

Synthese von Aminokonduritolen und Inositolphosphat-Analoga



Vom Fachbereich C - Mathematik und Naturwissenschaften -

Fachgruppe Chemie
der Bergischen Universität Wuppertal
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Naturwissenschaften

- Doctor rerum naturalium -

(Dr. rer. nat.)

Genehmigte Dissertation

von

Dipl. Chem. Ümit Gün

aus Lüneburg

2014

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20150318-124858-9

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3A468-20150318-124858-9>]

İlm kesbiyle pâye-i rif' at
Ârzû-yı muhâl imiş ancak
Aşk İmiş her ne var âlemde
İlm bir kîl-ü kâl imiş ancak

Fuzûlî (1483-1556)

Das Wiederfinden dessen, was der Mensch in die
Dinge gesteckt hat, heißt Wissenschaft.

Friedrich Wilhelm Nietzsche (1844 - 1900)

İnsanların hayatına,
faaliyetine egemen olan kuvvet,
yaratma icat yeteneğidir.

Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK (1881-1938)

Meiner Familie in Dankbarkeit

Eingereicht am:
Tag der mündlichen Prüfung:

1. Dezember 2014
13. Februar 2015

Referent:
Korreferent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach
Prof. Dr. J. Scherkenbeck

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2007 bis Dezember 2013 am Lehrstuhl für organische Chemie des Fachbereichs C - Mathematik & Naturwissenschaften - der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Altenbach gilt mein besonderer Dank für die interessante Themenstellung, großzügige Unterstützung und die freundliche Betreuung während dieser Promotionsarbeit, sowie die dabei gewährten wissenschaftlichen Freiräume bei der Ausgestaltung des Themas.

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Für die Aufnahme der NMR-Spektren gilt mein Dank Herrn A. Siebert. Für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren danke ich Frau I. Polanz und Frau S. Bettinger. Herrn Prof. Dr. F. Mohr für die Aufnahme verschiedener Kristallstrukturanalysen. Herrn Dr. M. Roggel für die zahlreichen Ratschläge und Hilfestellungen.

Mein besonderen Dank gilt in dieser Hinsicht meinem Laborkollegen Herrn Dr. G. Tang. Herrn Prof. Dr. Jürgen Scherkenbeck danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Summary

After the discovery that the Inositolphosphate (1,4,5)IP₃ is a Ca-mobilizing "second messenger" and involved in diverse cell processes the research in that field has been focussed on the synthesis of this and other inositol phosphates aswell as their modified analogues to clarify their role in cell processes and their potential use for pharmaceutical purposes. Up to now a number of analogues have been described. In this thesis the synthesis of new analogues is described, which in contrary to known systems exhibit a better binding to Protein-Domäne.

In the first part of the thesis an unsymmetrical concept is described which enables the synthesis of some phosphorylamino substituted inositol derivatives via building blocks, which could be also used for the preparation of so called mixed phosphorylamino inositols.

The second part deals with the synthesis especially of bisphosphorylamino inositol derivatives by a symmetrical concept. In this approach new *anti*-benzenebisimines could be prepared, which are isosters of *anti*-benzenedioxide.

The synthesized phosphorylamino inositol derivatives could be successfully transformed to potential prodrug systems.

In a third part more inositolphosphate analogues could be prepared, which are not accessible or only with great difficulties via the described routes, using a direct route starting from myo-inositol via its 1,2-mono- or 1,2-diacetal protected derivatives.

In a fourth chapter the synthesis of amino- and diamino conduritols either in racemic or in enantiomerically pure form is described using building blocks which have been made accessible by the above mentioned methods. With regard to "Green Chemistry" only reactions were used, which use water as solvent. In this context a cascade click reaction could be developed which allows the simple transformation of bromohydrins into 1,2-aminoalcohols and thereby the easy preparation of aminofunctionalized conduritols and inositols.

Inhaltsverzeichnis

Schemaverzeichnis	XIII
Abbildungsverzeichnis	XVII
Tabellenverzeichnis	XXI
Liste der Symbole und Abkürzungen	XXIII
1 Einleitung	1
1.1 Cyclitole	1
1.2 Konduritole	2
1.3 Inositol- und Inositolphosphate	3
1.4 Der Inositol-1,4,5-triphosphat-Rezeptor	10
1.5 Inositol- und Inositolphosphat-Analoga	10
1.6 Struktur-Wirkungs-Beziehung	13
1.7 Strategien zur Synthese von Inositolderivaten	13
1.8 Prinzip der Isosterie und Bioisosterie	17
1.8.1 Isosterie	17
1.8.2 Bioisosterie	18
1.9 Prodrugkonzept	20
1.10 Aminokonduritole	22
1.10.1 Monoaminokonduritole	22
1.10.1.1 Synthesen von Monoaminokonduritolen	23
1.10.2 Diaminokonduritole	33
1.10.2.1 Synthesen von Diaminokonduritolen	33
1.11 Zur Nomenklatur der Inositol- und Aminokonduritole	38
2 Zielsetzung und Aufgabenstellung	40
3 Diskussion und Ergebnisse	42
3.1 Einführung	42
3.1.1 Building Blocks (+) 274 , (+) 275 und (-) 290	42
3.1.2 Grundidee der symmetrischen und unsymmetrischen Konzeption	45
3.1.2.1 Symmetrische Route	45
3.1.2.2 Unsymmetrische Route	46

3.2	Unsymmetrische Konzeption	48
3.2.1	Darstellung von 1-, 4-, 3-, 6-Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositole (-) 331 , (+) 332 , (-) 333 und (+) 334	48
3.2.2	Erweiterung der unsymmetrischen Konzeption	60
3.2.2.1	Orthogonal geschützte 1-, 4-, 3-, 6-Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositole (-) 352 , (-) 353 , (+) 354 , (+) 355 und Versuch zur Darstellung des Trinositol-Analogen 362 nach dem unsymmetrischen Konzept	60
3.2.2.2	Versuch zur Darstellung des Triphosphorylamino- <i>myo</i> -inositol 362	68
3.2.2.3	Darstellung eines Mono-(methyl)-monophosphoryl-amino- <i>myo</i> -Inositol-Derivats 368	70
3.2.2.4	Versuche zur Darstellung von Diinositolanaloga 373	75
3.3	Symmetrische Konzeption	78
3.3.1	Darstellung von 1,4- und 3,6- Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositol (+) 388 und (-) 389 bzw. 394 und 395	78
3.3.2	Erweiterung der symmetrische Konzeption	86
3.3.2.1	Darstellung von Benzolbisimin-Derivaten	86
3.4	Synthesen ausgehend von <i>myo</i> -Inositol	118
3.4.1	Darstellung der Phosphorylamino- <i>myo</i> -inositole über 1,2-Acetale	118
3.4.1.1	Darstellung von 2-Phosphorylamino- <i>myo</i> -inositol 437	118
3.4.1.2	Darstellung von 1,2- bzw. 2,3-Bisphosphorylamino- <i>myo</i> -inositol 449	124
3.4.1.3	Versuch zur Darstellung von Monophosphorylamino- <i>allo</i> -Inositol 451	129
3.4.2	Darstellung der Phosphorylamino-Inositole über 1,2-Diacetale	134
3.4.2.1	Darstellung von 2,5-Bisphosphorylamino- <i>myo</i> -Inositole 464	134
3.4.2.2	Versuch der Darstellung von 5-Phosphorylamino- <i>myo</i> -inositol 469	137
3.4.2.3	Versuch der Darstellung von Monophosphorylamino- <i>neo</i> -inositol 473	138
3.4.2.4	Versuch der Darstellung von 2-Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositol 477	141
3.4.2.5	Versuch der Darstellung von Monophosphorylamino- <i>scyllo</i> -Inositol 482	143
3.5	Aminokonduritole	147
3.5.1	Darstellung von Aminokonduritolen und Diaminokonduritolen	147
3.5.1.1	Darstellung von Diaminokonduritole E-1,4 Hydrochlorid 484	147
3.5.1.2	Darstellung von Aminokonduritole E-2 485	148
3.5.1.3	Darstellung von Aminokonduritole F-4 (-) 490 und (+) 496	154
3.5.1.4	Darstellung von Aminokonduritole B-1 (-) 502 und (+) 501	161
3.5.1.5	Darstellung von Aminokonduritole B-1,4 (+) 507 und (-) 508	165
4	Zusammenfassung	168
5	Experimenteller Teil	177
5.1	Allgemeine Arbeitstechniken, Meßmethoden und verwendete Geräte	177
5.2	Vorschriften der eingesetzten Reagenzien	179
5.2.1	Vorschriften der Phosphorylierungsreagenzien und anderer Reagenzien	179
5.2.1.1	Darstellung von Tris(diethylamino)phosphit 518	179
5.2.1.2	Darstellung von Dibenzylphosphat 519	180

5.2.1.3	Darstellung von 1,2-Bis(hydroxymethyl)benzol 520	180
5.2.1.4	Darstellung von o-Xyliden-N,N-diethylamino-phosphit 521	181
5.2.1.5	Synthese von Tetrazol 522	182
5.3	Vorschriften der Ausgangsmaterialien und enantiomerenreinen Bausteine	182
5.3.1	Vorschriften der enantiomerenreinen Bausteine (+) 274 und (+) 275	182
5.3.1.1	Synthese von (5R,S),(6R,S)-5,6-Dibrom-2-cyclohexen-1,4-dion 288	182
5.3.1.2	Synthese von (1R,S),(2S,R),(3S,R),(4R,S)-2,3-Dibromcyclohex-5-en-1,4-diol 289 .	183
5.3.1.3	Synthese von (1R,S),(2S,R),(3S,R),(4R,S)-1,4-Di-O-acetoxy-2,3-dibromcyclohex-5-en 287	184
5.3.1.4	Synthese von (+)- (1R),(2S),(3S),(4R)-2,3-Dibromcyclohex-5-en-1,4-diol (+) 274 und (+)-(1S),(2R),(3R),(4S)-1,4-Diacetoxy- 2,3-dibromcyclohex-5-en (+) 275 . .	185
5.3.1.5	Synthese von 1,4-Diacetoxy-2,3-dibromcyclohex-5-en (-) 290	186
5.4	Vorschriften der asymmetrischen Route	187
5.4.1	Vorschriften der einfachen asymmetrischen Route	187
5.4.1.1	Synthese von (1R,2S,3R,6R)-2-Brom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (-) 309 und (1S,2R,3S,6S)-2-Brom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (+) 310	187
5.4.1.2	Synthese von (1R,2S,3R,6R)-6-Azido-2-brom-cyclohex-4-en-1,3-diol (-) 311 und (1S,2R,3S,6R)-6-Azido-2-brom-cyclohex-4-en-1,3-diol (+) 312	189
5.4.1.3	Synthese von (1S,2R,3S,6R)-3-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-ol (-) 313 und (1R,2S,3R,6S)-3-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-ol (+) 314	190
5.4.1.4	Synthese von (1S,2R,3R,6S)-1-Azido-konduritol B (+) 315 und (1R,2S,3S,6R)-1-Azido-konduritol B (-) 316	191
5.4.1.5	Synthese von (1S,2R,3R,4S)-2,3,4-Tri-O-acetyl-1-azido-konduritol B (+) 317 und (1R,2S,3S,4R)-2,3,4-Tri-O-acetyl-1-azido-konduritol B (-) 318	192
5.4.1.6	Synthese von 3,4,5-Tri-O-acetyl-6-desoxy-6-azido- <i>myo</i> -inositol (-) 321 und 4,5,6-Tri-O-acetyl-3-desoxy-3-azido- <i>myo</i> -inositol (+) 319	194
5.4.1.7	Synthese von 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6-desoxy-6-azido- <i>myo</i> -inositol (+) 324 und 1,2,3,5,6-Penta-O-acetyl-4-desoxy-4-azido- <i>myo</i> -inositol (-) 326	196
5.4.1.8	Synthese von 1,2,4,5,6-Penta-O-acetyl-3-desoxy-3-azido- <i>myo</i> -inositol (-) 323 und 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-1-desoxy-1-azido- <i>myo</i> -inositol (+) 325	197
5.4.1.9	Synthese von 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6-desoxy-6-N-[(diethyl)-phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol (-) 331 und 1,2,3,5,6-Penta-O-acetyl-4-desoxy-4-N-[(diethyl)-phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol (+) 334	199
5.4.1.10	Synthese von 1,2,4,5,6-Penta-O-acetyl-3-desoxy-3-N-[(diethyl)-phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol (+) 332 und 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-1-desoxy-1-N-[(diethyl)-phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol (-) 333	200
5.4.1.11	Synthese von 6-Desoxy-6-N-[phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 345	201
5.4.1.12	Synthese von 6-Desoxy-6-N-[(diethyl)-phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 340 und 4-Desoxy-4-[(diethyl)-phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 342	202
5.4.1.13	Synthese von 3-Desoxy-3-N-[(diethyl)-phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 343 und 1-Desoxy-1-N-[(diethyl)-phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 341	203

5.4.2	Vorschriften der erweiterten asymmetrischen Route	204
5.4.2.1	Synthese von 4-Desoxy-4-azido-2,3-isopropyliden-1,5,6-tri-O-acetyl- <i>myo</i> -inositol (-) 351 und 6-Desoxy-6-azido-1,2-isopropyliden-3,4,5-tri-O-acetyl- <i>myo</i> -inositol (+) 348	204
5.4.2.2	Synthese von 3-Desoxy-3-azido-1,2-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl- <i>myo</i> -inositol (+) 349 und 1-Desoxy-1-azido-2,3-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl- <i>myo</i> -inositol (-) 350	206
5.4.2.3	Synthese von 6-Desoxy-6-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2-isopropyliden-3,4,5-tri-O-acetyl- <i>myo</i> -inositol (-) 353 und 4-Desoxy-4-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-2,3-isopropyliden-1,5,6-tri-O-acetyl- <i>myo</i> -inositol (+) 355	207
5.4.2.4	Synthese von 3-Desoxy-3-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl- <i>myo</i> -inositol (-) 352 und 1-Desoxy-1-[(diethylester)-phosphorylamino]-2,3-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl- <i>myo</i> -inositol (+) 354	209
5.4.2.5	Synthese von 3-Desoxy-3-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2-isopropyliden- <i>myo</i> -inositol 356	210
5.4.2.6	Synthese von 4-Desoxy-4-azido-2,3-isopropyliden- <i>myo</i> -inositol 357	211
5.4.2.7	Synthese von 4-Desoxy-4-azido-2,3-isopropyliden-1,5,6-tri-O-benzyl- <i>myo</i> -inositol 358	212
5.4.2.8	Synthese 4-Desoxy-4-azido-1,5,6-tri-O-benzyl- <i>myo</i> -inositol 359	213
5.4.2.9	Synthese 4-Desoxy-4-azido- <i>myo</i> -inositol 365	213
5.4.2.10	Synthese von 4-Desoxy-4-azido-1,2,3,5,6-O-benzyl- <i>myo</i> -inositol 366	214
5.4.2.11	Synthese von 4-Desoxy-4-amino-1,2,3,5,6-O-benzyl- <i>myo</i> -inositol 372	215
5.4.2.12	Synthese von 4-Desoxy-4-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2,3,5,6-O-benzyl- <i>myo</i> -inositol 367	216
5.4.2.13	Synthese 4-Desoxy-4-N-Methyl-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2,3,5,6-O-benzyl- <i>myo</i> -inositol 368	217
5.5	Vorschriften der symmetrische Route	218
5.5.1	Vorschriften zur einfachen symmetrische Route	218
5.5.1.1	Synthese von (+)- und (-)- <i>anti</i> -Benzodioxid (+) 379 und (-) 380	218
5.5.1.2	Synthese von (1S,2R,3R,4S)-1,4-Di-azido-Konduritol B (+) 377 und (1R,2S,3S,4R)-1,4-Di-azido-konduritol B (-) 381	219
5.5.1.3	Synthese von (1S,2R,3R,4S)-2,3-Di-O-acetyl-1,4-di-azido-konduritol B (+) 382 und (1R,2S,3S,4R)-2,3-Di-O-acetyl-1,4-di-azido-konduritol B (-) 383	221
5.5.1.4	Synthese von 4,5-Di-O-acetyl-3,6-di-desoxy-3,6-di-azido- <i>myo</i> -inositol (-) 385 und 5,6-Di-O-acetyl-1,4-di-desoxy-1,4-di-azido- <i>myo</i> -inositol(+) 384	222
5.5.1.5	Synthese von 1,2,4,5-Tetra-o-acetyl-3,6-di-desoxy-3,6-di-azido- <i>myo</i> -inositol (+) 387 und 2,3,5,6-Tetra-o-acetyl-1,4-di-desoxy-1,4-di-azido- <i>myo</i> -inositol (-) 386	223
5.5.1.6	Synthese von 1,2,4,5-Tetra-O-acetyl-3,6-di-desoxy-3,6-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol (+) 388 und 2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-1,4-di-desoxy-1,4-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol (-) 389	225
5.5.1.7	Synthese von 3,6-Di-desoxy-3,6-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 394 und 1,4-Di-desoxy-1,4-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 395	226

5.5.1.8	Synthese von 3,6-Didesoxy-3,6-N- di-[(diethyl)phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol und 1,4-Didesoxy-1,4-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 392 und 393 . . .	227
5.5.2	Vorschriften der erweiterten symmetrischen Route	228
5.5.2.1	Synthese von 2,3-Di-O-(methansulfonyl)-1,4-di-desoxy-1,4-di-azido-konduritol B 407	228
5.5.2.2	Synthese von 2,3-Di-O-(trifluoromethansulfonyl)-1,4-di-desoxy-1,4-di-azido-konduritol B 408	229
5.5.2.3	Synthese von 1,4-Di-desoxy-1,4-di-benzylamino-konduritol B 409	230
5.5.2.4	Synthese von 1,4-Di-desoxy-1,4-N-di-((<i>tert</i> -butyl)-aminobenzyl-carba)-konduritol B 410	231
5.5.2.5	Synthese von 1,4-Di-desoxy-1,4-di-((<i>para</i> -methoxybenzyl)-benzyl-amino)-konduritol B 412	231
5.5.2.6	Synthese von Diaminokonduritol B-1,4 405 und dessen Hydrochlorid	232
5.5.2.7	Synthese von 1,4-Di-(benzoylamido)-konduritol B-1,4 413	233
5.5.2.8	Synthese von 2,3-Di-O-(methansulfonyl)-Di-(benzoylamido)-konduritol B-1,4 414	234
5.5.2.9	Synthese von Benzoylimino-oxazolin 415	235
5.5.2.10	Synthese von Bisoxazolin 417	236
5.5.2.11	Synthese von 2,3-Di-O-(methylsulfon)-1,4-di-N-(methylsulfonylamido)-diaminokonduritol B 423	236
5.5.2.12	Synthese von <i>anti</i> -Benzolbis-N-(methylsulfonamino)-imin 424	237
5.5.2.13	Synthese von <i>anti</i> -Benzolbis-N-((diethyl)phosphorylamino)-imin 426	238
5.5.2.14	Synthese von Bis-1,4- O-Di-methoxy-2,3-di-N-((diethyl)phosphoryl-amino)-diaminokonduritol B 431	239
5.5.2.15	Synthese von Bis-1,4- O-Di-benzyl-2,3-di-N-[(diethyl)phosphoryl-amino]-diaminokonduritol 432	240
5.5.2.16	Synthese von Bis-3,6-O-Di-methoxy-4,5-aminokonduritol B 15 433	241
5.5.2.17	Synthese von Bis-3,6-O-Di-Benzyl-4,5-di-aminokonduritol B 434	242
5.6	Vorschriften ausgehend von <i>myo</i> -Inositol	242
5.6.1	Darstellungen von <i>myo</i> -Inositolphosphat-Analoga über 1,2-Acetale	242
5.6.1.1	Synthese von 1,2-Cyclohexyliden- <i>myo</i> -inositol 279	242
5.6.1.2	Synthese von 1,2-Cyclohexyliden-3,4,5,6-tetra- O-benzyl- <i>myo</i> -inositol 438	243
5.6.1.3	Synthese von 1,4,5,6-Tetra-O-benzyl- <i>myo</i> -inositol 439	244
5.6.1.4	Synthese von 1,4,5,6-Tetra-O-benzyl-1,2-di-(methylsulfon)- <i>myo</i> -inositol 447 . . .	245
5.6.1.5	3,4,5,6-Tetra-O-benzyl-1,2-didesoxy-1,2-di-azido- <i>myo</i> -inositol 448	246
5.6.1.6	Synthese von 3,4,5,6-Tetra-O-benzyl-1,2-didesoxy-1,2-di-N-[(diethyl)-phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 449	247
5.6.1.7	Synthese von 1-O-Benzoyl-2,3,4,5-tetra-O-benzyl- <i>scyllo</i> -inositol 440	248
5.6.1.8	Synthese von 1-O-Benzoyl-2,3,4,5-tetra-O-benzyl-6-O-(methylsulfon)- <i>scyllo</i> -inositol 441	249
5.6.1.9	Synthese von 3-O-Benzoyl-1,4,5,6-tetra-O-benzyl-2-desoxy-2-azido- <i>myo</i> -inositol 442	250

5.6.1.10	Synthese von 3-O-Benzoyl-1,4,5,6-tetra-O-benzyl-2-desoxy-2-N-[(diethyl)phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 437	251
5.6.1.11	Synthese von 1,2:4,5-Di-O-isopropyliden-3,6-di-benzoyl- <i>myo</i> -inositol 454	252
5.6.1.12	Synthese von 1,2:4,5-Di-O-isopropyliden- <i>myo</i> -inositol 453	253
5.6.1.13	Synthese von 3,6-Di-O-trifluoromethylesulfon-1,2:4,5-di-O-isopropyliden- <i>myo</i> -inositol 455	253
5.6.1.14	Synthese von 2,5-Didesoxy-2,5-di-azido-1,6:3,4-di-O-isopropyliden- <i>allo</i> -inositol 456	254
5.6.1.15	Synthese von 2,5-Di-desoxy-2,5-di-azido- <i>allo</i> -inositol 457	255
5.6.1.16	Synthese von Synthese von 2,5-Di-desoxy-2,5-di-azido-1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- <i>allo</i> -inositol 458	256
5.6.2	Darstellungen von <i>myo</i> -Inositolphosphat-Analoga über 1,2-Diacetale	257
5.6.2.1	Synthese 1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]- <i>myo</i> -inositol 461	257
5.6.2.2	Synthese von 1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2,5-O-di-trifluormethansulfonyl- <i>myo</i> -inositol 462	258
5.6.2.3	Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2,5-di-desoxy-2,5-O-diazido- <i>myo</i> -inositol 463	259
5.6.2.4	Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2,5-desoxy-2,5-di-[(diethylester)phosphorylamino]- <i>myo</i> -inositol 464	259
5.6.2.5	Synthese von 5-O-Benzoyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]- <i>myo</i> inositol 479	260
5.6.2.6	Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-O-trifluormethansulfonyl-5-O-benzoyl- <i>myo</i> -inositol 480	261
5.6.2.7	Synthese von 5-O-Benzoyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido- <i>scyllo</i> -inositol 481	262
5.6.2.8	Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-5-O-trifluoro-methansulfonyl- <i>myo</i> -inositol 465	263
5.6.2.9	Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido- <i>neo</i> -inositol mono 471	264
5.6.2.10	Synthese von 5-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido- <i>neo</i> -inositol 472	265
5.6.2.11	Synthese von 5-O-Trifluormethansulfonyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido- <i>neo</i> -inositol 475	266
5.6.2.12	Synthese von 5-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido- <i>myo</i> -inositol 476	267
5.6.2.13	Synthese von 2-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)- <i>neo</i> -inositol 466	268
5.6.2.14	Synthese von 2-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)-5-O-trifluormethansulfonyl- <i>neo</i> -inositol 467	269
5.6.2.15	Synthese 2-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)-5-desoxy-5-azido- <i>neo</i> -inositol 468	270

5.7	Vorschriften zur Darstellung der Aminokonduritole	271
5.7.1	Aminokonduritole und Diaminokonduritole	271
5.7.1.1	Synthese von Diaminokonduritol B-1,4 Dihydrochlorid (+) 507 und (-) 508	271
5.7.1.2	Synthese von Diaminokonduritol E-1,4 Dihydrochlorid 484	272
5.7.1.3	Synthese von (1t,2r,3t,4c,5t,6t)-3,4-Dibrom-7-oxabicyclo-[4.1.0]heptan-2,5-diol 486	273
5.7.1.4	Synthese von (1r,2c,3t,4t,5c,6t)-3-Azido-5,6-dibrom-cyclohexan-1,2,4-triol 487 . .	274
5.7.1.5	Synthese von (1r,2c,3t,4t,5c,6t)-3-Azido-5,6-dibrom-1,2,5-tri-O-acetyl-cyclohexan 488	275
5.7.1.6	Synthese von Diaminokonduritol E-2 Hydrochlorid 485	276
5.7.1.7	Synthese von (1S,2S,3R,4S)-1,2,4-Triacetoxy-3-bromcyclohex-5-en (+) 495 und (1R,2R,3S,4R)-1,2,4-Triacetoxy-3-bromcyclohex-5-en (-) 499	277
5.7.1.8	Synthese des 1,2-Carbonat des (1R,2R,3S,4R)-1,2,4-Hydroxy-3-brom-5-cyclohexen namens (3aR,4S,5R,7aR)-4-Brom-5-hydroxy-3a,4,5,7a-tetrahydrobenzo[1,3]dioxol- 2-on oder (1R,2R,3R,4R)-3-Brom-1,2-carbonat-konduritol C (-) 492	278
5.7.1.9	Synthese von (-)-(1r,2R,3S,4R)-3-Brom-konduritol C (-) 500	279
5.7.1.10	Synthese von Aminokonduritol F-4 (+) 496 und (-) 490	280
5.7.1.11	Synthese von (1R,2S,3R,4S)-3-Brom-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (-) 504 und (1S,2R- ,3S,4R)-3-Brom-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (+) 503	281
5.7.1.12	Synthese von Aminokonduritol B-1 Hydrochlorid (+) 501 und (-) 502	282
6	Literaturverzeichnis	284

Schemenverzeichnis

1	Erste Synthese eines Inositolphosphats	5
2	Synthesen ausgehend von freiem <i>myo</i> -Inositol	14
3	Inositolphosphat-Synthese ausgehen von Quebrachitol 51 nach Kozikowski	15
4	<i>neo</i> -Inositol Darstellung aus aromatischen Ausgangsverbindungen nach Hudlicky	16
5	„naked sugar“-Methodologie nach Vogel	17
6	„Top to bottom“-Methodologie nach Metha	18
7	1. Darstellung eines Inositolprodrugs nach Schultz und 2. Wirkprinzip nach Jiang	21
8	Darstellung von Aminokonduritole A-1 92 , B-1 95 , C-4 99 und F-4 107 . .	23
9	Darstellung von Aminokonduritole F-1 (+) 124 nach Paulsen	24
10	Die „naked sugar“-Methodologie nach Vogel zur Darstellung von Aminokonduritole B-1 (+) 132	25
11	Darstellung von Aminokonduritole C-4 143 nach Bellomo	26
12	Darstellung von Aminokonduritole F-1 153 nach Pandey	27
13	Darstellung von Aminokonduritole E-1, F-1 und A-1 mittels einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion nach Lu	28
14	Darstellung von Aminokonduritole E-1 176 nach Chappell	29
15	Studers Nitroso-Diels-Alder-Reaktion zur Darstellung von Aminokonduritole A 181	29
16	Darstellung von Aminokonduritole A-1 nach Norsikian	30
17	Darstellung von Aminokonduritole E-1 200 nach Ghosal	31
18	Darstellung der Aminokonduritole C-1 209 und D-1 210	32
19	Darstellung von <i>meso</i> -Diaminokonduritole- A-1,4 nach Altenbach und dessen Derivat nach Prinzbach	33
20	Darstellung von 1,2- und 1,3 Diaminokonduritole-Derivaten mit F-Konfiguration nach Kresze	34
21	Darstellung von 1,4-Diaminokonduritole F Derivat nach Kuo	35
22	1,4-Diaminokonduritole Synthese mit F-Konfiguration nach Barton	35
23	Darstellung des 2,3-Diaminokonduritole-Derivats 247 nach Cere	36
24	Darstellung von 2,3-Diaminokonduritole B nach Cere 253	36
25	Geschütztes Diaminokonduritole 260 nach Savoia	37

26	Darstellung von Diaminokonduritol F-2,3 272 nach Ekmeki	38
27	Darstellung von Dibromdiacetat 287	43
28	Pseudoäquatorialer Angriff der Hydride an Verbindung 288 und Ringinversion der Verbindung 289	44
29	Darstellung der enantiomerenreinen Bausteine (+) 274 (+) 275 und (-) 290	44
30	Darstellung von Azidotriacetat (+) 317 und (-) 318	49
31	Darstellung von Azidopentaacetat (+) 324 , (-) 323 , (+) 325 und (-) 326 . .	50
32	Darstellung der 1,3,4,6-Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositole (-) 331 , (+) 332 , (-) 333 und (+) 334	53
33	Darstellung von Prodrug-Verbindungen 340 , 341 , 342 und 343	58
34	Darstellung der isosteren Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositole 344 , 345 , 346 und 347	59
35	Isopropyleninierung der Diole (+) 348 , (+) 349 , (-) 350 und (-) 351	61
36	Darstellung der orthogonal geschützten Phosphorylamino- <i>myo</i> -inositole (-) 352 , (-) 353 , (+) 354 und (+) 355	64
37	Geschütztes Phosphorylamino- <i>myo</i> -inositol	66
38	Versuch zur Darstellung eines Trinositol-phosphoamid-Analogon 362 . . .	68
39	Darstellung eines Mono-phosphorylamino-(methyl)- <i>myo</i> -inositols 364 . . .	71
40	Darstellung des Phosphoryl-(methyl)-amins 368	74
41	Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von 373	76
42	Weitere Darstellungsmöglichkeit von 373	77
43	Vierstufensequenz nach Kaffee (1) und nach Podeschwa (2) mit Nebenprodukt 378 im Gleichgewicht	78
44	Darstellungen von (+) 377 und (-) 381	80
45	Darstellung von Diazidotetraacetat (-) 386 und (+) 387	81
46	Darstellung von 3,6- und 1,4-Diphosphorylamino- <i>myo</i> -Inositol (+) 388 und (-) 389	83
47	Darstellung der Prodrug Verbindungen 392 und 393	85
48	Freisetzung zum 394 und 395	86
49	Versuch der reduktiven Cyclisierung	89
50	Darstellung von Verbindungen 407 und 408 und deren Versuch reduktiv zu cyclisieren	89
51	Darstellung von 1,4-Aminokonduritolen 405 und ihr Versuch zur Cyclisierung	91
52	Versuch zur Cyclisierung über Benzylaminokonduritol 409 und 410	93
53	Cyclisierungsversuche mittels 412	93
54	Darstellung der Tricyclen 415 und 417 sowie Cyclisierungsversuch zu 416	94
55	Mechanistischer Verlauf der Oxazolin 417 Darstellung	100
56	Darstellung von <i>anti</i> -Benzolbisimin-Derivat 424	100

57	Einfache Cyclisierung zu 425	104
58	Darstellung von anti-Benzolbisimin-Derivat 426 und Monoaziridin 427 . .	107
59	Darstellung von <i>anti</i> -Benzolbisimin 426	112
60	Mechanismus der Aziridinbildung	112
61	Öffnung des <i>anti</i> -Benzolbisphosphorylamins 426 durch Methanol	114
62	Öffnung des <i>anti</i> -Benzolbisiminderivats 426 durch Benzylalkohol	116
63	Spaltung des Phosphorylamino-Konduritol zum Aminokonduritol 434 . . .	118
64	Versuch Verbindung 432 in das Phosphorylamino- <i>myo</i> -inositol 435 zu über- führen	118
65	Darstellung von 2-Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositol 437	119
66	Mechanistischer Verlauf zur Darstellung von 440	120
67	Darstellung von 1,2,3 Diphosphorylamino- <i>myo</i> -inositol 449	125
68	Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von Verbindung 451	130
69	Darstellung der Verbindung 467	135
70	Angestrebte Syntheseroute für die Darstellung von 469	140
71	Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von 473	140
72	Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von 477	141
73	Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von 482	144
74	Darstellung von Diaminokonduritol E-1,4 Hydrochlorid 484	148
75	Darstellung von Aminokonduritol E-2 485	150
76	<i>Transdiaxiale</i> Ringöffnung von 486	150
77	Darstellung von Aminokonduritol F-4 (-) 490 nach Bien	155
78	Darstellung von Aminokonduritol F-4 (+) 496	156
79	Darstellung von Aminokonduritol F-4 (-) 490	161
80	Darstellung von Aminokonduritol F-4 (-) 490	161
81	Darstellung von Aminokonduritol B-1 Hydrochlorid (+) 501 und (-) 502 . .	163
82	Darstellung von Aminokonduritol B-1,4 Hydrochlorid (+) 507 und (-) 508 .	166
83	Darstellung der enantiomerenreinen Bausteine „Building Block“	168
84	Zusammenfassung der unsymmetrischen Konzeption	169
85	Zusammenfassung der erweiterten unsymmetrischen Konzeption	170
86	Synthese von Methylsubstituierten Phosphoamino- <i>myo</i> -Inositol 368	170
87	Symmetrische Konzeption zur Darstellung von 392 und 393	171
88	Chemoselektive Freisetzung zum Phosphorylamino-Isoster wie 346 und 395	172
89	Hergestellte Oxazolin-Heterocyclen 415 und 417	172
90	Darstellung von zwei anti-Benzolbisimin-Derivaten 424 und 426 aus <i>anti</i> - Benzoldioxid 283	172
91	Ringschlußreaktion zu phosphorylsubstituierten Aziridinen	173

92	Erweitertes symmetrisches Konzept zur Darstellung von 4,5-Diphosphoryl- amino- <i>myo</i> -inositol 435 und 2,3-Aminokonduritol 434	173
93	Darstellung von Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositolen über Acetalgeschützte <i>myo</i> -Inositol-Zwischenstufen	174
94	Darstellung der Diaminokonduritole B 405 und E 484	174
95	Darstellung von Aminokonduritole E-2 485	175
96	„Kaskaden-Click-Reaktion“ mittels wässriger Ammoniak-Lösung	175
97	„Kaskaden-Click-Reaktion“	176

Abbildungsverzeichnis

1	Kohlenhydrate und Cyclitole	1
2	Konduritole	2
3	Erste Totalsynthese von Inositol	3
4	Die neun Inositole	4
5	Biosynthese von <i>myo</i> -Inositol	4
6	Signaltransduktion	6
7	Funktion des 1,4,5- <i>myo</i> -Inositolphosphates in lebenden Organismen	7
8	Metabolismus des 1,4,5- <i>myo</i> -Inositolphosphates	9
9	Funktionen der 1,3,4,5- <i>myo</i> -Inositoltetraphosphats	9
10	Bindungsverhältnisse des IP ₃ zum α (gelb) und zum β -Domäne (violett) ^[19]	11
11	Phosphatmodifizierte Inositolanaloga	12
12	Ringmodifizierte Inositol-Analoga	12
13	Struktur-Wirkungs-Beziehung der Inositolphosphates	13
14	Monoaminokonduritole	22
15	Konstitutionsisomere der Diaminokonduritole	33
16	Nummerierung des <i>myo</i> -Inositols	39
17	Nummerierung und Nomenklatur der Aminokonduritole	39
18	Angestrebte Inositolphosphat-Analoga	40
19	Ausgangsmaterialien und Zielmoleküle dieser Arbeit	41
20	Weitere Zielverbindungen dieser Arbeit.	41
21	Röntgenstruktur der Verbindung 288	43
22	Beispiele der symmetrischen Konzeption	45
23	Überblick zur symmetrischen Konzeption	46
24	Überblick zur unsymmetrischen Konzeption	46
25	¹ H-NMR-Spektrum von Verbindungen (+) 332 und (-) 333	54
26	Röntgenkristallstruktur von 1-Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositol (-) 333	55
27	¹ H-NMR-Spektrum von Verbindungen (-) 331 und (+) 334	55
28	Röntgenkristallstruktur von 4-Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositol (+) 334	56
29	Vorgeschlagener Mechanismus der Phosphorylaminierung	57
30	¹ H-NMR-Spektrum der Verbingung 345	59

31	Vorgeschlagener Mechanismus zur Entschützung des Phosphorylamino- <i>myo</i> -Inositols	60
32	¹ H-NMR von Isopropylgeschützten 3- und 1-Azido- <i>myo</i> -Inositol (+) 349 (-) 350	62
33	¹ H-NMR der Verbindungen 6- und 4-Azido- <i>myo</i> -Inositol (+) 348 und (-) 351	63
34	Darstellung der orthogonal geschützten Phosphorylamine (-) 353 und (+) 354	64
35	¹ H-NMR-Spektrum der Verbindungen (+) 354 und (-) 353	65
36	Darstellung von Triol 356	67
37	¹ H-NMR-Spektrum der orthogonal geschützter Azido-Inositol 358	69
38	¹ H-NMR-Spektrum der Verbindung 366	72
39	¹ H-NMR von Phosphorylamin 367 und 364	73
40	¹ H-NMR von der Verbindung 368	75
41	Inositol-Polyphosphate 369 und Di-Inositol-Phosphate 370 und 371	76
42	¹ H-NMR-Spektrum des Nebenproduktes 378	79
43	¹ H-NMR von Diazidotetraacetat (-) 386 und (+) 387	82
44	¹ H-NMR-Spektrum der Verbindungen (+) 388 und (-) 389	84
45	¹ H-NMR von 394 und 395	87
46	Umwandlung der 1,4 Substituierten Konduritols 396 zu einem 2,3 substituierten Konduritrol 398	87
47	<i>Syn</i> - und <i>anti</i> -Benzoldioxid 400 und 283 und dessen Stickstoff-Pendant 401 und 399	88
48	Umlagerung zu 1,4-Diazocinsystemen	88
49	¹ H-NMR-Vergleich der Verbindungen 407 und 408	90
50	Röntgenkristallstruktur der Verbindung 407	91
51	¹ H-NMR-Spektrum von 1,4-Aminokonduritrol 405 und ihr Versuch zur Cyclisierung	92
52	Vergleich der ¹ H-NMR-Spektren der Verbindung 413 nach Zusatz von D ₂ O	95
53	¹ H-NMR von Dimesyl-Dibenzoylamid 414	96
54	¹ H-NMR des Oxazolin 415	97
55	¹ H-NMR des Bisoxazolins 417	98
56	¹ H-NMR-Spektrum von Verbindung 423	101
57	¹ H-NMR von <i>anti</i> -Benzolbisimin 424	102
58	Röntgenstruktur von <i>anti</i> -Benzolbisimin-Derivat 424	103
59	¹ H-NMR-Spektrum der Verbindung 425	104
60	¹³ C-NMR-Spektrum der Verbindung 425	105
61	Röntgenkristallstruktur der Verbindung 425	105
62	¹ H-NMR-Spektrum des <i>anti</i> -Benzolbisimin-Derivat 426	107
63	¹ H- ¹ H-COSY des <i>anti</i> -Benzolbisimin 426	108

