 (3 H, s, CH(OMe)), 3.26 (1 H, t, J = 9.2, CH₂-CH-CH(OBn)), 2.48 (1 H, d, J = 15.3, Cq-CH₂) und 2.25 (1 H, dd, J = 15.3 und 10.7, Cq-CH₂).

^{13}C NMR (100 MHz, d_4 -MeOH): δ = 170.5, 139.9, 139.5, 139.4, 129.5, 129.5, 129.3, 129.3, 129.2, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 99.9, 82.5, 82.2, 81.3, 78.3, 76.4, 76.2, 74.1, 68.1, 57.5, 54.5, 54.0 und 37.7.

MS [70 eV], m/z (%): 514 (M^+ - CO_2Me , 8%), 482 (M^+ - Bn, 10), 374 (7), 260 (4), 181 (6), 170 (7), 160 (5), 126 (9), 105 (7), 91 (100) und 57 (23).

(+)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-3,4-dihydroxy-2- β -(methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (157)

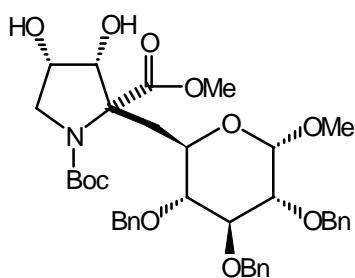
2.00 g [2.97 mmol] 2,5-Dihydro-pyrrol **156** werden in 10 ml Aceton gelöst und mit 808 mg [5.98 mmol] NMO-Hydrat und mit 8.4 ml OsO_4 -Lösung (2 mg/ml) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird erneut 500 mg NMO und 6.0 ml OsO_4 -Lösung zugegeben und die Lösung auf 45°C erwärmt. Bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird eine ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ Lösung zugegeben, das organische Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das zähe Öl wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:7/3) gereinigt.

Ausbeute: 1.84 g (87%) farbloser Schaum

Schmelzpunkt: 58 - 59°

DC[CH/EE:1/1]: R_f = 0.28

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -19.8$ ($c = 2.00$ in CHCl_3)



Mr: 707.8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 - 7.27 (15 H, m, *Ar*), 5.03 - 4.63 (6 H, m, CH₂Ph), 4.45 (1 H \times 0.3, d, J = 3.2, CH(OMe)), 4.43 (1 H \times 0.7, d, J = 3.5, CH(OMe)), 4.37 (1 H, m, Cq-CH(OH)), 4.05 (1 H, m, CH₂-CH(OH)), 4.03 - 3.85 (2 H, m, CH₂N und CH(OBn)-CH(OBn)-CH(OMe)), 3.78 (3 H, s, CO₂Me), 3.58 (1 H, ψ t, J = 8.2, Cq-CH₂-CH), 3.51 - 3.45 (2 H, m, CH₂N und CH(OBn)-CH(OMe)), 3.42 (3 H \times 0.3, s, CH(OMe)), 3.38 (3 H \times 0.7, s, CH(OMe)), 3.21 (1 H, t, J = 9.4, Cq-CH₂-CH-CH(OBn)), 2.54 - 2.38 (2 H, m, Cq-CH₂), 1.42 (9 H \times 0.3, s, ^{*t*}Bu) und 1.37 (9 H \times 0.7, s, ^{*t*}Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.8, 174.4, 153.6, 153.4, 138.7, 138.1, 137.9, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 98.7, 98.3, 81.8, 81.7, 81.6, 80.6, 80.2, 80.1, 79.9, 77.7, 76.8, 75.6, 75.5, 73.4, 73.2, 70.8, 70.2, 69.9, 67.5, 67.1, 56.4, 56.1, 54.6, 54.1, 52.9, 52.7, 36.1, 34.8, 28.3 und 28.0.

MS [70 eV], m/z (%): 548 (M⁺ - Boc, CO₂Me, 3%), 515 (5), 253 (4), 240 (5), 160 (4), 91 (100) und 57 (11).

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3430, 3033, 2985, 2921, 1698, 1495, 1452, 1388, 1365, 1155, 1065, 735 und 695 cm⁻¹.

EA [%]: C (65.67); H (6.80); N (1.90)

Berechnet für C₃₉H₄₉NO₁₁: C (66.18); H (6.98); N (1.98).

(+)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-3,4-dihydroxy-2-hydroxymethyl-2[®] 6-(methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-pyrrolidin (164)

500 mg [0.706 mmol] 3,4-Dihydroxy-pyrrolidin **157** werden in 2.2 ml abs. Diethylether gelöst und zu einer Mischung aus 75 mg [1.98 mmol] LAH in 10 ml abs. Diethylether zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird Wasser und 1 M HCl zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen,

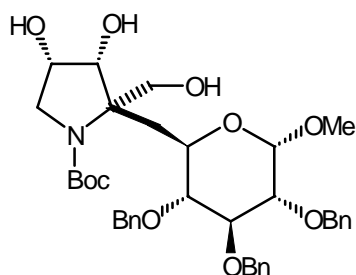
über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:1/1) gereinigt.

Ausbeute: 316 mg (66%) farbloser Schaum

Schmp.: 74-75°C

DC[CH/EE:1/1]: $R_f = 0.16$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +24.2$ ($c = 2.30$ in MeOH)



Mr: 679.8

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.27$ (15 H, m, Ar), 5.01 - 4.56 (6 H, m, CH_2Ar), 4.51 (1 H, m, $\text{CH}(\text{OMe})$), 4.22 (1 H, m, Cq- $\text{CH}(\text{OH})$), 4.06 - 3.68 (6 H, m, $\text{CH}(\text{OBn})$, CH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})$, CH_2N und Cq- $\text{CH}_2\text{-CH}$), 3.61 (1 H, dd, $J = 11.7$ und 4.6, CH_2N), 3.50 - 3.40 (4 H, m, OMe, $\text{CH}(\text{OBn})$), 3.14 (1 H, m, Cq- $\text{CH}_2\text{-CH-CH}(\text{OBn})$), 2.56 - 1.71 (2 H, m, Cq- $\text{CH}_2\text{-CH}$), 1.48 (9 H x 0.5, s, ^tBu) und 1.44 (9 H x 0.5, s, ^tBu).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.1, 154.5, 138.6, 137.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 98.8, 98.5, 82.1, 81.4, 79.8, 77.3, 75.6, 75.4, 73.4, 68.8, 67.9, 66.7, 66.1, 61.8, 61.4, 56.5, 53.1, 52.9, 37.3, 35.9$ und 28.4.

MS [70 eV], m/z (%): 647 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 3%), 548 (7), 516 (3), 302 (2), 156 (2), 135 (4), 91 (100) und 57 (37).

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3380, 3025, 2910, 1679, 1445, 1384, 1150, 1055, 725$ und 686 cm^{-1} .

EA [%]: C (67.38); H (7.50); N (2.02)

Berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{NO}_{10}$: C (67.14); H (7.26); N (2.06).

(+)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-3,4-dibenzyloxy-2-benzyloxymethyl-2® 6-(methyl-2,3,4-tribenzyl-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-pyrrolidin (165)

a) mit NaH

535 mg [0.787 mmol] Triol **164** werden in 3.2 ml abs. DMF gelöst und bei 0°C mit 580 μ l Benzylbromid und 278 mg Natriumhydrid (60%ig in Öl) versetzt. Die Mischung wird auf RT erwärmt und nach 60 min vorsichtig mit Wasser versetzt, mit EE extrahiert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:8/2) gereinigt. In einer zweiten Fraktion werden 271 mg (44%, $R_f = 0.06$) des Oxazolidinons **166** isoliert.

Ausbeute: 376 mg (50%) farbloses Öl

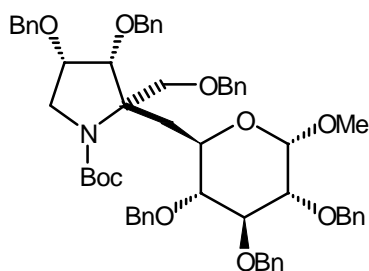
b) mit KOH, PTK

350 mg [0.515 mmol] Triol **164** wird mit 32 mg Aliquat-336 PT-Katalysator gut vermischt und unter Eiskühlung mit 130 mg [2.3 mmol] KOH-Pulver versetzt. Anschließend werden 291 mg [1.70 mmol] Benzylbromid zugegeben. Die Mischung wird unter intensiver Durchmischung langsam auf RT erwärmt, über Nacht bei RT gerührt und anschließend noch 18 h bei 40-50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 1.0 ml MeOH und etwas EE versetzt und weitere 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel abgesaugt, mit EE nachgewaschen und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH/EE:8/2) gereinigt.

Ausbeute: 382 mg (78%) farbloses Öl

DC [CH/EE:8/2]: $R_f = 0.27$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +4.4$ ($c = 1.07$ in CHCl_3)



Mr: 950.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 - 7.26 (30 H, m, Ar), 5.05 - 4.41 (13 H, m, CH₂Ar x 6 und CH(OMe)), 4.33 - 3.92 (6 H, m, Cq-CH₂-CH, Cq-CH(OH)-CH(OH), CH(OBn) und CH₂OBn), 3.63 (1 H, m, CH₂N), 3.55 - 3.48 (2 H, m, CH₂N und CH(OBn)), 3.36 (3 H x 0.5, s, OMe), 3.30 (3 H x 0.5, s, OMe), 3.13 (1 H, m, Cq-CH₂-CH-CH(OBn)), 2.80 (1 H x 0.5, d, J = 14.8, Cq-CH₂), 2.64 (1 H x 0.5, d, J = 14.8, Cq-CH₂-CH), 2.04 (1 H, m, Cq-CH₂-CH), 1.44 (9 H x 0.5, s, ^tBu) und 1.30 (9 H x 0.5, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.0, 153.5, 138.9, 138.7, 138.3, 128.4, 128.3, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 98.7, 98.4, 82.5, 82.3, 81.6, 80.1, 78.9, 77.2, 76.1, 75.6, 75.4, 75.2, 75.0, 74.0, 73.7, 73.5, 73.4, 72.1, 71.9, 68.4, 68.1, 67.3, 66.5, 65.8, 56.4, 49.8, 49.5, 37.4, 36.8, 28.5 und 28.3.

MS [70 eV], m/z (%): 828 (M⁺ -CH₂OBn, 5%), 757 (17), 728 (47), 696 (12), 652 (3), 402 (9), 91 (65), 57 (30) und 41 (100).

IR [CCl₄]: $\tilde{\nu}$ = 3070, 3025, 2980, 2910, 1689, 1495, 1450, 1387, 1360, 1170, 1130, 1085 und 1025 cm⁻¹.

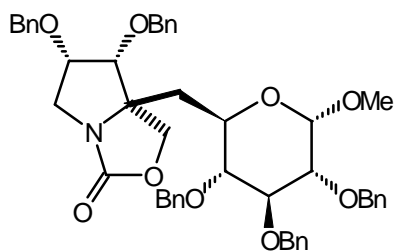
EA [%]: C (74.50); H (7.17); N (1.56)

Berechnet für C₅₉H₆₇O₁₀N: C (74.58); H (7.11); N (1.47).

(+)-6,7-Dibenzyloxy-7a[®] 6-(methyl-2,3,4-tribenzyl-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-3-on (166)

DC [CH/EE:8/2]: R_f = 0.06

Drehwert: [α]_D²⁰ = + 55.6 (c = 1.56 in CHCl₃)



Mr: 785.9

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38 - 7.24$ (25 H, m, Ar), 5.01 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 10.7$, CH_2Ar), 4.95 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 11.4$, CH_2Ar), 4.81 (1 H, AB-System(I), $J_{\text{AB}} = 10.7$, CH_2Ar), 4.81 (1 H, AB-System(III), $J_{\text{AB}} = 12.7$, CH_2Ar), 4.72 (1 H, AB-System(IV), $J_{\text{AB}} = 11.7$, CH_2Ar), 4.68 (1 H, AB-System(III), $J_{\text{AB}} = 12.7$, CH_2Ar), 4.61 (1 H, AB-System(V), $J_{\text{AB}} = 12.0$, CH_2Ar), 4.59 (1 H, AB-System(VI), $J_{\text{AB}} = 8.4$, CH_2O), 4.54 (1 H, AB-System(II), $J_{\text{AB}} = 11.4$, CH_2Ar), 4.51 (1 H, d, $J = 3.6$, $\text{CH}(\text{OMe})$), 4.44 (1 H, AB-System(IV), $J_{\text{AB}} = 11.7$, CH_2Ar), 4.38 (1 H, AB-System(V), $J_{\text{AB}} = 12.0$, CH_2Ar), 4.37 (1 H, AB-System(VI), $J_{\text{AB}} = 8.4$, CH_2O), 4.09 (1 H, ddd, $J = 3.8, 3.8$ und 3.8 , $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OBn})$), 3.99 (1 H, t, $J = 9.2$, $\text{CH}(\text{OMe})\text{-CH}(\text{OBn})\text{-CH}(\text{OBn})$), 3.85 - 3.80 (2 H, m, CH_2N und $\text{Cq-CH}_2\text{-CH}$), 3.62 (1 H, d, $J = 4.1$, $\text{Cq-CH}(\text{OBn})$), 3.46 (1 H, dd, $J = 9.9$ und 3.3 , $\text{CH}(\text{OMe})\text{-CH}(\text{OBn})$), 3.34 (3 H, s, OMe), 3.12 (1 H, t, $J = 9.2$, $\text{Cq-CH}_2\text{-CH-CH}(\text{OBn})$), 3.07 (1 H, dd, $J = 12.2$ und 4.6 , CH_2N), 1.79 (1 H, d, $J = 14.8$, $\text{Cq-CH}_2\text{-CH}$) und 1.51 (1 H, dd, $J = 14.8$ und 9.7 , $\text{Cq-CH}_2\text{-CH}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.0, 138.6, 138.2, 138.1, 137.7, 137.4, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 98.3, 83.8, 81.6, 81.5, 80.0, 79.4, 75.7, 74.9, 73.3, 72.9, 71.7, 68.6, 67.5, 67.2, 56.0, 48.7$ und 39.1 .