64	^{13}C -NMR-Spektrum des <i>anti</i> -Benzolbisimin 426	109
65	^1H - ^{13}C -HMQC des <i>anti</i> -Benzolbisimin 426	110
66	^1H -NMR-Spektrum von Nebenprodukt 427	110
67	^{13}C -NMR-Spektrum von Nebenprodukt 427	111
68	^1H -NMR von Verbindung 431	114
69	^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 431	115
70	^1H -NMR-Spektrum von 432	116
71	^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung 432	117
72	^1H -NMR-Spektrum von Mesylat 441	121
73	^1H -NMR-Spektrum von 442	122
74	^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 437	124
75	^{13}C -NMR von Verbindung 437	125
76	Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 439 , 447 und 448 . . .	126
77	Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen 448 und 449	127
78	^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 449	128
79	^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung 449	129
80	^1H -NMR-Spektrum von 455	131
81	^1H -NMR-Spektrum der <i>allo</i> -konfigurierten Diazides 456	132
82	^{13}C -NMR-Spektrum des <i>allo</i> -konfigurierten Diazids 456	133
83	^1H -NMR-Spektrum von Verbindung 458	134
84	Vergleich der Ringprotonen der Verbindungen 461 , 462 und 463	136
85	Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen 461 , 462 und 463 . . .	137
86	^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 464	138
87	^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung 464	139
88	^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 471	139
89	^1H -NMR-Spektrum von Verbindung 476	142
90	^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung 476	143
91	^1H -NMR-Spektrum von Verbindung 481	145
92	^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 481	146
93	^1H -NMR-Spektrum von Diaminokonduritol E-1,4 Hydrochlorid 484	149
94	^{13}C -NMR von Diaminokonduritol E-1,4 Hydrochlorid 484	149
95	^1H -NMR von Verbindung 488	151
96	^1H -NMR von Aminokonduritol E-2 485	152
97	^{13}C -NMR von Aminokonduritol E-2 485	153
98	^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum von Aminokonduritol E-2 485	154
99	^1H - ^{13}C -HMQC-NMR-Spektrum von Aminokonduritol E-2 485	155
100	^1H -NMR-Spektrum der Verbindung (+) 495	157
101	^1H -NMR-Spektrum der Verbindung (+) 496	158

102	$^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum der Verbindung (+) 496	159
103	^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung (+) 496	160
104	^1H -NMR von (-) 492	162
105	^1H -NMR-Spektrum der Verbindung (+) 503 und (-) 504	163
106	^1H -NMR-Spektrum von (+) 501 und (-) 502	164
107	^{13}C -NMR-Spektrum des Aminokonduritols B-1 (+) 501 und (-) 502	165
108	^1H -NMR des Aminokonduritols B-1,4 (+) 507 und (-) 508	166
109	^{13}C -NMR-Spektrum des Aminokonduritols B-1,4 (+) 507 und (-) 508	167

Tabellenverzeichnis

1	Beispiele für die Isosterie nach Langmuir	19
2	Isosterie nach Grimmschen Hydridverschiebungssatz	19
3	Isosterie nach Erlenmeyer	19
4	Bioisostere Substrukturen	20
5	^1H -NMR und ^{13}C -NMR spektroskopischer Vergleich der <i>anti</i> -Benzolbisimin-Derivate 424 und 426 mit dem <i>anti</i> -Benzoldioxid 283	113
6	NMR spektroskopischer Vergleich der Kopplungskonstanten von <i>anti</i> -Benzolbisimin-Derivat 424 und 426 mit den <i>anti</i> -Benzoldioxid 283	113

Liste der Symbole und Abkürzungen

abs.	absolut
Ac	Acetyl
ber.	berechnet
gef.	gefunden
br.	breit
COSY	Correlation Spectroskopie
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear single quantum coherence
m-CBPA	meta-Chlorperbenzoesäure
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dublett
Dept	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
dest.	Destilliert
DIPA	Hünig-Base
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMP	2,2-Dimethoxypropan
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
Hz	Hertz

J	Kopplungskonstante
konz.	Konzentriert
KPG	Kerngezogenes Präzisionsgerät
Lit.	Literatur
m	Multilett (NMR)
M	Molar
MTBE	Methyltertiärbutylether
v	Valenzschwingung
MS	Massenspektroskopie
org.	organisch
ψ t	Pseudotriplett
p	para
Ph	Phenyl
PPL	Pig Pancreas Lipase
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplett
tt	Triplett von Triplett
w	schwach
Ms	Mesylat
Tf	Triflat
THF	Tertrahydrofuran
DMA	Dimethylacetamid
DMF	Dimethylformamid

1 Einleitung

1.1 Cyclitole

Kohlenhydrate stellen eine große Gruppe der Naturstoffe dar. Sie dienen nicht nur in höheren Organismen als Energiespeicher und in Einzellern als mechanisch stabile Stütz- und Gerüstelemente der Zellwand, sondern spielen auch als metabolische Intermediate, sog. Glukokongulate, eine wichtige Rolle. Eine wichtige Grundstruktur ist die Sechsringsstruktur der Pyranosen vom allgemeinen Typ **1**. Artverwandt sind polyhydroxylierte Verbindungen mit vollständig cyclischen Kohlenstoffgerüst, die man als Pseudozucker, Carbazucker oder Cyclitole bezeichnet. Als Cyclitole bezeichnet man im allgemeinen Verbindungen mit mindestens drei Hydroxylgruppen am carbocyclischen Grundgerüst. Dabei unterscheidet man zwischen verzweigten **2** und unverzweigten Cyclitolen **3** (Abbildung 1). Oftmals werden auch die Konduritole **4** -polyhydroxylierte Cyclohexene- zu der Gruppe der Cyclitole gezählt.

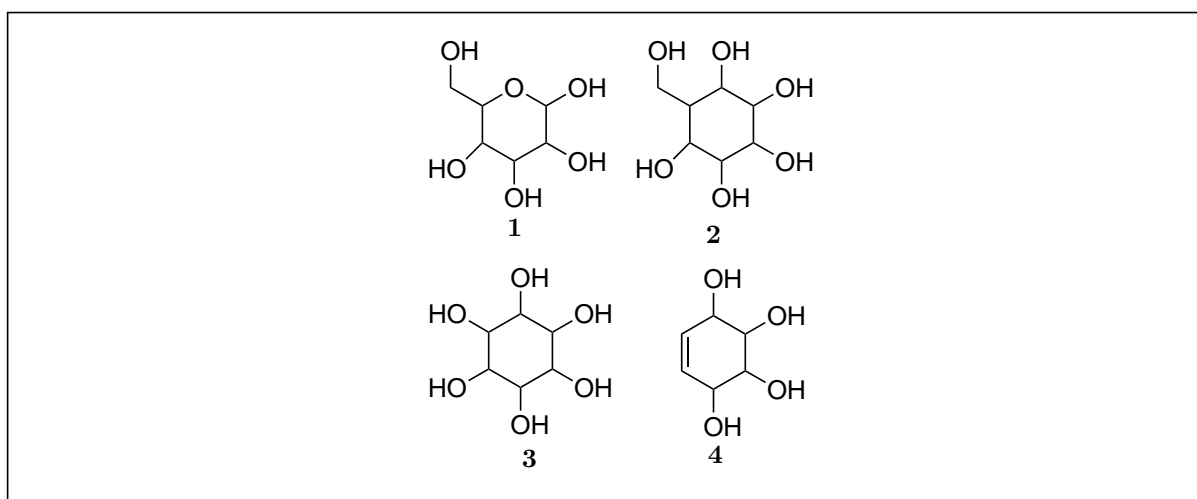


Abbildung 1: Kohlenhydrate und Cyclitole

1.2 Konduritole

Konduritole sind 1,2,3,4-Cyclohexentetrole von denen es theoretisch sechs Diastereomere gibt: Konduritol A **5**, B **6**, C **7**, D **8**, E **9**, F **10** (vgl. Abbildung 2). Zwei der Diastereomere besitzen eine C_s -Symmetrie und sind daher achiral (Konduritol A und D). Die anderen sind chiral und bilden Enantiomeren-Paare. Eine besondere Eigenschaft kommt den Konduritolen B und E zu, da sie eine C_2 -Symmetrie besitzen und u. U. bei weiterer Funktionalisierung der Doppelbindung z.B. durch Epoxidierung nur zu einem Diastereomer führen, weil der Angriff von der oberen oder unteren Seite gleich ist. Bisher sind nur

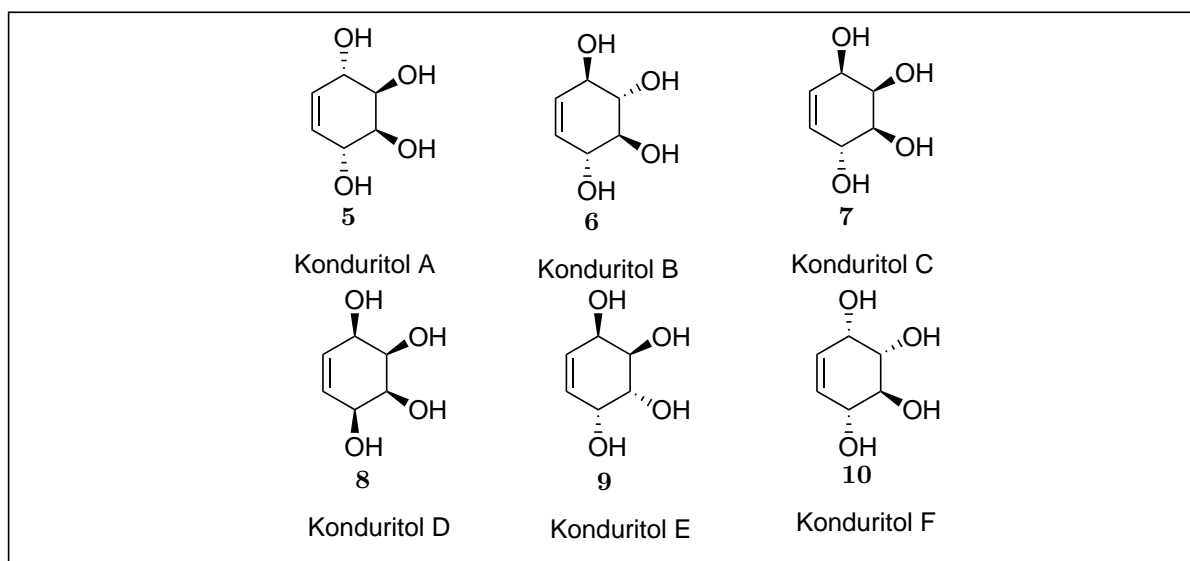


Abbildung 2: Konduritole

Konduritol A **5** und F **10** aus der Natur isoliert worden. Kübler^[1] war es im Jahr 1908 gelungen, ein Polyol aus der Rinde der Weinrebe *Marsdenia condurango* zu isolieren, welches optisch inaktiv war und von ihm als „Konduritol“ bezeichnet wurde. Erst 30 Jahre später konnte diese Verbindung durch Dangschat und Fischer^[2] als Konduritol A **5** aufgeklärt werden. 1962 konnte ein weiteres Konduritol durch Plouvier^[3] aus *Crysanthemum Leucanthemum* isoliert werden, das namentlich zunächst als L-Leucanthemitiol, später als Konduritol F **10** bezeichnet wurde. Konduritol F **10** kann in Spuren in nahezu allen Pflanzen gefunden werden, wohingegen Konduritol A **5** nur in einigen speziellen tropischen Pflanzen vorkommt. Konduritole sind biologisch aktive Verbindungen und können unter Umständen Glycosidasen inhibieren. Des Weiteren können sie als „Antifraßstoff“ (antifeedant)^[4] eingesetzt werden oder besitzen antibiotische, antileukämische und wachstumsregulierende Aktivitäten.^[5] Ihre Attraktivität steigt, wenn man sie als Bausteine für weitere Zielverbindungen verwendet.

1.3 Inositole und Inositolphosphate

Es war der deutsche Chemiker Scherer^[6], der im Jahre 1850 eine aus dem Herzmuskelgewebe gewonnene optisch inaktive Verbindung, deren Verhalten dem der Zucker ähnelte, isolierte und daraufhin diese Verbindung ableitend aus dem griechischen Wort für inos = Muskel als „Inosit“ bezeichnete. Trotz geringer Mengen konnte er schon zu diesem Zeitpunkt eine erstaunlich genaue Elementaranalyse bestimmen und die Verbindung genauer den Cyclohexanolen zuordnen. Für Verbindungen mit solch einer Substruktur hat sich nach Erweiterung mit der aus dem Englischen oder Französischen Sprachgebrauch ableitenden Suffix -ol im Verlauf der Jahre die Bezeichnung Inositol etabliert. Bereits 1887 spekulierte Maquenne nach Isolierung von größeren Mengen des Inositols aus den Blättern des Walnussbaumes über die Biosynthese der Inositole und vermutete, daß die D-Glukose oder das D-Mannitol als Vorläufer in Frage kommen.^[7] Erst 50 Jahre später gelang es dann, die richtige Konfiguration des isolierten Inositols zu bestimmen. Die Schwierigkeit lag dabei in der geringen Reaktivität der Verbindung sowohl im sauren als auch im basischen, sodaß das Inositol erst von Posternak^[8] 1929 zur Reaktion gebracht werden konnte. Ihm gelang es, mit Kaliumpermanganat die Verbindung zur optisch inaktiven Aldarsäure umzusetzen. Die eindeutige Zuordnung als *myo*-Inositol wurde letztlich unabhängig von Posternak^[9] und von Dangschat und Fischer^[10] im Jahre 1942 vorgenommen. Die erste Synthese von Inositolen gelang Wieland und Wishart im Jahr 1914.^[11] Dabei gingen sie von Hydrochinon **11** aus, welches zur Verbindung **12** oxidiert wurde und nach Hydrierung größtenteils eine Verbindung **13** ergab, die im Einklang mit der von Scherer und Maquenne^[7] isolierten Substanz war. Die allgemeine Summenformel von Inositolen lautet

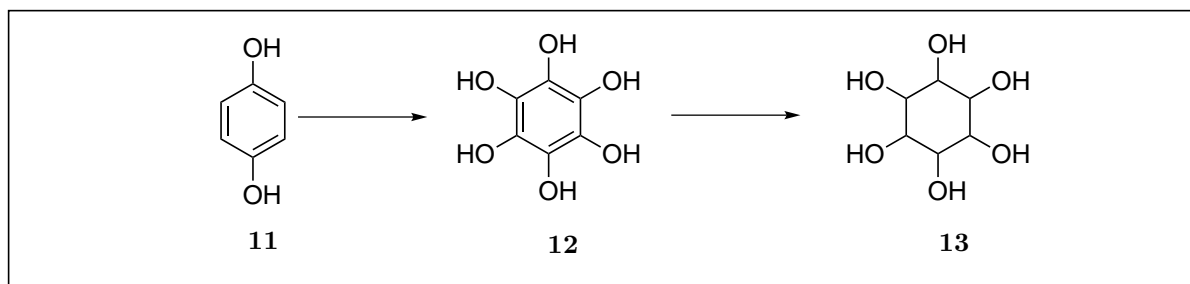


Abbildung 3: Erste Totalsynthese von Inositol

$C_6H_6(OH)_6$. Kombinatorisch betrachtet besteht die Möglichkeit, 2^6 somit 64 Strukturisomere der Inositole zu erzeugen. Berücksichtigt man die Prinzipien der Symmetrie so ergeben sich nur noch neun Verbindungen. Von diesen bildet das *chiro*-Inositol ein D,L-Enantiomeren-Paar **14** und **15**. Die anderen sieben Isomere **16**, **17**, **18**, **19**, **20**, **21**, **22** sind *meso*-Verbindungen, die Spiegelebenen besitzen und somit achirale Verbindungen

darstellen. *cis*- **21**, *epi*- **20**, *allo*- **17** und *muco*- **22** Inositole wurden bisher nicht in der Natur nachgewiesen. Die restlichen fünf sind aus der Natur isoliert worden.

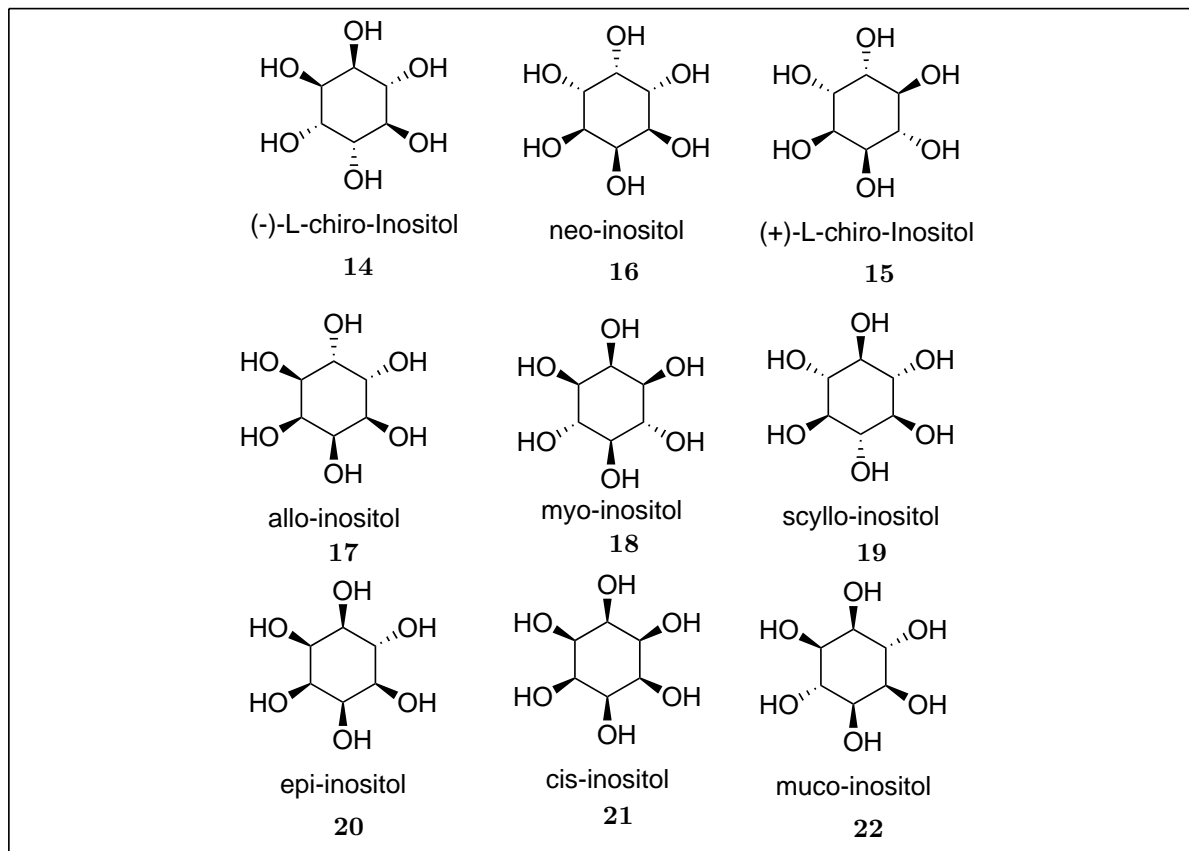


Abbildung 4: Die neun Inositole

In Abbildung 5 wird die Umwandlung der D-Glucose-6-phosphat **23** zum D-Inositol-3-phosphat **24** und weiter zum *myo*-Inositol **18** angedeutet. Dabei verläuft der erste Prozess-

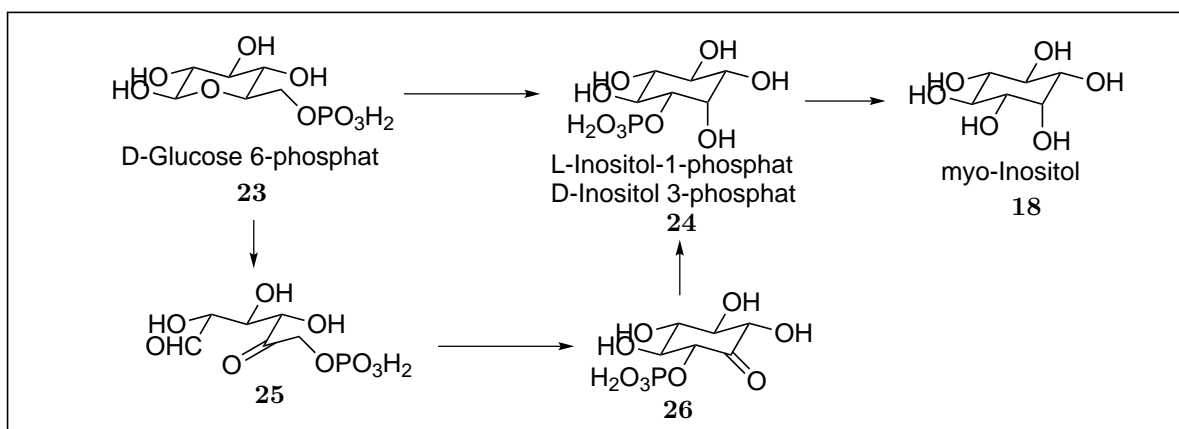
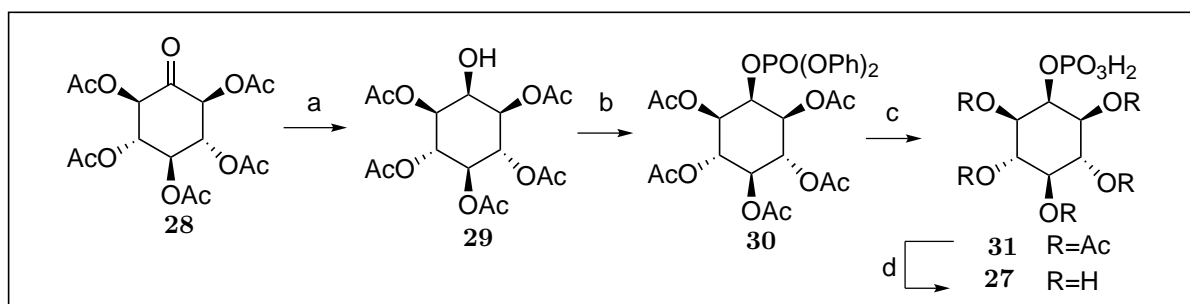


Abbildung 5: Biosynthese von *myo*-Inositol

schritt über einen Oxidationsvorgang, der durch die NAD⁺ abhängige Oxidoreduktase-Aktivität der Synthese katalysiert wird, wodurch das 5-Keto-glucose-6-phosphat **25** entsteht. Die Aldolase-Aktivität führt nach Ringschluss zum L-*myo*-Inosose-2-1-phosphat **26**. Das gebildete NADH reduziert die vorhandene Ketogruppe. Das nun vorliegende *myo*-Inositol 3-phosphat **24** wird durch *myo*-Inositolmonophosphat-Phosphatase zum *myo*-Inositol **18** dephosphoryliert.

Die erste spezifische Synthese eines Inositolmonophosphates gelang Iselin^[12] im Jahre 1949. Für die Darstellung des *myo*-Inositol-2-phosphates **27**, wie in Schema 1 gezeigt, ging man von der peracetalisierten Inosose **28** aus, welche in zwei Schritten aus *myo*-Inositol zugänglich ist. Eine Reduktion regenerierte die *myo*-Konfiguration zum 1,3,4,5,6-*myo*-Inositol-pentaacetat **29**. Phosphorylierung zu **30** und nachfolgende Entschützung zu **31** und anschließende Deacetalisierung liefert das freie *meso*-Inositol-mono-2-phosphat **27**. Der identische Schmelzpunkt des synthetisch erzeugten 2-*myo*-Inositolphosphates mit dem zuerst von Anderson schon im Jahre 1914 isoliertem Monophosphat belegt, daß es sich um die gleiche Verbindung **27** handelt.^[13-15]



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) H₂, PtO₂, MeOH; (b) (Ph)₂POCl; (c) H₂, PtO₂; (d) MeONa, MeOH.

Schema 1: Erste Synthese eines Inositolphosphats

Damit komplexe höhere Organismen funktionieren, muss die Kommunikation der Zellen gegeben sein.^[16] Dieses geschieht bei Zellen, die in unmittelbare Nähe liegen, über einen direkten Zell-Zell-Kontakt bei dem Plasmabrücken und „gap-junction“ agieren. Sind jedoch größere Distanzen zu überbrücken (z. B. Organe), so kommen chemische Botenstoffe, die je nach ihrer Funktion klassifiziert werden z. B. Hormone, Neurotransmitter oder Wachstumsfaktoren, zum Einsatz. Mit Ausnahme von Steroiden, die aufgrund ihrer Lipophilie in der Lage sind, die Membranschicht der Zelle zu durchdringen und im Zellinneren von Proteinen erkannt zu werden, können hydrophile Botenstoffe an der Oberfläche außerhalb der Zelle an sogenannten Rezeptoren erkannt werden. Die Rezeptoren übermitteln diese Information durch z.B. Änderung der Konformation in das Zellinnere. Die Übertragung der extrazellulären Signale ins Innere der Zielzelle wird als Signaltransduktion bezeichnet.

Ist einmal das Signal übertragen, so antwortet die Zielzelle durch ein intrazelluläres Signal. Prinzipiell spielen drei Rezeptortypen eine wichtige Rolle: Der erste Rezeptortyp ist eng mit dem Ionenkanal verknüpft, der in der Regel geschlossen ist. Bei Stimulation öffnet

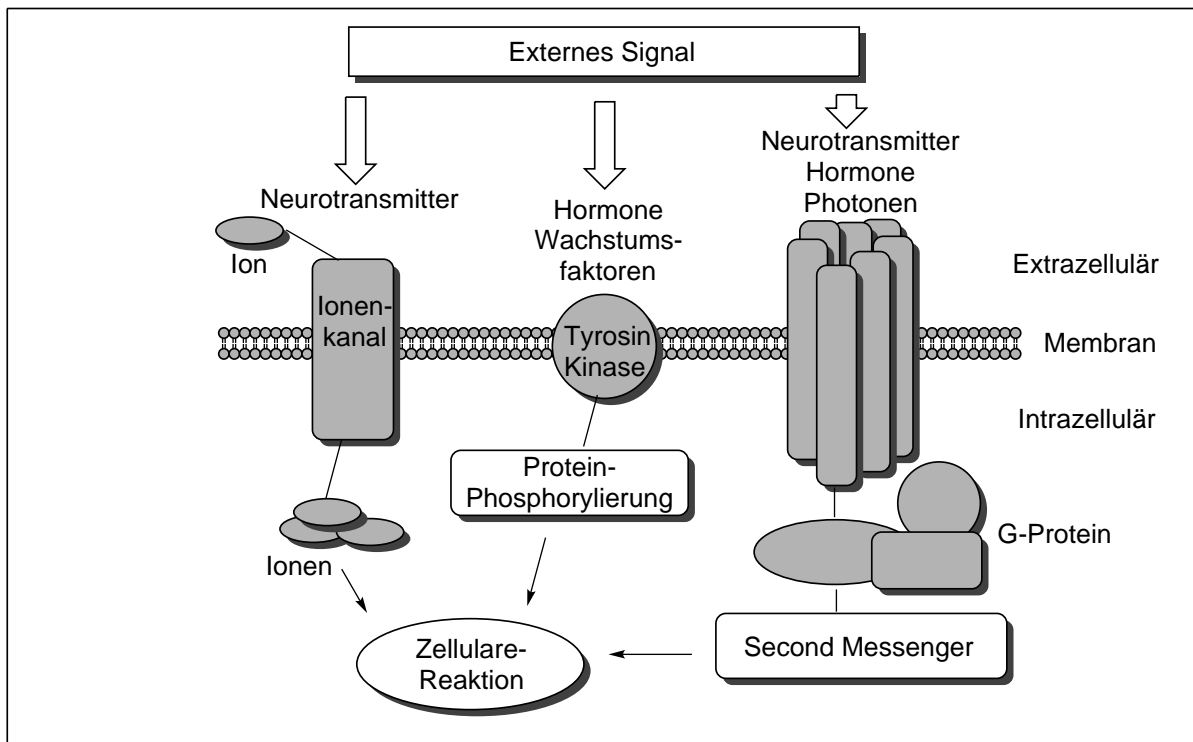


Abbildung 6: Signaltransduktion

oder schließt sich der Ionenkanal und führt durch das Ein- oder Ausströmen von Ionen wie Natrium, Kalium oder Calcium zu Potenzialänderungen durch Ladungsverschiebung und verursacht eine Zellreaktion. Hierbei kommen meistens die Neurotransmitter als Stimulanzien in Frage. Zu der zweiten Rezeptorklasse gehören die Tyrosinkinasen, die im Prinzip sich ebenfalls wie Enzyme verhalten. Sie sind in der Zellmembran eingebettet und wirken sowohl nach Außen für die Erkennung als auch zur Innenseite der Zelle, die das aktive Zentrum der Kinase bildet. Das Erkennen der Agonisten extrazellulär führt zur Aktivierung der Kinase, die wiederum die Phosphorylierung von Protein-Tyrosinresten stimuliert. Dieser Vorgang ist ebenfalls für die Phosphorylierung der Phospholipase C zuständig und aktiviert sie zugleich. Phospholipase C ist somit in der Lage, interne Botenstoffe („Second Messenger“) wie Diacylglycerol (DAG) und D-*myo*-Inositol-1,4,5-triphosphat (1,4,5-IP₃) freizusetzen und somit ein Signal vom Zellaußen zum Zellinneren zu verstärken und zu übertragen. Diese Art von Übertragung wird meistens von Wachstumsfaktoren oder Hormonen, einschließlich Insulin, genutzt.

Die größere Gruppe der Rezeptoren bilden die G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCRs). Diese Klasse sind in der Lage, nach einer komplexen Aktivierung Ionenkanäle oder

die Aktivität von Enzymen zu regulieren. G-Protein-Rezeptoren (GPCR) stimulieren z.B. die Produktion der „Second Messenger“, wie Diacylglycerol (DAG), D-*myo*-Inositol-1,4,5-triphosphat (1,4,5-IP₃) und das cyclische Adenosinmonophosphat (c-AMP). GPCRs bestehen aus sieben α -Helices, die ebenfalls die Plasmamembran durchspannen. Es sind heute mehr als 1000 GPCRs charakterisiert. G-Proteine bestehen aus drei Untereinheiten und befinden sich auf der Zelloberfläche im Inneren der Zellmembran. Die heterotrimeren Subeinheiten werden als α , β und γ bezeichnet und besitzen unterschiedliche Massen. Die Untereinheiten β und γ bilden einen sehr engen nicht kovalenten β/γ -Komplex.

In Abbildung 7 ist die GPCR gekoppelte Signalübertragung skizziert: Zunächst ist der Rezeptor nicht vom Agonisten besetzt d.h. dieser befindet sich im Grundzustand. In die-

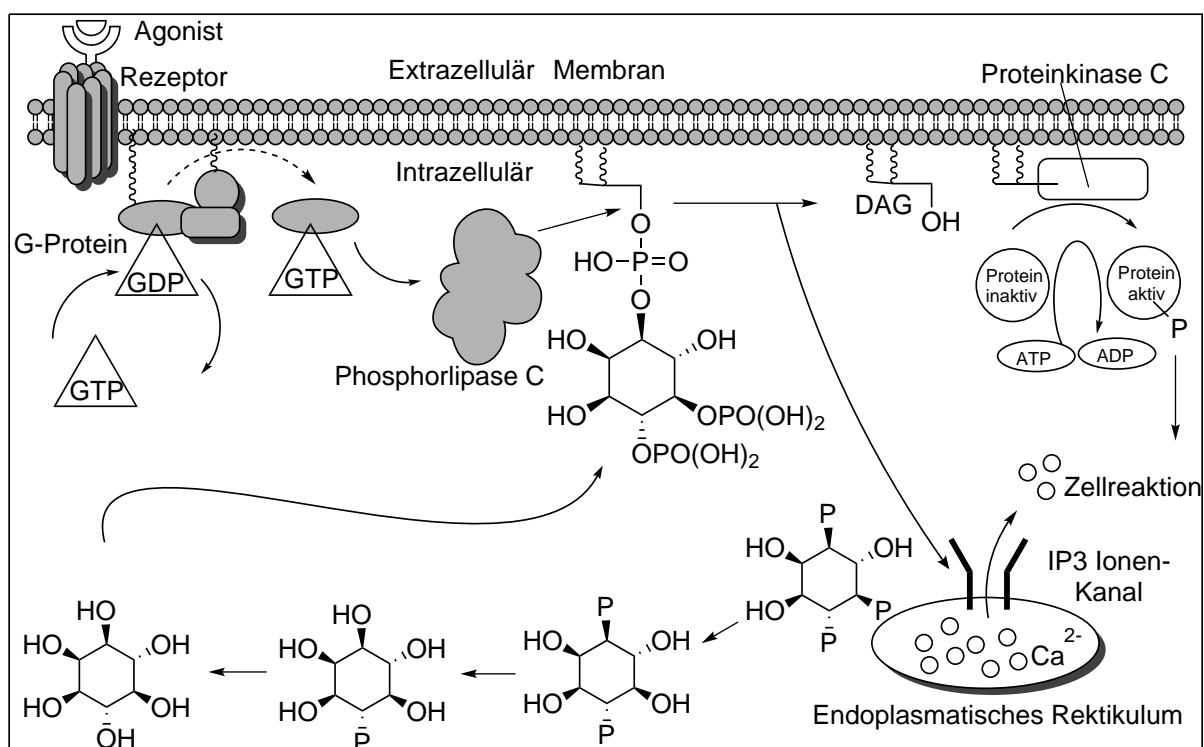


Abbildung 7: Funktion des 1,4,5-*myo*-Inositolphosphates in lebenden Organismen

sem Zustand befindet sich das G-Protein als trimerer Komplex in der inaktiven Form, wobei die α -Subeinheit mit Guanosindiphosphat (GDP) gebunden ist und auch an der Zellinnenseite des Membran lokalisiert. Wird nun ein Ligand oder ein Agonist an dem Rezeptor gebunden, so kommt es zu einer konformativen Änderung des Rezeptor-Proteins. Hierdurch wird das gebundene GDP durch das GTP (Guanosin-Triphosphat) substituiert und führt zu einer Dissoziation der nun aktivierten α -Untereinheit mit GTP von dem β/γ dimer. Die frei gewordene α -GTP Untereinheit ist nun in der Lage, sich an den Effektor zu binden, um somit andere Prozesse einzuleiten. Zu den Effektoren gehören Enzyme wie Phospholipase C- β und cGMP-Phosphodiesterase. Nach Wechselwirkung des Effektors mit der α -Untereinheit wird das an ihr gebundene GTP durch die GTPase zu GDP hy-

drolysiert. Diese Hydrolyse, die ebenfalls durch Konformationsänderung eingeleitet wird, führt zur Dissoziation der α -GDP Einheit des Effektors und beendet die Aktivität des Effektors. Der so freigewordene α -GDP-Komplex kann sich mit dem zuvor abgetrennten β/γ Dimer zum Ursprungs Trimer zusammensetzen und den GPCR-Rezeptor zum Grundzustand zurückführen. Die Freisetzung des Second Messengers geschieht durch die stimulierte Phospholipase C (β -form), die sowohl für das C-AMP Second-Messenger-System als auch für das Inositolphosphorlipid gesteuerte Second-Messenger-System zuständig ist. (Der Einfachheit halber wird an dieser Stelle nur auf das zweite System eingegangen werden) Die beschriebene Phospholipase C (β -Form) ist nun während der aktivierten Situation in der Lage, das an der Zellinnenwand gebundene Phosphoinositollipid (PI), welches zuvor durch die Kinase zunächst zum Phosphatidylinositol-4-phosphat (PIP) und als zweites zum Phosphatidyl-4,5-bisphosphat (PIP₂) sequentiell phosphoryliert ist, zu spalten und dabei das wasserlösliche D-1,4,5-Inositoltriphosphat freizusetzen. Das Diacylglycerol (DAG) bleibt an der Zellmembran zurück und steht zur Aktivierung der Phosphokinase C zu Verfügung. Die aktivierte Proteinkinase C phosphoryliert Proteine, was zu einer Zellreaktion führt. Zusätzlich kann das DAG mittels Phospholipase zu Arachidonsäure metabolisiert werden, die wiederum eine Vorstufe für die Prostaglandinsynthese darstellt. Das D-1,4,5-Inositoltriphosphat, welches hydrophil ist, diffundiert zum endoplasmatischen Reticulum (Ionenkanal) und bindet an den IP₃R-Rezeptor, der dann eine Ausschüttung der Calciumionen verursacht und somit deren Konzentration für eine Zeit erhöht. Diese erhöhte Calciumionenkonzentration ist durch Einbeziehung von Calmodulin verantwortlich für ein vielseitiges Einwirken in grundlegende Zellprozesse wie Metabolismus, Befruchtung, Exozytose, Proliferation, Zelldifferenzierung, Muskel Kontraktion, Regulierung der Ionenkanäle, Aggregation von Blutplättchen und Steuerung der neuronalen Signalübertragung. Die Signalterminierung der Calciumausströmung geschieht über unterschiedliche Abbauewege. Bei einer Route wird das 5-Phosphat des IP₃ durch eine 5-Phosphatase hydrolysiert. Das resultierende 1,4 IP₂ ist nicht in der Lage Calcium freizusetzen und beendet somit die Calciummobilisierung. Eine anschließende weitere Dephosphorylierung an der 1-Phosphat-Position ergibt das Inositol 4-Monophosphat. Die Monophosphatase (IMPase) spaltet die letzte Phosphatgruppe zum Inositol, welches wieder zum Aufbau zum PIP₂ verwendet wird.

In Abbildung 8 ist der heute bekannte Metabolismus der Inositolphosphate in den eukaryotischen Zellen dargestellt.^[17] Die schwarzen Pfeile beschreiben die Umwandlungen nicht nur in tierischen und pflanzlichen Zellen, sondern geben auch den Verlauf im Schleimpilz Dictyostelium wieder. Ein weiterer metabolischer Verlauf des Ins 1,4,5 IP₃ wird durch die 3-Kinase eingeleitet, die eine Phosphorylierung der 3-Position herbeiführt und das 1,3,4,5 IP₄ ergibt. Das so entstandene Inositol-Tetrakisphosphat besitzt ebenfalls Zell-Funktionen wie in Abbildung 9 skizziert.^[17] Auf der linken Seite ist die Inhibierung der Dephosphory-

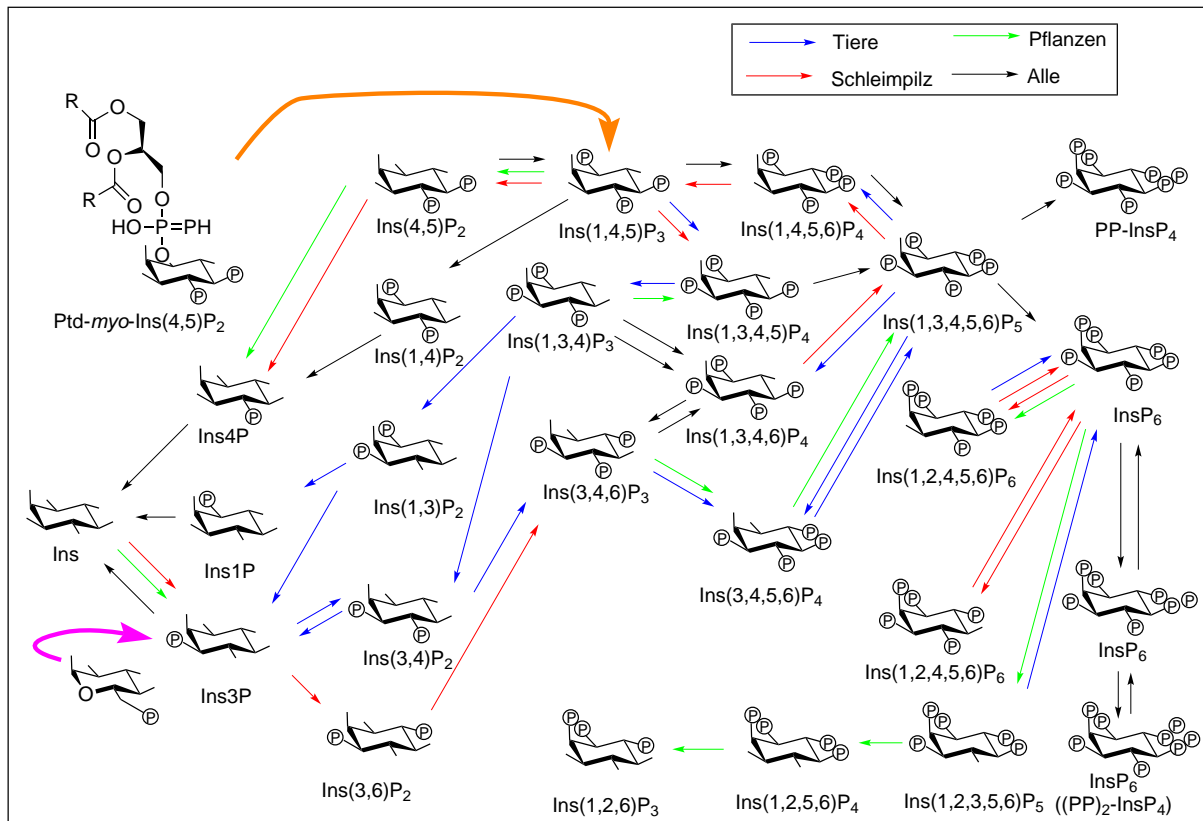


Abbildung 8: Metabolismus des 1,4,5-*myo*-Inositolphosphates

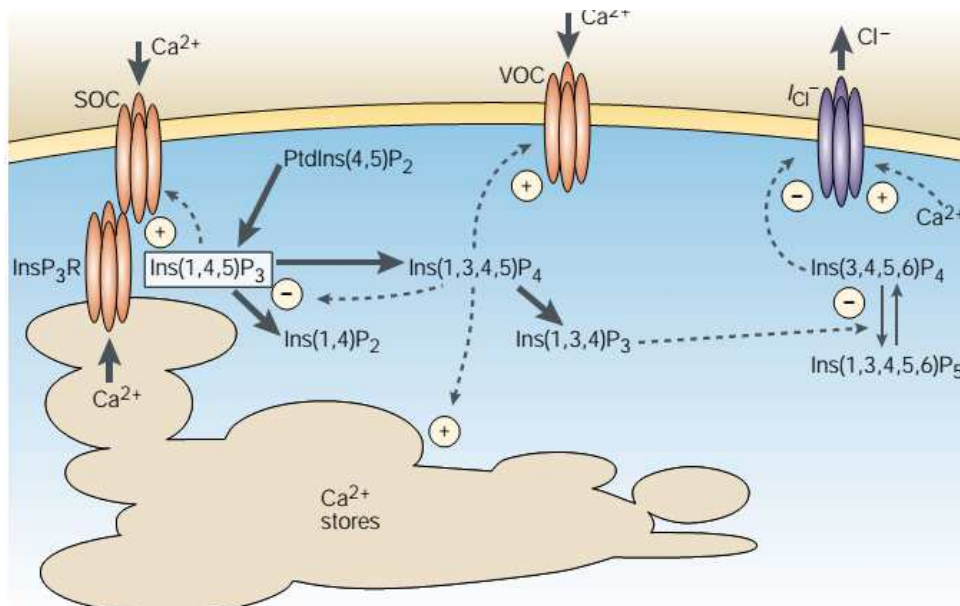


Abbildung 9: Funktionen der 1,3,4,5-*myo*-Inositoltetraphosphats

lierung an der 5-Position angedeutet, was eine verstärkte Mobilisierung des Calcium Ionen hervorruft. Eine weitere Konsequenz ist in der Mitte der Abbildung 9 dargestellt und zeigt die direkte Interaktion mit den Calciumkanälen in der Plasmamembran. Desweiteren ist es in der Lage, über einen komplexen Vorgang die Freisetzung der Ca²⁺ Ions durch 1,4,5 IP₃

aus dem Calciumspeicher zu unterstützen. Auf der rechten Seite ist zunächst die Überführung zum Ins 1,3,4 Triphosphat ausgehend von 1,3,4,5-Tetrakisphosphat dargestellt. Dieses Triphosphat hat die Funktion die 1-Kinase zu inhibieren und somit die 3,4,5,6-IP₄ Konzentration zu erhöhen, welche für die Abnahme der Chloridkonzentration in der Zelle zuständig ist.

1.4 Der Inositol-1,4,5-triphosphat-Rezeptor

An dieser Stelle soll kurz auf die Wechselwirkung zwischen dem Rezeptor IP₃R und IP₃ eingegangen werden, um das Designen von Analoga zu verstehen. Der IP₃R stellt ein Polypeptid mit 2700 Aminosäuren mit zwei funktionellen Domänen dar, die aus terminalen Stickstoff bzw. Aminogruppen besteht. Daraus ist zu erkennen, daß das Bindungsverhältnis zwischen IP₃ und IP₃R über Wasserstoffbrücken-Bindungen koordinativer Natur ist. Durch eine veröffentlichte Röntgenstrukturanalyse des InsPRs einer Maus und des Inositolphosphates konnten wertvolle Information erhalten werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es die aktive Konformation darstellt. In Abbildung 10 ist zu erkennen, daß das IP₃ genau zwischen der α - und β -Domänen bindet. Eine detaillierte Analyse ergab, daß die 1-Phosphatgruppe des IP₃ sich am R568 und K569 Rest und die des 5-Phosphat an den Resten, die als R504, K508, R511 und Y567 bezeichnet werden, aber beide an der α -Domäne binden. Im Gegensatz dazu bindet die 4-Phosphatgruppe bevorzugt an den Rest T266, T267, G268 und K569 der β -Domäne. Zusätzlich ist eine gemeinsame Bindung zur β -Domäne durch P4 und P5 an den Resten R265 und R269 zu erkennen.^[18,19]

1.5 Inositol- und Inositolphosphat-Analoga

Die heute allgemein akzeptierte Erkenntnis, daß das (1,4,5)- IP₃ als sekundärer Botenstoff wirkt, bietet eine interessante Möglichkeit bei Verwendung von Analoga, Änderungen im Metabolismus der Zelle zu bewirken und pharmakologisch intervenieren zu können.^[20] Dabei können die Analoga sowohl von den IP₃-Rezeptoren als auch von im Inositolphosphat-Stoffwechsel vorkommenden Enzymen anstelle von natürlichen Inositolphosphaten erkannt werden und unter Umständen eine biologische Aktivität hervorrufen. Prinzipiell lassen sich die Inositolphosphat-Analoga in zwei Gruppen im Vergleich zum natürlichen Inositolphosphat **32** einteilen. Zur ersten Gruppe gehören die Analoga mit modifizierten Phosphat-Resten. Die zweite Gruppe läßt Modifizierungen am Inositolring zu. In Abbildung 11 sind einerseits konservativ veränderte Vertreter der ersten Gruppe mit **33**, **34**, **35** und **36** sowie drei nichtklassische Vertreter mit **37**, **38** und **39** aufgeführt. Die primäre Zielsetzung dieser Analoga ist, eine höhere Stabilität gegenüber

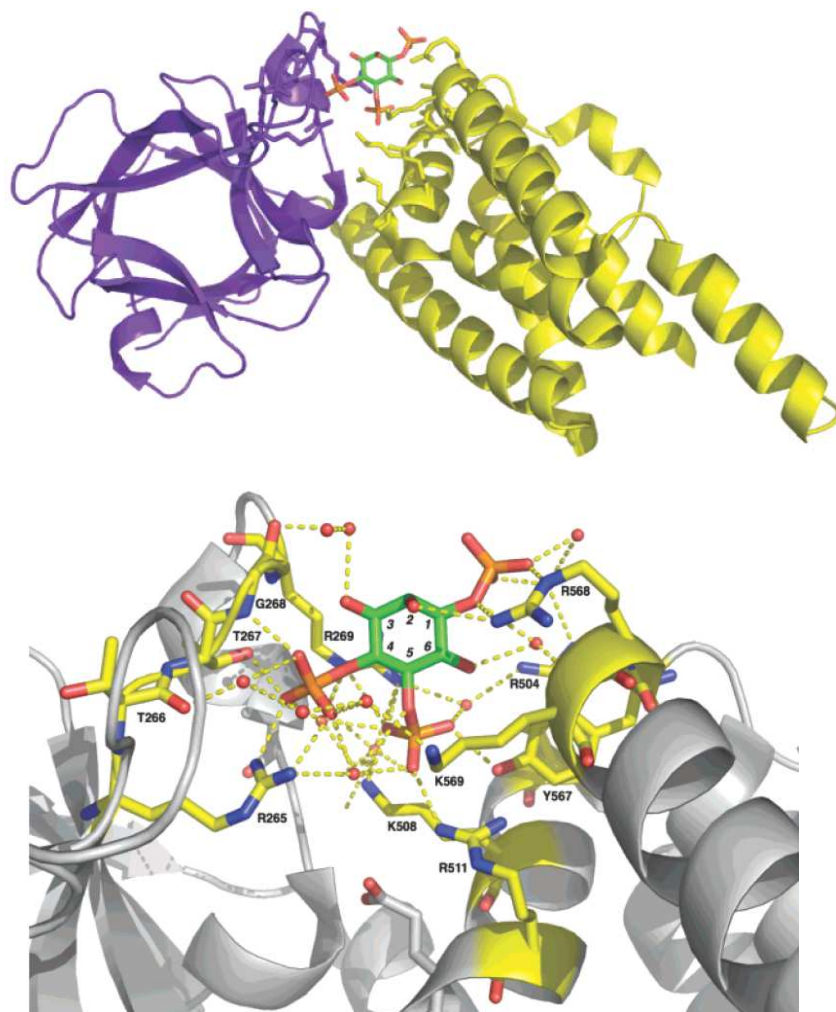


Abbildung 10: Bindungsverhältnisse des IP₃ zum α (gelb) und zum β -Domäne (violett)^[19]

Phosphatasen zu erreichen als die der natürlichen Inositolphosphate. Eine zweite Funktion besteht darin, eine Minderung der Polarität zu erreichen, um eine einfache Aufnahme ins Zellinnere zu ermöglichen. In der Literatur sind Analoga mit Thiophosphatstruktur wie **33** am häufigsten beschrieben worden, weil sie enzymatisch nicht hydrolysierbar sind. Die größere Gruppe der ringmodifizierten Inositolphosphat-Analoga sind in Abbildung 12 dargestellt. Sie sollen im Vergleich zu natürlichen Inositolphosphaten eine verstärkte oder verbesserte Stabilität gegenüber Enzymen wie Kinasen bewirken und somit die Halbwertszeit erhöhen. Auch hier soll gleichzeitig die Polarität verringert werden. Dafür wurden aus der Medizinischen Chemie bekannte Substitutionen verwendet. Eine einfache Modifikation sind Desoxyverbindungen, wo Hydroxylgruppen durch Wasserstoff wie in **40** ersetzt sind. Verbindung **41** steht für eine Funktionalisierung, bei der ein Ether eine mögliche Wasserstoffbrückenbildung erlaubt. Für ein isoelektronisches Beispiel steht das mit Fluor ersetzte Analogon **42**, das eine erhöhte Hydrophobie hervorruft. Ein weiteres hydrophobes Analogon kann durch eine Alkylsubstitution im Inositolring hergestellt werden - wie

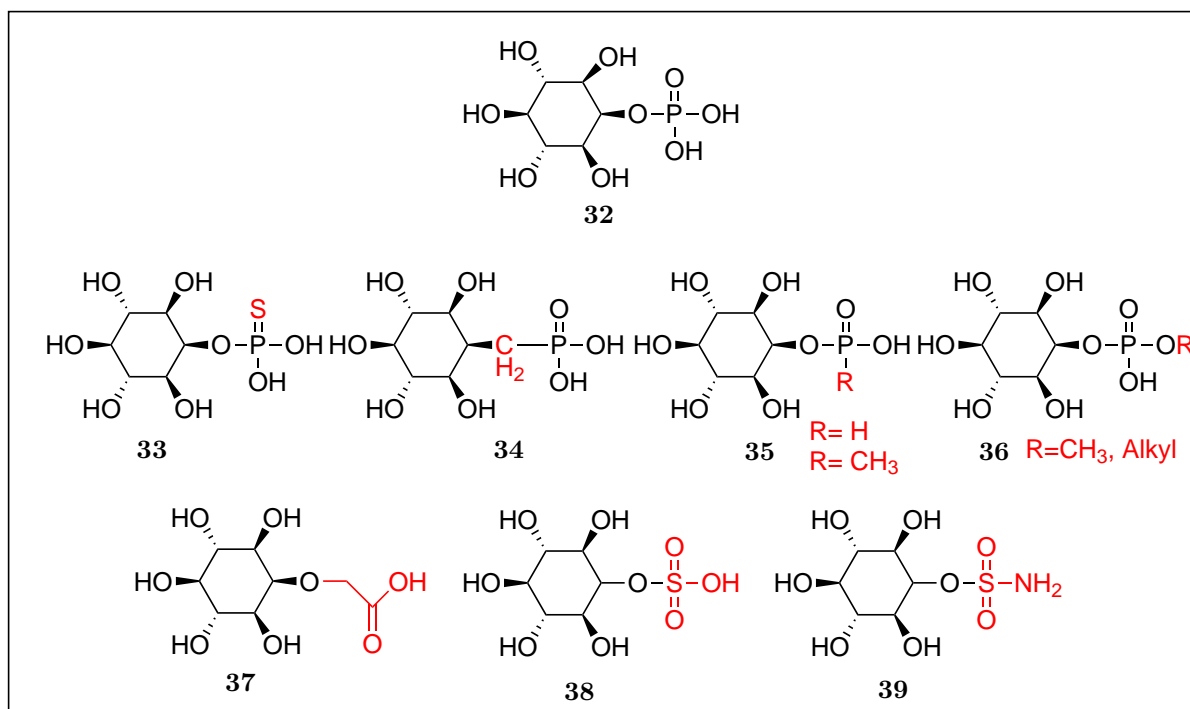


Abbildung 11: Phosphatmodifizierte Inositolanaloga

mit **43**. Verbindungen dieses Typs besitzen potentiell antagonistische Eigenschaften. Bei all diesen Analoga kann man natürlich prinzipiell auch an stereoisomere Inositolderivate denken, wie z.B. **44**.

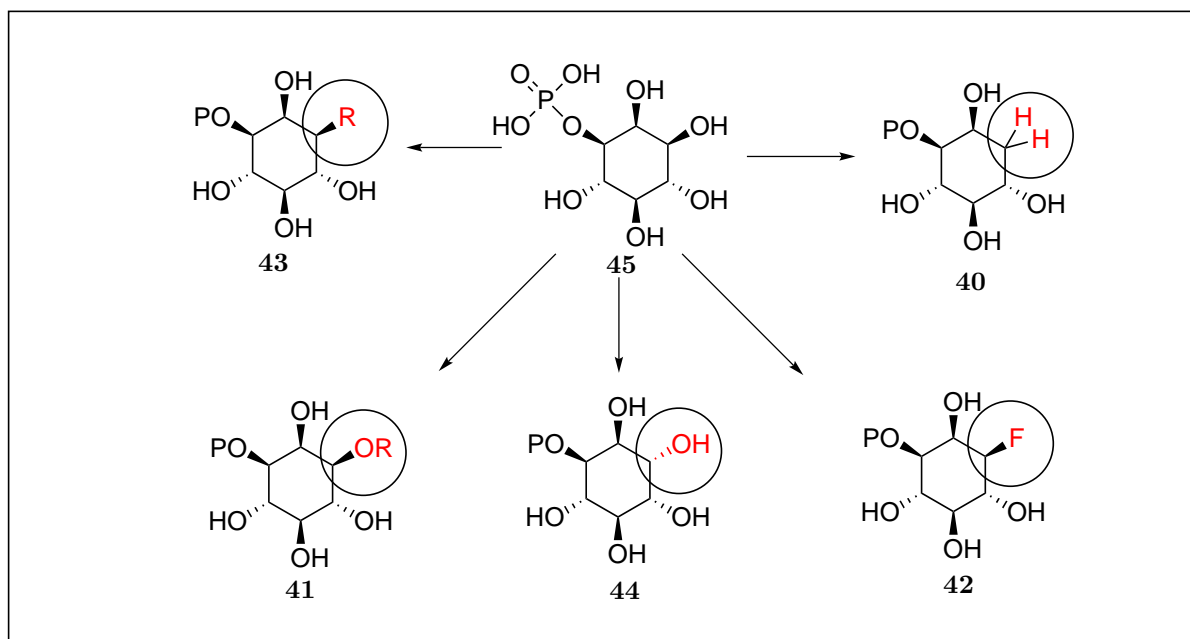


Abbildung 12: Ringmodifizierte Inositol-Analoga

1.6 Struktur-Wirkungs-Beziehung

Die Substitution von funktionellen Gruppen eines Substrates kann Aufschlüsse über ihre jeweilige Wirkung geben. Durch Testung der Analoga mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen an den verschiedenen Positionen eines Inositolphosphates lässt sich die Wirkung für die Kalziumausschüttung wie folgt zusammenfassen (vgl. Abbildung 13): Die Hydroxyl-

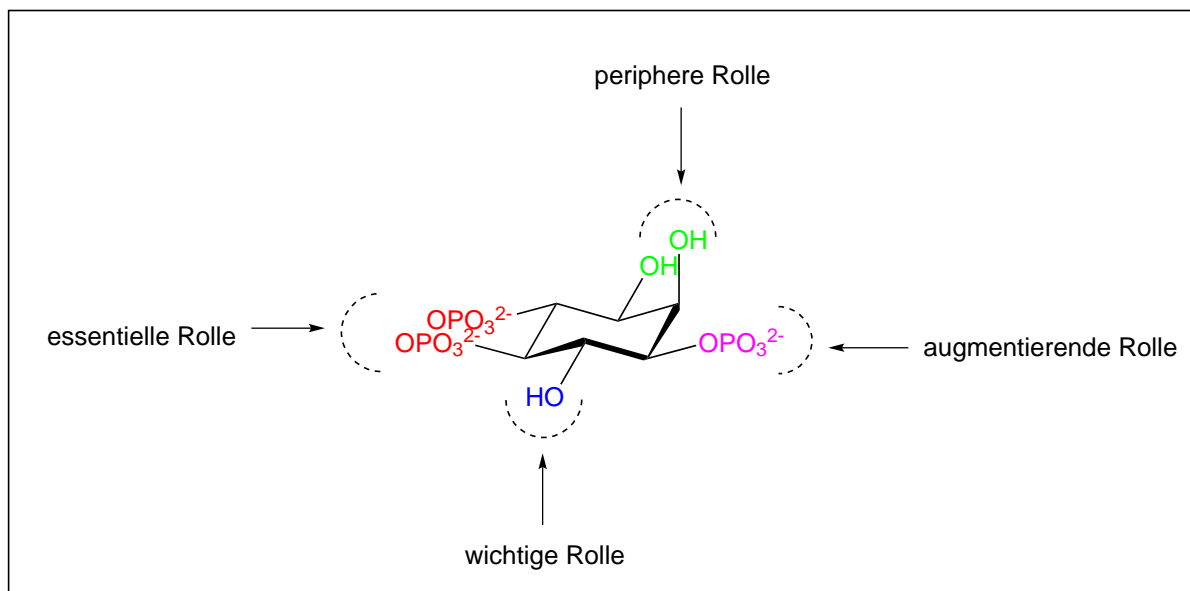
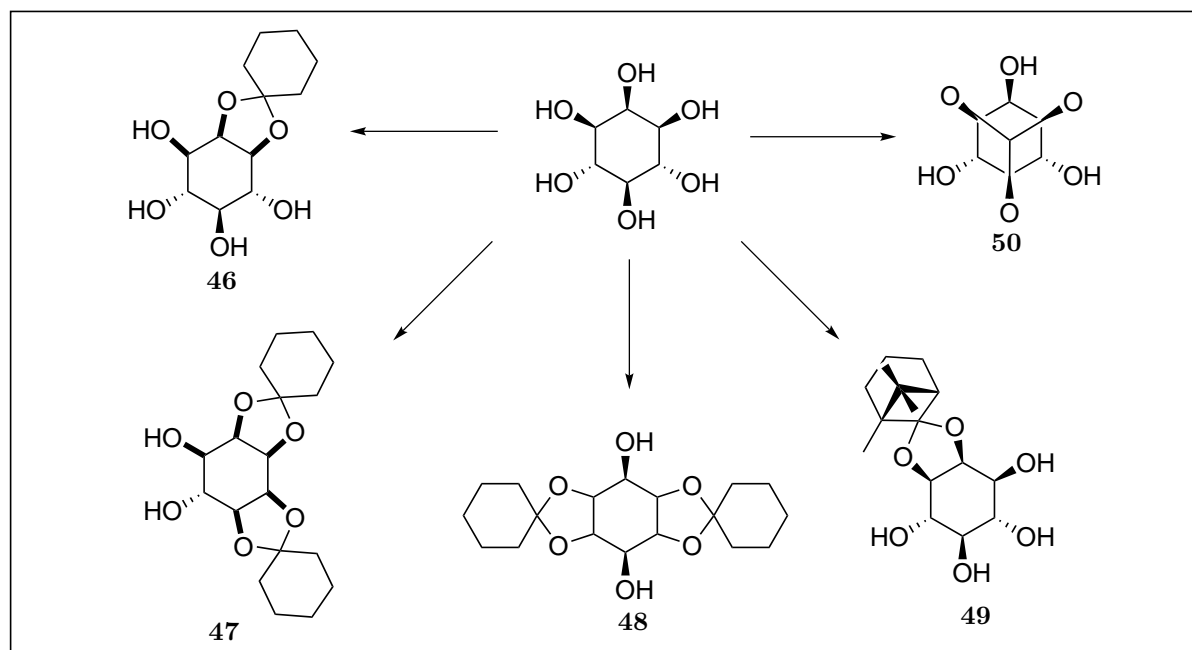


Abbildung 13: Struktur-Wirkungs-Beziehung der Inositolphosphates

gruppen in der 2,3-Position spielen nur eine periphere Rolle (grün). Die Hydroxylgruppe an der Position 6 spielt im Gegensatz dazu eine wichtige Rolle. Dessen Abwesenheit führt zu dramatischen Folgen bezüglich der Kalziumausscheidung (blau). Das Phosphat an der 1 Position besitzt eine augmentierende Rolle (rosa). Die mit rot markierten vicinalen Phosphate in der äquatorialen Anordnung an Position 4,5 sind essentiell.

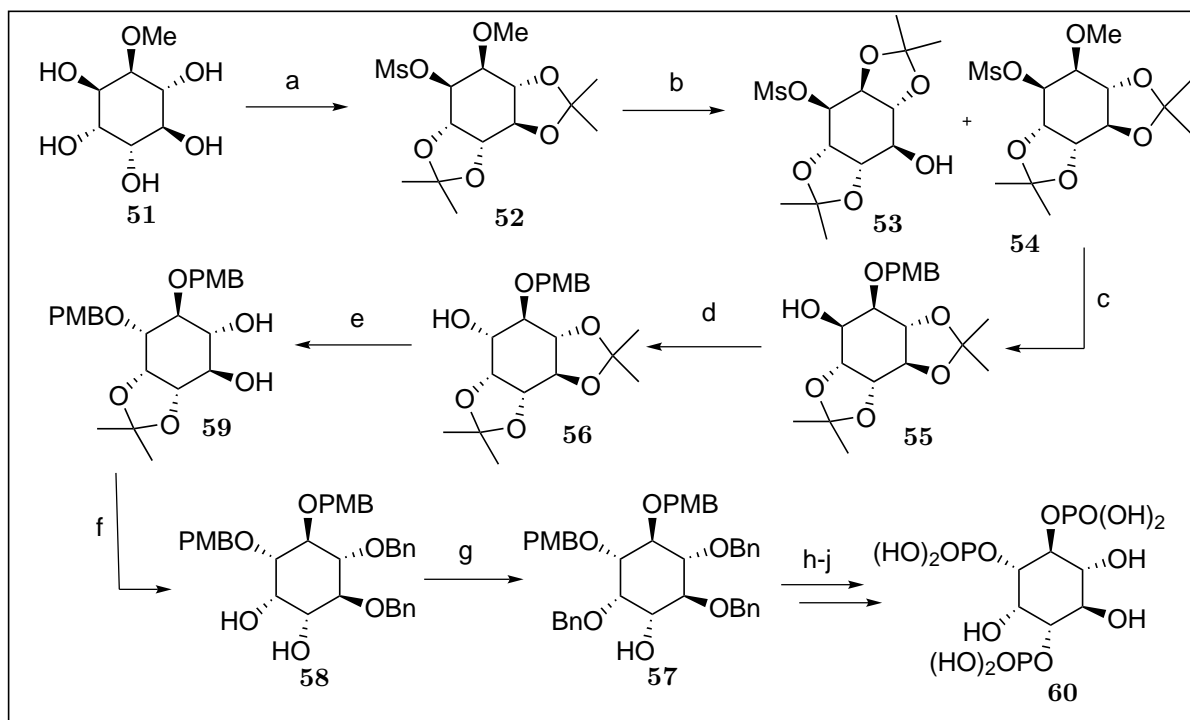
1.7 Strategien zur Synthese von Inositolderivaten

In diesem Abschnitt sind die gängigen Syntheserouten, die zu den unterschiedlichsten Inositolen oder Inositolderivaten führen, kurz zusammengefasst, wobei bei der Vielzahl der inzwischen publizierten Wege keine Vollständigkeit beabsichtigt ist, sondern eher Highlights behandelt werden.^[21,22] Für den Zugang zu unterschiedlichen Inositolderivaten bietet sich als einfachstes System das in der Natur in großen Mengen verfügbare *myo*-Inositol an, welches preiswert zu erhalten ist. Der vermeintliche Vorteil, daß man bereits die Grundstruktur mit vordefinierten Stereozentren vorliegen hat, ergibt bei einer folgenden Funktionalisierung das Problem der gezielten Differenzierung der Hydroxylgruppen. Auf den



Schema 2: Synthesen ausgehend von freiem *myo*-Inositol

ersten Blick nachteilig ist bei *myo*-Inositol auch die vorhandene Spiegelebene, die unter Umständen bei gewünschter Derivatisierung eine Racematspaltung unumgänglich macht. Die entstehenden Racemate wie **46**, **47**, **48**, **49** und **50** werden meist durch Überführung in Diastereomere einer anschließenden Diasterioemerentrennung unterzogen. In Schema 2 sind einige Beispiele vorgestellt. Eine Alternative zum *myo*-Inositol als Ausgangsmaterial bieten die natürlich vorkommenden Derivate wie Quebrachitol und Pinitol. Nachteil ist hier aber meist, daß vielstufige Synthesen notwendig sind, um spezifisch funktionalisierte Zielprodukte herzustellen. Korzikowski z. B. hat eine 1,4,5-*myo*-Inositolphosphat-Synthese ausgehend von Quebrachitol **51** beschrieben, bei der durch eine Acetalisierung vier der Hydroxylgruppen geschützt werden (Schema 3). Die übrig gebliebene Hydroxylgruppe wurden zu **52** mesyliert, demethyliert und anschließend deacetalisiert. Eine erneute Acetalisierung führte zu einem Gemisch bestehend aus zwei Verbindungen **53** und **54**, die sich leicht voneinander trennen lassen. Die weitere Veretherung durch *p*-Methoxybenzylchlorid lieferte ein Derivat **55**, bei dem über eine Oxidation-Reduktionssequenz eine notwendige Inversion der Hydroxylgruppe zu **56** erreicht wird. Nach weiteren Schutzgruppenmanipulationen konnte die Schlüsselverbindung **57** über **58** und **59** erzeugt werden, die nach Phosphorylierung und Entfernen der Schutzgruppen die Zielverbindung **60** lieferte. Eine Synthese, die von aromatischen Verbindungen ausgeht, konnte von Hudlicky entwickelt werden. Der Vorteil gegenüber den Synthesen, die ausgehend von Inositol oder Inositolderivaten durchgeführt werden, liegt darin, daß eine gewisse Flexibilität beim schrittweisen Aufbau besteht und die Derivatisierung an den gewünschten Positionen erleichtert wird.

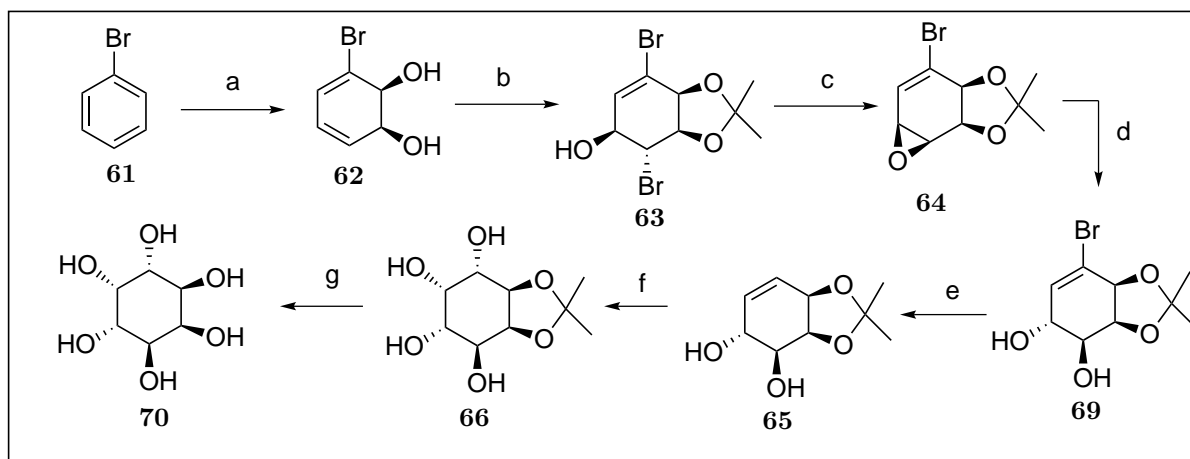


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 1. DMP, CSA, DMF, 2. MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ [91%]; (b) 1. BBr₃, CH₂Cl₂, DMP, CSA, DMF [65%]; (c) 1. NaH, PMBCl, DMF, 2. LiAlH₄, THF [63%]; (d) 1. Swern Oxidation, 2. NaBH₄, MeOH [86%]; (e) 1. NaH, PMBCl, DMF, 2. AcCl (kat.), MeOH, CH₂Cl₂; (f) 1. BnBr, NaH, DMF, 2. HCl (kat.), MeOH; (g) 1. Bu₂SnO, Toluol, 2. AllylBr, CsF, DMF, 3. BnBr, NaH, DMF, 4. RhCl(PPh₃)₃ (kat.) DABCO, EtOH, 5. Acetone, HCl (9:1); (h-j) 1. BnOP(Ni-Pr)₂, *i*-Pr₂NH, Tetrazol, 2. Diacylglycerol, Tetrazol, 3. *t*-BuOOH; (i) 1. DDQ, CH₂Cl₂, H₂O, 2. BnOP(Ni-Pr)₂, Tetrazol, 3. BnBr, NaH, DMF; (j) Pd(OH)₂/C, *t*-BuOH

Schema 3: Inositolphosphat-Synthese ausgehen von Quebrachitol **51** nach Kozikowski

Durch eine chemoenzymatische Oxidation eines Halogenbenzols wie Brombenzol **61** oder Chlorbenzol wird enantiomerenrein ein „Benzolglycol“ **62** gebildet, welches durch den zusätzlichen Substituenten eine unterschiedliche Reaktivität an den Doppelbindungen aufweist, wodurch eine folgende Derivatisierung und Schutzgruppenmanipulation erleichtert wird. In Schema 4 ist eine *neo*-Inositol Synthese nach dieser Methode gezeigt. Nach einer Bromhydrinbildung zu **63** und anschließendem Ringschluss zum Epoxid **64** gefolgt von einer Ringöffnung wird das Konduritol **65** erhalten. Eine *cis*-Hydroxylierung liefert das geschützte Inositol **66**.

Kohlenhydrate sind aufgrund ihrer hohen Funktionalisierung mit den unterschiedlichsten Konfigurationen exzellente Edukte für Inositol-Synthesen. Ihre Vorteile bestehen in den bereits vorhandenen stereogenen Zentren und in ihrer leichten Zugänglichkeit. Der Ringschluss zum carbocyclischen Sechsering erfolgt mit Reaktionen wie der Ferrier-Umlagerung, Ringschlussmetathese oder Pinacolkupplung. Das in Schema 5 demonstrierte Beispiel zeigt die Umwandlung von α -Methylglucopyranose **67** zum 1,4,5-IP₃ **68**. Die Schützung, Ent-

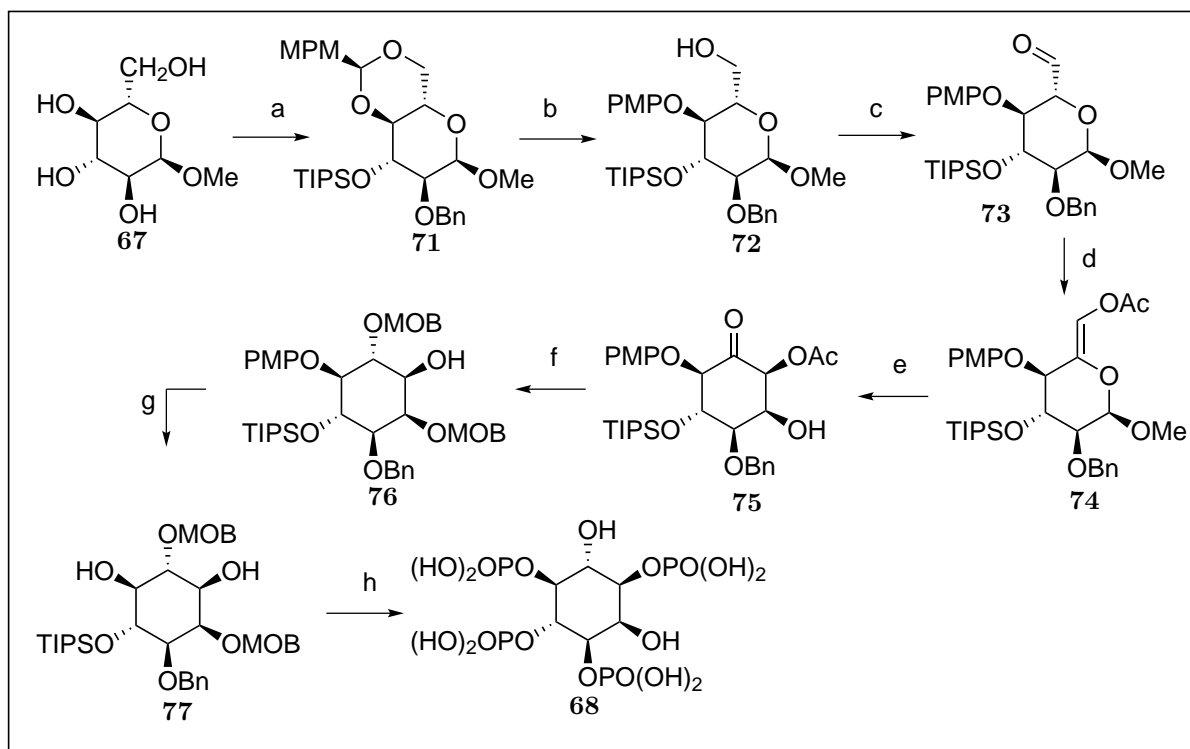


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Toluoldioxygenase; (b) DMP, PTSA, Acetone, dann DBH, H₂O, Acetone; (c) KOH, DME; (d) Rückfluss; (e) Bu₃SnH, AIBN, Benzol; (f) OsO₄, NMO, *t*-BuOH, Aceton, H₂O; (g) HCl, MeOH

Schema 4: *neo*-Inositol Darstellung aus aromatischen Ausgangsverbindungen nach Hudlicky

schützung und anschließende Reduktion mit DIBAL-H gibt zunächst ein Acetal, welches sich nach Silylierung zu Verbindung **71** und anschließend zu **72** umwandeln lässt. Eine Dess-Martin-Periodat Oxidation liefert das Aldehyd **73**, das durch Behandeln mit Kaliumcarbonat, Essigsäureanhydrid und DMAP ins Enolacetat **74** überführt wird. Unter den Bedingungen der Ferrier-Reaktion wird die Inosose **75** hergestellt. Nach Reduktion gefolgt von entsprechender Schützung zu **76**, Entschützung zu **77** und Phosphorylierung mit anschließender Freisetzung gelangt man zum gewünschten Inositolphosphat **68**.