MS [70 eV], m/z (%): 694 (M^+ - Bn, 2%), 662 (8), 587 (5), 471 (12), 338 (30), 240 (67), 164 (59) und 91 (100).

IR [Film]: $\tilde{\nu} = 3060, 3022, 2913, 1750, 1495, 1450, 1355, 1310, 1205, 1130, 1065$ und 1025 cm^{-1} .

EA [%]: C (73.17); H (6.49); N (1.92)

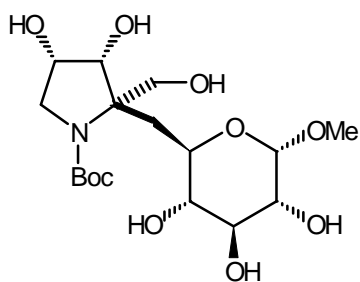
Berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{O}_9\text{N}$: C (73.36); H (6.54); N (1.78).

(+)-*N*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-2[®] 6-(methyl-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-pyrrolidin-3,4-diol (186)

230 mg [0.242 mmol] des perbenzylierten Iminozuckers **165** werden in 3.0 ml dest. MeOH gelöst und zu einer mit Wasserstoff gesättigten Suspension aus 90 mg Pd/C (10%, Fluka) in 15 ml dest. MeOH gegeben. Die Mischung wird bei RT für 24 h an der Hydrierapparatur gerührt, anschließend filtriert, mit MeOH nachgewaschen und eingengt.

Ausbeute: 93 mg (94%) farbloses Öl

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +54.4$ ($c = 0.43$ in MeOH)



Mr: 409.4

¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH): $\delta = 4.75$ (ROH), 4.56 (1 H x 0.4, d, $J = 4.1$, CH(OMe)), 4.53 (1 H x 0.6, d, $J = 3.6$, CH(OMe)), 4.32 (1 H x 0.4, d, $J = 4.6$, Cq-CH(OH)), 4.29 (1 H x 0.6, d, $J = 3.6$, Cq-CH(OH)), 4.06 (1 H, m, CH₂-CH(OH)), 4.00 (1 H x 0.4, AB-System(I), $J_{AB} = 10.9$, CH₂OH), 3.82 (1 H x 0.6, AB-System(II), $J_{AB} = 10.7$, CH₂OH), 3.74 (1 H x 0.4, AB-System(I), $J_{AB} = 10.9$, CH₂OH), 3.67 (1 H x 0.6, AB-System(II), $J_{AB} = 10.7$, CH₂OH), 3.61 - 3.49 (2 H, m, Cq-CH₂-CH-CH(OH)-CH(OH)), 3.46 (3 H x 0.4, s, OMe), 3.43 (1 H, m, CH₂N), 3.40 (3 H x 0.6, s, OMe), 3.34 - 3.28 (2 H, m, CH₂N und CH(OMe)-CH(OH)), 2.96 (1 H, t, $J = 9.2$, Cq-CH₂-CH-CH(OH)), 2.33 (1 H x 0.4, d, $J = 14.8$, Cq-CH₂), 2.17 (1 H x 0.6, d, $J = 14.8$, Cq-CH₂-CH), 1.97 - 1.89 (1 H, m, Cq-CH₂-CH), 1.47 (9 H x 0.6, s, ^tBu) und 1.43 (9 H x 0.4, s, ^tBu).

¹³C NMR (100 MHz, d₄-MeOH): $\delta = 156.5, 155.9, 101.9, 101.7, 81.5, 80.7, 77.1, 76.9, 76.1, 76.0, 74.6, 74.5, 73.4, 73.3, 69.8, 69.7, 69.5, 69.4, 68.2, 67.4, 62.9, 62.4, 57.1, 57.1, 54.4, 54.3, 36.5, 35.4, 28.9$ und 28.8.

(+)-2-Hydroxymethyl-2[®] 6-(methyl-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-pyrrolidin-3,4-diol; Hydrochlorid (169)

a) Aus der *N*-Boc geschützten Verbindung **186**:

66 mg [0.161 mmol] *N*-Boc geschützter Iminozucker **186** werden in 2.5 ml abs. Methanol gelöst und zu einer bei 0°C frisch hergestellten Lösung aus 8.5 ml abs. Methanol und 1.0 ml Acetylchlorid zugetropft. Die Mischung wird für 20 min bei 0°C gerührt und anschließend komplett im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in dest. Wasser aufgenommen und mehrfach lyophilisiert.

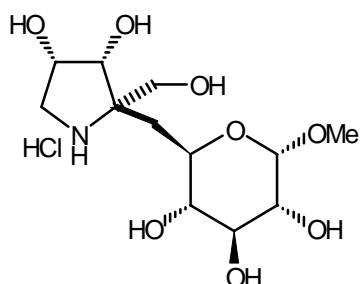
Ausbeute: 55 mg (99%) farbloser, hygroskopischer Feststoff

b) Aus dem Oxazolidinon **168**:

34 mg [0.101 mmol] des Oxazolidinons **168** werden in 4.5 ml MeOH gelöst und mit 1.0 ml einer 3 M NaOH Lösung versetzt. Die Lösung wird über Nacht unter Rückfluß erwärmt und anschließend mit 1.5 M Salzsäure vorsichtig angesäuert. Die Mischung wird und auf einen Ionenaustauscher (Dowex 50W-X8, H⁺-Form, neutral gewaschen) gegeben. Nach waschen mit mehreren Portionen Wasser, Isopropanol und wieder mit Wasser wird der freie Iminozucker mit 1 M Ammoniaklösung eluiert und die wässrige Lösung anschließend lyophilisiert. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, mit 1 M Salzsäure angesäuert und erneut lyophilisiert.

Ausbeute: 27 mg (77%) farbloser, hygroskopischer Feststoff

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +41.5$ ($c = 1.7$ in H₂O)



Mr: 345.8

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.84 (1 H, d, J = 3.6, CH(OMe)), 4.60 (1 H, ψ q, J = 4.6, CH₂N-CH(OH)), 4.51 (1 H, d, J = 4.6, CH₂N-CH(OH)-CH(OH)), 4.08 (1 H, AB-System, J_{AB} = 12.5, CH₂OH), 3.88 (1 H, m, C_q-CH₂-CH), 3.87 (1 H, AB-System, J_{AB} = 12.5, CH₂OH), 3.65 (1 H, t, J = 9.7, CH(OMe)-CH(OH)-CH(OH)), 3.60 (1 H, dd, J = 4.1 und 12.7, CH₂N), 3.57 (1 H, dd, J = 3.6 und 9.7, CH(OMe)-CH(OH)), 3.50 (3 H, s, OMe), 3.36 (1 H, dd, J = 4.1 und 12.7, CH₂N), 3.25 (1 H, t, J = 9.2, C_q-CH₂-CH-CH(OH)), 2.45 (1 H, ψ d, J = 15.3, C_q-CH₂-CH) und 1.99 (1 H, dd, J = 15.3 und 9.9, C_q-CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ = 102.3, 76.2, 76.1, 74.8, 73.3, 72.6, 72.1, 70.0, 62.9, 59.2, 50.2 und 36.3.

MS [70 eV], m/z (%): 278 (M⁺ - OMe, 31%), 231 (8), 176 (6), 132 (8), 116 (9), 96 (6), 71 (19) und 36 (100).

HRMS: 310.1502 (berechnet für C₁₂H₂₄O₈N [M⁺ + H]: 310.1502).

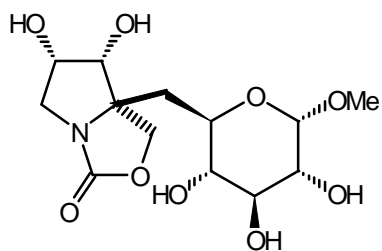
(+)-6,7-Dihydroxy-7a[®] 6-(methyl-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3-on (168)

160 mg [0.204 mmol] des benzylierten Oxazolinons **166** werden in 3.0 ml dest. MeOH gelöst und zu einer mit Wasserstoff gesättigten Suspension aus 100 mg Pd/C (Engelhard Katalysator, 10%) in 12 ml dest. MeOH gegeben. Die Mischung wird bei RT für 48 h an der Hydrierapparatur gerührt, anschließend filtriert, mit MeOH nachgewaschen und eingeeengt.

Ausbeute: 63 mg (92%) farbloser Feststoff

Schmp.: 120°C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +98.9$ ($c = 2.4$ in MeOH)



Mr: 335.3

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_4 -MeOH): δ = 4.61 (1 H, d, J = 3.6, $\text{CH}(\text{OMe})$), 4.58 (1 H, AB-System, J_{AB} = 8.1, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{O}$), 4.56 (1 H, m, $\text{CH}_2\text{N-CH}(\text{OH})$), 4.52 (1 H, AB-System, J_{AB} = 8.1, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{O}$), 3.83 (1 H, d, J = 4.1, $\text{CH}_2\text{N-CH}(\text{OH})\text{-CH}(\text{OH})$), 3.67 (1 H, ψt , J = 9.7, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{-CH}$), 3.56 (1 H, t, J = 9.2, $\text{CH}(\text{OMe})\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}(\text{OH})$), 3.40 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 12.0, J_{AX} = 8.0, CH_2N), 3.38 (3 H, s, $\text{CH}(\text{OMe})$), 3.35 (1 H, dd, J = 3.6 und 9.7, $\text{CH}(\text{OMe})\text{-CH}(\text{OH})$), 3.31 (1 H, ABX-System, J_{AB} = 12.0, J_{BX} = 6.2, CH_2N), 3.01 (1 H, t, J = 9.7, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{-CH-CH}(\text{OH})$), 2.03 (1 H, ψd , J = 15.3, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{-CH}$) und 1.65 (1 H, dd, J = 14.8, 12.2, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{-CH}$).

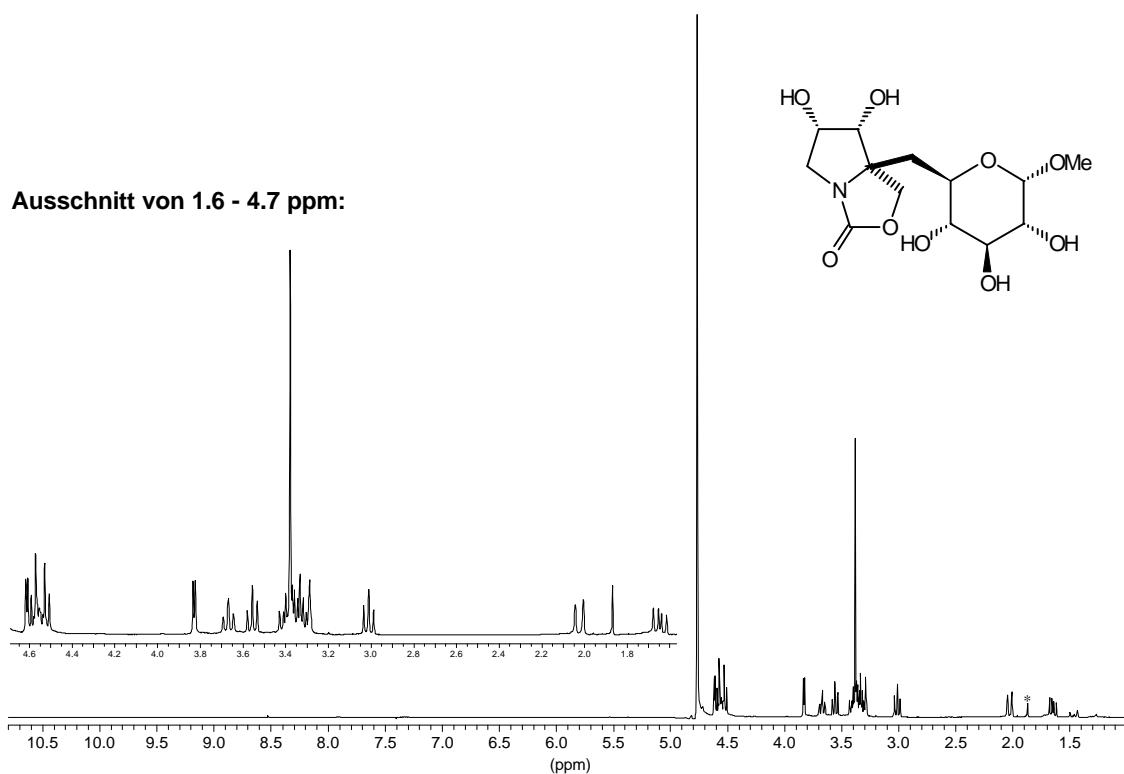


Abb. 127: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (d_4 -MeOH) von **168**.