Ein weiterer Zugang zu Inositolen und Inositol-Derivaten ist von Metha und Lakshminath beschrieben worden (Schema 6). Sie benutzen ein Norbornan-Gerüst für die Erzeugung der polyoxygenierten Cyclitole über eine „top to bottom“ Fragmentierung. Das Norbornan-Derivat wird durch Reaktion von Cyclopentadien mit Vinylacetat in wenigen Schritten erhalten. Für die Fragmentierung wird das Norbornanon-System **78** mit Natriummethanolat behandelt und liefert über **79** das Produkt **80**. Durch Umwandlung zum Tosylat **81** gefolgt von einer Ozonolyse über **82** und einer Jod assistierten Eliminierung kann das Keton **83** generiert werden. Nach Reduktion und Mesylierung erhält man **84**. Eine notwendige Eliminierung ergibt das geschützte Konduritol E **85**. Das *allo*-Inositol **86** wird nach einer *cis*-Hydroxylierung und Entschützung der Acetale erhalten.



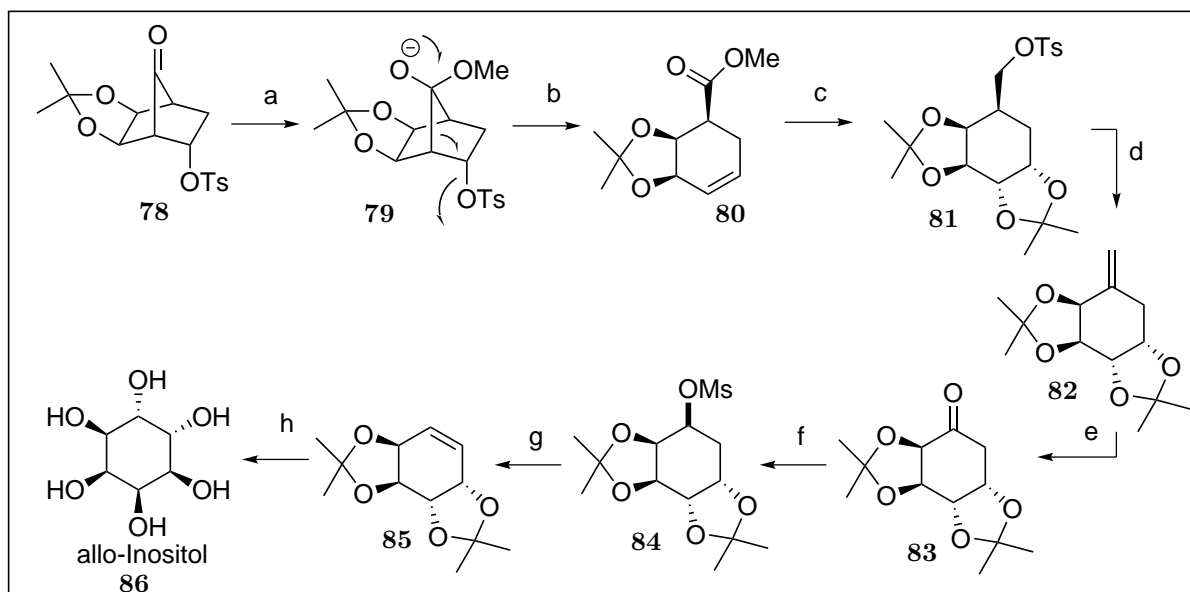
Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 1. 4-OMe/PhCH(OMe)₂, Amberlyst-15, DMF [58%], 2. n-Bu₂SnO, TBABr, BnBr, MeCN [54%], 3. Et₃N, TIPSOTf, CH₂Cl₂ [92%]; (b) DIBAL-H, CH₂Cl₂ [88%]; (c) Dess-Martin-Periodat, CH₂Cl₂ [82%]; (d) K₂CO₃, Ac₂O, DMAP, MeCN, [65%]; (e) 1. Hg(OAc)₂, Aceton, H₂O (3:2), 2. NaCl [35%], (f) 1. Me₄NBH(OAc)₃, AcOH, MeCN [89%], 2. BOMCl, Hünig Base, [82%], 3. LiOH, MeOH, THF [97%]; (g) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (18:1) [95%]; (h) 1. TBAF, THF, CH₂Cl₂, [90%], 2. (BnO)₂PN(*i*Pr)₂, 1H-Tetrazol, MeCN, CH₂Cl₂, 3. *m*-CPBA [93%], 4. H₂, *i*-BuOH, H₂O, Pd, NaHCO₃ [93%]

Schema 5: „naked sugar“-Methodologie nach Vogel

1.8 Prinzip der Isosterie und Bioisosterie

1.8.1 Isosterie

Der Begriff der *Isosterie* geht auf das Jahr 1919 zurück. Es war der Physikochemiker Langmuir^[23], der dieses Prinzip in Anlehnung an die von Lewis eingeführte Oktett-Regel definierte. Verbindungen, die sich *isoster* verhalten, implizieren nicht nur einen räumlich angeordneten Platzhalter sondern auch eine gleichartige Elektronenverteilung. Er fand heraus, daß Moleküle mit bestimmten Atomen und Atomgruppierungen mit gleicher Anzahl von Außenelektronen ähnliche physikalisch-chemische Eigenschaft aufweisen (Tabelle 1). Eine Ausweitung dieses Konzeptes der *Isosterie* konnte durch die als Grimmscher^[24–26] Hydridverschiebungssatz bekannt gewordene Regel im Jahre 1925 festgehalten werden. Dieses besagt, daß Atome durch Aufnahme von n Wasserstoff-Atomen (n = 1, 2, 3 oder 4) die Eigenschaften der im Periodensystem um n Ordnungszahlen höheren Atome annehmen. In-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaOMe, MeOH; (b) 1. OsO₄, NMMO [95%], 2. Acetone, Amberlyst-15 [85%], 3. TosCl, Pyridine, CH₂Cl₂ [94%]; (c) 1. NaI, Acetone [92%], 2. *t*-BuO⁻K⁺, *t*-BuOH, [70%]; (d) O₃, NaHCO₃, CH₂Cl₂, DMS; (e) 1. NaBH₄, MeOH, [89%], 2. MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ [90%]; (f) *t*-BuO⁻K⁺, DMSO, [75%]; (g) Amberlyst-15, MeOH [93%].

Schema 6: „Top to bottom“-Methodologie nach Metha

folgedessen korrespondiert ein Stickstoff-Atom mit einer CH-Einheit, ein Sauerstoff-Atom ist sowohl mit einer NH-Einheit als auch mit einer CH₂-Einheit deckungsgleich, wohingegen das Fluor-Atom Hydridisosterie zu OH-, NH₂- bzw. CH₃-Einheiten aufzeigt (vgl. Tabelle 2).

Eine Redefinition wurde in den Dreißigerjahren durch Erlenmeyer^[27] vorgenommen. Isoster sind Atome, Ionen oder Moleküle, bei denen nur die periphere Elektronenschale (gleiche Gesamtzahl der Außenelektronen) identisch ist. Damit konnte ein isosteres Verhalten zwischen Benzol und Thiophen festgestellt werden. Als weitreichende Entdeckung konnte er bei Vergleich auch eine tendenziell weitestgehende übereinstimmende biologische Aktivität zwischen diesen Verbindungen aufzeigen, welche später eine Begriffserweiterung von der Isosterie zur Bioisosterie einleitete (vgl. Tabelle 3)

1.8.2 Bioisosterie

Der Begriff Bioisosterie ist eine Erweiterung der Isosterie-Konzepts und wurde von Friedman^[28] im Jahre 1951 eingeführt. Nach ihm werden Verbindungen als bioisoster bezeichnet, bei denen zwar die zuvor eingefügten Isosterdefinition nicht konsequent eingehalten wird, die jedoch eine gleiche biologische Aktivität oder Wirkung aufweisen und zwar auch

Tabelle 1: Beispiele für die Isosterie nach Langmuir

Gruppen	Isosteres
1	H ⁻ , He, Li ⁺
2	O ²⁻ , F ⁻ , Ne, Na ⁺ , Mg ²⁺ , Al ³⁺
3	S ²⁻ , Cl ⁻ , Ar, K ⁺ , Ca ²⁺
↓	↓
8	N ₂ , CO ₄ , CN ⁻
9	CH ₄ , NH ₄ ⁺
10	CO ₂ , N ₂ O, N ³⁺ , CNO ⁻
↓	↓
21	SeO ₄ ²⁻ , AsO ₄ ³⁻

Tabelle 2: Isosterie nach Grimmschen Hydridverschiebungssatz

Elektronenzahl					
6	7	8	9	10	11
C ⁴⁻	N ³⁻	—O—	—F	Ne	Na ⁺
	CH ³⁻	—NH—	—OH	FH	
		—CH ₂ —	—NH ₂	OH ₂	
			—CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				CH ₄	NH ₄ ⁺

Tabelle 3: Isosterie nach Erlenmeyer

Außenelektronenzahl				
4	5	6	7	8
N ⁺	P	S	Cl	ClH
P ⁺	As	Se	Br	BrH
S ⁺	Sb	Te	I	IH
As ⁺		PH	SH	SH ₂
Sb ⁺			PH ₂	PH ₃

dann, wenn sie antagonistisch am Rezeptor wirken. Aufgrund der Tatsache, daß mit dieser Definition nicht die chemischen und physikalischen Eigenschaften berücksichtigt werden, definierte Thornber^[29] diesen Begriff neu: "Bioisosteres are groups or molecules which have chemical and physical similarities producing broadly similar biological properties". In Tabelle 4 sind einige Substrukturen aufgeführt, die sich bioisoster verhalten. Für eine ausführliche Beschreibung mit weiteren Beispiele sei auf die Arbeit von Patei verwiesen.^[30]

Tabelle 4: Bioisostere Substrukturen

Strukturen	Beispiele
Substituenten	F, Cl, J, CF ₃ , NO ₂ CH ₃ , C ₂ H ₅ , <i>iso</i> -C ₃ H ₇ , <i>C</i> -C ₃₇ , <i>t</i> -C ₄ H ₉ OH, SH, NH ₂ , OCH ₃ , N(CH ₃) ₂
Brückenglieder	—CH ₂ —, —NH—, —O— —COCH ₂ —, —COCH ₂ —, —COO— >CH=O, >CH=S, >CH=NH, >CH=N—OH, >C=N—OR
Ringeinheiten	—CH=, —NH—, —O— —CH ₂ —, —NH—, —O—, —S— —CH ₂ —CH ₂ —, —CH ₂ —O—, —CH=CH—, —CH=N—
Sonstige Gruppen	NHCOCH ₃ , SO ₂ CH ₃ COOH, CONHOH, SO ₂ NH ₂ , Tetrazol
Vertauschungen	R ₁ —CO—OR ₂ , R ₁ —CO—OR ₂ R ₁ —CO—NHR ₂ , R ₁ —CO—NHR ₁

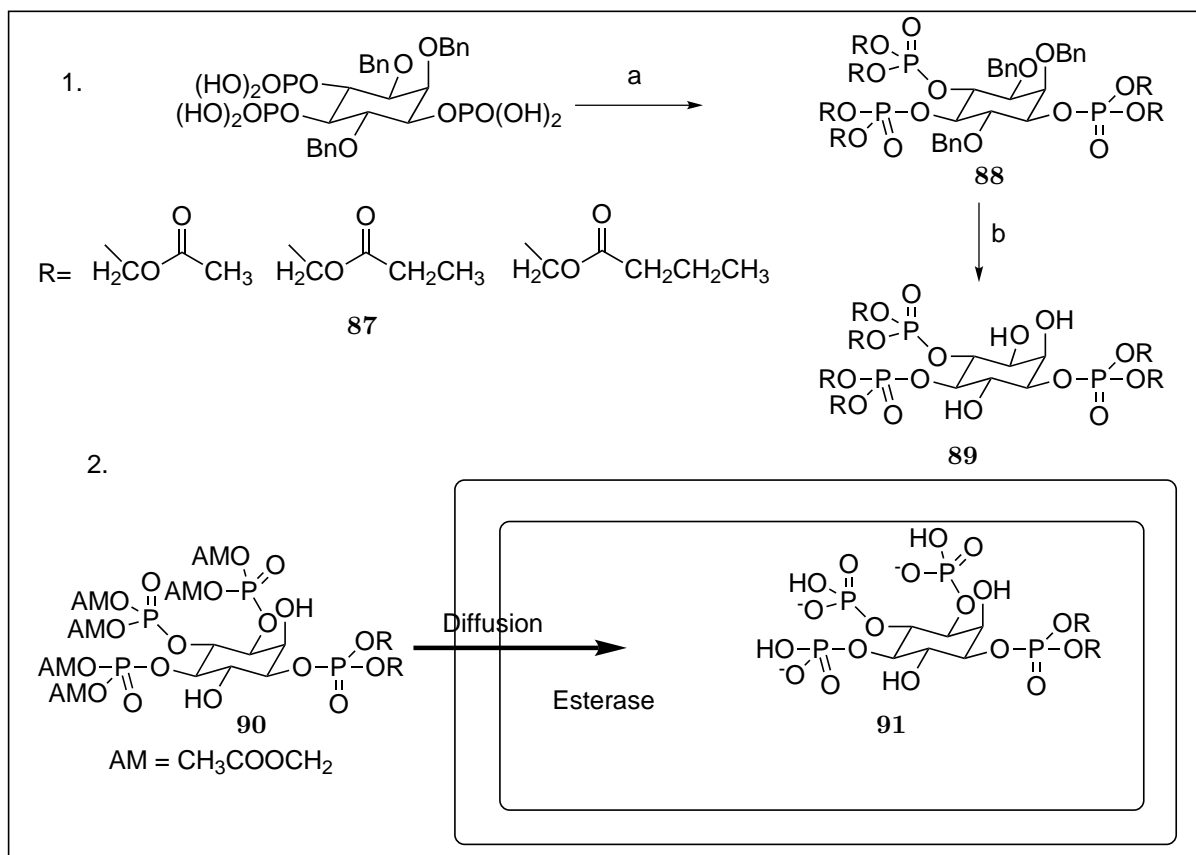
1.9 Prodrugkonzept

Das Prodrug-Konzept wurde erstmals von Albert^[31] eingeführt und hat sich heute allgemein in der medizinischen Chemie etabliert. Als Prodrugs werden Verbindungen bezeichnet, die zunächst pharmakologisch inaktiv sind oder nur eine geringe Aktivität besitzen. Erst nach einer Metabolisierung werden sie aktiv und greifen in den Stoffwechsel ein. Ein Prodrug sollte nach Bundgaard^[32] folgende Eigenschaften aufweisen:

1. Ein Prodrug muss genügende Hydrophilie aufweisen, um im Blutserum gut löslich zu sein.
2. Die Stabilität gegenüber Enzymen und insbesondere hydrolytischen Abbau muss ausreichend hoch sein, um an den Wirkort zu gelangen.

3. Ein Prodrug muss einen lipophilen Charakter besitzen, um die Zellmembran passiv durchdringen zu können
4. Ein Prodrug muss in der Lage sein, am Wirkort spontan oder enzymatisch den eigentlichen Wirkstoff freizusetzen.
5. Die abgespaltenen Hilfsstoffe sollten nicht toxisch sein

Das Prodrug-Konzept im Bereich der Inositolchemie wurde von Schultz^[33] genutzt. Dabei werden Acetoxymethylester **87** eingesetzt, welche Membran-gängig sind. Die Herstellung erfolgte durch Behandeln von geschützten Inositolphosphoraten mit Acetoxymethylesterbromid (AM-Br) in Gegenwart von Hünig-Basis (Diisopropylethylamin, DIEA) zu **88**. Eine anschließende Hydrogenolyse unter Zunahme von Palladiumacetat liefert dann die Prodrugsysteme **89**. Jiang^[34] erzeugte ebenfalls ein Prodrug mit gleicher Maske jedoch un-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) AM-Br, DIEA, MeCN; (b) Pd(OAc)₂, Pd(OC(O)CF₃)₂, HOAc

Schema 7: 1. Darstellung eines Inositolprodrugs nach Schultz und 2. Wirkprinzip nach Jiang

terschiedlichem Inositolphosphatester **90** (Schema 7 (2.)). Nach Diffusion ins Zellinnere kann die Esterase das phosphorylierte Inositoltriphosphat **91** freisetzen.

1.10 Aminokonduritole

1.10.1 Monoaminokonduritole

Aminokonduritole stellen formal gesehen Derivate der Konduritole dar, bei denen eine Hydroxylfunktion durch eine Aminogruppe ersetzt ist. In Abbildung 14 sind die bis dato bekannten und unbekanntenen Aminokonduritole, sortiert nach Namen, aufgeführt, ohne dabei die Enantiomerenpaare zu berücksichtigen. Während Konduritol A und F die einzi-

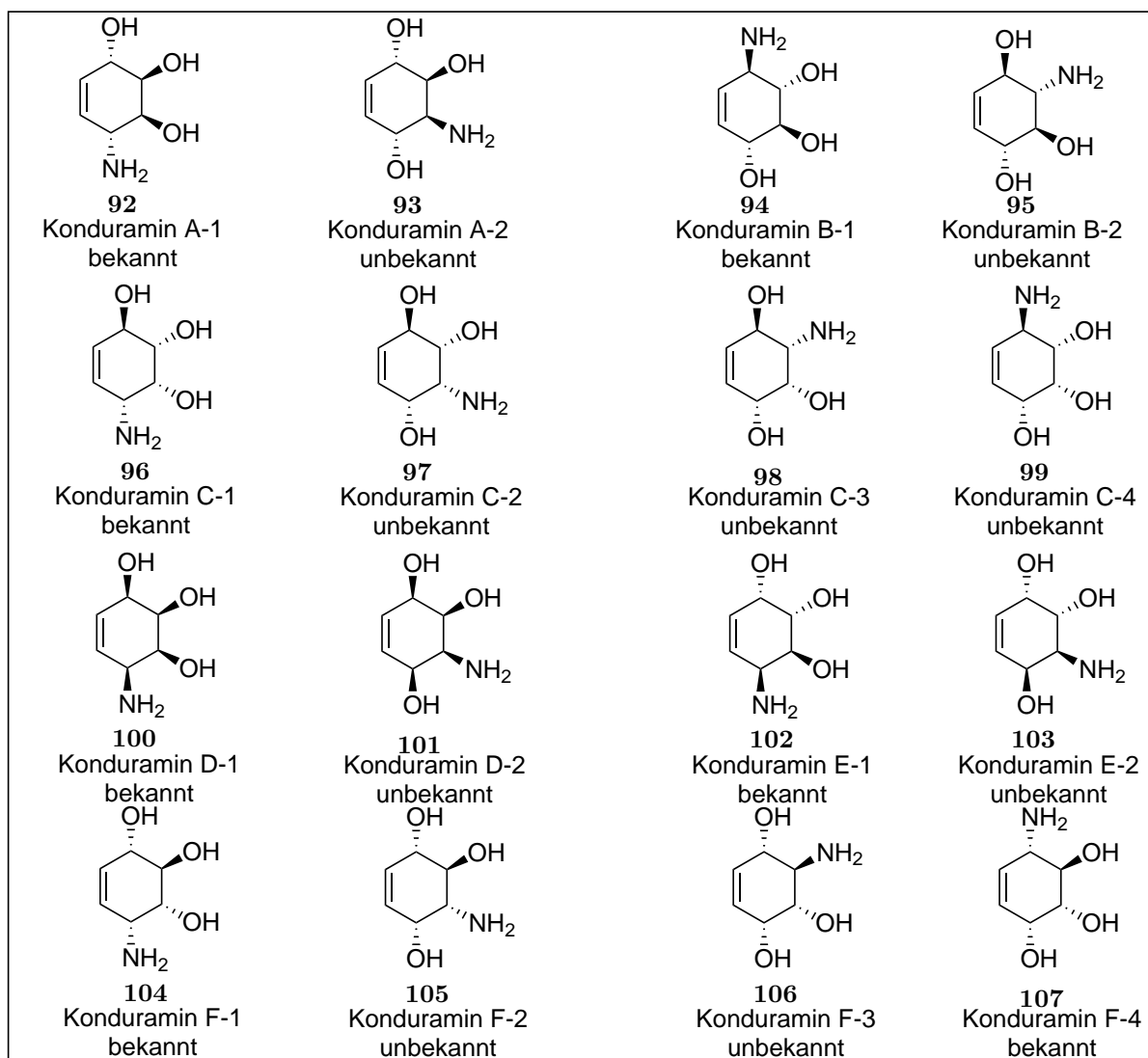
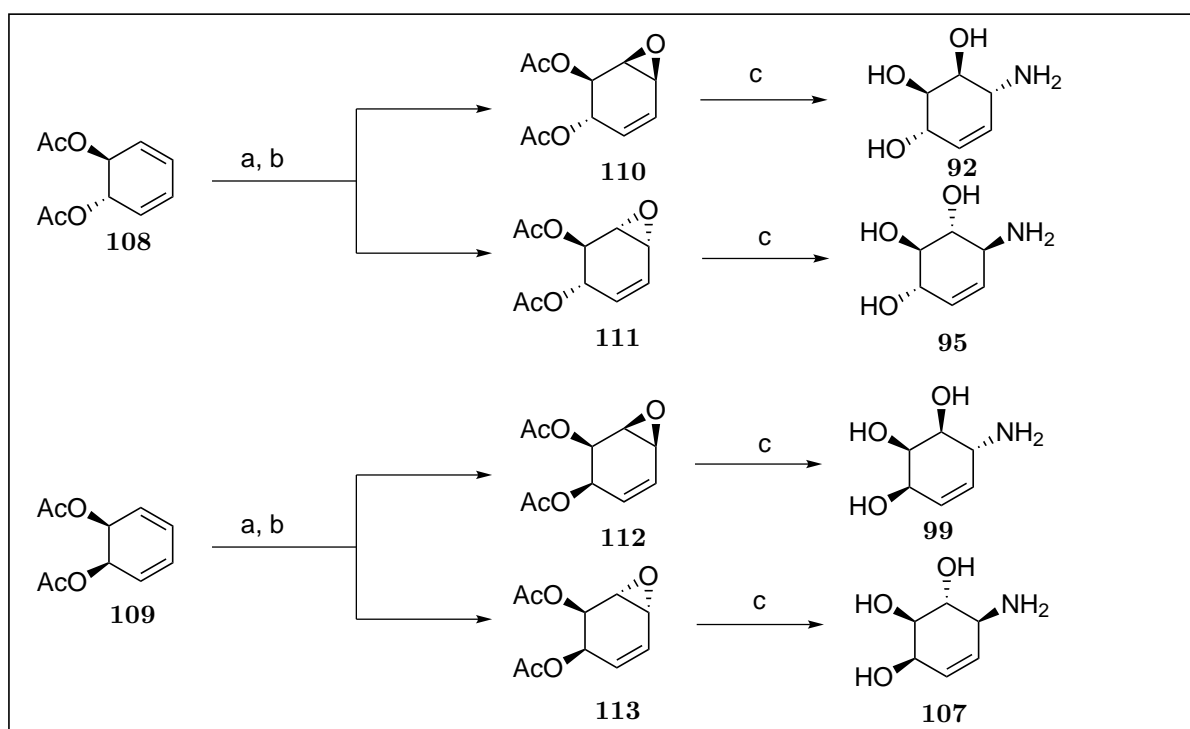


Abbildung 14: Monoaminokonduritole

gen in der Natur vorkommenden Konduritole darstellen, kann man davon ausgehen, daß die Aminokonduritole rein synthetische Verbindungen sind. Diese Aminocyclohexentriole sind nicht nur aufgrund ihrer Fähigkeit als Glycosidase-Inhibitoren zu fungieren interessant, sondern stellen ausgezeichnete Vorstufen für Aminocyclitole dar. Auch könnten Aminokonduritole Strukturelemente von Verbindungen sein, die biologisch aktiv sind.

1.10.1.1 Synthesen von Monoaminokonduritolen

Die ersten racemischen Aminokonduritol-Synthesen wie A-1, B-1, C-4 und F-4 wurden im Jahre 1962 durch Nakajima^[35] beschrieben (Schema 8). Den Ausgangspunkt der Synthese bildet das racemische trans-**108** oder cis-**109** Benzolglycoldiacetat, welches durch Epoxidation nach Prischaliev und anschließender Trennung durch Kristallisieren die Schlüsselepoxyde **110**, **111**, **112** und **113** bildet. Eine regioselektive trans Öffnung der Epoxide durch Ammoniak liefert die freien Aminokonduritole **92**, **95**, **99** und **107**, welche für eine bessere Analyse meist in das Tetraacetat umgewandelt wurden.

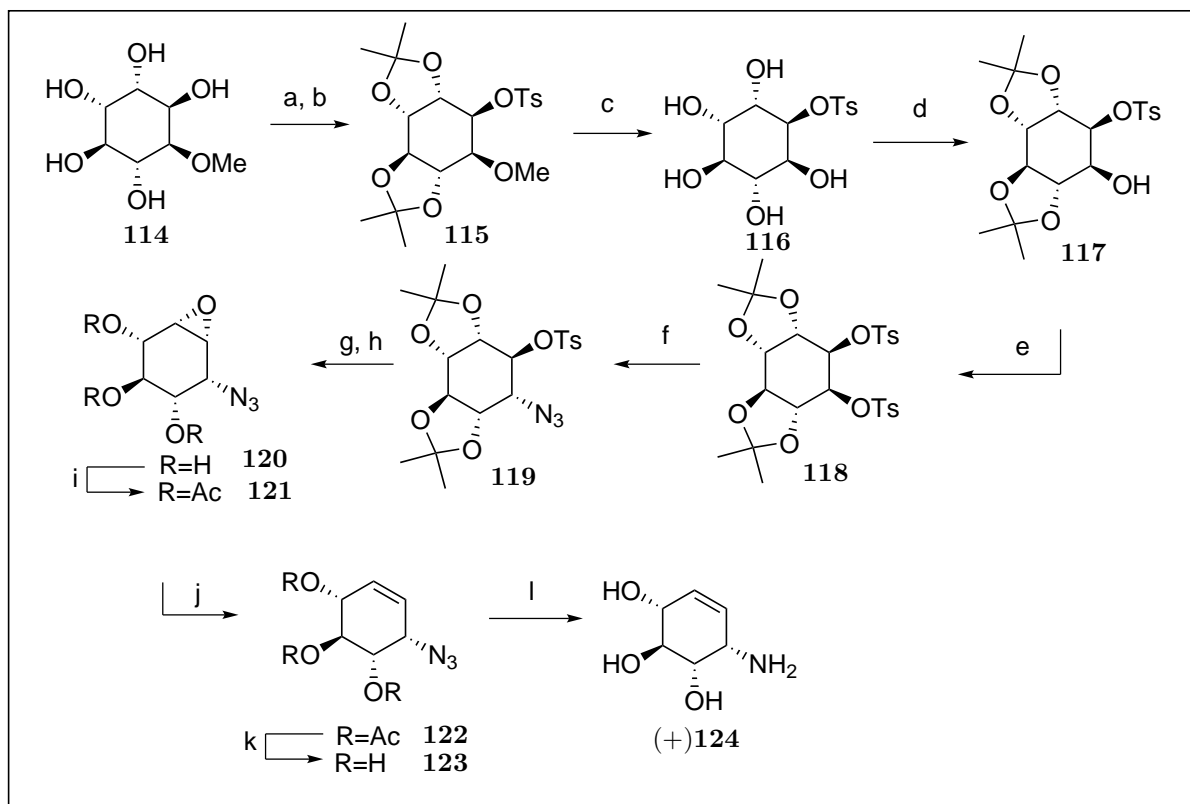


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) PhCO_3H , CHCl_3 ; (b) Trennung von **110** und **111** durch Kristallisation; (b_1) Trennung von **112** und **113** durch Kristallisation; (c) MeOH , NH_3 ; (d) Ac_2O , Pyridin

Schema 8: Darstellung von Aminokonduritol A-1 **92**, B-1 **95**, C-4 **99** und F-4 **107**

Die erste Synthese zu einem enantiomerenreinen System, (+)-Aminokonduritol F-1, wurde von Paulsen^[36] im Jahre 1981 publiziert (Schema 9). Dieser verwendete das in der Natur vorkommende Quebrachitol **114**. Im ersten Schritt wurde durch Acetalisieren und Tosylieren nach klassischen Methoden das geschützte Tosylat hergestellt **115**. Gleichzeitige Deacetalisierung und Spaltung des Methylethers durch Behandeln mit Tribromborat erzeugt das monotosylierte Inositol **116**. Eine erneute Acetalisierung **117** und Tosylierung führt zum Ditosylat **118**. Die selektive Substitution der äquatorialen Tosylgruppe durch Natriumazid gibt **119**. Nach erneuter Entschützung führt ein Ringschluß zum Epoxid **120**, bei

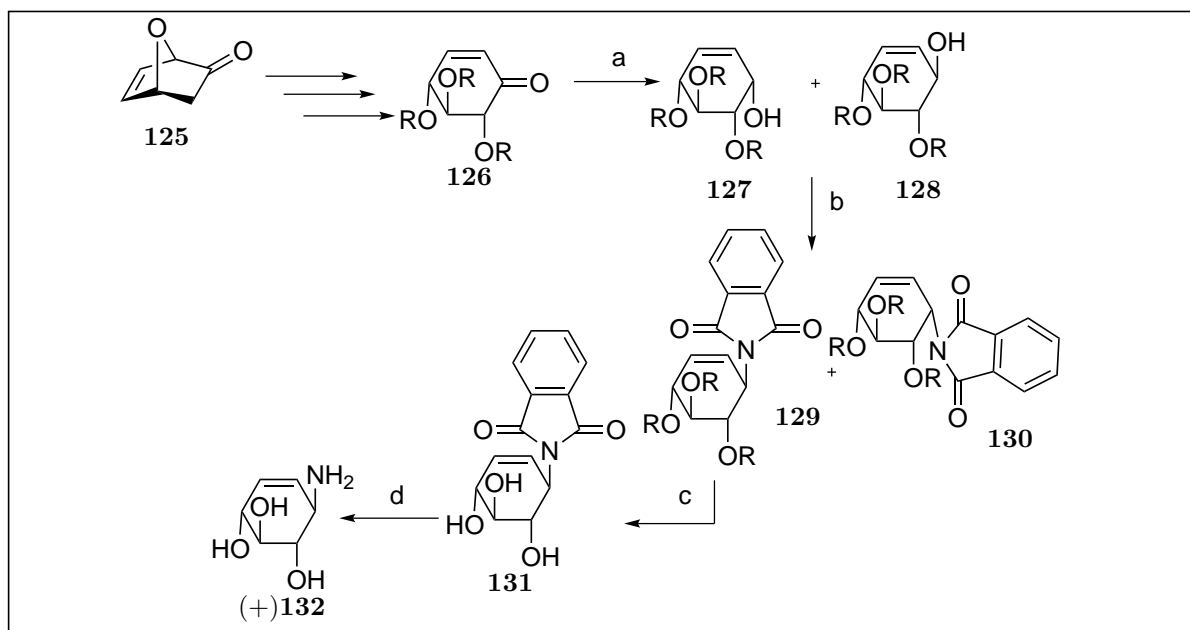
dem noch eine Peracetylierung zu **121** vorgenommen wurde. Desoxygenierung des Epoxides zu **122** mit anschließender Methanolyse nach Zemplen lieferte das Azidokonduritol **123**, das nach einer Staudinger Reduktion mit Trimethylphosphin das Aminokonduritol F-1 (+)**124** hervorbringt.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $\text{Me}_2(\text{OMe})_2$, H^+ ; (b) *p*-TsCl, Pyridin; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; (d) $\text{Me}_2(\text{OMe})_2$, DMF, *p*-TsOH; (e) *p*-TsCl, Pyridin; (f) NaN_3 , DMF; (g) AcOH, H_2O , THF (2:1:1); (h) MeONa, MeOH; (i) Ac_2O , Pyridin; (j) 3-Methyl-2-(Selenoxo)benzothiazol, CH_2Cl_2 , TFA; (k) MeOMe, MeOH; (l) PPh_3 , NH_3 , MeOH.

Schema 9: Darstellung von Aminokonduritol F-1 (+)**124** nach Paulsen

Von Vogel konnte im Jahre 2005 ein (-)-Aminokonduritol B-1 hergestellt werden. Hierfür nutzte er die von ihm eingeführte „naked sugar“-Methodologie der ersten Generation beginnend mit dem Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-one **125**. Nach fünf Schritten wurde aus dem von ihm als „naked sugar“ bezeichneten System das geschützte Michaelssystem **126** gebildet. Reduktion mit Natriumborhydrid und Cerchlorid lieferte ein Gemisch aus zwei Alkoholen **127** und **128**. Unter Mitsunobu Bedingungen wurden diese in die beiden Phthalimid-Derivate **129** und **130** überführt, die sich trennen ließen. Desilylieren und Behandeln mit Methylamin ergab dann über **131** die Zielverbindung (+)**132** Schema 10.

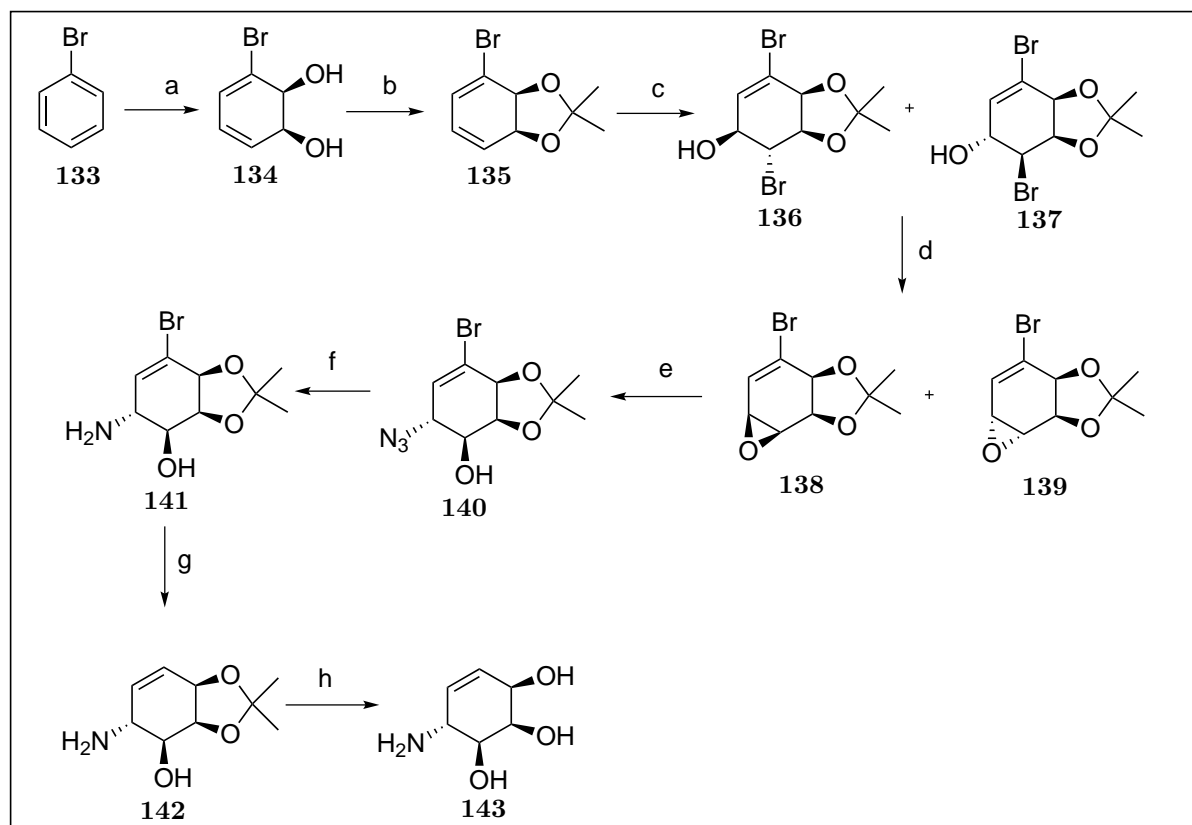


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH ; (b) PPh_3 , Phalimid, DEAD, PhMe ; (c) $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot \text{H}_2\text{O}$, THF ; (d) MeNH_2 , Dowex-50W-X2

Schema 10: Die „naked sugar“-Methodologie nach Vogel zur Darstellung von Aminokonduritol B-1 (+)**132**

Die bereits von Hudlicky beschriebene Methode zur Darstellung von Inositolen konnte Bellomo^[37] für die Synthese eines Aminokonduritols erfolgreich übertragen. Nach entsprechender Biooxidation der Brombenzolverbindung **133** in das Diol **134**, gefolgt von einer Isopropyliden-Schützung zu **135**, ist es ihm gelungen, die Bromhydrine **136** und **137** herzustellen. Durch Behandeln des Gemisches dieser Verbindungen mit Natriumhydroxid konnte er ihre entsprechenden Epoxide **138** und **139** hervorbringen, die sich durch Chromatographie von einander trennen ließen. Das in siebenfacher Menge erhöht isolierte Epoxid **138** wurde mit Natriumazid zur Reaktion gebracht und erzeugte den Azido-Alkohol **140** in einer Ausbeute von 98%. Reduktion der Azidfunktionalität zum Amin **141** und Eliminierung des Bromids führten anschließend zum geschützten Aminokonduritol **142**, welcher mittels saurem Dowex und 2 M Natriumhydroxid in das freie Aminokonduritol **143** überführt werden konnte.

Pandey^[38] benutzte ein Azanorbornensystem **144** für die Synthese des Aminokonduritol F-1. Beginnend mit einer Desymmetrierung der *meso*-Verbindung- **144** ist der Bicyclus **145** herstellbar. Reduzieren mit Wasserstoff in Essigsäure in Gegenwart von 10 % Palladium auf Aktivkohle ergibt das Keton **146**. Eine anschließende endo-Addition des Wasserstoffs, welcher aus dem Reduktionmittel des Lithiumborhydrids stammt, verläuft bei Kälte diastereoselektiv und ergibt **147**. Eine regioselektive Ringöffnung wurde mit einem

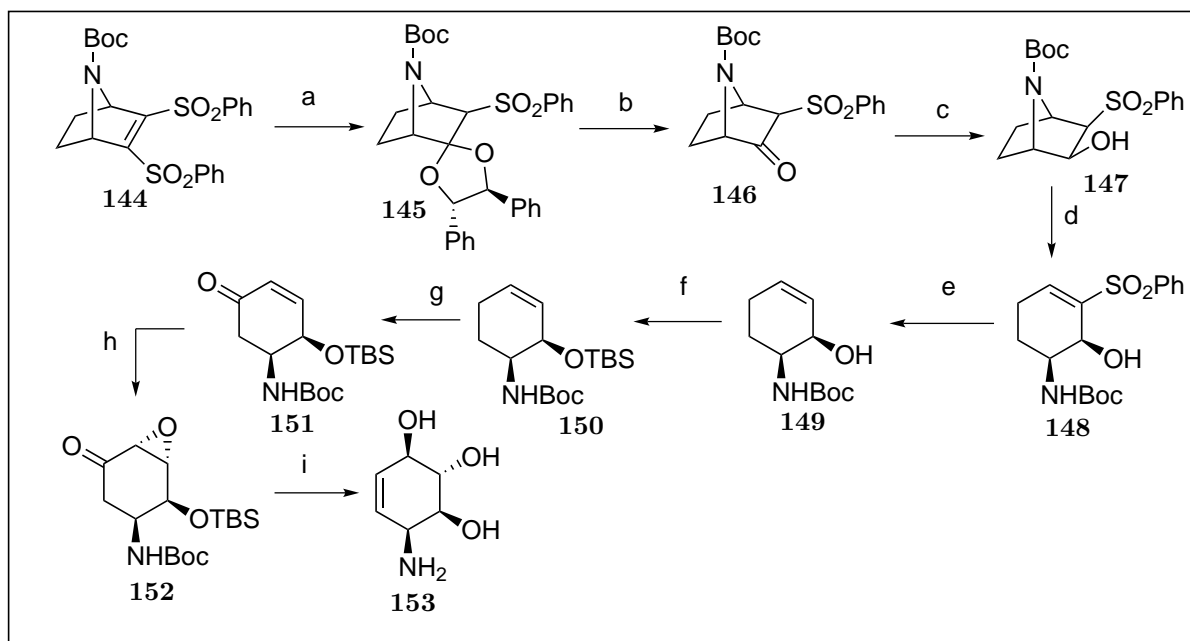


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Biooxidation (b) TsOH, 2,2-Dimethoxypropan [85%]; (c) NBS, THF/H₂O; (d) NaOH, NH₄BuHSO₄, CH₂Cl₂ [50%]; (e) NaN₃, NH₂Cl, THF, EtOH-H₂O [98%]; (f) 1. PPh₃/THF/AcOH, 2. H₂O [74%]; (g) Bu₃SnH, ABCC, THF [75%]; (h) 1. Dowex (H⁺-Form), 2. 2 N NH₄OH [98%]

Schema 11: Darstellung von Aminokonduritol C-4 **143** nach Bellomo

Grignardreagenz verwirklicht und liefert **148**. Die Phenylsulfonylgruppe wird durch Behandeln mit 6%igem Natriumamalgam zu **149** entfernt und anschließend die freie Hydroxylgruppe mit TBSCl silyliert (**150**). Nach Allyloxydation zum Enon **151** und Epoxidation der Doppelbindung wird das Epoxyketon **152** gebildet. Behandeln mit Comins Reagenz, Pd(PPh)₃ und Et₃SiH, wird nach saurem Erhitzen unter Rückfluss das Aminokonduritol als Hydrochlorid **153** erhalten.

Lu^[39] entwickelte 2010 eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem maskierten ortho-Benzochinon **154** und einem homochiralen Nitroso-Dienophil für die Darstellung von drei Aminokonduritol-Systemen E-1, F-1 und A-1. Das Produkt **155** der Cycloaddition mit einer Reinheit von >99% wurde selektiv zum Alkohol **156** reduziert und das chirale Auxiliar durch LiAlH₄ entfernt. Reduktiver Bindungsbruch zwischen Stickstoff und Sauerstoff im Oxazin **157** mit Mo(CO)₆ liefert den Aminoalkohol **158**. Unter Retention der Konfiguration wurde das Amin **158** in das Azid **159** überführt. In einer Onepot-Reaktion konnte mit TFA das Acetal ins Keton **160** über **161** umwandelt werden, welches eine [3,3]-



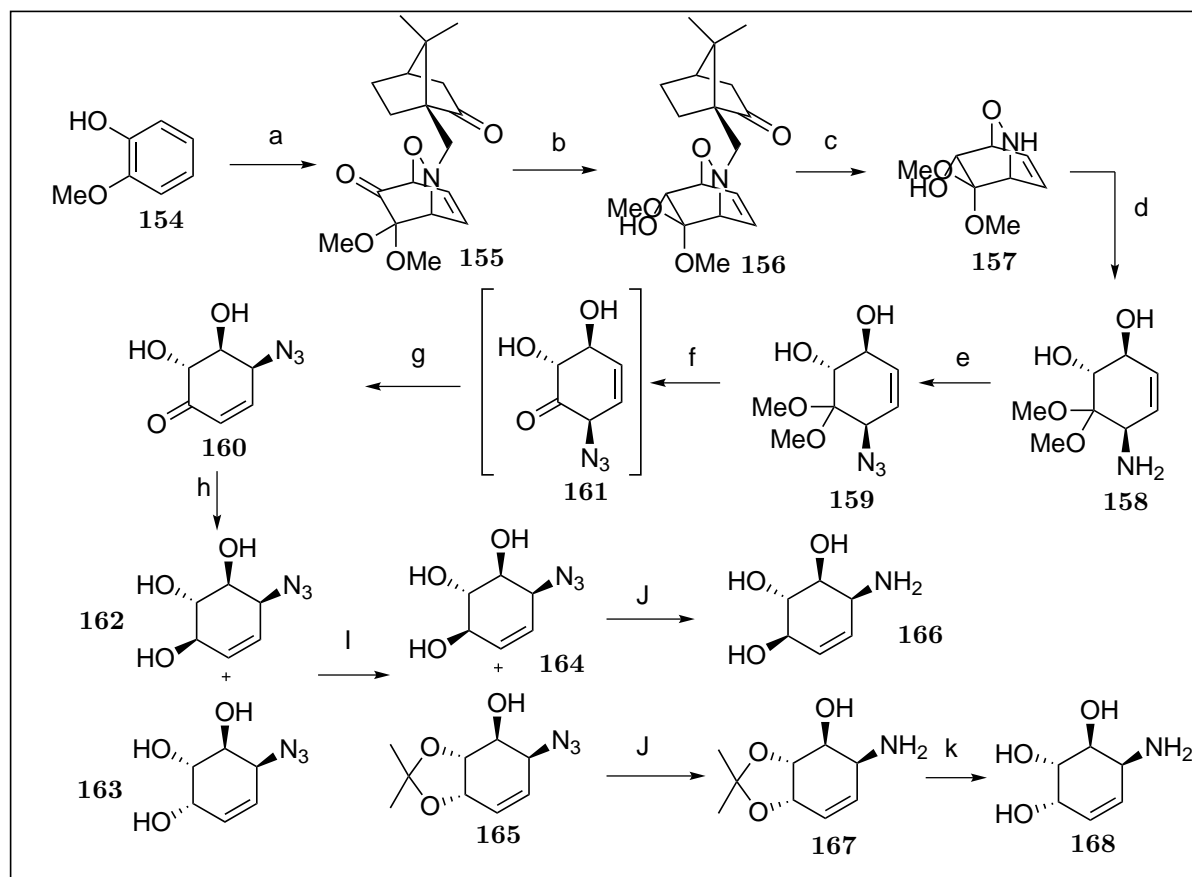
Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) ref; (b) Pd/C, H₂, AcOH [70%]; LiBH₄, THF, NH₄Cl; (c) MeMgBr, THF [80%]; Na-Hg(6%), Na₂HPO₄, THF, MeOH [80%]; (d) AcCl, Et₃N, CH₂Cl₂ [80%]; (e) TBSCl, DMAP, CH₂Cl₂; (f) Pd/C, *t*-BuOOH, K₂CO₃, CH₂Cl₂ [75%]; (g) *t*-BuOOH, Triton B, THF [85%]; (h) 1. KHMDS, Comins Reagenz, Pd(PPh₃)₄, Et₃SiH, THF 2. H₂SO₄, 1,4-Dioxin, HCl

Schema 12: Darstellung von Aminokonduritole F-1 **153** nach Pandey

sigmatrope Umlagerung einging. Das entstandene Allylazidoketon **160** wurde nun durch Reduktion zum Azidokonduritole **162** und **163** reduziert. Die beiden Azidokonduritole mit E (**162**) und F (**163**) Konfiguration konnten nach einer Schutzgruppenmanipulation voneinander getrennt werden (**164** und **165**). Eine anschließende Staudinger-Reduktion ergibt die Aminokonduritole **166** und **167**. Entschützen liefert **168**.

Chappell^[40] ist es gelungen, über eine Bryce-Smith/Gilbert-Reaktion durch Photoaminierung von Benzol **169** ein Formamid **170** hervorzubringen, welches durch eine Brominduzierte Cyclisierung ins Oxazolidinon **171** überführt werden konnte. Durch eine anschließende Eliminierung mittels DBU in Toluol ist es ihm gelungen, in einer Ausbeute von 90% das Dien **172** darzustellen. Eine folgende *cis*-Hydroxylierung mit dem AD-mix-β lieferte das erwünschte Regio- und Stereoisomer als einziges Produkt **173** (nicht **174**) mit einer Ausbeute 76%. Durch Entschützung der *tert*-Butylgruppe **175** und einer nachfolgenden Behandlung der entstehenden Verbindung mit TFA ist es gelungen, die schon von Prinzbach beschriebene Verbindung **175** zu synthetisieren. Eine spätere Hydrolyse und Acetylierung erzeugt das tetraacetylierte Aminokonduritole E-1 **176**.

Studer^[41] präsentierte im Jahre 2009 eine hoch enantioselektive Nitroso-Diels-Alder-Reaktion, die durch Walphos-CH₃ katalysiert wurde (Schema 15). Das Produkt konnte leicht

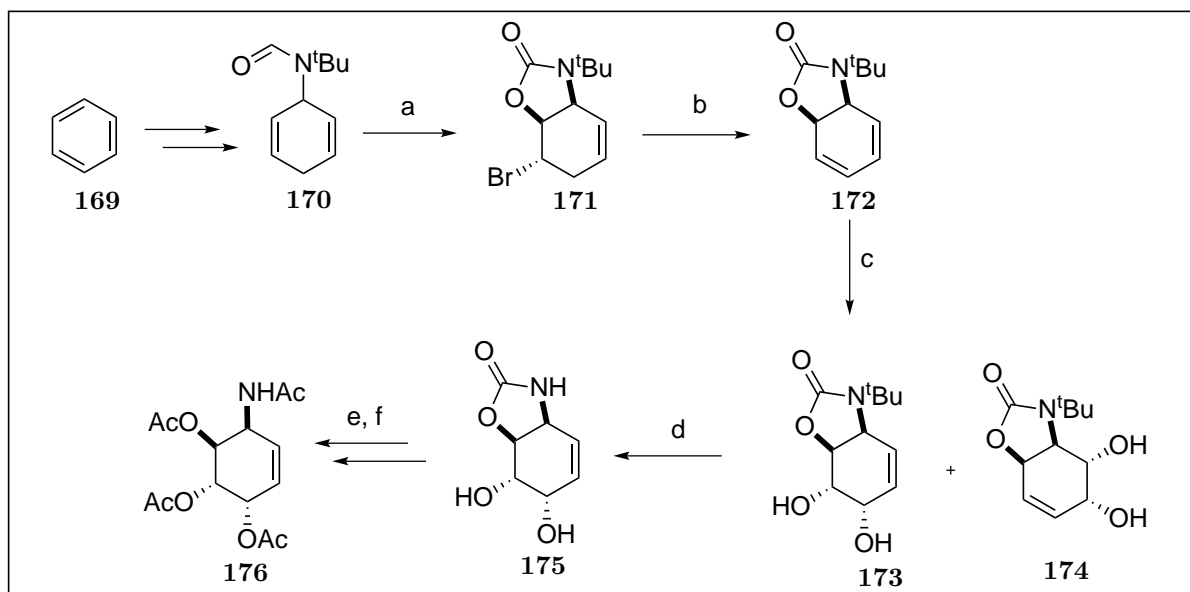


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) DAIB, Bu_4NIO_4 , A_1 , MeOH, CH_2Cl_2 [86%]; (b) DIBALH, THF [79%]; (c) LAH, THF [89%]; (d) $\text{Mo}(\text{CO})_6$, MeCN, H_2O ; (e) TfN_3 , CuSO_4 , K_2CO_3 , MeOH, H_2O [94%]; (f) TFA, CH_2Cl_2 , H_2O [95%]; (g) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH; (h) DMP, PTSA, Aceton; (i) PMe_3 , THF, H_2O , NaOH [90%]; (j) PMe_3 , THF, H_2O , H_2O , NaOH; (k) AcOH, THF, H_2O [91%]

Schema 13: Darstellung von Aminokonduritolen E-1, F-1 und A-1 mittels einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion nach Lu

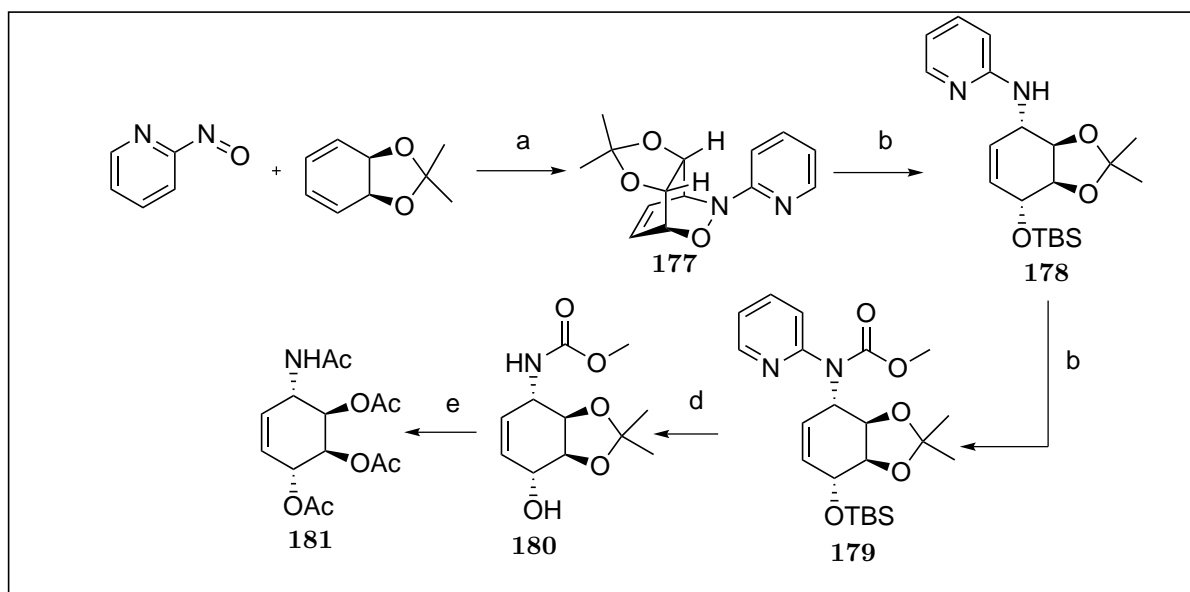
zu einem geschützten Aminokonduritol mit A Konfiguration umgewandelt werden. Verbindung **177** wurde durch reductiven Bindungsbruch zwischen Stickstoff und Sauerstoff und anschließender Silylierung in Verbindung **178** umgewandelt. Behandeln mit Magnesiumamid und Methylchloroformiat lieferte das Carbamat **179**. Abspalten der Pyridinylfunktion konnte durch eine N-Methylierung eingeleitet und nach folgender Hydrolyse des entstehenden Pyridiniumsalz bewerkstelligt werden und ergibt **180**. Nach Spalten des Carbamates **180** und des Acetales gefolgt von einer Peracetylierung wurde das Aminokonduritol A-1 Acetat **181** erhalten.

Norsikian^[42] war es 2012 gelungen, durch eine Boron-Mannich-Reaktion Aminokonduritol A-1 und C-4 herzustellen (Schema 16). Ausgangspunkt der Darstellung war die bekannte 2,3-Isopropyliden-5-*o*-trityl-D-furanose **182**, die in das Alkin **183** unter Demaillys Konditionen überführt wurde. Silylierung und Entschützung des Tritylgruppe durch Eisenchlorid



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NBS, CH_2Cl_2 [49%]; (b) DBU, Toluol [90%]; (c) ADMIX- β , MeSO_2NH_2 , tert-BuOH, H_2O [55%]; (d) TFA [76%]; (e) $\text{Ba}(\text{OH})_2$; (f) Ac_2O , Pyridine

Schema 14: Darstellung von Aminokonduritol E-1 **176** nach Chappell

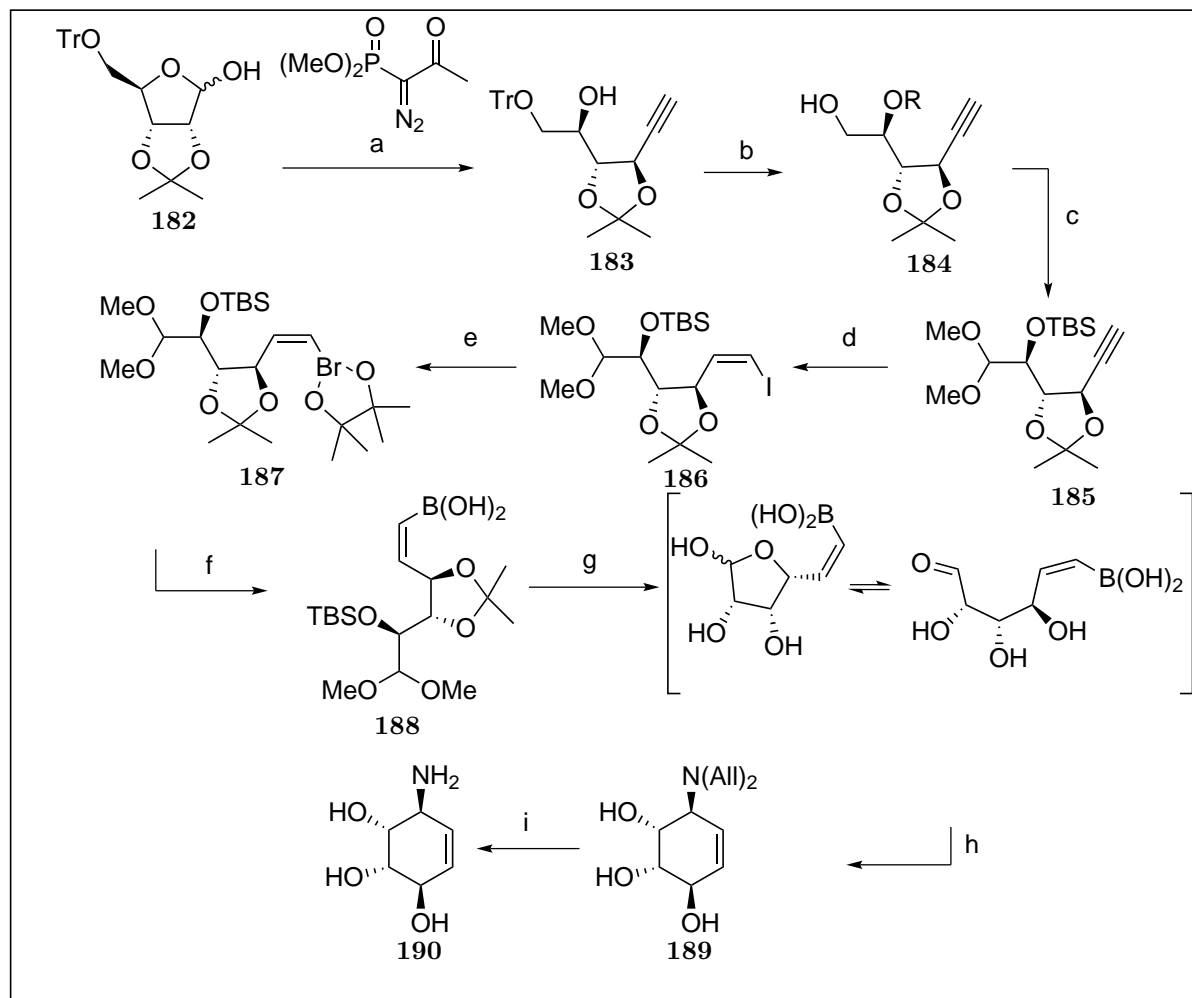


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $[\text{CuPF}_6(\text{MeCN})_4]$, Walphos- CF_3 , CH_2Cl_2 [99%]; (b) 1. $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$, NaBH_4 , MeOH, H_2O , 2. TBSCl, Imidazol, DMF [91%]; (c) MeMgCl , MeCOCOCl , THF [96%]; (d) 1. MeOTf , CH_2Cl_2 , 2. NaOH, MeOH, H_2O ; (e) AcCl , NaI, MeCN.

Schema 15: Studers Nitroso-Diels-Alder-Reaktion zur Darstellung von Aminokonduritol A **181**

rid lieferten den Alkohol **184**, der mittels Dess-Martin Periodad zum Aldehyd oxidiert

wurde. Dieser wird durch Behandeln mit Trimethylorthoformiat zum Acetal **185** umgewandelt. Das Alkin wurde zunächst in das Alkenyliodid mit Z Konfiguration **186** umgewandelt und im Anschluss mit Trimethylborat in den Boronsäureester **187** überführt. Hydrolyse durch Natriumperiodat liefert die Boronsäure **188**. Eine Entschützung aller Schutzgruppen in salzsaurer wässriger THF-Lösung und direkte Umwandlung im Sinne einer intramolekularen Petasis-Reaktion führt zum Ringschluss und ergibt **189**. Letztlich wurden die Allylschutzgruppen unter Guibes Bedingungen entfernt und der Aminokonduritritol A-1 **190** erhalten.

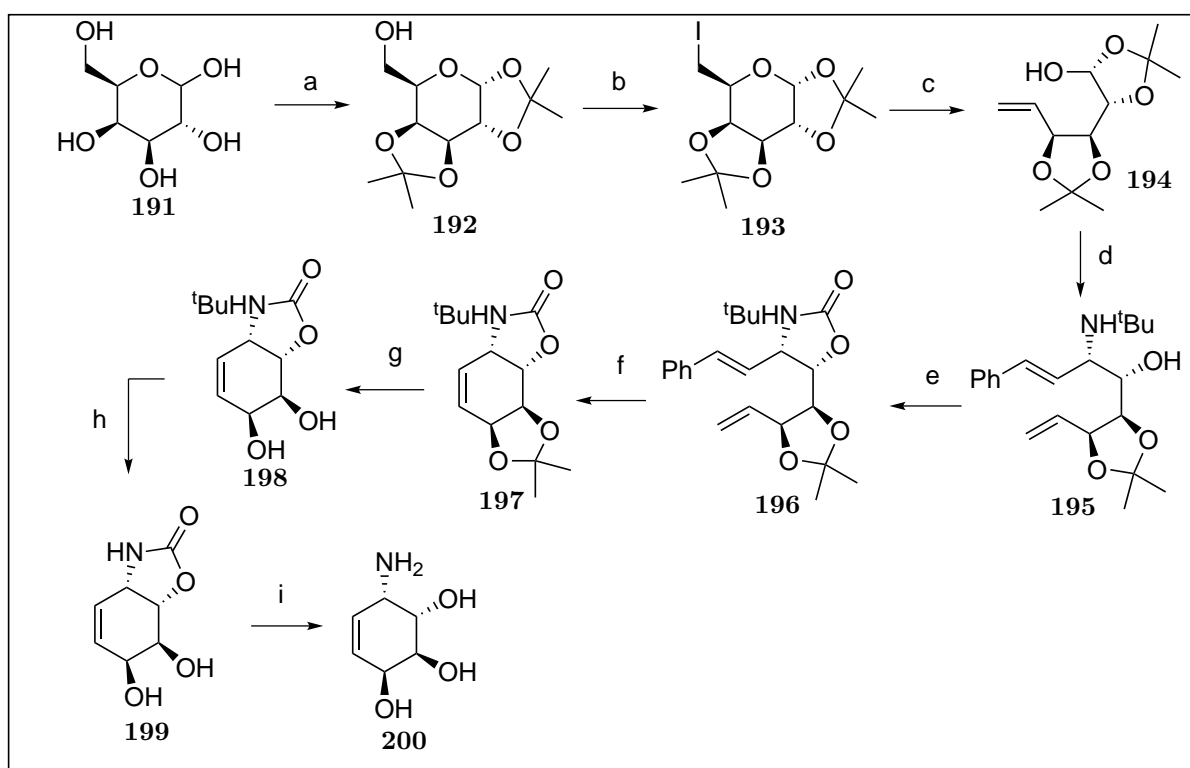


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) K_2CO_3 , MeOH [87%]; (b) 1. TBSCl, Imid., CH_2Cl_2 , 2. FeCl_3 (kat.), CH_2Cl_2 [81%]; (c) 1. Dess-Martin-Periodinans, 2. $\text{CH}(\text{OMe})_3$, MeOH, H_2SO_4 (kat.); (d) 1. NIS, AgNO_3 , 2. AcOH, Pyridine, MeOH, $(\text{NCO}_2\text{K})_2$ [95%]; (e) 1. *t*-BuLi, Et_2O , 2. $\text{B}(\text{OMe})_3$, Pinakol [79%]; (f) NaIO_4 , NH_4OAc , Acetone, Wasser; (g) HCl, THF, Wasser; (h) $(\text{Allyl})_2\text{NH}$; (i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NDMBA

Schema 16: Darstellung von Aminokonduritritol A-1 nach Norsikian

Ghosal^[43] zeigte 2012 eine weitere Möglichkeit, Aminokonduritole aus Kohlenhydraten herzustellen. Im ersten Schritt wurde die D-Galactose **191** acetalisiert und liefert die

Isopropyliden- α -D-galactopyranose **192**. Iodieren der freien Hydroxylgruppe führt zur Verbindung **193**. Behandeln dieses Iodids mit Zinkstaub und katalytischen Mengen Vitamin B12 erzeugt ein Halbacetal **194**. Eine Petsasis-Boron-Mannich-Reaktion mit *trans*-2-Phenylvinylboronsäure und *tert*-Butylamin bringt den erythro-1,2-Aminoalkohol **195** hervor. Mit Boc-Anhydrid wurde **195** in das Oxazolinon **196** transformiert. Das Dien konnte nun durch eine Metathese-Reaktion mit einem Grubbs Katalysator der zweiten Generation in das carbocyclische System **197** überführt werden. Spaltung des Acetals mit TFA gefolgt von einer Spaltung der *tetra*-Butylrestes nach Russel führte zum Oxazolidinon **198**. Eine basische Hydrolyse des Oxazolidinonringes lieferte dann das erwünschte Aminokonduritol E-1. In einer analogen Reaktionssequenz, bei der D-Mannose als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde, konnte auch das ent-E-1 erzeugt werden.

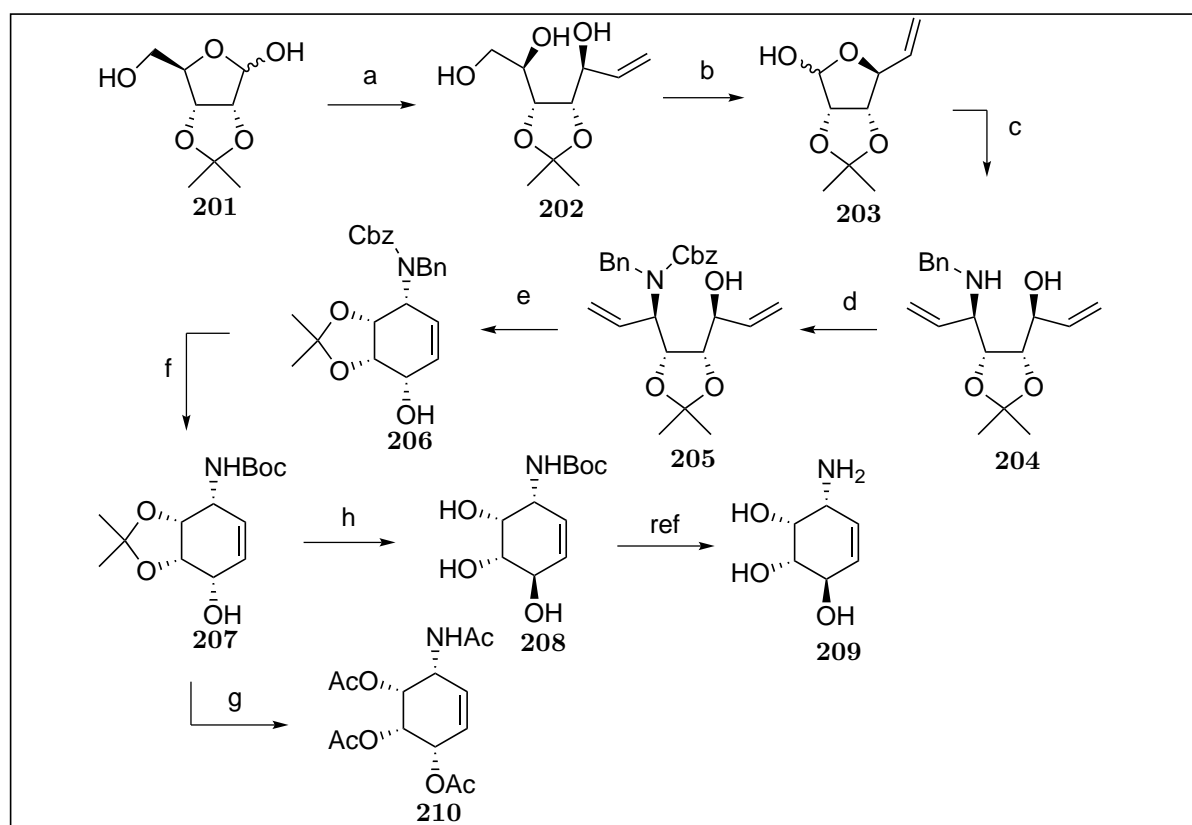


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) I_2 , Aceton [80%]; (b) I_2 , PPh_3 , Imidazol, Toluol [86%]; (c) Zn, NH_4Cl , Vit. B₁₂, MeOH [90%]; (d) *trans*-2-Phenylvinylborsäure, *t*-BuNH₂, EtOH; (e) (BOC)₂O, Et_3N , DMAP, THF [2 Stufen 40%]; (f) Grubbs 2nd, CH_2Cl_2 [51%]; (g) TFA, CH_2Cl_2 [85%]; (h) Russel^[40]; (i) Spielvogel^[44]

Schema 17: Darstellung von Aminokonduritol E-1 **200** nach Ghosal

Jüngst berichtete Rajender^[45] im Jahre 2013 über einen weiteren Zugang zu Aminokonduritolen mit D- und C- Konfiguration, bei dem das Startmaterial ein Zucker darstellt (Schema 18). Durch Behandeln der 2,3 Isopropyliden-D-ribofuranose **201** mit Vinylmagnesiumbromid in THF wird das Triol **202** gebildet. Eine oxidative Spaltung des 1,2 Diols

mittels Natriumperiodat liefert das Laktol **203**. Eine nachfolgender Kondensation in Methanol durch Benzylamin unter Rückfluss ergibt das Glycosylamin. Das rohe Glycosylamin wird ohne Aufreinigung mit Vinylmagnesium-Gignard umgesetzt, wobei stereoselektiv der anti-Aminoalkohol **204** entsteht. Das Amin wird Cbz geschützt und in die Verbindung **205** überführt. Die Bildung des Cyclohexen-Systems wird mittels Ringschlussmetathese unter Zuhilfenahme eines Grubbs Katalysator der zweiten Generation erzielt. Das aus der Metathese hervorgehende geschützte Aminokonduritol **206** wurde unter Birch Bedingungen von der Benzylgruppe und von der Cbz-Gruppe befreit. Nach Boc-Schätzung ergab sich die Schlüsselverbindung **207**, die wiederum nach einer Mitsunobu-Reaktion zu **208** und Freisetzung nach Leung-Toung^[46] zum Aminokonduritole C-1 **209** umgesetzt wird. Eine direkte Freisetzung der Verbindung **207** gefolgt von einer Peracetylierung führt zum peracetyliertem Aminokonduritole D-1 **210**.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) VinylMgBr, THF [75%]; (b) NaIO₄, THF:H₂O (4:1) [80%]; (c) 1. BnNH₂, MeOH, Na₂SO₄, 2. VinylMgBr, THF [2 Stufen 75%]; (d) Cbz-Cl, NaHCO₃, MeOH [90%]; (e) Grubbs 2nd, Toluol [80%]; (f) 1. Na, liq. NH₃, 2. (BOC₂O), Et₃N, CH₂Cl₂ [2 Stufen 78%]; (g) 1. TFA, CH₂Cl₂; 2. Ac₂O, Pyridin, DMAP, [2 Stufen 90%]; (h) 1. TPP, DEAD, p-Nitrobenzoesäure 2. K₂CO₃, MeOH [80%]; (i) ref^[46]

Schema 18: Darstellung der Aminokonduritole C-1 **209** und D-1 **210**

1.10.2 Diaminokonduritole

Wie Aminokonduritole werden Diaminokonduritole ebenso zu den Konduritil-Derivaten gezählt, jedoch handelt es sich hierbei um einen zweifachen Austausch der Hydroxylgruppen durch Aminfunktionalitäten. Möglich sind vier Konstitutionsisomere, die als 1,2- **211**; 1,3- **212**; 1,4- **213** und 2,3- **214** Diaminokonduritole bezeichnet werden. Auch sie zeigen

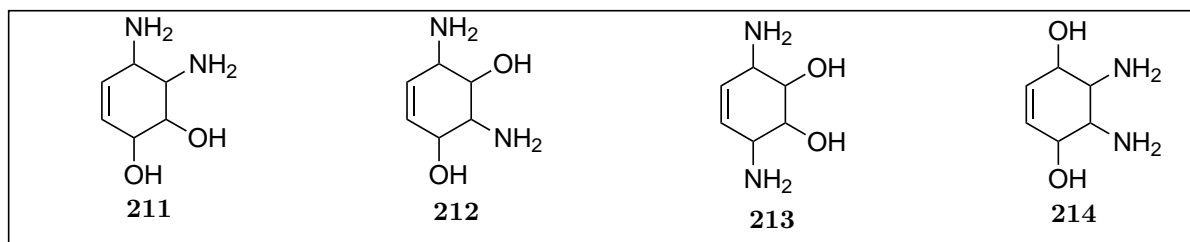
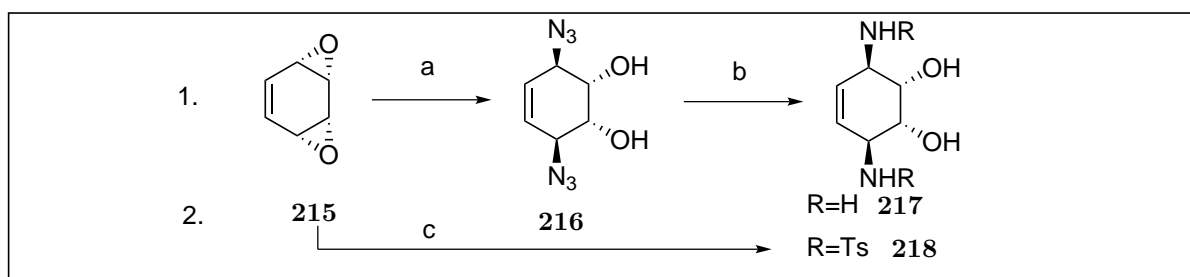


Abbildung 15: Konstitutionsisomere der Diaminokonduritole

inhibitorische Eigenschaften gegenüber α - und β -Glycosidasen. Des Weiteren bilden sie attraktive Ausgangsverbindungen für Diaminoinositole und besitzen zytostatische Eigenschaften als Platinkomplexe^[47–49].