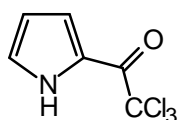
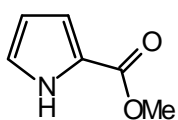
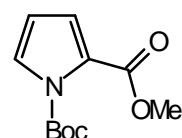
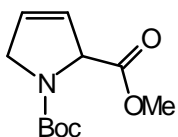
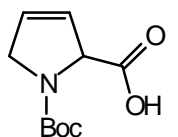
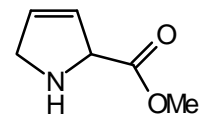
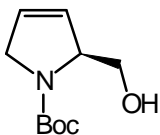
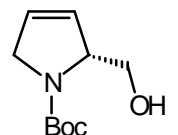
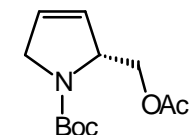
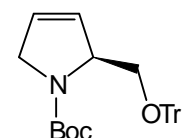
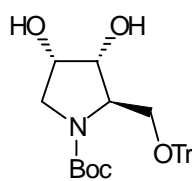
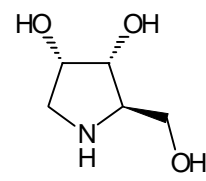
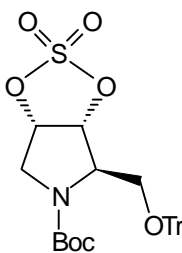
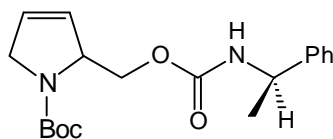
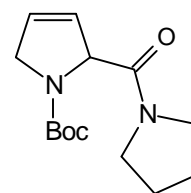
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 164.8, 101.6, 76.4, 75.5, 74.7, 74.4, 73.4, 71.9, 69.8, 69.5, 56.4, 51.4$ und 37.1 .

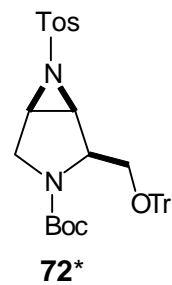
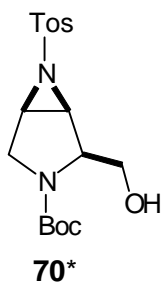
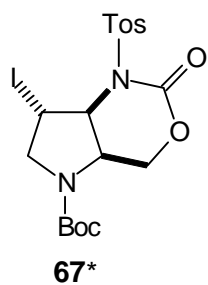
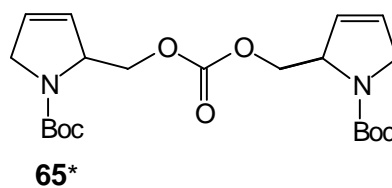
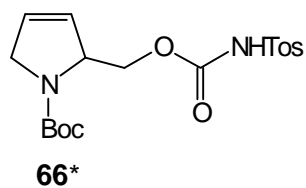
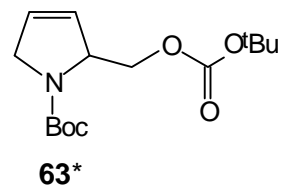
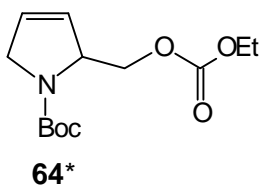
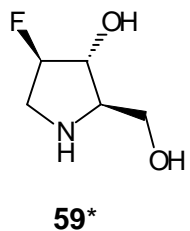
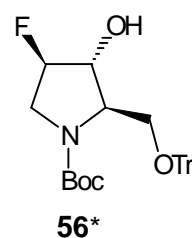
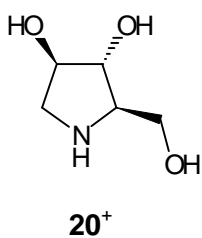
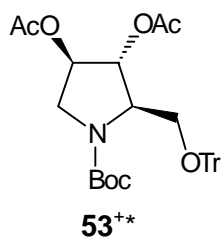
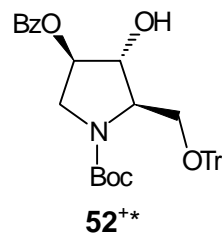
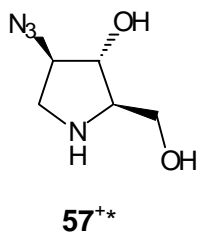
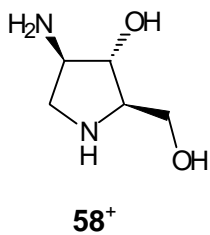
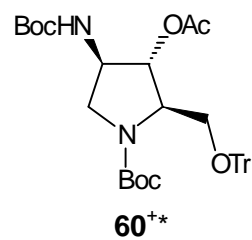
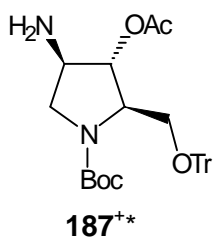
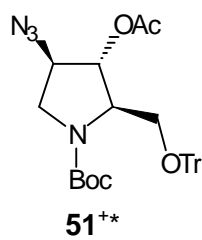
MS [70 eV], m/z (%): 291 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2$, 20%), 260 (10), 231 (4), 209 (4), 170 (6), 144 (91), 115 (99) und 44 (100).

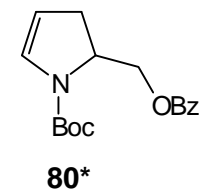
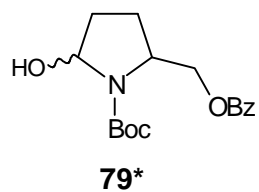
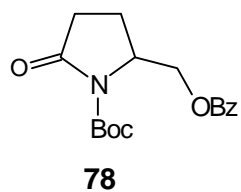
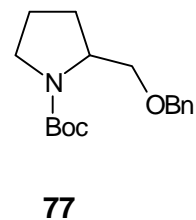
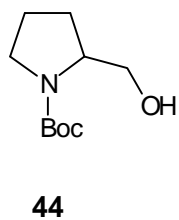
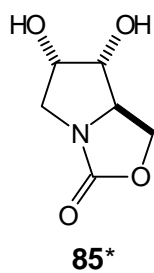
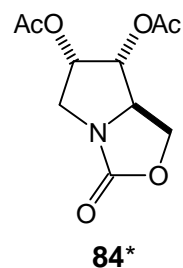
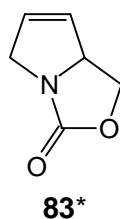
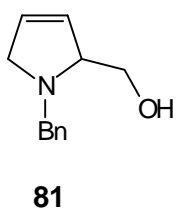
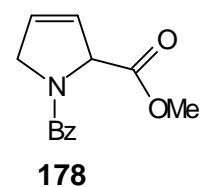
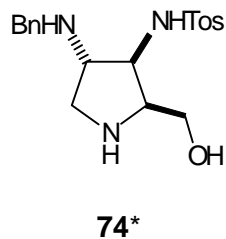
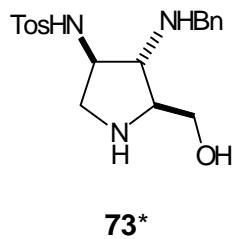
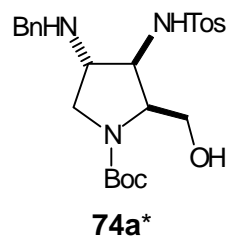
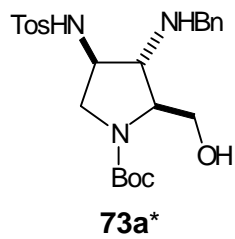
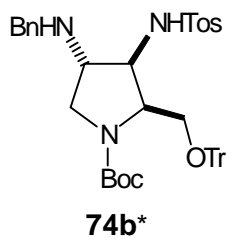
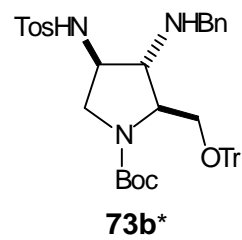
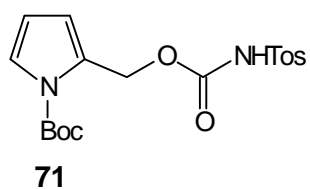
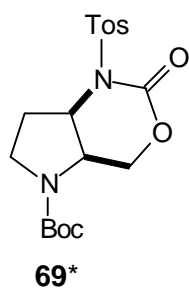
HRMS: 336.1295 (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{N}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 336.1295).

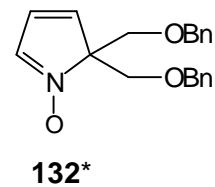
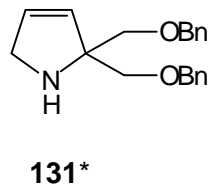
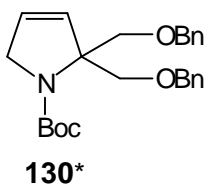
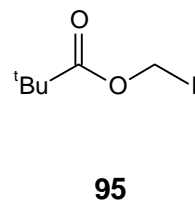
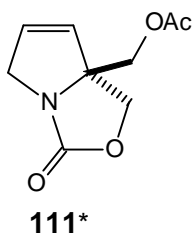
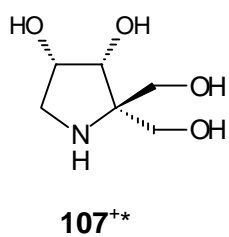
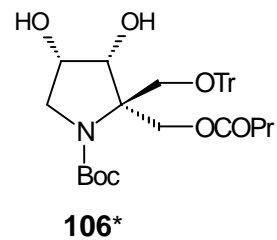
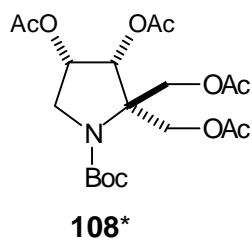
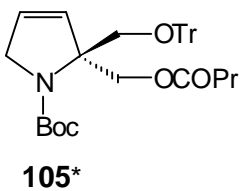
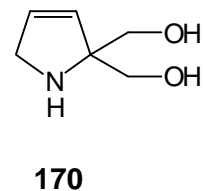
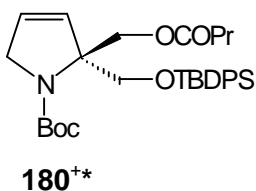
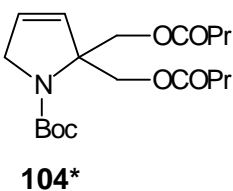
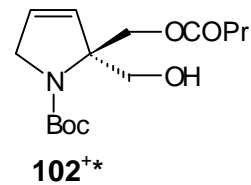
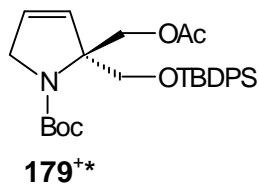
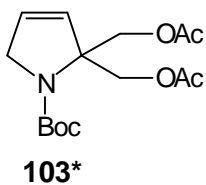
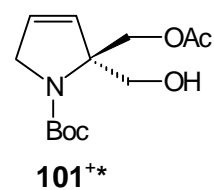
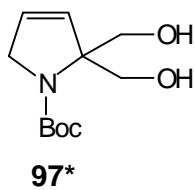
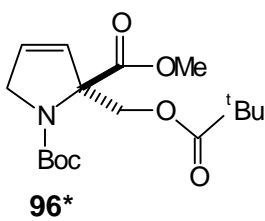
V Verbindungsverzeichnis

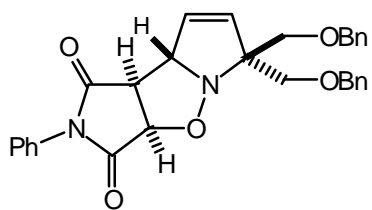
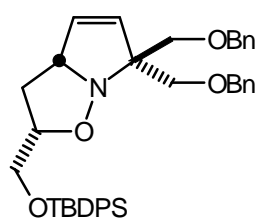
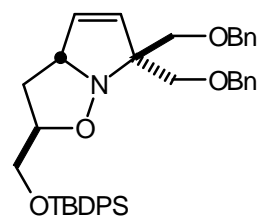
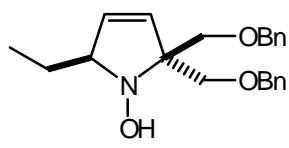
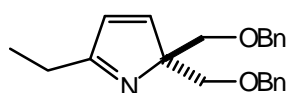
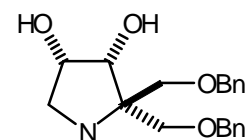
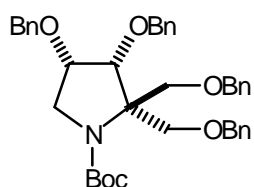
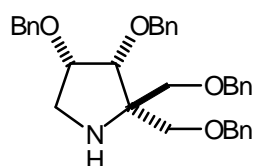
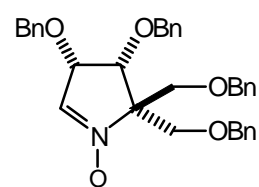
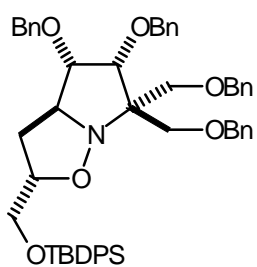
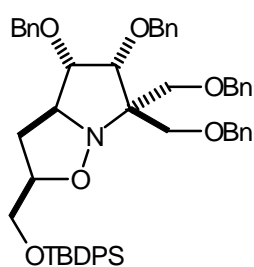
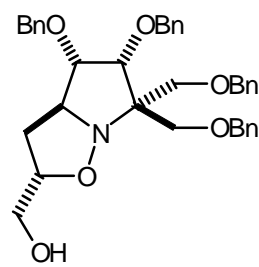
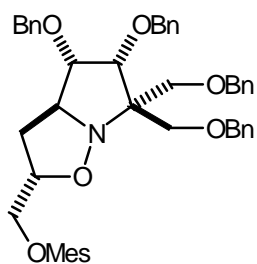
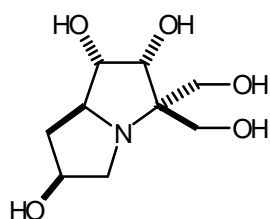
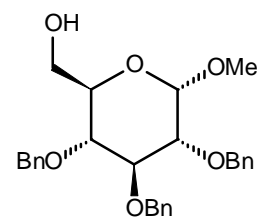
Die folgende Abbildung zeigt sämtliche Substanzen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden. Erstmals synthetisierte und charakterisierte Verbindungen sind mit * gekennzeichnet. Verbindungen, die zusätzlich auch als Racemat synthetisiert wurden sind mit + gekennzeichnet.

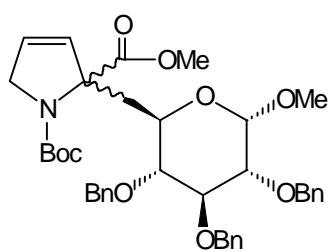
**38****39****40****41****61****177****(-)-42⁺****(+)-42⁺****(+)-43⁺*****47⁺****48⁺****49⁺****50⁺*****175^{*}****62**



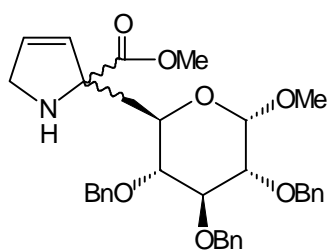




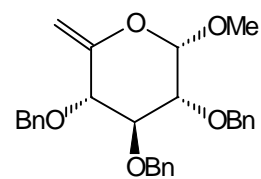
**134*****136*****135*****137*****139*****181*****140*****182*****141*****142*****143*****144*****145*****146*****153**



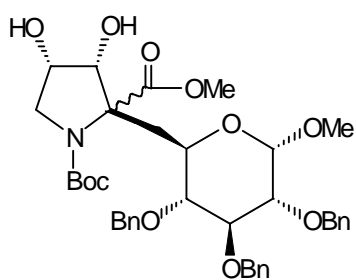
154*



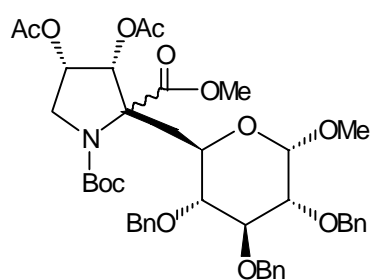
156*



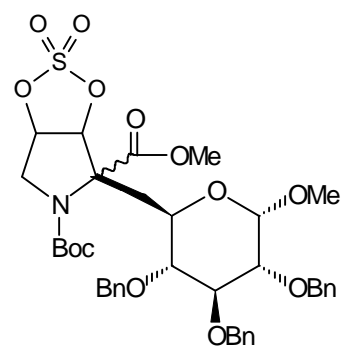
155



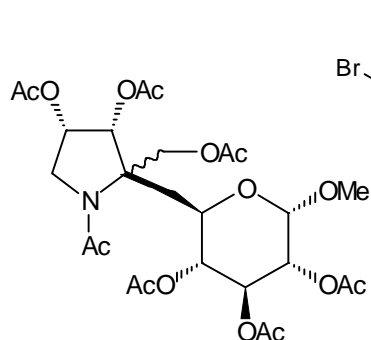
157*



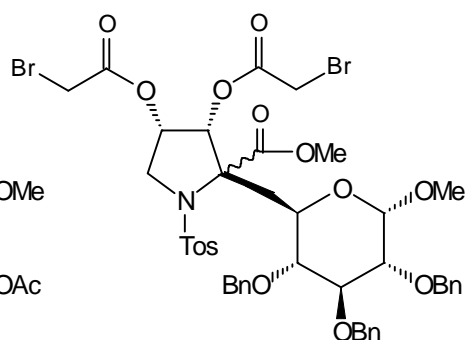
158*



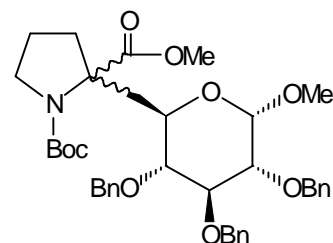
159*



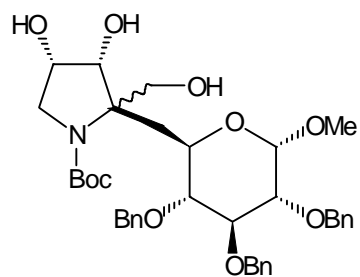
160*



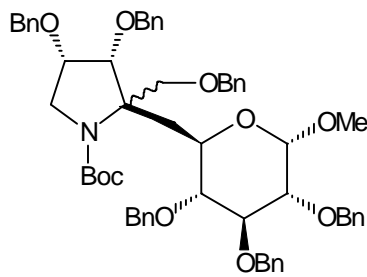
161*



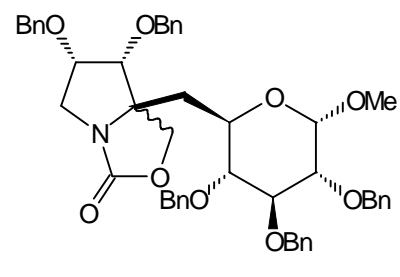
162*



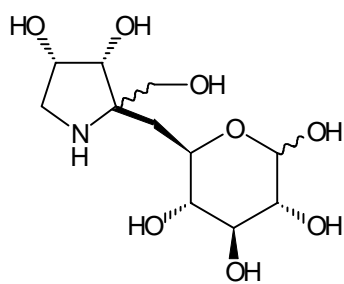
164*



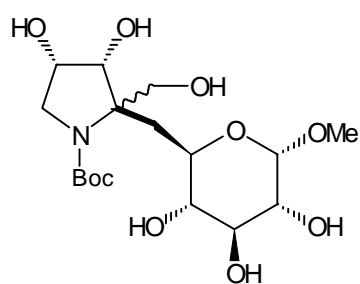
165*



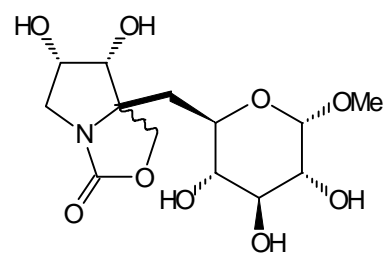
166*



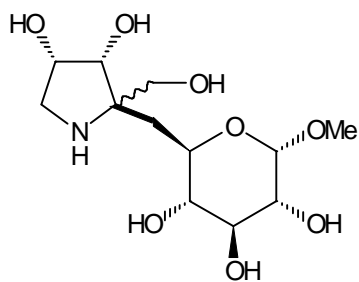
167*



186*



168*



169*

VI Literaturverzeichnis

- ¹ J. Lehmann, „Kohlenhydrate“, Thieme Verlag, Stuttgart **1996**.
- ² M.J. Horowitz, W. Pigman, „*The Glycokonjugates*“, Vol. 1-4, Academic Press, New York **1982**.
- ³ a) J.E. Darnell, H. Lodish, D. Baltimore, „*Molecular Cell Biology*“, Scientific American Books, New York **1990**; b) C.K. Mathews, K.E. van Holde, „*Biochemistry*“, Benjamin/Cummings Publishing Company, Redwood City **1990**.
- ⁴ J.P. McCoy, W.H. Cambers, *Glycobiology* 1, **1991**, 312; b) A. Varki, *Glycobiology* 3, **1993**, 97; c) M. Fukuda, *Biorg. Med. Chem.* 3, **1995**, 207.
- ⁵ T. Kolter, *Angew. Chem.* 109, **1997**, 2044.
- ⁶ J. Montreuil, J.F.G. Vliegenhart, H. Schachter, „*Glycoproteins*“, Part 1, Vol. 29A, Elsevier **1995**.
- ⁷ a) R.A. Dwek, *Chem. Rev.* 96, **1996**, 683; b) S. Waffenschmidt, L. Jaenicke, *Chem. i. u. Zeit* 25, **1991**, 29; c) R.J. Ivatt, „*The Biology of Glycoproteins*“, Plenum Press, New York **1984**; d) H. Paulsen, *Angew. Chem.* 102, **1990**, 851; e) S.H. Barondes, *Science* 223, **1984**, 1259.
- ⁸ R.C. Hughes, „*Glycoproteins*“, Chapman and Hall, London **1983**.
- ⁹ a) S.G. Withers, *Pure & Appl. Chem.* 67, **1995**, 1673; b) M.L. Sinnott, *Chem. Rev.* 90, **1990**, 1171 c) G.C. Look, C.H. Fotsch, C.-H. Wong, *Acc. Chem. Res.* 26, **1993**, 82.
- ¹⁰ R. Wolfenden, X. Lu, G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 120, **1998**, 6814.
- ¹¹ Exzellenter Review insbes. zu mechanistischen Aspekter der **b**-Glycosidasen: D.L. Zechel, S.G. Withers, *Acc. Chem. Res.* 33, **2000**, 11.
- ¹² S.V. Evans, L.E. Fellows, T.K.M. Shing, G.W.J. Fleet, *Phytochemistry* 24, **1985**, 1953.
- ¹³ a) R.A. Gruters, J.J. Neefjes, N. Tersmette, *Nature* 330, **1989**, 77 und hierin zitierte Literatur; b) G.W.J. Fleet, A. Karpas, R.A. Dwek, L.E. Fellows, A.S. Tyms, S. Petursson, S.K. Namgoong, N.G. Ramsden, P.W. Smith, J.C. Son, F. Wilson, D.R. Witty, G.S. Jacob, T.W. Rademacher, *FEBS Lett.* 237, **1988**, 128.
- ¹⁴ a) M.A. Spearman, J.M. Ballon, J.M. Gerrard, A.H. Greenberg, J.A. Wright, *Cancer Lett.* 60, **1991**, 185; b) P.E. Gross, M.A. Baker, J.P. Carver, J.W. Dennis, *Clin. Cancer Res.* 1, **1995**, 935; c) M.J. Humphries, K. Matsumoto, S.L. White, K. Olden, *Cancer Res.* 46, **1986**, 5215.
- ¹⁵ a) E. Trutscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D.D. Schmidt, W. Wingender, *Angew. Chem.* 93, **1981**, 738; b) P.B. Anzeveno, L.J. Creemer, J.K. Daniel, C.-H. King, P.S. Liu, *J. Org. Chem.* 54, **1989**, 2539; c) J.A. Balfour, D. McTavish, *Drugs* 46, **1993**, 1025; d) J. Arends, B.H.L. Willms, W. Wingender, *Horm. Metab. Res.* 18, **1986**, 761; bezüglich potentieller Anwendung bei Fettleibigkeit siehe: W. Puls, U. Keup, H.P. Krause, G. Thomas, F. Hoffmeister, *Naturwissenschaften* 64, **1977**, 536.
- ¹⁶ a) B.D. Walker, M. Kowalski, W.C. Goh, K. Kozarsky, M. Krieger, C. Rosen, L. Rohrschneider, W.A. Haseltine, I. Sodroski, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, **1987**, 8120; b) G.W.J. Fleet, A. Karpas, R.A. Dwek, L.E. Fellows, A.S. Tyms, S. Petursson, S.K. Mamgoong, N.G. Ramsden, P.W. Smith, J.C. Son, F. Wilson, D.R. Witty, G.S. Jacob, T.W. Rademacher, *FEBS Lett.* 237, **1988**, 128.
- ¹⁷ R. Pili, J. Chang, R.A. Partis, R.A. Mueller, F.J. Chrest, A. Passaniti, *Cancer Res.*, 55, **1995**, 2920.
- ¹⁸ L.A. Liotta, P.S. Steeg, W.G. Stetler-Stevenson, *Cell* 64, **1991**, 327.
- ¹⁹ H. Ganem, G. Papandreou, *J. Am. Chem. Soc.* 113, **1991**, 8984.