1.10.2.1 Synthesen von Diaminokonduritolen

Die erste Diaminokonduritil-Synthese wurde im Jahre 1979 von Altenbach^[50] publiziert

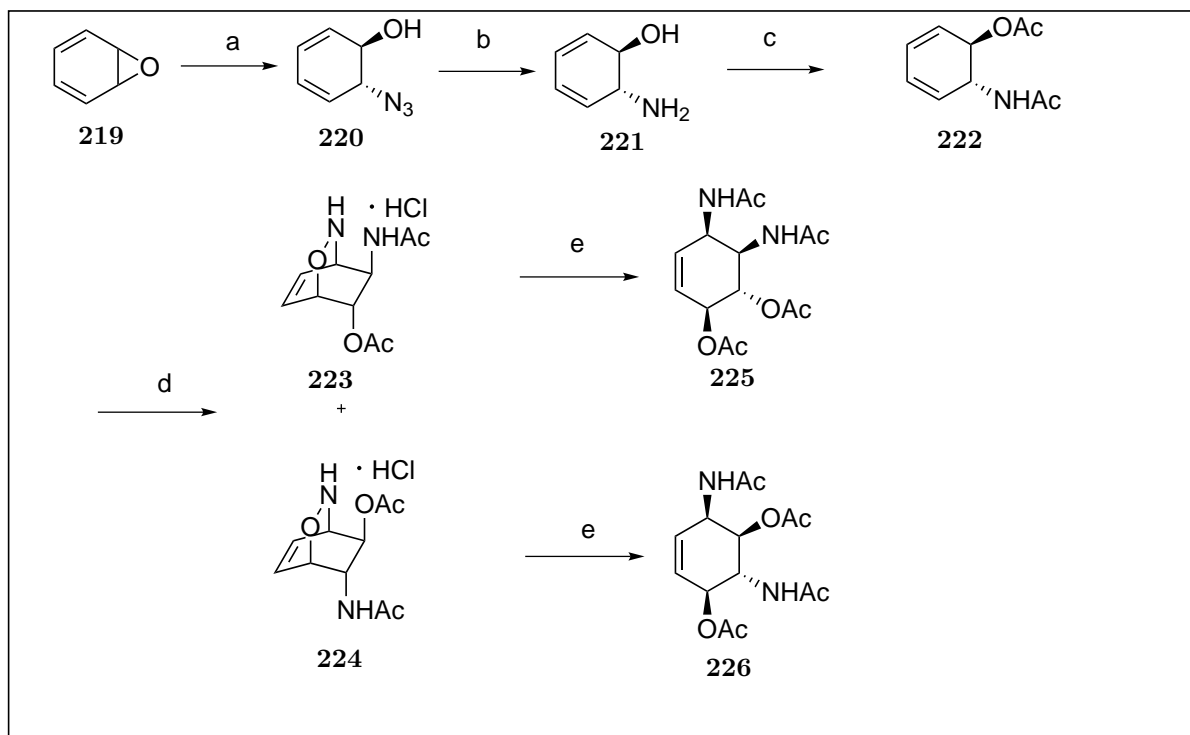


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $\text{NaN}_3, \text{MgCl}_2, \text{MeOH}$; (b) $\text{PPh}_3, \text{MeOH}, \text{NH}_3, \text{Pyridine}$; (c) Chloramin T, $\text{ZnSO}_4, \text{MeOH}$.

Schema 19: Darstellung von *meso*-Diaminokonduritil- A-1,4 nach Altenbach und dessen Derivat nach Prinzbach

(Schema 19 1.). Für die Darstellung des *meso*-Diaminokonduritols mit C_s -Symmetrie wurde zunächst das *syn*-Benzoldioxid **215** durch eine doppelte regioselektive Ringöffnung nach Zugabe von Natriumazid in Methanol in das Diazidderivat **216** überführt. Durch Reduktion unter Staudinger Bedingungen konnte daraus das 1,4-Diaminkonduritil **217** erzeugt

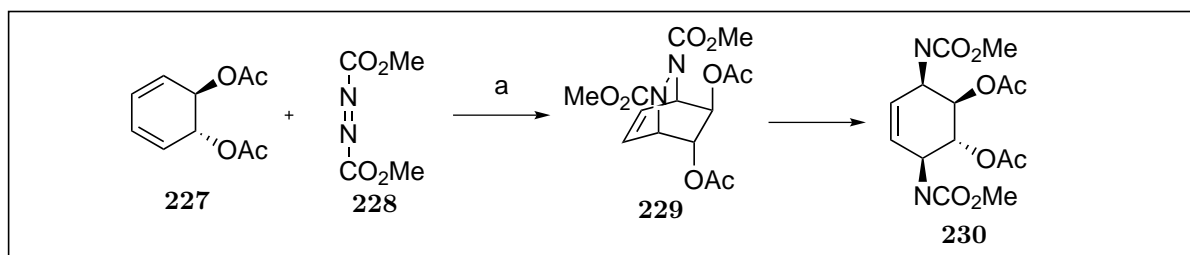
werden. Nach gleichem Prinzip konnte Prinzbach^[51] ein weiteres *meso*-Diaminkonduritol-Derivat **218** herstellen (Schema 19 2). Kresze^[52] hat 1984 zwei geschützte Diaminkonduritol-Derivate in einem Fünfstufen-Prozess synthetisiert. Eingeleitet wird dieser Prozess



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaN_3 , H_2O ; (b) LiAlH_4 ; (c) Ac_2O , Pyridin, DMAP, Et_2O ; (d) *trans*-1,3-Cyclohexadiene-5,6-diyldiacetate, EtOH , Hexan (2:1); (e) 1. Zn, HCl , H_2O , 2. Ac_2O , Pyridine

Schema 20: Darstellung von 1,2- und 1,3-Diaminokonduritol-Derivaten mit F-Konfiguration nach Kresze

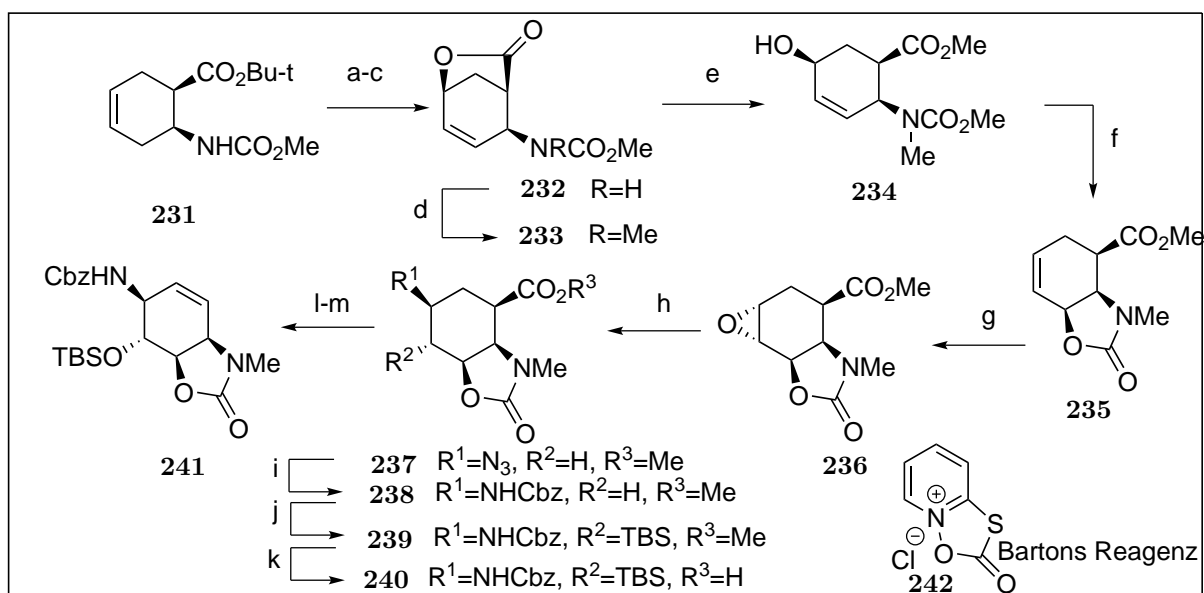
durch die Epoxidöffnung des Benzoloxid **219** durch Natriumazid zu **220**. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu **221** und anschließende Acetylierung liefert das Cyclohexadienderivat **222**. In einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit 1-Chlor-1-nitrosocyclohexan als Dienophil gefolgt von einer Trennung der beiden möglichen Produkte konnten die Ausgangsverbindungen **223** und **224** erzeugt werden. Nach einer reduktiven Stickstoff-Sauerstoff Spaltung durch Zink unter sauren Bedingungen, gefolgt von einer Acetylierung der Amin- und Hydroxylgruppen wurde auf diesem Weg sowohl ein 1,2- als auch ein 1,3-Diaminkonduritol (**225** und **226**) gebildet. Im selben Jahr wurde eine weitere Diaminokonduritol-Synthese beschrieben, der ebenfalls die Hetero-Diels-Alder-Reaktion zugrunde liegt. Diese von Kuo^[53] veröffentlichte Cycloaddition zwischen Dimethylazodicarboxylat **227** und dem *trans*-Diacetat **228** ergibt Verbindung **229**. Reduktive Stickstoff-Stickstoff Spaltung durch Behandlung mit Zink lässt das geschützte 1,4-Diaminokonduritol **230** entstehen.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Cyclohexan, $h\nu$.

Schema 21: Darstellung von 1,4-Diaminokonduritol F Derivat nach Kuo

Barton^[54] synthetisierte ein geschütztes Diaminokonduritol ausgehend von **231**. Eingeleitet wird die Darstellung durch eine Iodlactonisierung von **231** zu **232**. Anschließende Methylierung zu **233** und Methanolyse des Lactons führt zum Methylester **234**. Eine Ver-

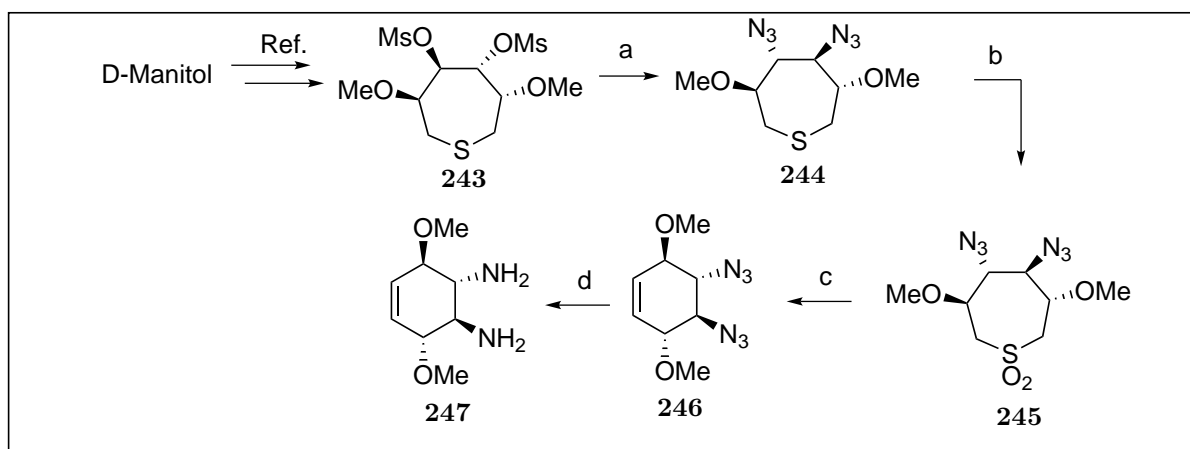


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) TFA; (b) NaCO₃, KI, I₂, CH₂Cl₂; (c) DBU, PhH [3 Stufen 92%]; (d) MeI, Ag₂O, DMF [92%]; (e) MeONa, MeOH [99%]; (f) 1. MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 2. Δ; (g) *m*-CPBA, CH₂Cl₂; (h) 1. TMSN₃, ZnCl₂, ClCH₂CH₂Cl, Δ, 2. HCl, MeOH; (i) H₂, Pd/C, MeOH 2. Benzylchlorformiat, Dioxan, NaHCO₃; (j) TBSCl, IMD, DMF; (k) NaOH, MeOH; (l) 1. Barton's Reagenz, DMAP, PhH, Phosgen, 2. CBrCl₃, Δ; (m) 2. DBU, PhMe.

Schema 22: 1,4-Diaminokonduritol Synthese mit F-Konfiguration nach Barton

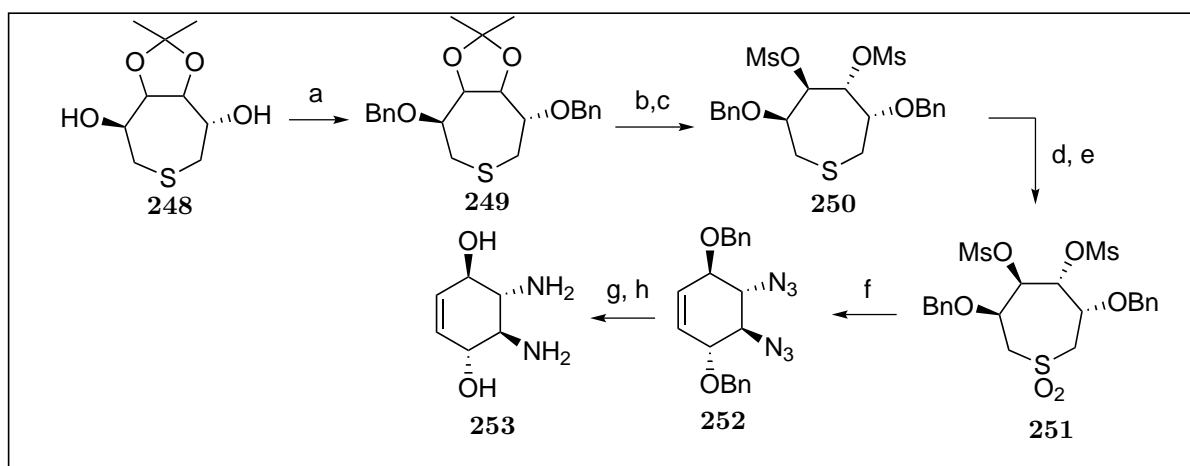
esterung durch Mesylchlorid und Erhitzen führt zu **235**. Nach Epoxidation entsteht das Epoxid **236**. Durch Behandeln mit TMSN₃ wird stereoselektiv die Verbindung **237** generiert, die nach Erhitzen in saurem Methanol unter Rückfluss und Hydrierung zu **238**, nach Schützung mit Cbz **239** und nach Silylierung die Verbindung **240** liefert. Nach Verseifen und Behandeln mit Barton's Reagenz **242** wird das Diaminokonduritol **241** isoliert.

Cere^[55] ist es im Jahre 1998 gelungen, ein 2,3-Diaminokonduritol herzustellen. Ausgehend von dem Thiopen **243**, welches aus D-Mannitol leicht zugänglich ist, wird nach



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaN₃, DMSO; [94%]; (b) *m*-CBPA, CH₂Cl₂ [98%]; (c) CCl₄, *t*-BuOH, H₂O, KOH [78%]; (d) LiAlH₄, THF [91%].

Schema 23: Darstellung des 2,3-Diaminokonduritol-Derivats **247** nach Cere



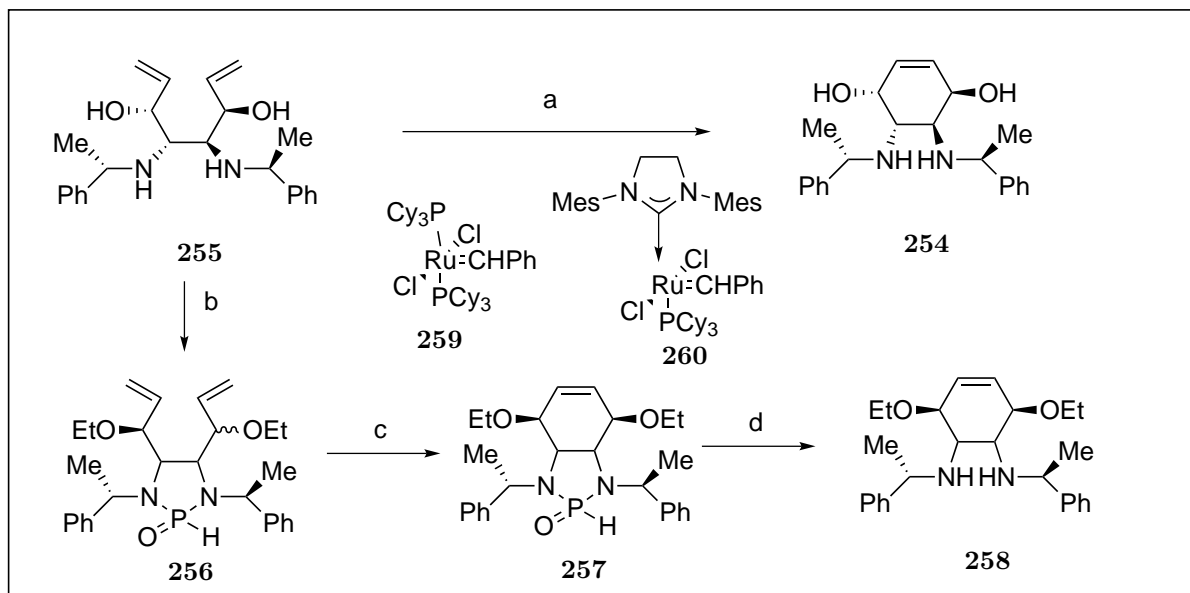
Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaH, BnBr, KI, THF; [96%]; (b) TFA, H₂O (1:10), MeCN; (c) MsCl, Py, [2 Stufen 87%]; (d) NaN₃, DMSO; (e) *m*-CBPA, CH₂Cl₂; [2 Stufen 71%]; (f) CCl₄, *t*-BuOH, H₂O, KOH, [61%]; (g) Et₃N, HS(CH₃)SH, MeOH; (h) BCl₃, CH₂Cl₂ [2 Stufen 49%]

Schema 24: Darstellung von 2,3-Diaminokonduritol B nach Cere **253**

Mesylierung und anschließendem Behandeln mit Natriumazid das Diazid **244** gebildet. Oxidation mit *m*-CPBA liefert das Sulfon **245**. Zum Konduritol-System **246** gelangt man dann durch eine Ramberg-Bäcklund Umlagerung. Im letzten Schritt wurden die Azide durch Lithiumaluminiumhydrid zum Amin reduziert und das Diaminokonduritol **247** er-

zeugt (Schema 23). Arcelli^[56] ist es nach gleichem Konzept wenige Jahre später gelungen, das 2,3-Diaminokonduritol enantiomerenrein darzustellen (Schema 24).

Savoia^[57] konnte im Jahre 2005 ein Beispiel für eine Diaminokonduritolsynthese mittels einer Ringschlussmetathese realisieren. Das Besondere dieser Reaktion ist die Darstellung von Verbindung **254** mit stereochemisch definierter C3- und C6-Anordnung. Das Start-

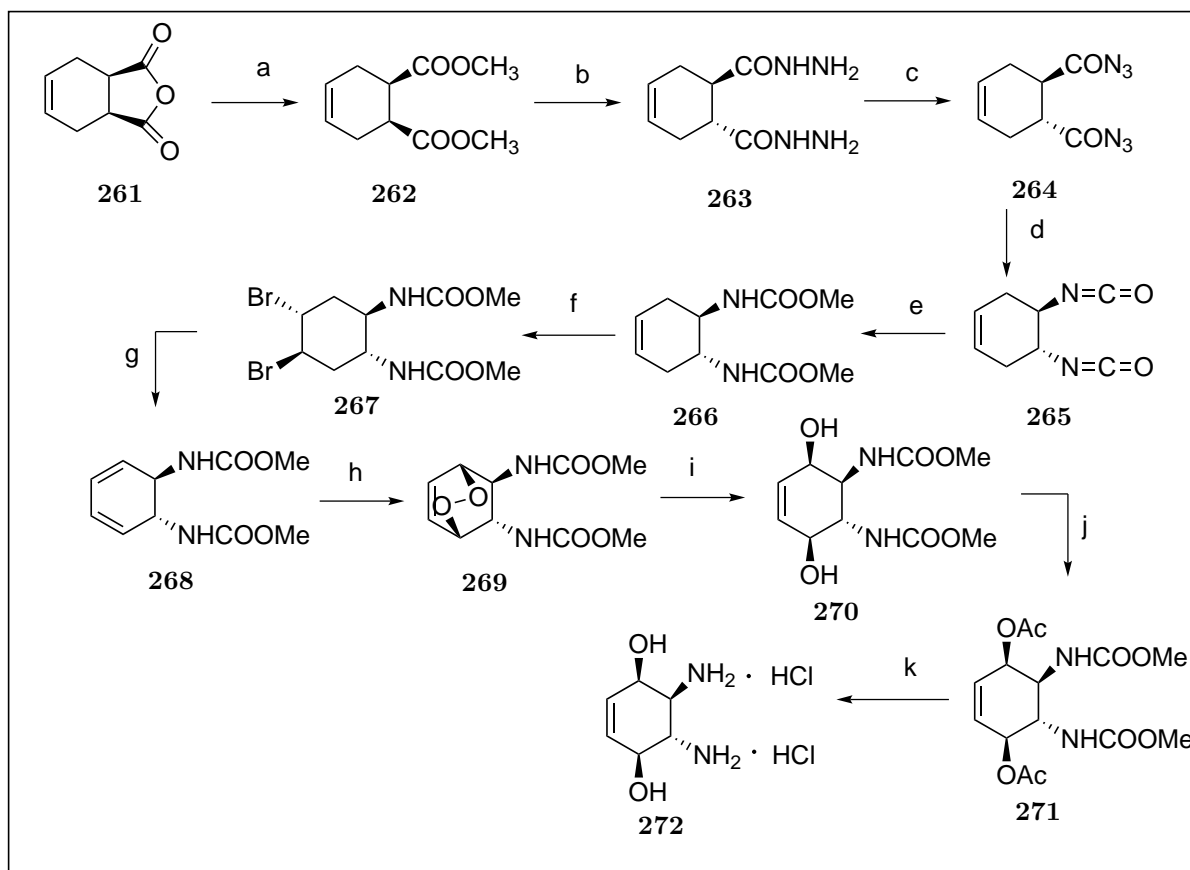


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 1. HCl, 2. **259** oder **260** (kat.), 3. NaOH; (b) PCl₃, Et₃N, DMAP (kat.); (c) **260** (kat.), CH₂Cl₂; (d) HCl, Dioxan.

Schema 25: Geschütztes Diaminokonduritoll **260** nach Savoia

Material **255** ist durch eine doppelte Addition von γ -substituiertem Allylzinkreagenz an das optisch reine Diiminderivat des Glyoxals und (*s*)-1-Phenylethylamin erhältlich.^[58] Dabei wird die Konfiguration der Stereozentren C4 und C5 durch das chirale Auxiliar bestimmt, wohingegen die relative Stereochemie von C3 und C6 durch die E/Z Konfiguration des Olefins im Allylorganozink-Reagenz bestimmt wird. Für den Ringschluss können beide Katalysatoren **259** und **260** eingesetzt werden. Mit derselben Methode ist nach einer Phosphorylierung zu **256** und Metathese zu **257** gefolgt von einer Entschützung das Konduritolsystem **258** darstellbar.

Eine relativ neue Synthese eines Diaminokonduritols wurde von Ekmekci^[59] im Jahre 2012 publiziert. Als Ausgangsmaterial diente hierbei das Anhydrid **261**, welches sich einfach aus Butadien und Maleinsäureanhydrid herstellen lässt. Nach säurekatalysierter Veresterung in Methanol zu **262** konnte im selben Lösungsmittel das Dihydrazid **263** hergestellt werden. Mittels Natriumnitrit und Salzsäure wurde das Dihydrazid in ein Diazid **264** überführt. Eine anschließende Curtius-Umlagerung bringt das Isocyanat **265** hervor, welches nach einfachem Erhitzen quantitativ in das Biscarbamat **266** umgewandelt



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) MeOH, HCl; (b) H₂N-NH₂, MeOH [59%]; (c) NaNO₂, HCl [77%]; (d) Benzol, Rückfluss; (e) MeOH, Rückfluss [100%]; (f) Br₂, CH₂Cl₂; (g) DBU, Benzol, Rückfluss [34%]; (h) O₂, *hν*, TPP, CH₂Cl₂ [82%]; (i) Thioharnstoff, MeOH; (j) Ac₂O, Pyridin [63%]; (k) NaOH, MeOH [42%]

Schema 26: Darstellung von Diaminokonduritol F-2,3 **272** nach Ekmekci

wird. Bromieren zu **267**, Eliminieren zu **268** und Photooxygenieren erzeugt das bicyclische Endoperoxid **269**. Für einen Bindungsbruch im Peroxid reicht es aus, dieses mit Thioharnstoff zu behandeln. Das daraus entstandene Diol **270** zeigt eine cis Stellung. Nach einer Acetylierung zu **271**, gefolgt von einer Hydrolyse und Transformation durch Behandeln mit Salzsäure wurde das 2,3-Diaminokonduritol **272** mit F Struktur als Hydrochlorid erhalten.

1.11 Zur Nomenklatur der Inosole und Aminokonduritole

Im *myo*-Inositol, mit einer einzigen axial ständigen Hydroxylgruppe und fünf äquatorial ausgerichteten Hydroxylgruppen, wird das Ringkohlenstoffatom, das die Hydroxylgruppe

trägt, als C-2 definiert, wohingegen die anderen von C-1 bis C-6 im oder gegen den Uhrzeigersinn durchnummeriert werden. Vereinbarungsgemäß wird die Nummerierung gegen den Uhrzeigersinn bei einem asymmetrisch substituierten Inositol einer D-Konfiguration zugeordnet, während eine Nummerierung im Uhrzeigersinn zur L-Konfiguration führt. Trotz

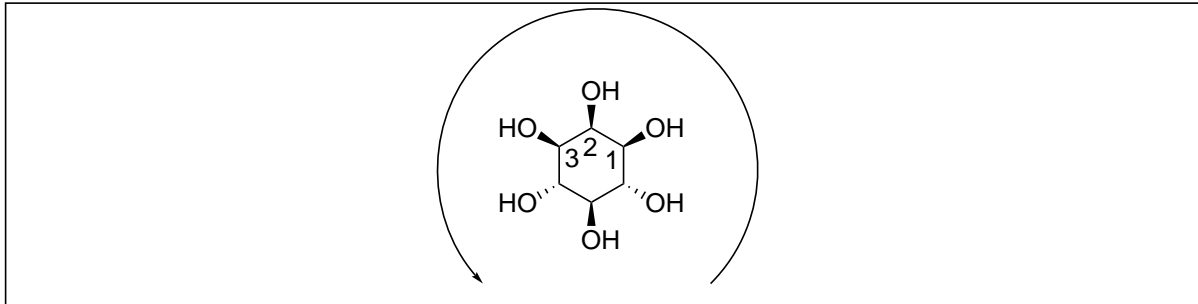


Abbildung 16: Nummerierung des *myo*-Inositols

präziser Einhaltung kam es häufig zu Verwechslungen insbesondere bei Verfolgung von Metabolismustegen. Daraufhin wurden in einer IUPAC-Empfehlung alle biologisch relevanten Verbindungen als D-Derivat bezeichnet (Vgl. Abbildung 16)^[60-63].

Für die Nomenklatur der Aminokonduritole wurde die IUPAC-Empfehlung aus den 1950iger Jahren zugrunde gelegt^[64]. Danach geht man von dem entsprechenden Konduritol aus und nummeriert die Position an der die Aminogruppe sich befinden (vgl. Abbildung 17).

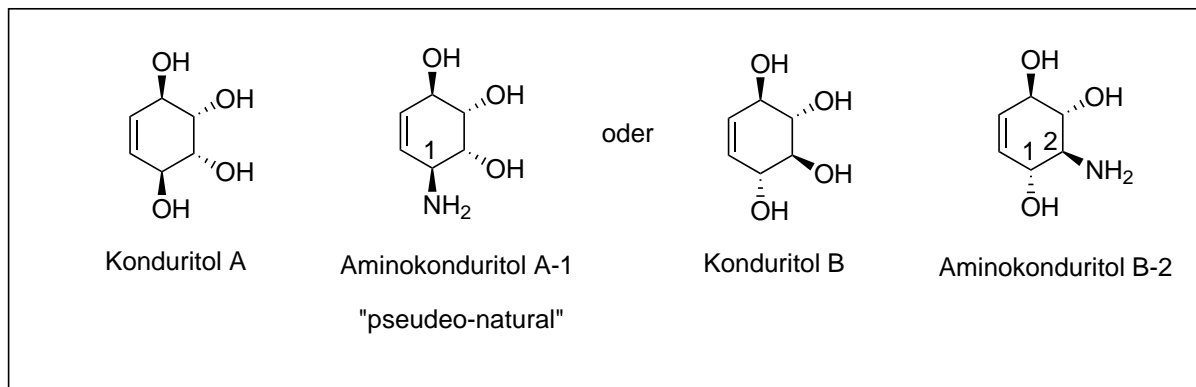


Abbildung 17: Nummerierung und Nomenklatur der Aminokonduritole

2 Zielsetzung und Aufgabenstellung

Ausgehend von *p*-Benzochinon **273** wurden über (+)**274** und (+)**275** im Arbeitskreis Altenbach bereits auf einem einfachen und flexiblen Weg einige Cyclitole auch in enantiomerenreiner Form synthetisiert. So konnte Klein^[65] und Bien^[66] Konduritole und Inositole erzeugen. Block^[67] entwickelte eine Route zu verzweigten Cyclitolen. Bewährt hat sich die Methode auch wie von Ritter^[68], Plettenburg^[69] und Podeschwa^[70] ausgearbeitet zur Herstellung von *myo*-Inositolphosphaten. Eine offene Frage war, ob sich über eine solche Route auch Inositol-Analoga herstellen lassen könnten. Eine große Zahl an unterschiedlichen Inositolphosphat-Analoga sind, wie schon oben beschrieben, bekannt, wobei es sich meist um einen Austausch des Sauerstoffatoms handelt. Wie in der Einleitung dargestellt, ist die Wechselwirkung eines Inositolphosphates zum IP-Rezeptor in der Hauptsache koordinativer Natur, genauer gesagt, handelt es sich um Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxylgruppen des Inositolphosphates und den terminalen Aminen von Arginin und Lysinresten. Ziel dieser Arbeit war, neuartige Inositolphosphat-Analoga zu synthetisieren, deren Modifizierung im Unterschied zu den bekannten Analoga zusätzliche Wechselwirkungen zu Bindungsstellen eines Rezeptors oder eines Enzyms aufweisen sollten, um somit eine verstärkte Bindung hervorzurufen. Dabei sollte auch das Prinzip der Isosterie und Bioisosterie mit berücksichtigt werden, um eine zu große Strukturveränderung zu vermeiden. Ein solches Analogon ist beispielsweise durch das Phosphoramid **276** oder **277**, wie in Abbildung 18 gezeigt, gegeben. Auch ist die Umwandlung zu den entsprechenden „Prodrugverbindungen“ geplant.

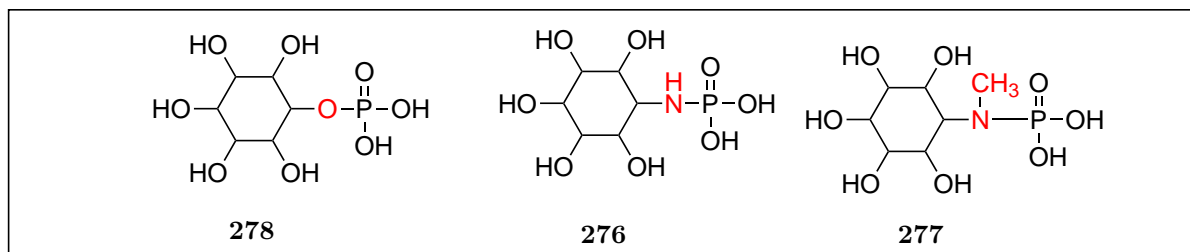


Abbildung 18: Angestrebte Inositolphosphat-Analoga

In Erweiterung der Syntheszugänge sollen auch Wege zu solchen Systemen ausgehend von *myo*-Inositol **281** selbst ausprobiert werden, wodurch eventuell auch stereoisomere Inositole und Inositolphosphate-Analoga zugänglich gemacht werden sollten. Gegebenenfalls

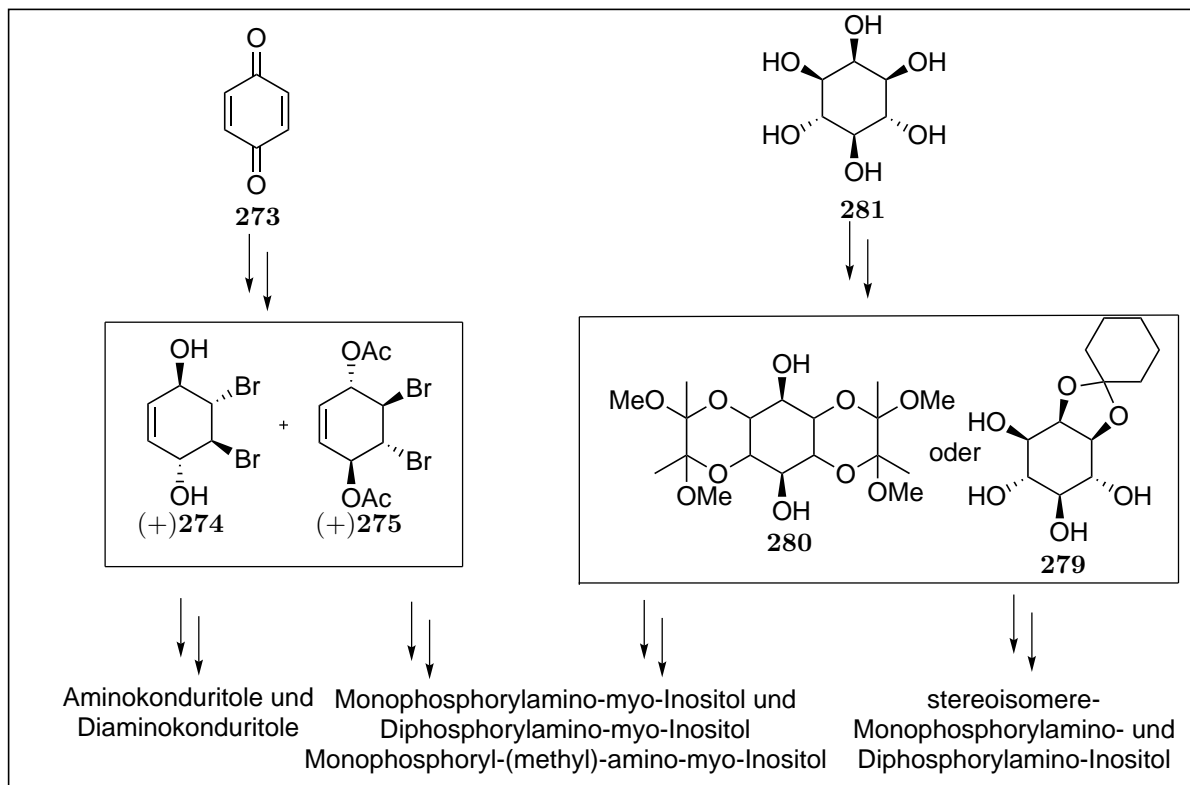


Abbildung 19: Ausgangsmaterialien und Zielmoleküle dieser Arbeit

sollten mit den Erfahrungen aus den beabsichtigten Arbeiten und den dabei erzeugten Zwischenstufen und Bausteinen bekannte, aber auch neue Aminokonduritole und Diaminokonduritole synthetisiert werden. Als „Highlight“ war dabei auch geplant, das bisher unbekannte *anti*-Benzolbisimin **282** über das *anti*-Benzoldioxid **283** zugänglich zu machen und für die Darstellung der beschriebenen Zielmoleküle wie **284** und **285** über **286** zu nutzen.

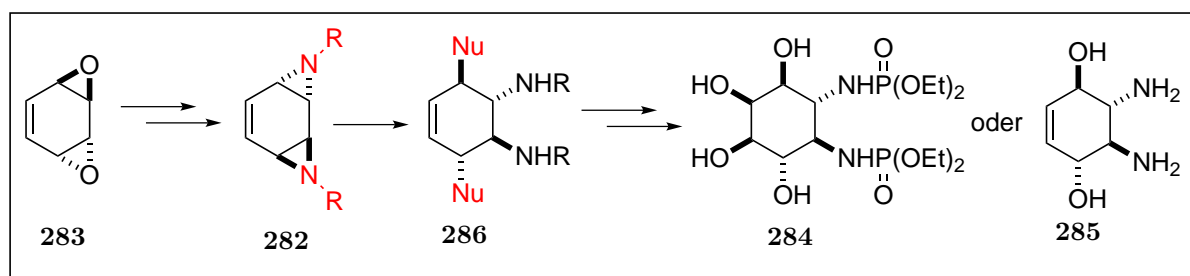


Abbildung 20: Weitere Zielverbindungen dieser Arbeit.

3 Diskussion und Ergebnisse

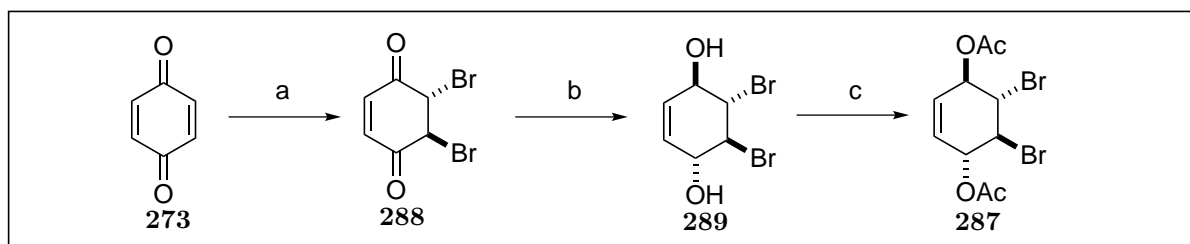
In diesem Kapitel wird zunächst in einer Einführung (3.1) der Zugang zu den Ausgangsverbindungen beschrieben. Anschließend wird sowohl die unsymmetrische und symmetrische Konzeption (in Abschnitt 3.2 und 3.3) als auch eine direkte Synthesestrategie (Abschnitt 3.4), die zur Darstellung von unterschiedlich substituierten Phosphorylamino-*myo*-Inositolen aber auch für stereoisomere Phosphorylamino-*myo*-Inositolen genutzt werden kann, beschrieben. In einem letzten Abschnitt 3.5 wird die Darstellung von Aminokonduritolen und Diaminokonduritolen vorgestellt.

3.1 Einführung

3.1.1 Building Blocks (+)274, (+)275 und (-)290

Zur Darstellung der Ausgangsmaterialien erwies sich das Dibromdiacetat **287** als äußerst nützlicher Baustein, dessen Potential in Bezug auf die Synthese hochfunktionalisierter carbocyclischer Sechsringe immer noch nicht vollständig ausgeschöpft ist. Der Zugang zu diesem Synthesebaustein ist seit den grundlegenden Arbeiten von Altenbach und Stegelmeier^[71] aus den 70er Jahren des vorherigen Jahrhunderts bekannt und wurde im Laufe der Zeit durch Klein^[65], Ritter^[68] und Block^[67] im hiesigen Arbeitskreis optimiert. Im Schema 27 ist die Bromierungs-Reduktions-Sequenz und die anschließende Acetylierung dargestellt.

Trotz zahlreicher Anwendungen dieser Sequenz ist bis dato der mechanistische Verlauf zum *all-trans* Produkt nicht eindeutig aufgeklärt. Das bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannte *para*-Benzochinondibromid **288** konnte erst im Jahre 1954 durch spektroskopische Untersuchungen in seiner *trans*-Konfiguration aufgeklärt werden. Eigene NMR-spektroskopische Analysen untermauerten diesen Befund und bestätigten die Arbeiten von Norris und Sternhell^[72]. Die jeweils als Triplett erscheinenden Protonen weisen Kopplungskonstanten von $^3J = 1.5$ Hz und von $^3J = 0.8$ Hz auf. Solch kleine Kopplungskonstanten schließen die zweifach äquatoriale Stellung der Bromatome aufgrund einer zu erwartenden größeren Kopplungskonstante zwischen den dann *trans*-diaxialen Ringprotonen aus.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) CH_2Cl_2 , Br_2 [87%]; (b) Et_2O , NaBH_4 , H_2O [87%]; (c) Pyridin, Ac_2O [73%]

Schema 27: Darstellung von Dibromdiacetat 287

Durch eine Röntgenstrukturanalyse konnte die Stellung der Bromatome im Kristall verifiziert werden. Abbildung 21 zeigt die pseudo-*trans*-diaxiale Anordnung der Bromatome. Der Torsionswinkel von 68.67° bestätigt die zu erwartende kleine Kopplungskonstante. Die Tatsache, daß diese auch beobachtet werden, zeigt, daß eine solche Vorzugskonformation offenbar auch in Lösung vorliegt.

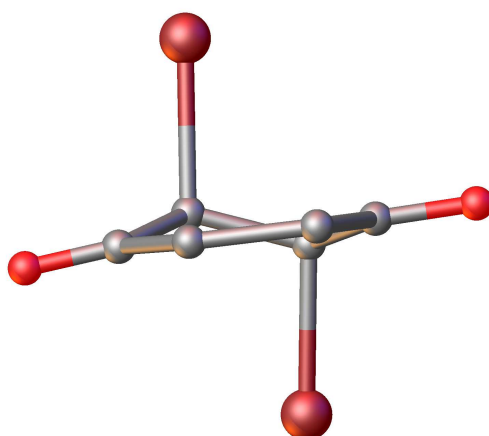
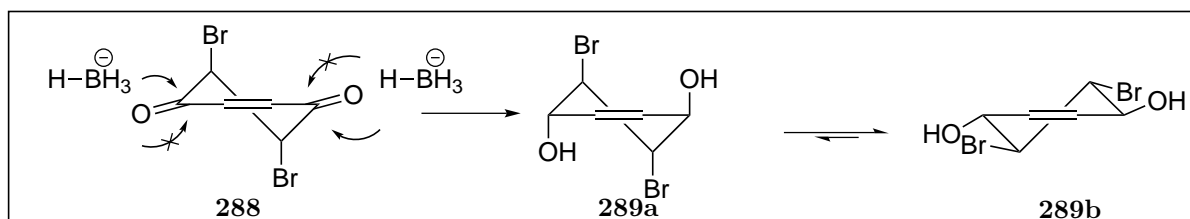


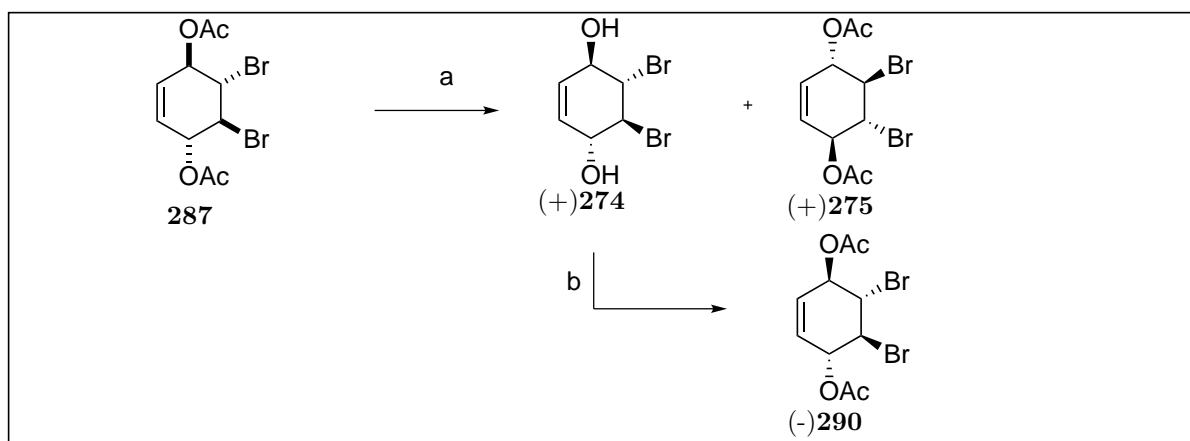
Abbildung 21: Röntgenstruktur der Verbindung 288

Doppelbindung und Carbonylgruppen bilden eine fast lineare Anordnung. Die Reduktion des 1,4 Diketons 288 zum zweifachen Bromhydrin mit Natriumborhydrid liefert bis zu 80 % nur ein Isomer 289. Indizien, dass es sich hierbei um die *all-trans*-Konformation handelt, lieferten schon die Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$. Der vorgeschlagene Verlauf der Reaktion in Bezug auf Selektivität ist eindeutig belegt. Demnach ist der Angriff des Hydrids nur aus der quasiäquatorialen Seite möglich, da ansonsten eine 1,3 *trans*-diaxiale Wechselwirkung mit dem axialständigem Bromatom auftreten würde. Dies führt zunächst zum ungünstigen Produkt 289a mit allen Substituenten in axialen Positionen. Die Konformation wandelt sich in die energetisch günstigere Konformation 289b durch eine Ringinversion mit *all*-äquatorialer Anordnung der Substituenten um (Schema 28).



Schema 28: Pseudoäquatorialer Angriff der Hydride an Verbindung **288** und Ringinversion der Verbindung **289**

Die Überführung in das Dibromdiacetat **287** gelingt durch Behandeln des Diols **289** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Das so in großen Mengen herstellbare racemische Dibromdiacetat **287** kann durch eine enzymatische Racematspaltung nach Klein^[65] in die reinen Enantiomeren (+)**274** und (+)**275** sowie zu (-)**290** überführt werden.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Et₂O, H₂O, Pig Panceas Lipase II (PPL) [38%]; (b) CH₂Cl₂, DMAP, NEt₃, Ac₂O [81%]

Schema 29: Darstellung der enantiomerenreinen Bausteine (+)**274** (+)**275** und (-)**290**

Dazu wurde das racemische Dibromdiacetat **287** durch Behandeln in einem Zweiphasen-System bestehend aus Diethylether und einem wässrigen Phosphat-Puffer (pH = 7) fein gemörsert suspendiert und mit Pig-Pancreas-Lipase II (PPL) versetzt. Die Verseifung findet allein nur an einem Enantiomer statt. Eine Verseifung des anderen Enantiomers ist selbst nach einer Reaktionszeit von 6 Wochen nicht zu erkennen. Die Reaktionsführung in einem Maßstab von 100 g Edukt ermöglicht die chiralen Bausteine in ausreichenden Menge herzustellen. Die absolute Konfiguration konnte Klein nur durch Vergleich mit den Folgeprodukten des Monoepoxids und des *anti*-Benzoldioxids bestimmen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die Trennung der beiden Verbindungen durch einfaches Digerieren in unpolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan realisiert werden kann. Der Enantiomereüberschuss beträgt dabei $\geq 99\%$ und liefert eine Ausbeute von jeweils 38%

für beide Verbindungen (+)**274** und (+)**275**. Eine Überführung zu (-)**290** wird durch 4-Dimethylaminopyridin unter basischen Triethylamin Bedingungen mit Essigsäureanhydrid in Dichlormethan in einer Ausbeute von 81% erreicht.

3.1.2 Grundidee der symmetrischen und unsymmetrischen Konzeption

Für die *de novo*-Synthese der gewünschten Konduritole, Aminokonduritole und Inositol-Derivate wurden in der Arbeit zwei Konzepte verfolgt, die als symmetrische und unsymmetrische Konzeption unterschieden werden können.

3.1.2.1 Symmetrische Route

Es ist im allgemeinen bekannt, daß Verbindungen mit einer C_2 -Symmetrie eine besondere Stellung in Hinblick auf die Stereoselektivität einer Synthese einnehmen, weil ein Angriff von der Ober- oder Unterseite bzw. Vorder- und Rückseite zum gleichen Produkt führt. Exemplarisch sei das am Beispiel einer Epoxidation (1.) bzw. einer Dihydroxylierung (2.) am Diacetat **291** und Diol **292** gezeigt (Abbildung 22). Bei der *cis*-Hydroxylierung wird

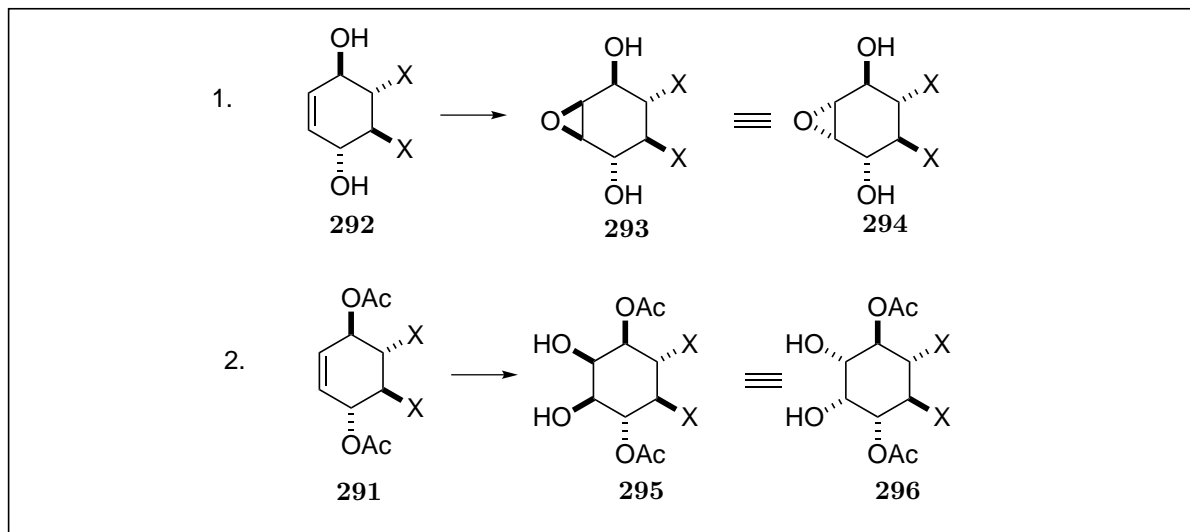


Abbildung 22: Beispiele der symmetrischen Konzeption

dabei allein die *myo*-Inositol-Konfiguration **296** gebildet. Geht man von enantiomerenreinen paarweise geschützten Systemen aus, gelangt man zu enantiomerenreinen Produkten. Die C_2 -Symmetrie wird bei der Verfolgung der symmetrischen Route beibehalten, wie aus den Beispielen in Abbildung 23 hervorgeht, so daß auch die Folgeprodukte jeweils noch den Vorteil der C_2 -Symmetrie besitzen.

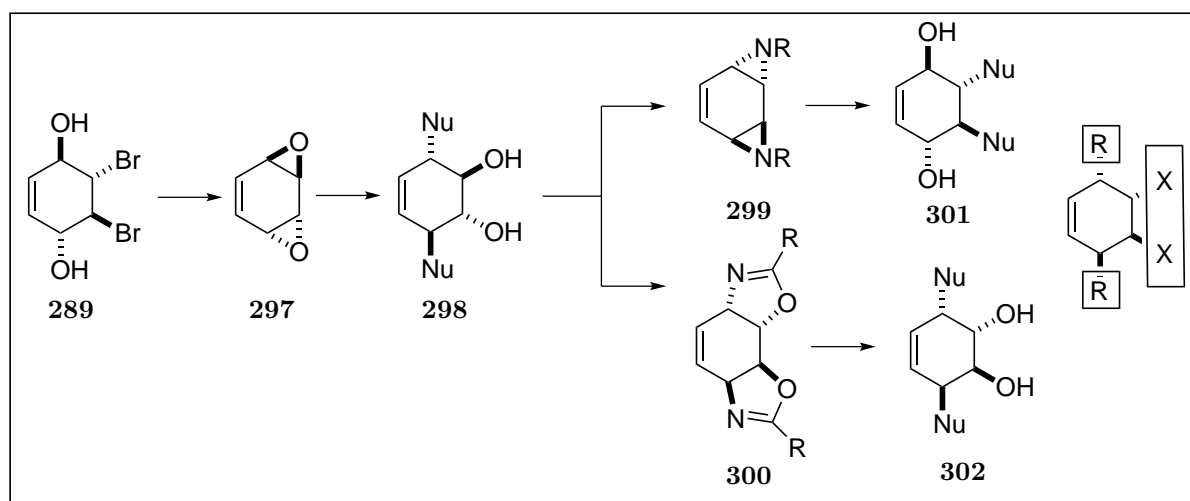


Abbildung 23: Überblick zur symmetrischen Konzeption

3.1.2.2 Unsymmetrische Route

Die paarweise unterscheidbaren Substitutionsmöglichkeiten bei der symmetrischen Konzeption liefern nur eine limitierte Anzahl an symmetrischen Konduritol- und Inositol-derivaten. Durch Aufgabe der C_2 -Symmetrie in den Zwischenverbindungen oder durch Überführen der symmetrischen zu unsymmetrischen Zwischenstufen können unsymmetrisch substituierte Konduritol- und Inositol-Derivate erzeugt werden. Neben der erhöhten Produktvielfalt besteht insbesondere die Möglichkeit, andere unsymmetrische Konfigurationen zugänglich zu machen (Abbildung 24). Als Problem tritt aber dann auf, daß bei

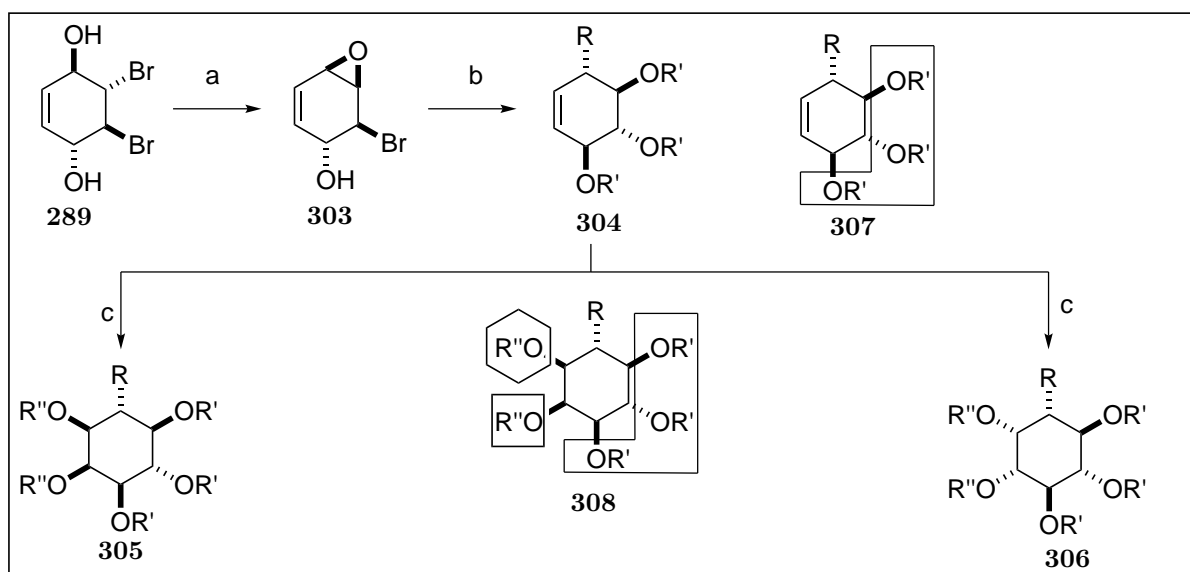


Abbildung 24: Überblick zur unsymmetrischen Konzeption

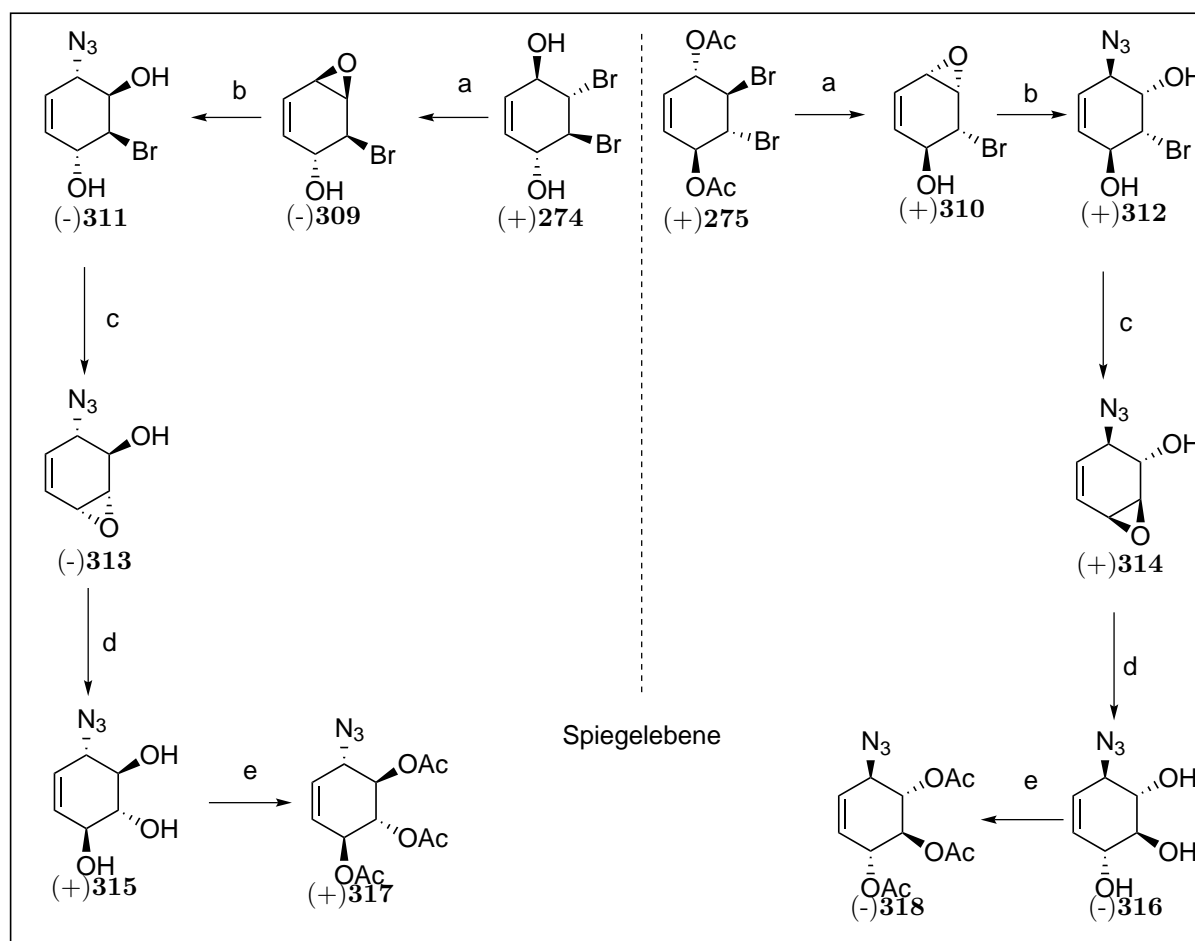
den Reaktionen der unsymmetrischen Edukte unter Umständen Stereoisomeren-Gemische gebildet werden, die getrennt werden müssen.

3.2 Unsymmetrische Konzeption

3.2.1 Darstellung von 1-, 4-, 3-, 6-Phosphorphyllamino-*myo*-Inositole (-)331, (+)332, (-)333 und (+)334

Inositole und Inositolderivate sind aus den verschiedensten Edukten zugänglich oder können durch unterschiedliche Funktionalisierung von Inositolen, wie schon in Abschnitt 1.7 aufgeführt, erzeugt worden. Insbesondere bei Systemen, die sukzessiv aufgebaut werden, ist oftmals eine Trennung der beiden entstehenden Diastereomeren nötig. Hinzu kommt die Notwendigkeit der regioselektiven Blockierung und Substitution einer oder mehrerer Hydroxylgruppen, will man Inositol-Analoga oder Desoxyverbindungen darstellen. Mit der unsymmetrischen Konzeption soll ein Konzept eingeführt werden, durch die möglichst viele unterschiedlich substituierte unsymmetrische Inositole-Derivate zugänglich sind. Dabei spielen hier die „Building Blocks“ (+)274 und (+)275 aus Abschnitt 3.1 eine zentrale Rolle. Für die Darstellung von Inositolphosphat-Analoga sollten über Reduktion der Azido-Aminoinositole mit einer anschließenden Phosphorylierung herangezogen werden können. Ausgehend aus den beiden C₂-symmetrischen „Building Blocks“ Dibromdiacetat (+)275 bzw. Dibromdiol (+)274 lassen sich nach einer Vorschrift von Bien^[66] und Kaffee^[73] die jeweiligen Monoepoxide (-)309 bzw. (+)310 mit sehr guten Ausbeuten von 98% herstellen. Selbst bei Einsatz von zwei Äquivalenten LiOH in einer Mischung, bestehend aus Diethylether und Methanol, kommt es dabei nicht zur zweifachen Ringschließungsreaktion. Das Allylepoxyd kann nun unter Reaktionsbedingungen nach Sharpless^[74] regioselektiv von einem Azid-Ion geöffnet werden. Durch Behandeln des Monoepoxids (-)309 oder (+)310 mit Natriumazid und katalytischen Mengen von Ammoniumchlorid in einem Gemisch aus Dimethoxyethan, Ethanol und Wasser erhält man die Monoazidverbindungen (-)311 und (+)312 in ausgezeichneter Ausbeute. Erstaunlicherweise kommt es zu einer eindeutigen Umsetzung, in der weder eine doppelte Insertion (bedingt durch die vorhandenen Chlorid-Ionen) noch eine mögliche S_N2^l-Substitution oder eine Allylazidumlagerung beobachtet wird. Durch eine weitere Transformation unter identischen Bedingungen, die bereits bei der Erstepoxidation erfolgreich angewandt werden konnte, gelang es, die Azide (-)311 und (+)312 in die Epoxide (-)313 und (+)314 zu überführen. Aufgrund der Instabilität dieser Zwischenstufe, die sich in Form von Bläschenbildung bei einer Temperatur von 25 °C bemerkbar macht, wurde an dieser Stelle auf die Isolierung einer reinen Verbindung verzichtet. Selbst eine kurze Chromatographie über Kieselgel führte möglicherweise durch die saure Katalyse zu einem hohen Ausbeuteverlust. Aus diesen Gründen lag es nahe, das synthetisierte Monoepoxyd (-)313 und (+)314 unter Zugabe von katalytischen Mengen von *para*-Toluolsulfonsäure in Wasser aufzunehmen und eine kontrollierte Ringöffnung herbeizuführen, um die entsprechenden Azidokonduritole (+)315 und (-)316 zu erhalten.

Während sich Plettenburg^[69] und Podeschwa^[70] zur Aufreinigung der Verbindung von den durch Substitution entstandene Nebenprodukten und Zersetzungsprodukten einer Umkristallisierung aus Ethylacetat bedienten und das Endprodukt nur in einer Ausbeute von 50% über vier Stufen isolieren konnten, wurde eine verbesserte Ausbeute durch eine kurze Chromatographie mittels Methanol / Ethylacetat als Eluent von 73% erzielt, was sich wegen der geringen Kristallisierungstendenz vorteilhaft bemerkbar macht. Durch eine anschließende Acetylierung mittels Pyridin und Essigsäureanhydrid konnten die peracetylierten Azidokonduritole (+)**317** und (-)**318** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Um zu

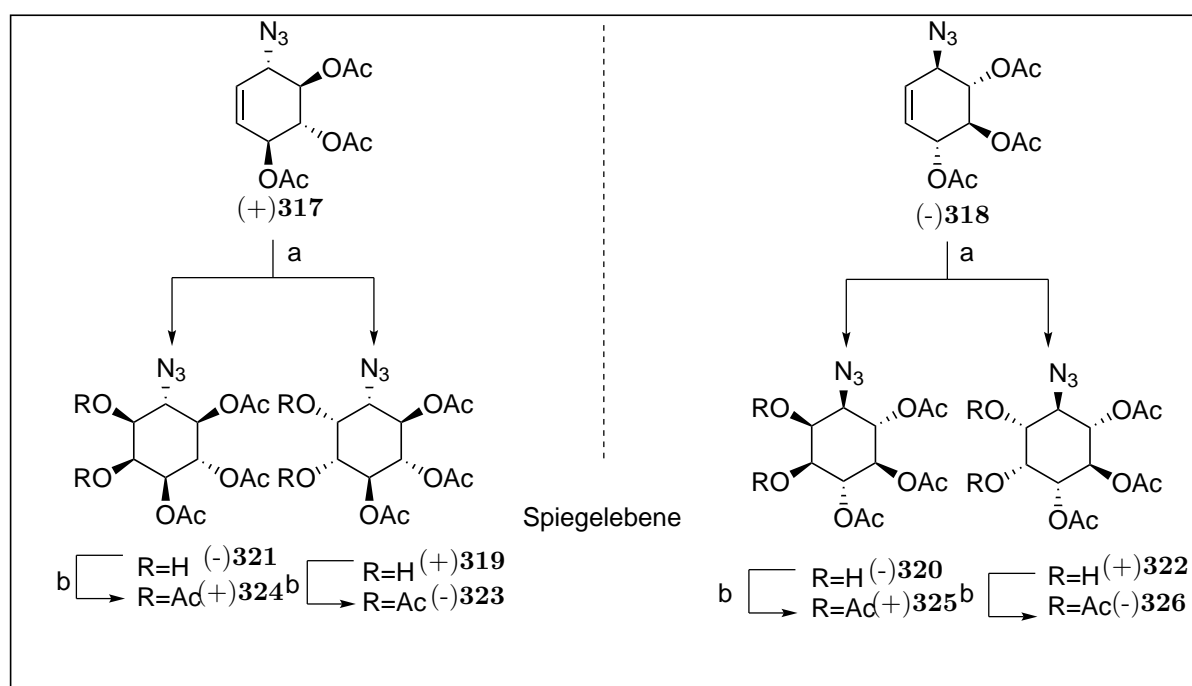


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) LiOH, Et₂O, MeOH [99%]; (b) NaN₃, DME, H₂O, EtOH, NH₄Cl [99%]; (c) LiOH, Et₂O, MeOH [99%]; (d) *para*-TsOH, H₂O [45%]; (e) Ac₂O, Pyridin [99%]

Schema 30: Darstellung von Azidotriacetat (+)**317** und (-)**318**

den entsprechenden monosubstituierten Inositolen mit *myo*-Konfiguration zu gelangen, ist eine *cis*-Hydroxylierung nötig. Aufgrund der Tatsache, dass es sich hierbei um kein C₂-symmetrisches Edukt handelt, führt die Reaktion zu einem Diastereomergemisch, welches eine Trennung verlangt. Das Diastereomergemisch ergibt einen leichten Überschuss an 3-Azido-*myo*-inositol (+)**319** und 1-Azido-*myo*-inositol (-)**320** zu dem 6-Azido

(-)**321** und 4-Azido (+)**322** substituierten Isomeren in einem Verhältnis von 3:2. Alle Versuche der Trennung auf dieser Stufe mittels HPLC (Normalphase und reverse-phase) oder säulenchromatographisch scheiterten. Auf eine fraktionierte Kristallisation wurde bewusst verzichtet, da schon bereits Spuren an Verunreinigungen eine Acetatwanderung hervorriefen. Versuche, die Polarität zu verringern, indem eine hydrophobe Schutzgruppe eingeführt wurde, brachten nicht den erwünschten Erfolg. Die Überführung zum Pentaacetat (-)**323** und (+)**324** bzw. (+)**325** und (-)**326** - wie schon von Plettenburg beschrieben - ermöglichte zwar (durch mühsame fraktionierte Kristallisation aus Ethanol) die racemischen Diastereomerenpaare voneinander zu trennen, verlief aber mit hohen Ausbeuteverlusten. Auch Podeschwa berichtete ähnlich wie Plettenburg bei dem entsprechenden Versuch aus-



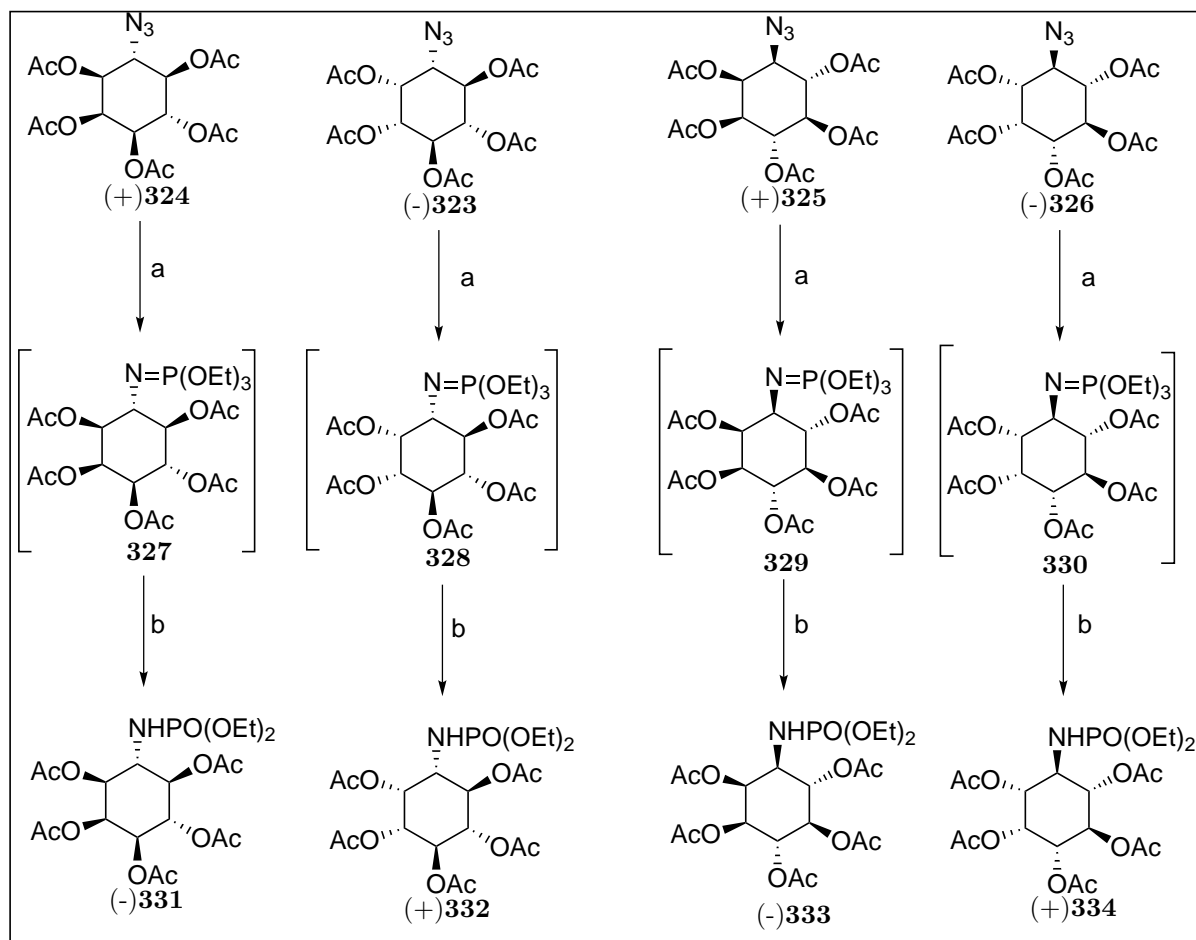
Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) LiOH, RuCl₃, NaIO₄, MeCN [95%]; (b) Ac₂O, Pyridin [99%]

Schema 31: Darstellung von Azidopentaacetat (-)**323**, (+)**324**, (+)**325** und (-)**326**

gehend von enantiomerenreinen Azidokonduritolen wie (+)**317** oder (-)**318** von einem ineffizienten Verlauf der Trennung an den pentaacetylierten Systemen. Aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeiten von (+)**319** und (-)**321** bzw. (-)**320** und (+)**322** bei Benutzung von enantiomerenreinen Anfangsmaterialien gelang es Podeschwa^[70] auf einfache Weise durch Digerieren in Chloroform diese voneinander zu trennen. Wie in Schema 31 gezeigt, führt diese Prozedur beim Azidokonduritol (+)**317** zu den Diastereomeren 6- und 3-Azido-*myo*-inositolderivaten (-)**321** und (+)**319** (links), wohingegen beim Einsetzen von Azidokonduritol (-)**318** die beiden 1- und 4-Azido-*myo*-Inositolesysteme (-)**320** und (+)**322** (rechts) gebildet werden. Während sich im ersten Diastereomeregemisch

das 3-Azido-*myo*-Inositol (+)**319** beim Digerieren größtenteils nicht komplett in Chloroform lösen lässt, wird das 6-Azido-*myo*-Inositol (-)**321** mit 10% Verunreinigung von 3-Azido-*myo*-Inositol (+)**319** in das Lösungsmittel aufgenommen. Trotz Verlust von 10% 3-*myo*-Inositol (+)**319** ergibt diese einfache Methode eine zufriedenstellende Ausbeute von 40%, deren Reinheitsgrad im Bereich von mehr als 99% liegt. Das andere sich in Chloroform gelöste überschüssige Diastereomer (-)**321** wird nach der Überführen mittels Pyridin / Essigsäureanhydrid zum pentacetylierten Diastereomeregemisches bestehend aus 10% (-)**323** und größtenteils aus (+)**324** liefert nach Umkristallisieren aus Ethanol (+)**324** in einer Reinheit von 99%. Auf gleichem Wege konnten die Verbindungen (-)**320** und (+)**322** enantiomerenrein getrennt werden und brachten nach Peracetylierung die Verbindungen (+)**325** und (-)**326** hervor. Das IR-Spektrum der Verbindungen 3-Azido-*myo*-Inositol (-)**323** und 6-Azido-*myo*-Inositol (+)**324** sowie die der 4-Azido-*myo*-Inositol (-)**326** und 1-Azido-*myo*-Inositol (+)**325** zeigten die charakteristischen Wellenzahlen der Azidfunktionalität bei 2100 cm^{-1} und ebenso die markante Carbonylschwingung des Acetylesters bei 1750 cm^{-1} . Eine Quantifizierung der Acetylgruppen ist im $^1\text{H-NMR}$ vorzunehmen, welche bei 2 ppm ein Signal mit einem Integral von 15 aufzeigt. Eine deutliche Unterscheidung der Ringprotonen ist aufgrund der chemischen Umgebung gegeben: Die Esterringprotonen erfahren eine Tieffeldverschiebung und befinden sich zwischen 5-6 ppm, wohingegen das Ringproton mit der Azidfunktionalität eine Hochfeldverschiebung aufweist und somit leicht bei 3.99 ppm für das 6-Azido-*myo*-Inositol (+)**324** identifiziert werden kann. Zur Identifizierung und Unterscheidung zwischen den diastereomeren 3-Azido- oder 6-Azido-*myo*-Inositolen ((-)**323** bzw. (+)**324**) werden die Kopplungsmuster und die Größe der Kopplungskonstanten herangezogen. So zeigt das Ringproton des 3-Azido-*myo*-Inositols (-)**323** und 1-Azido-*myo*-Inositols (+)**325** bei 3.69 ppm sowohl eine *cis*- als auch eine *trans*-Kopplung. Die dazugehörigen Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 10.7$ bzw. $^3\text{J} = 2.5$ Hz als Dublett von Dublett bestätigen diesen Sachverhalt. Beim 6-Azido- (+)**324** oder 4-Azido-*myo* Inositol (-)**326** erscheint das Azidoringproton, wie zu erwarten, als Pseudotriplett aufgrund der zwei benachbarten *trans*-Konfigurationen mit jeweils einer Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 10.7$ Hz. Bei der Reduktion des Azids zum Amin bestand die Schwierigkeit darin, eine selektive Umwandlung zum Amin durch Hydrogenolyse oder Hydridreduktion zu erreichen, ohne die Acetylfunktionalität anzugreifen. Eine alternative Reduktion nach Staudinger mittels Triphenylphosphin (PPh_3) wäre denkbar, geht jedoch im vorliegenden Fall nicht, da eine unvermeidbare Nebenreaktion mit der benachbarten Acetatfunktion erfolgt. Im Verlauf dieser Reduktion, bei der sich zunächst ein Triphenylphosphinimin bildet, kann es aufgrund der nachbarständigen Acetylgruppen entweder zu einer Aza-Wittig Reaktion kommen und somit ein Oxazolin hervorbringen, oder es wird eine Acetyl-Wanderung nach erfolgreicher Reduktion in der Reaktionsmischung hervorgerufen, die ein Acetamid erzeugt. Um diese Probleme zu umgehen, ist es notwendig,

eine Reduktion durchzuführen, bei dem die Entstehung der reaktiven Zwischenprodukte vermieden wird. Solch eine Bedingung schien gegeben zu sein, wenn eine modifizierte Staudinger-Reduktion mit einem Phosphit ($\text{P}(\text{OR})_3$) durchgeführt wird. Dann wird eine stabile Zwischenverbindung erzeugt, die nicht zum Amin hydrolysiert, sondern ein Phosphorimin $\text{R-P}=\text{N}(\text{OR})_3$ mit geringerer Oxophilie darstellt. Leider zeigten die Reaktionen zwischen den Azidopentacetyl-Systemen und $\text{P}(\text{OBn})_3$ keinen Umsatz. Durch Ersetzen von $\text{P}(\text{OBn})_3$ durch $\text{P}(\text{OMe})_3$ konnte bestätigt werden, dass der Misserfolg der Reaktion nicht eine Folge der sterischen Hinderung der Benzylester ist. Erstaunlicherweise gelang der Durchbruch beim Einsatz von Triethylphosphit $\text{P}(\text{OEt})_3$. Wird zu einer Lösung bestehend aus den Aziden 1,3,4 oder 6 *myo*-Inositol (-)**323**, (+)**324**, (+)**325** und (-)**326** in Dichlormethan bei Raumtemperatur eine äquimolare Menge an Triethylphosphit zugegeben, so beginnt schon nach 5 Minuten das entstehende Stickstoffgas zu entweichen. Nach Rühren bei Raumtemperatur für eine Zeit von 12 h ist die Stickstoffentwicklung beendet und im IR-Spektrum keine Azidfunktionalität mehr identifizierbar, was einen vollständigen Umsatz bestätigt. Die Analyse dieser Zwischenstufe zeigt im ESI-Massenspektrum nicht das erwartete Amid, sondern die entsprechenden Phosphorimine, $\text{R-P}=\text{N}(\text{OR})_3$ **327**, **328**, **329** und **330** wie in Schema 32 dargestellt. Diese gehen bei weiterem Rühren für 12 h bei Raumtemperatur keine Aza-Wittig-Reaktion ein. Die Umwandlung der Phosphorimine zum Phosphorylamin, wie (-)**331**, (+)**332**, (-)**333**, (+)**334**, konnte ähnlich zu der klassisch geführten Staudinger-Reduktion realisiert werden. Nach Zusatz von einigen Tropfen Wasser und Rühren der entstehende Zweiphasenmischung für weitere 12 h bei Raumtemperatur erhält man nach Trocknen über Natriumsulfat, Einengen und Umkristallisieren aus wenig Dichlormethan und tropfenweise Zusatz von Cyclohexan das entsprechende Phosphorylamin in einer guten Ausbeute zwischen 79%-95%. Die Abwesenheit der Azidschwingung und die Wellenzahl bei 1261 cm^{-1} für eine $\text{P}=\text{O}$ Schwingung spricht für die Entstehung des Phosphorylamin. Die Unversehrtheit der Acetylschutzgruppe wird durch die Carbonylschwingung bei 1750 cm^{-1} bestätigt. Das ^{31}P -NMR-Spektrum von (+)**332** und (-)**333** beweist durch das Erscheinen eines singulären Signals bei 6.28 ppm die Anwesenheit eines Phosphors mit der zu erwarteten Verschiebung. Die 15 Protonen der Acetylgruppen erscheinen im ^1H -NMR im Bereich von 2.22-2.03 ppm. Das Multiplett bei 4.03 ppm stellt die vier Methylengruppen im Ethylester, während die zwei Methylgruppen des Ethylesters als Triplet bei 1.32 ppm erscheinen. Beide zeigen aufgrund ihrer Wechselwirkung eine Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 7.1\text{ Hz}$. Die Ringprotonen zeigen jeweils den Erhalt der *myo*-Konfiguration mit den zu erwartenden Kopplungsmustern und -konstanten. Das Ringproton an der ehemaligen Azidfunktion erfährt eine Verschiebung in Richtung Hochfeld bei 3.53 ppm und erscheint als Dublett von Dublett von Dublett (ddd) mit Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 10.6\text{ Hz}$, $^3\text{J} = 2.9\text{ Hz}$, $^3\text{J} = 2.0\text{ Hz}$. Das Amidproton erscheint als Triplet bei 2.83 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 10.5$