- 20 „Carbohydrate Mimics“, Hrsg.: Y. Chapleur, Wiley-VCH, Weinheim **1998**.
- 21 L. Pauling, *Chem. Eng. News* 24, **1946**, 1375.
- 22 a) S.G. Withers, *Pure & Appl. Chem.* 67, **1995**, 1673; b) M. Ichikawa, *Bioorg. Med. Chem.* 3, **1995**, 161; c) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* 29, **1996**, 340.
- 23 a) Y. Ichikawa, Y. Igarashi, M. Ichikawa, Y. Suhara, *J. Am. Chem. Soc.* 120, **1998**, 3007; b) G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 48, **1990**, 319.
- 24 a) J.B. Kempton, S.G. Withers, *Biochemistry* 31, **1992**, 9961; b) R.W. Franck, *Bioorg. Chem.* 20, **1992**, 77; c) M. Bols, *Acc. Chem. Res.* 31, **1998**, 1; d) s.a. 23.
- 25 a) E. Ezaki, *J. Biochem. (Tokyo)* 32, **1940**, 91; b) K. Horikoshi, *J. Biochem.* 35, **1942**, 39; c) G.A. Levy, S.M. Snaith, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 36, **1972**, 151; d) E.T. Reese, F.W. Parrish, M. Ettliger, *Carbohydr. Res.* 18, **1971**, 381; e) J. Conchie, A.J. Hay, I. Strachan, G.A. Levvy, *Biochem. J.* 102, **1967**, 929.
- 26 T. Shibata, O. Nakayama, Y. Tsurumi, M. Okuhara, H. Terano, M. Kohsaka, *Antibiot.* 41, **1988**, 296.
- 27 H.-Y. Lai, B. Axelrod, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 54, **1973**, 463.
- 28 P. Lal erie, G. Legler, J.M. Yon, *Biochimie* 64, **1982**, 977.
- 29 In Anlehnung an die IUPAC-Nomenklatur werden cyclische Zucker-Derivate, bei denen der Ringsauerstoff durch eine NH-Gruppe ersetzt ist als „Imino-Zucker“ bezeichnet. Die ursprüngliche Bezeichnung „Azazucker“ soll nicht mehr Verwendung finden. IUPAC/IUBMB, *Pure Appl. Chem.* 68, **1996**, 1919.
- 30 z.B.: D. Beaupere, D. Stasik, R. Uzan, G. Demailly, *Carbohydr. Res.* 191, **1989**, 163.
- 31 z.B.: G.W.J. Fleet, J.C. Son, *Tetrahedron* 34, **1988**, 2637.
- 32 K. Burgess, I. Henderson, *Tetrahedron* 48, **1992**, 4045.
- 33 R.J. Nash, L.E. Fellows, J.V. Dring, G.W.J. Fleet, A.E. Derome, T.A. Hamor, A.M. Scofield, D.J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* 29, **1988**, 2487.
- 34 a) D.A. Tepfer, A. Goldmann, N. Pamboukdjian, M. Maille, A. Lepingle, D. Chevalier, J. Denaire, C. Rosenberg, *J. Bacteriol.* 170, **1988**, 1153; b) N. Asano, K. Oseki, E. Tomioka, H. Kizu, K. Matsui, *Carbohydr. Res.* 259, **1994**, 243.
- 35 a) T. Jespersen, W. Dong, M.R. Sierkes, T. Skrydstup, I. Lundt, M. Bols, *Angew. Chem.* 106, **1994**, 1858; b) M. Ichikawa, Y. Igarashi, Y. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 1767.
- 36 a) G. Papandreou, M.K. Tong, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* 115, **1993**, 11682; b) M.K. Tong, G. Papandreou, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* 112, **1990**, 6137.
- 37 a) P. Ermert, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 74, **1991**, 2043; b) P. Ermert, A. Vasella, M. Weber, K. Rupitz, S.G. Withers, *Carbohydr. Res.* 250, **1993**, 113; c) T.D. Heightman, P. Ermert, D. Klein, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 78, **1995**, 514.
- 38 N. Asano, A. Kato, K. Matsui, A.A. Watson, R.J. Nash, R.J. Molyneux, L. Hackett, J. Topping, B. Winchester, *Glycobiology* 7, **1997**, 1085.
- 39 A.A. Watson, D.R. Davies, N. Asano, B. Winchester, A. Kato, R.J. Molyneux, B.L. Steglmeier, R.J. Nash in „Natural and Synthetic Toxins: Biological Implications“, Ed. W. Graffield und A.T. Tu, Am. Chem. Soc. Symposium Series 745, **1999** im Druck.
- 40 Y.-F. Wang, Y. Takaoka, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* 106, **1994**, 1343.
- 41 K.K.-C. Liu, T. Kajimoto, L. Chen, Z. Zhong, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* 56, **1991**, 6280; s.a. 40.
- 42 a) B. Winchester, G.W.J. Fleet, *Glycobiology* 2, **1992**, 199; b) 9b; c) 9c.
- 43 a) 36a; b) Y.-F. Wang, D.P. Dumas, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* 34, **1992**, 403; c) Y. Takaoka, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* 58, **1993**, 4809; d) G.W.J. Fleet,

- S.J. Nichols, P.W. Smith, S.V. Evans, L.E. Fellows, R.J. Nash, *Tetrahedron Lett.* 26, **1985**, 3127; e) C.-H. Wong, L. Provencher, J.A. Porco, Jr., S.-H. Jung, Y.-F. Wang, L. Chen, R. Wang, D.H. Steensma, *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 1492.
- 44 a) P. Spanu, G. Rassu, F. Ulgheri, F. Zanardi, L. Battistini, G. Casiraghi, *Tetrahedron* 52, **1996**, 4829; b) G. Casiraghi, G. Rassu, P. Spanu, L. Pinna, *J. Org. Chem.* 57, **1992**, 3760.
- 45 a) Y. Ryu, G. Kim, *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 103; b) Y.J. Kim, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* 38, **1997**, 3423; c) Y.J. Kim, M. Kido, M. Bando, T. Kitahara, *Tetrahedron* 53, **1997**, 7501.
- 46 a) 31; b) N. Ikota, *Heterocycles* 36, **1993**, 2035; c) M. Godskesen, I. Lundt, *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 5841.
- 47 a) 46b; b) Y. Huang, D.R. Dalton, P.J. Carroll *J. Org. Chem.* 62, **1997**, 372; c) M.-J. Blanco, F.J. Sardina, *J. Org. Chem.* 63, **1998**, 3411; d) P. Soro, G. Rassu, P. Spanu, L. Pinna, F. Zanardi, G. Casiraghi, *J. Org. Chem.* 61, **1996**, 5172.
- 48 G.W.J. Fleet, P.W. Smith, S.V. Evans, L.E. Fellows, *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1240.
- 49 G.W.J. Fleet, J.C. Son, D.S.C. Green, I. Cenci di Bello, B. Winchester, *Tetrahedron* 44, **1988**, 2649.
- 50 a) N. Ikota, A. Hanaki, *Chem. Pharm. Bull.* 35, **1987**, 2140; b) N. Ikota, *Heterocycles* 41, **1995**, 983.
- 51 s. zitierte Literaturstellen in 41.
- 52 a) K.K.-C. Liu, T. Kajimoto, L. Chen, Z. Zhong, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* 56, **1991**, 6280; b) s. 40.
- 53 A. Defoin, T. Sifferlen, J. Streith, *Synlett* **1997**, 1294.
- 54 J.-R. Dormoy, B. Castro, G. Chappuis, U.-S. Fritschi, P. Grogg, *Angew. Chem.* 92, **1980**, 761.
- 55 a) H. Rüeger, M.H. Benn, *Can. J. Chem.* 60, **1982**, 2918; b) D.M. Goli, B.V. Cheesman, M.E. Hassan, R. Lodaya, J.T. Slama, *Carbohydr. Res.* 259, **1994**, 219.
- 56 a) Y. Ohfuné, M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* 104, **1982**, 3511; b) K.-C. Woo, K. Jones, *Tetrahedron Lett.* 32, **1991**, 6949; c) N. Ikota, A. Hanaki, *Heterocycles* 22, **1984**, 2227.
- 57 E. Fischer, F. Gerlach, *Chem. Ber.* 45, **1912**, 2453; Verbesserung der Reduktion: A.V. Robertson, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* 82, **1960**, 5008; A. Corbella, P. Gariboldi, G. Jommi, F. Mauri, *Chem. Ind.* **1969**, 583; s.a.: J.-U. Kahl, T. Wieland, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1445; J.E. Baldwin, R.A. Field, C.C. Lawrence, V. Lee, J.K. Robinson, C.J. Schofield, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 4649.
- 58 T.J. Donohoe, P.M. Guyo, *J. Org. Chem.* 61, **1996**, 7664.
- 59 C.M. Huwe, S. Blechert, *Synthesis* **1997**, 61.
- 60 J.W. Harbuck, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 37, **1972**, 3618.
- 61 T.J. Donohoe, P.M. Guyo, *J. Org. Chem.* 61, **1996**, 7664.
- 62 D.M. Wallace, S.H. Leung, M.S. O'Senge, K. Smith, *J. Org. Chem.* 58, **1993**, 7245.
- 63 P.W. Rabideau, E.G. Burkholder, *J. Org. Chem.* 43, **1978**, 4283.
- 64 F. Schieweck, Diplomarbeit, BUGH-Wuppertal, **1997**.
- 65 J. Hondrella, G. Lonergan, S. Voliotis, J. Matsoukas, *Tetrahedron* 46, **1990**, 565.
- 66 T.W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, Wiley & Sons, New York **1981**.
- 67 H.C. Brown, Y.M. Choi, S. Narasimhan, *Inorg. Chem.* 20, **1981**, 4456; s.a. LiBH₄/Me₃SiCl-System: A. Giannis, K. Sandhoff, *Angew. Chem.* 101, **1989**, 220.

- 68 C.-H. Wong, *Science* 244, **1988**, 1145.
- 69 a) K. Drauz, H. Waldmann, „*Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*“, Pergamon Press, Oxford, **1995**; b) C. Tamm, *Chemie i. u. Zeit* 11, **1977**, 75; c) C.-H. Wong, G.M. Whitesides, „*Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*“, Pergamon, Oxford **1995**.
- 70 C. Chen, C.J. Sih, *Angew. Chem.* 101, **1989**, 711.
- 71 S. Parida, J.S. Dordick, *J. Am. Chem. Soc.* 113, **1991**, 2253.
- 72 Triacylglycerol Hydrolasen, EC 3.1.1.3
- 73 P.A. Fitzpatrick, A.M. Klivanov, *J. Am. Chem. Soc.* 113, **1991**, 3166.
- 74 A.M. Klivanov, *Chemtech* **1986**, 354.
- 75 C.S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C.J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* 104, **1982**, 7294.
- 76 S.M. Brown, S.G. Davies, J.A.A. de Sousa, *Tetrahedron: Asymm.* 4, **1993**, 813.
- 77 A.M. Klivanov, G. Kirchner, M.P. Scollar, *J. Am. Chem. Soc.* 107, **1985**, 7072; b) Y.-F. Wang, C.-H. Wong, H.M. Sweers, W. Hennen, *J. Org. Chem.* 53, **1988**, 4939.
- 78 C.-H. Wong, H.M. Sweers, *J. Am. Chem. Soc.* 108, **1986**, 6421.
- 79 a) J.M. Fang, C.-H. Wong, *Synlett* **1994**, 393; b) Y. Kita, Y. Takebe, K. Murata, T. Naka, S. Akai, *Tetrahedron Lett.* 37, **1996**, 7369.
- 80 F. Schieweck, H.-J. Altenbach, *Tetrahedron: Asymm.* 9, **1998**, 403.
- 81 a) H. Takahata, Y. Uchida, Y. Ohkawa, T. Momose, *Tetrahedron: Asym.* 4, **1993**, 1041; b) K. Mochida, *Bioscience Biotech. Biochem.* 59, **1995**, 1287; c) M. Huffer, P. Schreier, *Tetrahedron: Asym.* 2, **1991**, 1157.
- 82 a) P. Ferroboschi, P. Grisenti, A. Manzocchi, E. Santaniello, *J. Org. Chem.* 55, **1990**, 6214; b) J.A. Pumphrey, Q. Shen, D.B. Berkowitz, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 8743.
- 83 E. Vätinen, L.T. Kanvera, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3459.
- 84 a) Y. Terao, K. Tsuji, M. Murata, K. Achiwa, T. Nishio, N. Watanabe, K. Seto, *Chem. Pharm. Bull.* 37, **1989**, 1653; b) Y.F. Wang, J.J. Lalonde, M. Momongau, D.E. Bergbreiter, C.H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 110, **1988**, 7200; c) B. Win, W. Walther, *Tetrahedron: Asymm.* 3, **1992**, 1049.
- 85 G. Merhof, Dissertation, BUGH-Wuppertal **1996**.
- 86 F. Schieweck, H.-J. Altenbach, *Tetrahedron: Asymm.* 9, **1998**, 403.
- 87 Reviews (a - d): a) G.G. Dodson, D.M. Lawson, F.K. Winkler, *Faraday Discuss.* **1992**, 95; b) Z.S. Derewenda, *Adv. Prot. Chem.* 45, **1994**, 1; c) M. Cygler, P. Grochulski, J.D. Schrag, *Can. J. Microbiol.* 41, **1995**, 289; d) R.J. Kazlauskas, *Trends Biotechnol.* 12, **1994**, 464; e) K.K. Kim, H.K. Song, D.H. Shin, K.Y. Hwang, S.W. Suh, *Structure* 5, 1997, 173; f) J.D. Schrag, Y.G. Li, M.M. Cygler, D.M. Lang, T. Burgdorf, H.J. Hecht, R. Schmid, D. Schomburg, T.J. Rydel, J.D. Oliver, L.C. Strickland, C.M. Dunaway, S.B. Larson, J. Day, A. Mcpherson, *Structure* 5, **1997**, 187.
- 88 a) R.J. Kazlauskas, A.N.E. Weisfloch, A.T. Rapport, L.A. Cuccia, *J. Org. Chem.* 56, **1991**, 2656; b) U. Ader, P. Andersch, M. Berger, U. Goergens, R. Seemeyer, M.P. Schneider, *Pure Appl. Chem.* 64, **1992**, 1165; c) Z.-F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *Tetrahedron: Asym.* 1, **1990**, 395; d) Z.-F. Xie, *Tetrahedron: Asym.* 2, **1991**, 733.
- 89 E.J. Toone, M.J. Werth, J.B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 112, **1990**, 4946.
- 90 a) P.G. Hultin, J.B. Jones, *Tetrahedron Lett.* 33, **1992**, 1399; b) J. Ehrler, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 379; c) G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *J. Org. Chem.* 57, **1992**, 1540.
- 91 a) H. Suemune, M. Hizuka, T. Kamashita, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* 37, **1989**, 1379; b) T. Oberhauser, M. Bodenteich, K. Faber, G. Penn, H. Griengl, *Tetrahedron* 43, **1987**, 3931.

- 92 Die Bakterienspezies *Pseudomonas caepacia* wurde kürzlich von Mikrobiologen in *Burkholderia caepacia* umbenannt, in dieser Arbeit wird jedoch der ursprüngliche Name beibehalten.
- 93 A.N.E. Weissfloch, R.J. Kazlauskas, *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 6959.
- 94 a) H.-J. Ha, K.-N. Yoon, S.-Y. Lee, Y.-S. Park, M.-S. Lim, Y.-G. Yim, *J. Org. Chem.* 63, **1998**, 8066; b) W.V. Tuomi, R.J. Kazlauskas, *J. Org. Chem.* 64, **1999**, 2638.
- 95 Die für das Enzymscreening verwendeten Enzyme wurden freundlicherweise von den folgenden Firmen bereitgestellt:
Novozym 435 und Lipozym IM von Novo Nordisk A/S
Meito MY, Meito PL und Meito AL von Meito Sangyo Co.
Amano AY, Amano PS und Amano AK von Amano Pharmaceuticals Co.
- 96 B. Biokquist, *J. Chromatogr.* 204, **1981**, 109.
- 97 M.P. Schneider, M. Lobell, *J. Chromatogr.* 633, **1993**, 287.
- 98 W. Walther, W. Vetter, M. Vecchi, H. Schneider, R.K. Müller, T. Netscher, *Chimia* 45, **1991**, 121.
- 99 R. Dumont, *J. Org. Chem.* 51, **1996**, 2515.
- 100 Die folgenden Enzyme wurden bei dem Screening getestet: *Candida antarctica* (Novozym 435), *Candida cylindracea* (Sigma), *Candida cylindracea* (Meito MY), *Candida cylindracea* (Amano AY), *Pseudomonas fluorescens* (Fluka), *Aspergillus oryzae* (Lipozym IM), *Pig Liver Esterase* (PLE), *Pseudomonas caepacia* (Amano PS), *Pseudomonas species* (Amano AK), *Alcaligenes species* (Meito PL), *Pig Pancreas Lipase* (PPL), *Acromobacter species* (Meito AL).
- 101 A. Correa, J.-N. Dennis, A.E. Greene, *Synth. Commun.* 21, **1991**, 1.
- 102 H. Gunstone, *Adv. Org. Chem.* 1, **1960**, 103.
- 103 D. Swern, „*Organic Peroxides*“, Vol. 2, Interscience, New York **1971**.
T. Berti, *Top. Stereochem.* 7, **1973**, 95.
- 104 a) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* 46, **1990**, 3321; b) P.A. Partlet, „*Asymmetric Synthesis*“, Vol. 3, Chapter 6, Academic Press, Orlando **1984**.
- 105 Review: a) L. Ghosez, M.J. O'Donnell „*Pericyclic Reactions*“; A.P. Marchand, R.E. Lehr, Eds; Vol. II, Academic Press: New York **1977**; b) W.T. Brady, *Tetrahedron* 37, **1981**, 2948; c) B.B. Snider, *Chem. Rev.* 88, **1988**, 793.
- 106 Teile dieses Kapitels wurden als Posterpräsentation veröffentlicht: a) „*A New Route to Enantiopure Polyhydroxylated Pyrrolidine Derivatives via an Enzymatic Key Step*“, F. Schieweck, H.-J. Altenbach, Royal Society of Carbohydrate Chemistry, Birmingham, Großbritannien **1998**; b) „*Enantiopure Five- and Six-membered Azasugars via the Enzymatic Resolution of Primary Alcohols*“, G. Blanda, F. Schieweck, H.-J. Altenbach, 12th International Conference on Organic Synthesis, Venedig, Italien **1998**.
- 107 P. Sheldon „*Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*“, Academic Press, New York **1981**.
- 108 a) M. Schröder, *Chem Rev.* 80, **1980**, 187; b) J.K. Cha, W.J. Christ, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* 24, **1983**, 3943 ff..
- 109 a) J.B. Siddal, J.P. Marshall, A. Bowers, A.D. Cross, J.A. Edwards, J.H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* 88, **1966**, 379; b) A.J. Fatiadi, *Synthesis* **1987**, 85.
Houben-Weyl, „*Methoden der organischen Chemie*“, Bd. 6/1a-1, S. 592, Thieme Verlag, Stuttgart, **1985**.
- 110 T.K.M. Shing, E.K.W. Tamm, V.W.-F. Tai, I.H.F. Chung, *Chem. Eur. J.* 2, **1996**, 50.
- 111 V. van Rheenen, R.C. Kelly, D.Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973.

- 112 a) I. Burley, A.T. Hewson, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 7099; b) D.M. Goli, B.V. Cheesman, M.E. Hassan, R. Lodaya, J.T. Slama, *Carbohydrate Res.* 259, **1994**, 219; c) G. Guillermin, M. Varkados, S. Auvin, F. Le Goffic, *Tetrahedron Lett.* 28, **1987**, 535; s.a. Review: A.H. Hoveyda, D.A. Evans, G.C. Fu, *Chem. Rev.* 93, **1993**, 1307;
- 113 C.M. Huwe, S. Blechert, *Synthesis* **1997**, 61.
- 114 Synthese von Triphenylmethylfluoroborat: H.J. Dauben, L.R. Honnen, K.M. Harmon, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 1442; Synthese von Triphenylmethylpyridiniumfluoroborat: S. Hanessian, A.P.A. Staub, *Tetrahedron Lett.* 37, **1973**, 3555.
- 115 S. Hanessian, A.P.A. Staub, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3555.
- 116 A. Nudelman, Y. Bechor, E. Falb, B. Fischer, B.A. Wexler, A. Nudelman, *Synth. Commun.* 28, **1998**, 471.
- 117 G.W.J. Fleet, J.C. Son, *Tetrahedron* 44, **1988**, 2637.
- 118 S. Takano, M. Moriya, K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymm.* 3, **1992**, 681.
- 119 G.W.J. Fleet, J.C. Son, *Tetrahedron Lett.* 44, **1988**, 2637.
- 120 Review: B.B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035.
- 121 a) R. Oi, K.B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* 32, **1991**, 999; b) B.B. Lohray, Y. Gao, K.B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* 30, **1989**, 2623.
- 122 a) K. Vanhesche, E. Van der Eycken, M. Vandewalle, H. Röper, *Tetrahedron Lett.* 31, **1990**, 2337; b) T.K.M. Shing, V.W.-F. Tai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2017; c) T.J. Tewson, M. Soderlind, *J. Carbohydrate Chem.* 4, **1985**, 529.
- 123 B.M. Kim, K.B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* 31, **1990**, 4317.
- 124 Y. Gao, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 110, **1988**, 7538.
- 125 M.S. Berridge, M.P. Franceschini, E. Rosenfeld, T.J. Tewson, *J. Org. Chem.* 55, **1990**, 1211.
- 126 T.J. Tewson, *J. Org. Chem.* 48, **1983**, 3507.
- 127 D.A. Tomalia, J.C. Falk, *Heterocyclic Chem.* **1972**, 891.
- 128 M.B. Gorem, M.E. Kochansky, *J. Org. Chem.* 38, **1973**, 3510.
- 129 G.W.J. Fleet, S.J. Nichols, P.W. Smith, S.V. Evans, L.E. Fellows, R.J. Nash, *Tetrahedron Lett.* 26, **1985**, 3127.
- 130 C. Herdeis, A. Aschenbrenner, A. Kirfel, F. Schwabenländer, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 2421.
- 131 Y.J. Kim, M. Kido, M. Bando, T. Kitahara, *Tetrahedron* 53, **1997**, 7501.
- 132 s. z.B. Literaturstelle **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 133 B.P. Czech, R.A. Bartsch, *J. Org. Chem.* 49, **1984**, 4076.
- 134 G.W.J. Fleet, P.W. Smith, *Tetrahedron Lett.* 42, **1986**, 5685.
- 135 N. Ikota, A. Hanaki, *Chem. Pharm. Bull.* 35, **1987**, 2140.
- 136 Y.J. Kim, M. Kido, M. Bando, T. Kitahara, *Tetrahedron* 53, **1997**, 7501.
- 137 A. Defoin, T. Sifferlen, J. Streith, *Synlett*, **1997**, 1294.
- 138 a) M.D. Dowle, D.I. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 171; b) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* 46, **1990**, 3321.
- 139 M. Hiram, M. Iwashita, Y. Yamazaki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* 25, **1984**, 4963.
- 140 P. Kocovsky, I. Stieborova, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1969.
- 141 a) W.E. Barnett, W.H. Sohn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 472; b) W.E. Barnett, L.L. Needham, *J. Org. Chem.* 40, **1975**, 2843; c) B. Capton, S.P. McManus, „*Neighboring Group Participation*“, Plenum Press, New York **1976**.
- 142 B. Ganem, G.W. Holbert, L. B. Weiss, K. Ishizumi, *J. Am. Chem. Soc.* 100, **1978**, 6483.
- 143 P. Kocovsky, F. Turecek, *Tetrahedron Lett.* 22, **1981**, 2699.

- 144 a) J. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734; b) J. Baldwin, M.J. Lusch, *Tetrahedron* **38**, **1982**, 2939.
- 145 A.C. Royer, R.C. Mebane, A.M. Swafford, *Synlett*, **1993**, 899.
- 146 S. Hildbrand, T. Troxler, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **77**, **1994**, 1236.
- 147 O. Springer, Dissertation, BUGH-Wuppertal **1999**.
- 148 z.B.: a) R.C. Cambie, P.S. Rutledge, R.F. Somerville, P.D. Woodgate, *Synthesis*, **1988**, 1009; b) N. Petragnani, H.M.C. Ferraz, *Synthesis*, **1978**, 476; c) K.C. Nicolaou, S.P. Seitz, W.J. Sipio, J.F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, **1979**, 3884.
- 149 K.E. Harding, T.H. Tinner in „*Comprehensive Organic Synthesis*“, Vol. 3, Part 1.9, Ed. B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, New York **1991**, 363 ff.
- 150 K. A. Parker, R. O'Fee, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, **1983**, 654.
- 151 W.-H. Leung, M.-T. Yu, M.-C. Wu, L.-L. Yeung, *Tetrahedron Lett.* **37**, **1996**, 891.
- 152 S. Matsubara, T. Kodama, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **31**, **1990**, 6379.
- 153 a) M. Meguro, N. Asao, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **35**, **1994**, 7395; b) M. Meguro, Y. Yamamoto, *Heterocycles* **43**, **1996**, 2473.
- 154 D.H.R. Barton, M.R. Britten-Kelly, D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1978**, 1090.
- 155 A.P. Kozikowski, H. Ishida, K. Isobe, *J. Org. Chem.* **44**, **1979**, 2788.
- 156 I. Fleming, J. Frackenhohl, H. Ila, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 1229.
- 157 H. Ohno, A. Mori, S. Inoue, *Chemistry Lett.* **1993**, 975.
- 158 a) J.-P. Deprés, A.E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **30**, **1989**, 7065; b) A.E. Greene, J.-P. Deprés, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, **1979**, 4003; c) D.A. Bak, W.T. Brady, *J. Org. Chem.* **44**, **1979**, 107.
- 159 A.R. de Faria, C.R.R. Matos, C.R.D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **34**, **1993**, 27; b) M.J.S. Carpes, P.C.M.L. Miranda, C.R.D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **38**, **1997**, 1869; c) A.M. Pohlit, C.R.D. Correia, *Heterocycles* **45**, **1997**, 2331.
- 160 L.R. Krepski, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **43**, **1978**, 2879.
- 161 Literaturrecherche mit Beilstein Crossfire Datenbank, Version 4.
- 162 G.A. Kraus, K. Neuenschwander, *J. Org. Chem.* **46**, **1981**, 4791.
- 163 Y. Becker, A. Eisenstadt, J.K. Stille, *J. Org. Chem.* **45**, **1980**, 2145.
- 164 J.K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.* **45**, **1980**, 2139, s. a.: C. Sonesson, M. Larhed, C. Nyqvist, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **61**, **1996**, 4756.
- 165 T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, **1982**, 6697.
- 166 H. Dhimane, C. Vanucci-Bacqué, L. Hamon, G. Lhommet, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1955.
- 167 E.J. Corey, G.W.J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4499.
- 168 T.J. Donohoe, P.M. Guyo, R.L. Beddoes, M. Helliwell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 667.
- 169 a) S. Yoshifuji, K.-I. Tanaka, T. Kawai, Y. Nitta, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, **1986**, 3873; b) Y. Kohno, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **69**, **1996**, 2063; c) I. Collado, J. Ezquerra, A.I. Mateo, A. Rubio, *J. Org. Chem.* **63**, **1998**, 1995.
- 170 Review: A. Guzman, M. Romero, J.M. Muchowski, *Can. J. Chem.* **68**, **1990**, 791.
- 171 R.K. Dieter, R.R. Sharma, *J. Org. Chem.* **61**, **1996**, 4180, siehe alternativ auch: J. Cossy, M. Cases, D.G. Pardo, *Synthetic Commun.* **27**, **1997**, 2769.
- 172 M. Hesse, „*Ring Enlargement in Organic Chemistry*“, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **1991**.

- 173 a) J. Cossy, C. Dumas, P. Michel, D.G. Pardo, *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 549; b) J. Cossy, C. Dumas, D.G. Pardo, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693; siehe auch: C.F. Hammer, J.D. Weber, *Tetrahedron* 37, **1981**, 2173.
- 174 D.-K. Kim, G. Kim, Y.-W. Kim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 803.
- 175 Berechnet mit Hypercubes *HyperChem V.5* mit der Semi-empirischen Berechnungsmethode AM1 mit den folgenden Eingaben: Spinmultiplizität = 1, Ladung = +1.
- 176 T. Rosen, D.T.W. Chu, I.M. Lico, P.B. Fernandes, K. Marsh, L. Shen, V.G. Cepa, A.G. Pernet, *J. Med. Chem.* 31, **1988**, 1598.
- 177 L. Campanini, A. Duréault, J.-C. Depezay, *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 8015.
- 178 s.a.: K. Schierle, R. Vahle, E. Steckhan, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 509.
- 179 a) H. Paulson, J. Brüning, K. Heyns, *Chem. Ber.* 102, **1969**, 459; b) H. Paulson, J. Brüning, K. Heyns, *Chem. Ber.* 103, **1970**, 1621.
- 180 G. Blanda, Dissertation, BUGH-Wuppertal **1999**.
- 181 a) J. Conchie, G.A. Levy, *Biochem. J.* 65, **1957**, 389; b) T.D. Heightmann, A.T. Vasella, *Angew. Chem.* 111, **1999**, 794.
- 182 M.S. Chorghade, C.T. Cseke, *Heterocycles*, 40, **1995**, 213.
- 183 C.-H. Wong L. Provencher, J.A. Porco, Jr., S.-H. Jung, Y.-F. Wang, L. Chen, R. Wang, D.H. Steensma, *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 1492.
- 184 a) S.G. Lee; Y.-J. Yoon, S.C. Shin, B.Y. Lee, S.-D. Cho, S.K. Kim, J.-H. Lee, *Heterocycles* 45, **1997**, 701; b) N. Ikota, *Heterocycles* 36, **1993**, 2035; c) G.W.J. Fleet, P.W. Smith, *Tetrahedron Lett.* 26, **1985**, 1469; d) Y. Le Merrer, L. Poitout, J.-C. Depezay, I. Dosbaa, S. Geoffroy, M.-J. Foglietti, *Bioorg. Med. Chem.* 5, **1997**, 519.
- 185 Ähnliche 2,5-dialkylierte, polyhydroxylierte Pyrrolidin-Synthesen: a) W. Hümmer, E. Dubois, T. Gracza, V. Jäger, *Synthesis*, **1997**, 634; b) S. Hiranuma, T. Shimizu, T. Nakata, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 8247; c) R.J. Molyneux, Y.T. Pan, J.E. Tropea, A.D. Elbein, C.H. Layer, D.J. Hughes, G.W.J. Fleet, *J. Nat. Products*, 56, **1993**, 1356; d) A. Esposito, M. Falorni, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 6543.
- 186 a) H. Griesebach, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 35, **1978**, 81; b) J. Yoshimura, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 42, **1984**, 69; c) Y. Nishimura, K. Ishii, S. Kondo, *J. Antibiotics* 43, **1990**, 54; d) H. Griesebach, R. Schmidt, *Angew. Chem.* 84, **1972**, 192.
- 187 Beispielhaft: a) **86**: G.W.J. Fleet, P.W. Smith, *Tetrahedron Lett.* 26, **1985**, 1469; Y. Le Merrer, L. Poitout, J.-C. Depezay, I. Dosbaa, S. Geoffroy, M.-J. Foglietti, *Bioorg. & Med. Chem.* 5, **1997**, 519; b) **87**: E.W. Baxter, A.B. Reitz, *J. Org. Chem.* 59, **1994**, 3185; S.G. Lee, Y.-J. Yoon, S.C. Shin, B.Y. Lee, S.-D. Cho, S.K. Kim, J.-H. Lee, *Heterocycles*, 45, **1997**, 701; c) **88**: s. 113 und: N. Ikota, *Heterocycles* 36, **1993**, 2035; d) **89**: Y.-F. Wang, Y. Takaoka, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* 106, **1994**, 1343.
- 188 R. Kuciak, W. Sas, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 8647, s. auch: M. Koszytkowska-Stawinska, W. Sas, *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 298.
- 189 Chemical Abstracts Datenbankrecherche in CAS online am 25.01.1999.
- 190 J. Wagner, P. Vogel, *Tetrahedron* 47, **1991**, 9641.
- 191 a) P. Vogel, D. Fattori, F. Gasparini, C. Le Drian, *J. Chem. Lett.* **1974**, 803; b) J.-L. Reymond, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymm.* 1, **1990**, 729.
- 192 Y. Kishida, A. Terada, *Chem. Pharm. Bull.* 17, **1969**, 2417.
- 193 a) D.J. Hyett, J.B. Sweeney, A. Tavassoli, *Tetrahedron Lett.* 38, **1997**, 8283; b) D. Seebach, R. Nahel, *Helv. Chim. Acta* 64, **1981**, 2704; d) S. Toii, H. Okumoto, A. Genba, *Chem. Lett.* **1996**, 747.

- 194 a) M. Artico, G. de Martino, S. Massa, *Il Farmaco - Ed. Sc.* 24, **1969**, 285; b) M.
Koszytkowska-Stawinska, W. Sas, A. Sowinska, *J. Chem. Res. (S)* **1996**, 162.
- 195 T. J. Donohoe, P. M. Guyo, R. L. Beddoes, M. Helliwell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.
I*, **1998**, 667.
- 196 vgl. auch: C. Bisang, L. Jiang, E. Freund, F. Emery, C. Bauch, H. Matile, G. Pluschke,
J.A. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* 120, **1998**, 7439.
- 197 **98**: M. Mekrami, S. Sicsic, *Tetrahedron: Asymm.* 3, **1992**, 431; **99**: R. Chenevert, M.
Dickman; *Tetrahedron: Asymm.* 3, 1992, 1021; **100**: Y.F. Wang, C.-H. Wong, *J. Org.
Chem.* 53, **1988**, 3127.
- 198 z.B.: a) D. Breitgoff, K. Laumen, M.P. Schneider, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**,
1523; b) G.M. Ramos-Tombo, H.-P. Schar, I. Fernandez, X. Busquets, O. Ghisalba,
Tetrahedron Lett. **1986**, 5707; c) W. Kassel, P.G. Hultin, J.B. Jones, *J. Chem. Soc.,
Chem. Commun.* **1985**, 1563; d) M. Tanaka, M. Yoshioka, K. Sakai, *J. Chem. Soc.,
Chem. Commun.* **1992**, 1454; e) H.-J. Gais, H. Hemmerle, S. Kossek, *Synthesis* **1992**,
169; f) Y.-B. Sen, Y.-K. Kho, *Tetrahedron Lett.* 33, **1992**, 7015.
- 199 z.B.: a) U. Ader, D. Breitgoff, P. Klein, K.E. Laumen, M.P. Schneider, *Tetrahedron Lett.*
30, **1989**, 1793; b) I. Harvey, D.H.G. Crout, *Tetrahedron: Asymm.* 4, **1993**, 807.
- 200 H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta*, 68, **1985**, 1815.
- 201 Teile dieses Kapitels wurden als Posterpräsentation veröffentlicht: a) „Flexible Synthesis
of Polyhydroxylated 2,2-disubstituted Pyrrolidines - A New Class of Potential
Glycosidase Inhibitors“, F. Schieweck, H.-J. Altenbach, First European Conference on
Carbohydrates in Drug Research, Stintino, Italien **1999**; b) F. Schieweck, H.-J.
Altenbach, *J. Carbohydr. Chem.*, im Druck, eingereicht **1999**.
- 202 a) R.A. Gruters, J.J. Neefjes, M. Tersmette, R.E.Y. Goede, A. Tulp, H.G. Huisman, F.
Miedema, H.L. Ploegh, *Nature (Lond.)* 330, **1987**, 74; b) P.A. Winkler, G. Holan, *J.
Med. Chem.* 32, **1989**, 2084; c) G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 48, **1990**,
319; d) D.C. Montefiori, E. Robinson, Jr., W.M. Mitchel, *Antivir. Res.* 11, **1989**, 137;
e) D.W. Knight, A.C. Share, P.T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 2089;
f) W.H. Pearson, J.V. Hines, *Tetrahedron Lett.* 32, **1991**, 5513; g) D. Ma, J. Zhang, *J.
Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1703.
- 203 Review: K. Burgess, I. Henderson, *Tetrahedron* 48, **1992**, 4045.
- 204 a) G.W.J. Fleet, M.J. Gough, P.W. Smith, *Tetrahedron Lett.* 25, **1984**, 1853; b) W.H.
Pearson, E.J. Hembre, *J. Org. Chem.* 61, **1996**, 7217; c) J.M. Dener, D.J. Hart, S.
Ramesh, *J. Org. Chem.* 53, **1988**, 6022; d) B.P. Bashyal, G.W.J. Fleet, M.J. Gough,
P.W. Smith, *Tetrahedron* 43, **1987**, 3083; für L-(+)-Swainsonine siehe: B. Davis, A.A.
Bell, R.J. Nash, A.A. Watson, R.C. Griffiths, M.G. Jones, C. Smith, G.W.J. Fleet,
Tetrahedron Lett. 37, **1996**, 8565.
- 205 R.J. Nash, L.E. Fellows, J.V. Dring, G.W.J. Fleet, A.E. Derome, T.A. Hamor, A.M.
Scofield, D.J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* 29, **1988**, 2487.
- 206 R.J. Molyneux, M. Benson, R. Wong, J. Tropea, A.D. Elbein, *J. Nat. Prod.* 51, **1988**,
1198.
- 207 A.A. Bell, L. Pickering, A.A. Watson, R.J. Nash, Y.T. Pan, A.D. Elbein, G.W.J. Fleet,
Tetrahedron Lett. 38, **1997**, 5869.
- 208 a) E. Röder, T. Borauel, H. Wiedenfeld, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 607; b) C.R.D.
Correia, A.R. de Faria, E.S. Carvalho, *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 5109.
- 209 J.J. Tufariello, G.E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 102, **1980**, 373.
- 210 J.J. Tufariello, K. Winzenberg, *Tetrahedron Lett.* 27, **1986**, 1645.

- 211 R.J. Nash, P.I. Thomas, R.D. Waigh, G.W.J. Fleet, M.R. Wormald, P.M.D. Lilley, D.J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 7849.
- 212 a) C.G. Bridges, S.P. Ahmed, M.S. Kang, R.J. Nash, E.A. Porter, A.S. Tyms, *Glycobiology* 5, **1995**, 249; b) D.L. Taylor, R.J. Nash, L.E. Fellows, M.S. Kang, A.S. Tyms, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 3, **1992**, 273.
- 213 M.R. Wormald, R.J. Nash, A.A. Watson, B.K. Bhadoria, R. Langford, M. Sims, G.W.J. Fleet, *J. Carbohydr. Lett.* 2, **1996**, 169.
- 214 Review: G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905.
- 215 a) J.J. Tufariello, J.P. Tette, *Chem. Commun.* **1971**, 469; b) J.J. Tufariello, G.E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 102, **1980**, 373; c) J.J. Tufariello, K. Winzenberg, *Tetrahedron Lett.* 27, **1986**, 1645.
- 216 A.E. McCaig, R.H. Wighman, *Tetrahedron Lett.* 34, **1993**, 3939; s. auch: A. Hall, K.P. Meldrum, P.R. Therond, R.H. Wighman, *Synlett* **1997**, 123.
- 217 a) A.H. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.* 56, **1934**, 2774; b) R.A. Abramovitch, *Heterocycles* 2, **1974**.
- 218 D.S.C. Black, N.A. Blackman, R.F.C. Brown, *Tetrahedron Lett.* 39, **1975**, 3423.
- 219 R.A. Abramovitch, B.W. Cue, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 98, **1976**, 1478.
- 220 a) S.-I. Murahashi, T. Shiota, *Tetrahedron Lett.* 28, **1987**, 2383; b) R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* 57, **1992**, 1316.
- 221 M. Brinkman, Dissertation, Universität Paderborn **1992**; s. auch: A.H. Beckett, R.T. Coutts, F.A. Ogunbona, *Tetrahedron* 29, **1973**, 4189.
- 222 a) F.A. Davis, J.M. Billmers, D.J. Gosciniak, J.C. Towson, R.D. Bach, *J. Org. Chem.* 51, **1986**, 4240 und darin zitierte Literatur; b) W.W. Zajac, Jr., T.R. Walters, M.G. Darcy, *J. Org. Chem.* 53, **1988**, 5856.
- 223 R.W. Murray, R. Jeyaraman, L. Mohan, *Tetrahedron Lett.* 27, **1986**, 2335.
- 224 R. Huisgen, R. Grashey, H. Hauk, H. Seidl, *Chem. Ber.* 101, **1968**, 2043 und folgende.
- 225 z.B.: S.A. Ali, J.H. Khan, M.I.M. Wazer, H.P. Perzanowski, *Tetrahedron* 45, **1989**, 5979; b) J.J. Tufariello, J.M. Puglis, *Tetrahedron Lett.* 27, **1986**, 1265.
- 226 a) H.G. Aurich, G. Frenzen, M.G. Rohr, *Tetrahedron*, 50, **1994**, 7417; b) G.R. Delpierre, M. Lamchen, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4693.
- 227 R. Greé, R. Carrié, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1975**, 1319; s. a. M. Burdisso, R. Gandolfi, P. Grünanger, *J. Org. Chem.* 55, **1990**, 3427.
- 228 M. Koszytkowska-Stawinska, W. Sas, *J. Chem. Res. (M)* **1998**, 1355.
- 229 S.A. Hardinger, N. Wijaya, *Tetrahedron Lett.* 34, **1993**, 3821.
- 230 z.B.: a) L.S. Kaminsky, M. Lamchen, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1683; b) R. Giovannini, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 5706; c) Y. Ukaji, Y. Kenmoku, K. Inomata, *Tetrahedron: Asymm.* 7, **1996**, 53; d) C.W. Holzapfel, R. Crous, *Heterocycles* 48, **1997**, 1337.
- 231 M. Closa, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *Tetrahedron: Asymm.* 8, **1997**, 1031.
- 232 a) A. Brandi, A. Guarna, A. Goti, F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.* 27, **1986**, 1727; b) A. Brandi, S. Cicchi, F.M. Cordero, R. Frignoli, A. Goti, F. Picasso, P. Vogel, *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 6806; c) S. Cicchi, J. Nunes, Jr., A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 419 und hierin zitierte Literatur.
- 233 A. Wei, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* 59, **1994**, 88; b) J.-F. Espinosa, J. Cañada, J.L. Asensio, M. Martín-Pastor, H. Dietrich, M. Martín-Lomas, R.R. Schmidt, J. Jiménez-Barbero, *J. Am. Chem. Soc.* 118, **1996**, 10862.
- 234 M.L. Sinott, *Chem. Rev.* 90, **1990**, 1171.

- 235 Für sechsgliedrige Iminozucker-Disaccharide siehe: a) W. Dong, T.M. Jespersion, T. Skrydstrup, M. Bols, M.R. Sierks, *Biochemistry* 35, **1996**, 2788; b) P.S. Liu, *J. Org. Chem.* 52, **1987**, 4717; c) C.R. Johnson, B.A. Johns, *Tetrahedron Lett.* 38, **1997**, 7977; d) A. Lohse, M. Bols, *Tetrahedron* 53, **1997**, 6917; e) B.A. Johns, Y.T. Pan, A.D. Elbein, C.R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 119, **1997**, 4856.
- 236 K. Kraehenbuehl, S. Picasso, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* 81, **1998**, 1439 und hierin zitierte Literatur.
- 237 I. McCourt, A. Duréault, J.-C. Depezay, *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 4463.
- 238 L. Sun, P. Li, D.W. Landry, Z. Zhao, *Tetrahedron Lett.* 37, **1996**, 1547.
- 239 G. Mikkelsen, T.V. Christensen, M. Bols, I. Lundt, *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 6541.
- 240 a) A. Lipták, P. Fügedi, P. Nánási, *Carbohydr. Res.* 68, **1979**, 151; b) R.L. Whistler, A.K.M. Anisuzzaman, *Meth. Carbohydr. Chem.* 8, **1980**, 227.
- 241 Herrn M. Braun sei herzlich für eine großzügige Menge des 6-Iodo- α -D-glucopyranosids gedankt.
- 242 P. Letellier, R. Ralainirina, D. Beaupère, R. Uzan, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 555.
- 243 A.G. Schulz, M. Macielag, P. Sundararaman, A.G. Taveras, M. Welch, *J. Am. Chem. Soc.* 110, **1988**, 7828.
- 244 T.J. Donohoe, M. Helliwell, C.A. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 3071.
- 245 T.J. Donohoe, P.M. Guyo, M. Helliwell, *Tetrahedron Lett.* 40, **1999**, 435.
- 246 a) „*Asymmetric Synthesis*“, Ed. J.D. Morrison, Vol. 3, Academic Press, New York **1984**;
b) E.L. Eliel, S.H. Wilen, L.N. Mander, „*Stereochemistry of Organic Compounds*“, Wiley, New York **1994**.
- 247 E. Pop, M.E. Brewster, K. Prókai-Tátrai, N. Bodor, *Org. Prep. Proced. Int.* 26, **1994**, 379.
- 248 An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. Eujen und Prof. Dr. Budderus für eine angeregte und hilfreiche Diskussion danken.
- 249 D. Dubreuil, J. Cléopax, A. Loupy, *Carbohydr. Res.* 252, **1994**, 149.
- 250 F.-R. Heiker, A.M. Schueller, *Carbohydr. Res.* 203, **1990**, 314.
- 251 K. Jansson, S. Ahlfors, T. Frejd, J. Kihlberg, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* 53, **1988**, 5629.
- 252 a) K. Takao, Y. Nigawara, E. Nishino, I. Takagi, K. Maeda, K. Tadano, S. Ogawa, *Tetrahedron* 50, **1994**, 5681; b) R. Chênevert, M. Dickman, *J. Org. Chem.* 61, **1996**, 3332.
- 253 A.A. Watson, R.J. Nash, M.R. Wormald, D.J. Harvey, S. Dealler, E. Lees, N. Asano, H. Kizu, A. Kato, R.C. Griffiths, A.J. Cairns, G.W.J. Fleet, *Phytochemistry* 46, **1997**, 255.
- 254 a) N. Asano, K. Oseki, H. Kizu, K. Matsui, *J. Med. Chem.* 37, **1994**, 3701; b) J.F. Witte, R.W. McClard, *Tetrahedron Lett.* 32, **1991**, 3927; c) D.M. Goli, B.V. Cheesman, M.E. Hassan, R. Lodaya, J.T. Slama, *Carbohydr. Res.* 259, **1994**, 219.
- 255 G.W.J. Fleet, S.J. Nicholas, P.W. Smith, S.V. Evans, L.E. Fellows, R.J. Nash, *Tetrahedron Lett.* 26, **1985**, 3127.
- 256 „Organikum“, Hrsg. Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 16. Aufl., Berlin **1988**.
- 257 USA Patent 3325478 **1967**, C.A. **66**, 88642g **1967**; b) West Germany Patent 2123796 **1971**, C.A. **76**, 72122h **1972**.
- 258 ^{13}C - und ^1H -Simulationsprogramme der Firma ACD.
- 259 J.W. Harbuck, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 37, **1972**, 3618.

- ²⁶⁰ H. Fischer, H. Orth, „*Die Chemie des Pyrrols*“, Vol.1, 237, Akad. Verlags., Leipzig **1934**.
- ²⁶¹ a) R.W. Hoffmann, W. Ladner, W. Helbig, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1170; b) B.S. Deol, D.D. Ridley, G.W. Simpson, *Aus. J. Chem.* 29, **1976**, 2459.
- ²⁶² D.W. Knight, N. Lewis, A.C. Share, D. Haigh, *Tetrahedron: Asymm.* 4, **1993**, 625.
- ²⁶³ G.W.J. Fleet, J.C. Son, *Tetrahedron* 44, **1988**, 2637.
- ²⁶⁴ C. Herdeis, A. Aschenbrenner, A. Kirfel, F. Schwabenländer, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 2421.
- ²⁶⁵ G.W.J. Fleet, S.J. Nichols, P.W. Smith, S.V. Evans, L.E. Fellows, R.J. Nash, *Tetrahedron Lett.* 26, **1985**, 3127.
- ²⁶⁶ N. Asano, K. Oseki, H. Kizu, K. Matsui, *J. Med. Chem.* 37, **1994**, 3701.
- ²⁶⁷ D.H. Srivasta, D. Farquhar, *Bioorg. Chem.* 12, **1984**, 118.
- ²⁶⁸ F.A. Davis, J. Lamendola, Jr., U. Nadir, E.W. Kluger, T.C. Sedergran, T.W. Panunto, R. Billmers, R. Jenkins, Jr., I.J. Turchi, W.H. Watson, J.S. Chen, M. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* 102, **1980**, 2000.