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $\text{P}(\text{OEt})_3$, CH_2Cl_2 ; (b) H_2O [95%]

Schema 32: Darstellung der 1,3,4,6-Phosphorylamin-*myo*-Inositole (-)**331**, (+)**332**, (-)**333** und (+)**334**

H_z. Das Fehlen des Kreuzpeaks im HMQC-Spektrum mit einem Kohlenstoffatom ist ein erster Hinweis für ein Proton, welches nicht an einem Kohlenstoffatom gebunden ist. Ein Austauschversuch im ¹H-NMR nach Zugabe von deuterierter Essigsäure d₄ führt zum Verschwinden des Signales des Amidprotons. Im ¹³C-NMR befinden sich die Methylkohlenstoffatome der typischen Amidophosphatdiethylester-Gruppen bei 63.03 ppm und 62.73 ppm jeweils als Dublett. Auch die Methylkohlenstoffatome treten als Dublett bei 16.13 ppm und 16.07 ppm auf. Die fünf Methylgruppen der Acetylcster treten im Bereich von 20.43 ppm und 20.75 ppm auf. Das deutlich abgesetzte hochfeldverschobene Ringkohlenstoffatom, das in direkter Nachbarschaft zum Amid steht, besitzt eine chemische Verschiebung von 52.13 ppm. Die anderen Ringkohlenstoffatome C-6, C-1, C-4, C-2 und C-5 befinden sich in der Reihenfolge bei 69.25 ppm, 69.99 ppm, 70.72 ppm als Dublett, 70.79 ppm und 70.28 ppm. Die fünf Carbonylkohlenstoffatome der Acetylcster finden sich im Bereich zwischen 170.80 ppm und 169.70 ppm. Das aus der Dibromdiolroute ebenfalls

hervorgebrachte 3-Phosphorylamino-*myo*-Inositol (+)**332** zeigt - wie zu erwarten - identische Verschiebungen im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum. Die hochauflösende ESI Masse von 526.1690 bestätigt die Entstehung der Phosphorylamine (-)**333** und (+)**332**. Eine Röntgenkristall-Analyse von (-)**333** bestätigt endgültig die Struktur des Phosphoramino-Isosters mit *myo*-Konfiguration (vgl. Abbildung 26). Deutlich erkennbar sind die vier Ace-

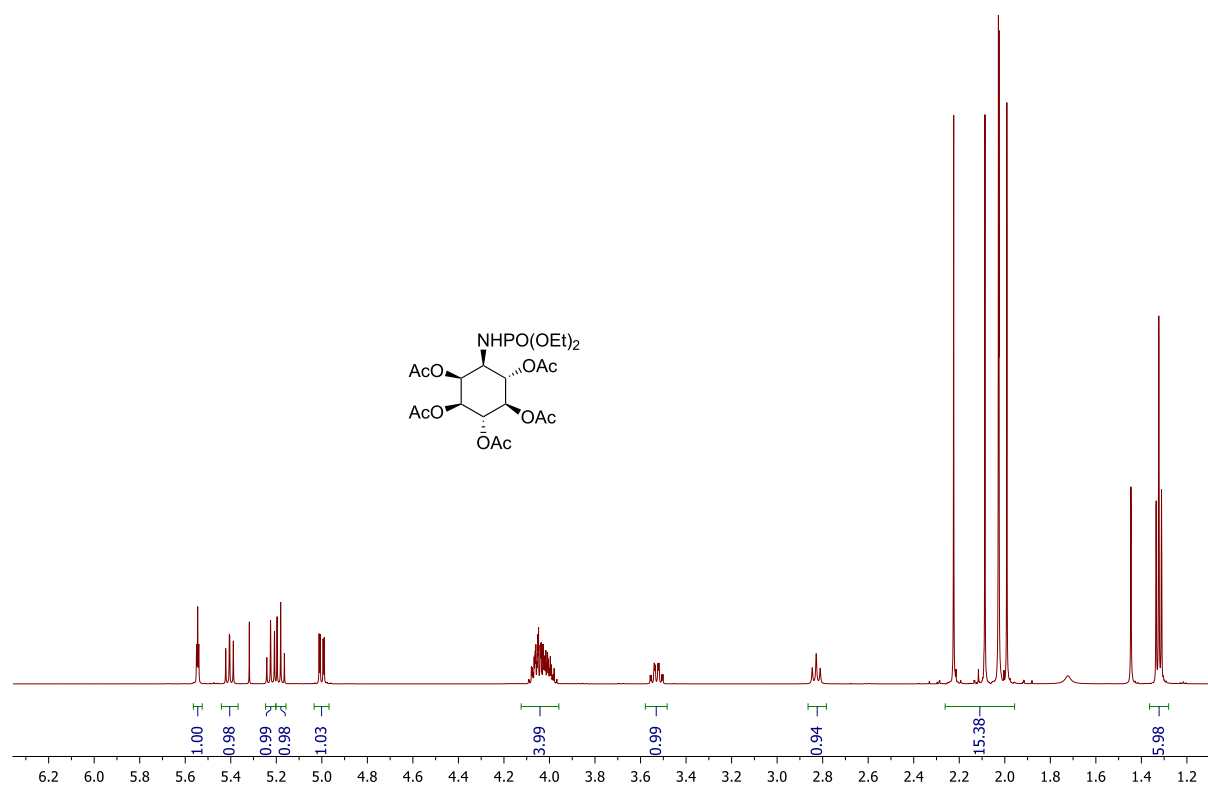


Abbildung 25: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindungen (+)**332** und (-)**333**

tylgruppen, die sich in der äquatorialen Anordnung befinden. Die Phosphoamidgruppe befindet sich in äquatorialer Stellung, während die fünfte Acetylgruppe axial steht (Abbildung 26). Das diastereomere 6-Phosphorylamino-*myo*-Inositol (-)**331** zeigt im ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum ein unterschiedliches Erscheinungsbild. Wie zu erwarten, erscheinen die fünfzehn Acetylprotonen im Bereich von 2.20 ppm bis 1.97 ppm. Die Ethylgruppen des Phosphoesters erzeugen ein Multiplett bei 4.0 ppm für die Methylenprotonen aufgrund der Kopplung mit dem Phosphor mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 7.1$ Hz und den Methylgruppen, die als Dublett von Triplet bei 1.29 ppm erscheinen mit gleich grosser Kopplungskonstante von $^3J = 7.1$ Hz. Ein austauschbares Triplet bei Zugabe von deuterierter Essigsäure bei 3.01 ppm kommt dem Amidproton zu. Bei 3.85 ppm absorbiert das H-6 Ringproton als Multiplett. Das Dublett von Dublett bei 4.97 ppm wird vom Ringproton H-1 mit Kopplungskonstanten von $^3J = 10.9$ Hz und $^3J = 2.7$ Hz hervorgerufen. Das andere Dublett von Dublett entspricht dem Ringproton H-3 mit Kopplungen von $^3J = 2.9$ Hz und $^3J = 10.6$ Hz. Bei einer Verschiebung von 5.07 ppm und einer weiteren bei 5.48 ppm lokalisiert sich H-5 und H-4 als Triplet mit jeweils einer Kopplung

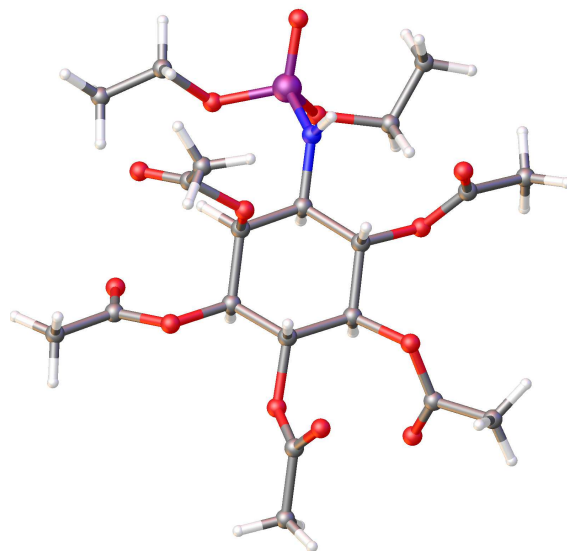


Abbildung 26: Röntgenkristallstruktur von 1-Phosphorylamino-*myo*-Inositol (-)**333**

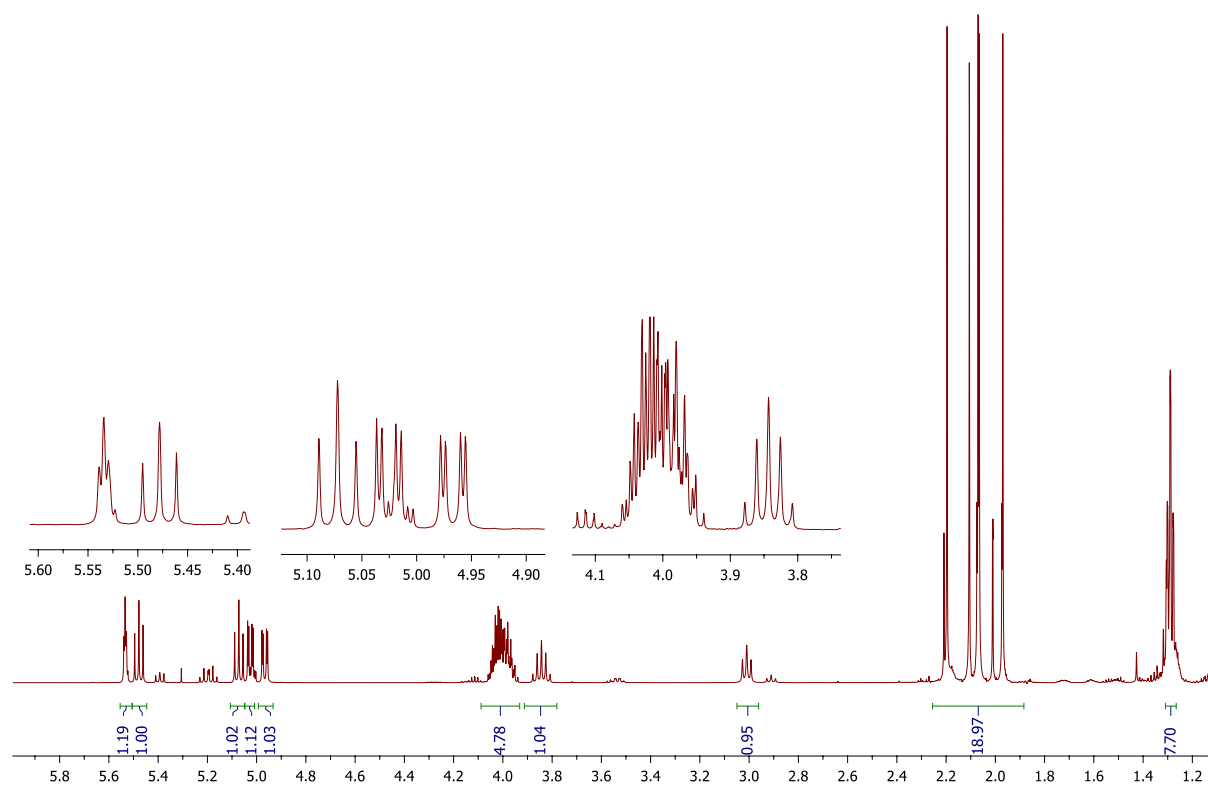


Abbildung 27: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindungen (-)**331** und (+)**334**

von $^3J = 10.2$ Hz. Das Triplett mit der kleinen Kopplungskonstante von $^3J = 2.9$ Hz koppelt mit zwei benachbarten *cis* ständigen Protonen und lässt sich als H-2 zuordnen. Das ^{31}P -NMR Spektrum zeigt ein Singulett bei 7.73 ppm für das Phosphorylamino (-)**331** und (+)**334**. Im ^{13}C -NMR sind die zu erwartenden Signale der funktionellen Gruppen bei den typischen Verschiebungen zu erkennen. Eine relative Hochfeldverschiebung des C-6

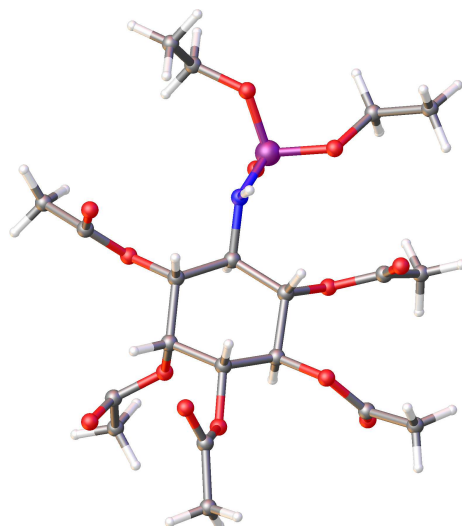


Abbildung 28: Röntgenkristallstruktur von 4-Phosphorylamino-*myo*-Inositol (+)**334**

Kohlenstoffatoms lässt sich bei 53.09 ppm feststellen. Die beiden Methylengruppen sind mit Hilfe des DEPT Versuches deutlich im Bereich 62.66-62.72 ppm auffindig zu machen. C-2 identifiziert sich bei 68.50 ppm, wohingegen sich C-3 bei 68.89 ppm bestimmen lässt. Das Dublett bei 69.46 ppm und das Dublett bei 72.21 ppm widerspiegelt C-1 und C-5, welches eine Wechselwirkung zum Phosphor aufweist. Eine P-C-Kopplung ist auch an der Methylfunktion der Ethylesters bei 16.09 ppm - 16.13 ppm zu sehen. Die fünf Methylgruppen der Acetylfunktionen sind zwischen 20.40 ppm bis 20.80 ppm wahrzunehmen, während die Carbonylkohlenstoffatome sich zwischen 169.63 ppm bis 170.95 ppm zu erkennen geben. Die räumliche Anordnung im Kristall des 4-Phosphorylamino-*myo*-Inositol (+)**334** ist in Abbildung 28 gezeigt. Deutlich ist die *trans*-Stellung des Amidsubstituenten zur axialständigen Acetylfunktion an der 2-Position zu erkennen. Der mechanistische Verlauf dieser chemoselektiven Reaktion ist in Abbildung 29 zu sehen. Der erste Schritt besteht darin, daß der terminale Stickstoff der linear gebauten Azidgruppe **335** nucleophil vom Triphenylphosphit angegriffen wird. Durch diese Addition wird der lineare Charakter der Azidgruppe aufgehoben und bildet einen NNN-Winkel von ca. 170° im Phosphazid **336**, die auch durch Berechnungen bestätigt worden sind. Anschließend greift das negativ geladene Stickstoffatom nucleophil am Phosphor an und bildet einen sehr gespannten Vierring **337**, der irreversibel durch Abspalten von molekularem Stickstoff zerfällt und das Phosphonimin **338** hervorbringt. Diese Umsetzung wird auch als Staudinger-Reaktion bezeichnet, da ihr Verlauf im ersten Teil mit der klassischen Staudingerreduktion in ihrem mechanistischen Verlauf übereinstimmt. Die Unterschiede liegen im unterschiedlichen Verlauf der Hydrolyse. Die Reduktion mit PPh₃ führt zum Amin und Phosphinoxid. Die Hydrolyse des Iminophosphits führt zum Phosphoramid, weil das Wasser nucleophil nach

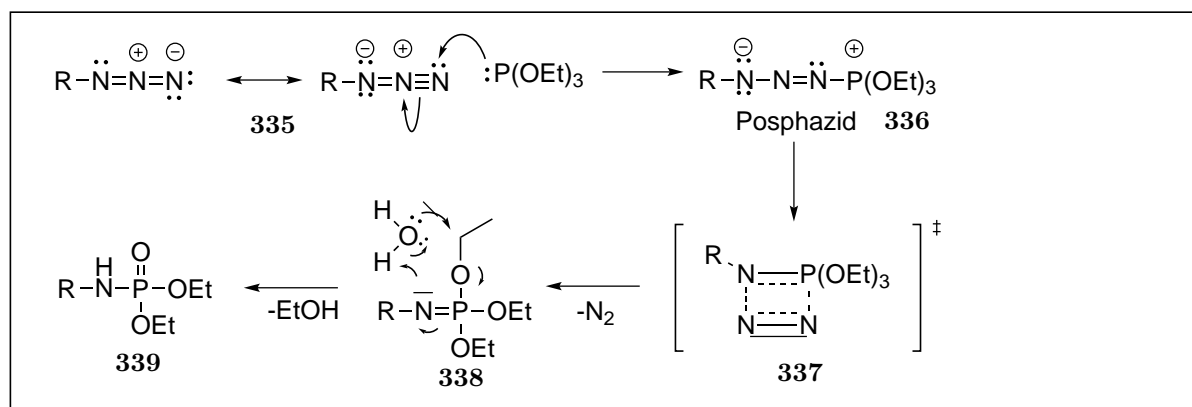
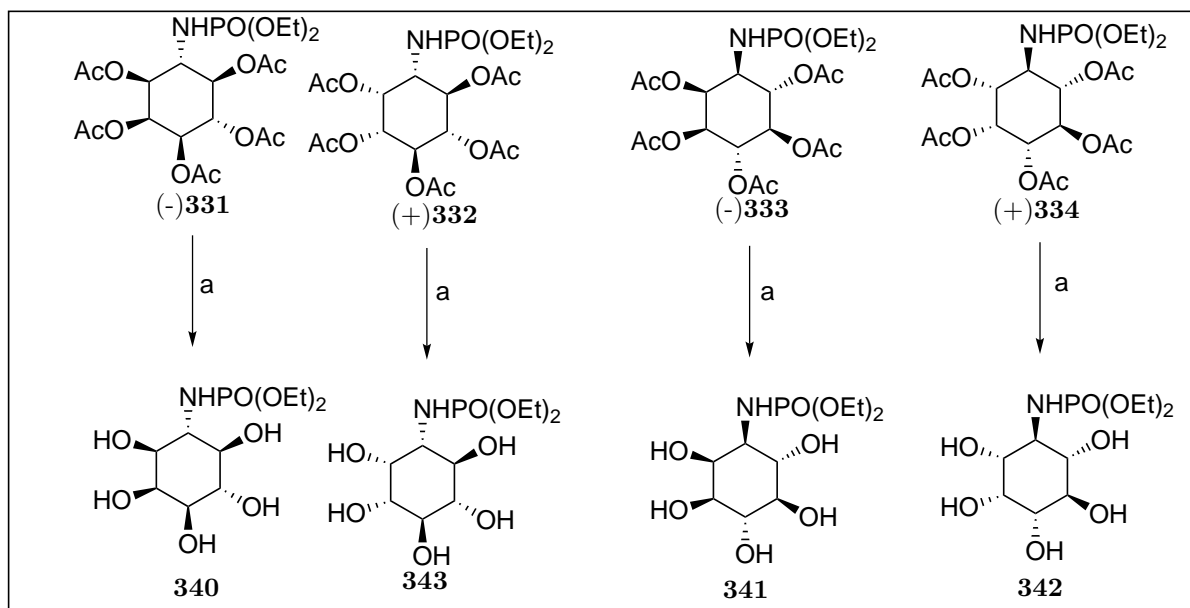


Abbildung 29: Vorgeschlagener Mechanismus der Phosphorylaminiierung

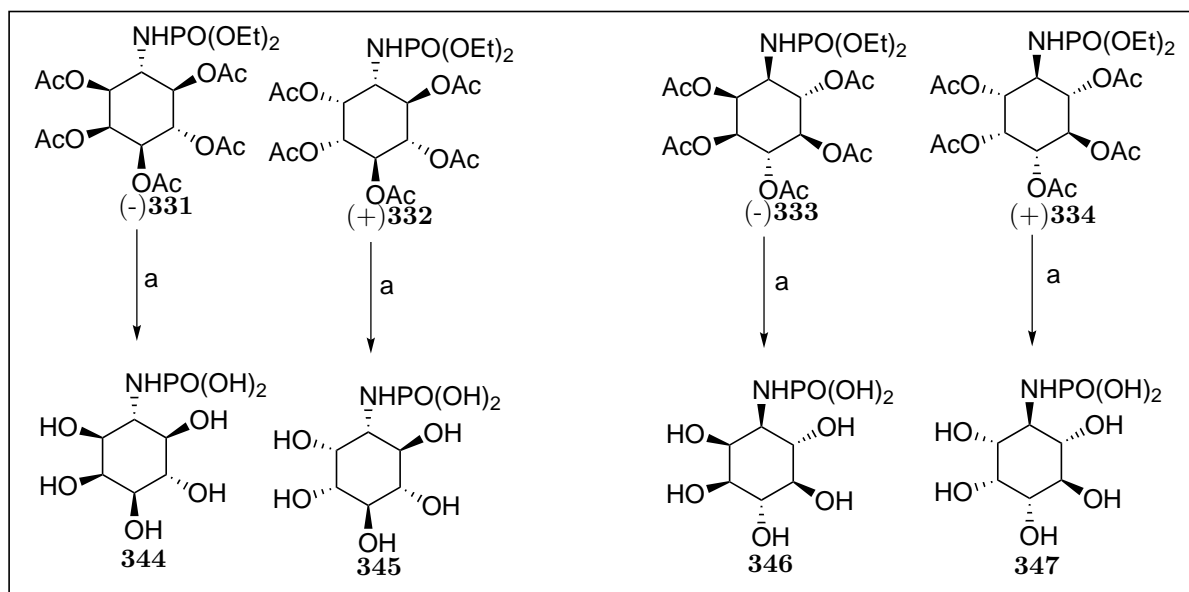
einem S_{N2} Mechanismus eine der Ethylgruppen angreift, dadurch Ethanol abgespalten wird und somit ein Phosphoramid **339** entsteht. Für die Nutzung dieser Verbindung als Prodrug ist eine Transformation zu einer polareren Verbindung nötig. Dazu werden am Mono-phosphorylamino-*myo*-inositol (-)**331** bzw. (+)**332**, (-)**333** und (+)**334** die Acetyl-schutzgruppen unter basischen Bedingungen nach Zemplen entfernt. Die Pentaacetatmono-phosphoramide (-)**331**, (+)**332**, (-)**333** und (+)**334** werden in Methanol gelöst und mit etwas Natriumcarbonat suspendiert. Nach Rühren der Suspension bei Raumtemperatur für 12 h wird die Reaktionsmischung mit Dowex 50 H^+ -Form sauer gestellt, abfiltriert und eingeeengt. Die in 95% entstehenden öligen Rohprodukte zeigen im IR-Spektrum die breiten Hydroxylgruppen und die Abwesenheit der Carbonylgruppen. Im Phosphor-NMR der Verbindungen **340**, **341**, **342** und **343** sieht man, daß die Phosphoramidatgruppierung bei 7.7 ppm und 6.9 ppm erhalten bleibt. Die erfolgreiche Verseifung der Acetylestere kann ebenfalls aus dem nicht gezeigten 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren entnommen werden. Die Prodrug-Verbindungen **340**, **341**, **342** und **343** konnten somit erhalten werden und stehen für biologische Versuche zu Verfügung. Problematisch erwies sich das Entfernen der beiden Ethylgruppen des Phosphorylamino-*myo*-inositols, ohne die Amidbindung zu spalten. Während in der Literatur die Spaltung der P-N-Bindung relativ häufig beschrieben ist, ist das Entfernen der Esterfunktion am Phosphoramid seltener bekannt. Die meisten dieser Methoden führen dabei auch zu einer Verseifung der Acetatgruppen, was im vorliegendem Fall aber auch gewünscht ist. Arbeiten von Podeschwa^[70], McKenna^[75] und Salomon^[76] zeigten die unterschiedlichen Entschützungen eines Monoamido-phosphorsäurediethylesters bei Einsetzen von Trimethylsilylbromid. Eine Verbesserung dieser Methode konnte Kumar^[77] unter Zuhilfenahme von einer Mikrowellenaktivierung in Bezug auf die Reaktionszeit bewirken. Adaptieren dieser Vorgehensweise auf die eigenen Pentaacetyl-*myo*-Inositolphosphoramidodiester-Systeme führten nicht zum gewünschten Erfolg. Mechanistische Überlegungen führten dazu, statt wie bisher Halogenide und Pseudohalogenide bessere Nukleophile einzusetzen. Xu^[78] setzte z. B. für die Spaltung



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaHCO₃, MeOH [95%]

Schema 33: Darstellung von Prodrug-Verbindungen **340**, **341**, **342** und **343**

der Alkylester Stickstoff-Nucleophile wie Trimethylamin erfolgreich ein. Unter Berücksichtigung der Bedingungen lag es nahe, die Entschützung mit Aminen zu realisieren. *myo*-Inositolphosphoramidodiester (-)**331**, (+)**332**, (-)**333** oder (+)**334**, gelöst in abs. THF, wurden tropfenweise zu frisch vorbereitetem Kaliumamid in flüssigen Ammoniak zugefügt und für 30 min bei -78 °C gerührt. Nach Abbruch der Reaktion mittels einigen Tropfen Ethanol wurde das Lösungsmittel evaporiert und der Rückstand chromatografisch über eine Dowex H⁺-Form-Ionenaustauschssäule gereinigt und vom Eluenten durch Lyophilisierung befreit. Das gewünschte polare Produkt blieb als ein Öl zurück. Lediglich Verbindung **345** konnte in akzeptablem Maße entsprechend gut isoliert und im ¹H-NMR charakterisiert werden (Abbildung 30). Das ³¹P-NMR-Spektrum zeigt ein Signal bei 0.5 ppm. Das ¹H-NMR in Abbildung 30 zeigt die sechs Ringprotonen des komplett freigesetzten Systems. Ein Pseudotriplett bei 4.1 ppm mit ³J = 2.7 Hz steht für das äquatoriale H-2. Das Multiplett bei 2.85 ppm steht für das Ringproton benachbart zum Phosphoramid. Zwei Triplets bei 3.23 ppm mit ³J = 8.8 Hz und bei 3.39 ppm mit ³J = 9.8 Hz stehen für jeweils ein sowie das Multiplett bei 3.48 ppm stehen für die Ringprotonen. Die Spektren der Verbindung **345** sollten identisch mit den der Verbindung **346** sein, da sie einen Enantiomerenpaar bilden. Es kann angenommen werden, daß das NH₂ die Spezies ist, die in der Lage ist, die Ethoxyfunktion der Verbindung **338** an der Methylengruppe anzugreifen und somit die Ester in die Amidophosphate **339** umzuwandeln (b in Abbildung 31). Gleichzeitig findet auch eine Spaltung der Acetate unter Bildung von Acetamid (a in Abbildung 31), welches im ¹H-NMR-Spektrum ersichtlich ist, statt.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) K oder Na, flüssig NH₃, THF [25% für **345**]

Schema 34: Darstellung der isosteren Phosphorylamino-*myo*-Inositole **344**, **345**, **346** und **347**

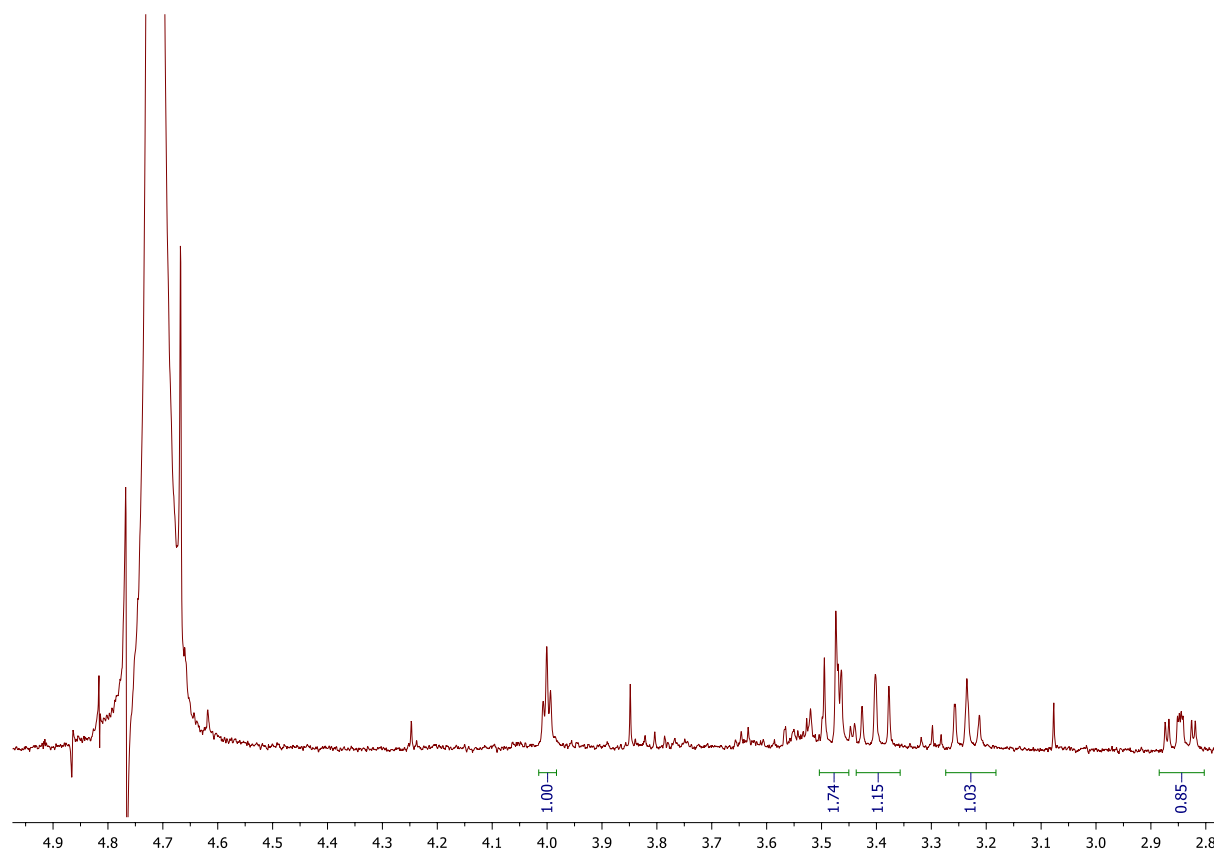


Abbildung 30: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **345**

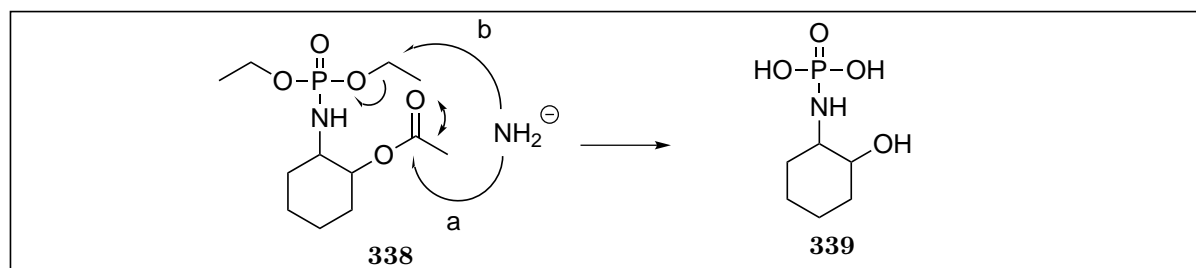


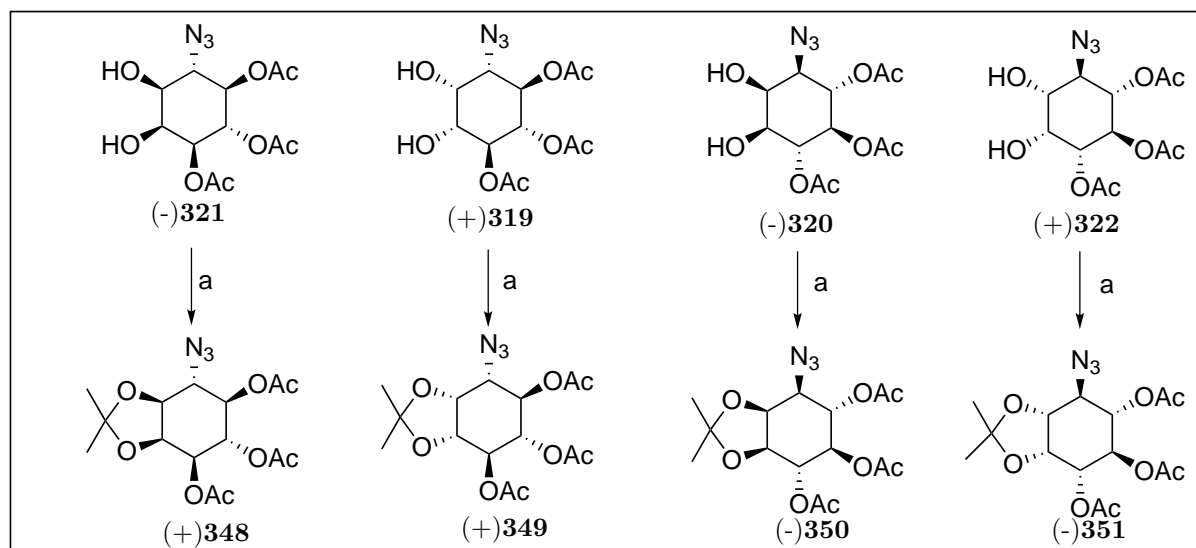
Abbildung 31: Vorgeschlagener Mechanismus zur Entschützung des Phosphorylamino-*myo*-Inositols

3.2.2 Erweiterung der unsymmetrischen Konzeption

3.2.2.1 Orthogonal geschützte 1-, 4-, 3-, 6-Phosphorylamino-*myo*-Inositole (-)**352**, (-)**353**, (+)**354**, (+)**355** und Versuch zur Darstellung des Trinositol-Analogen **362** nach dem unsymmetrischen Konzept

Für die Darstellung von Inositolphosphat-Analoga mit differenzierbaren Hydroxylgruppen ist es notwendig, gezielt orthogonale Schutzgruppen einzuführen. Zur Realisierung bieten die Verbindungen (-)**321**, (+)**319**, (-)**320** oder (+)**322** einen guten Zugang, da sie enantiomerenrein erhältlich sind und neben freien auch schon geschützte Hydroxylgruppen enthalten. Die beiden freien *cis* ständigen Hydroxylgruppen bieten sich für eine unterschiedliche Funktionalisierung an. Eine Möglichkeit der direkten einfachen Doppelschützung der beiden Hydroxylgruppe besteht in der Isopropylidenierung. Die Dirole (-)**321**, (+)**319**, (-)**320** oder (+)**322** werden in einer Mischung, bestehend aus Aceton und Dimethoxypropan, mit einer Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure versetzt und bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach einer Aufarbeitung unter schwach basischen Bedingungen gefolgt von einer säulenchromatographischen Reinigung ergeben sich die vollständig aber differenziert geschützten Azide (+)**348**, (+)**349**, (-)**350** oder (-)**351** mit Ausbeuten zwischen 79% bis 82% (Schema 35).

Im IR-Spektrum finden sich keine Hydroxylbanden mehr, wohl aber die typische Azid-schwingung bei einer Wellenzahl von 2100 cm^{-1} und die Carbonylschwingung der Acetate bei 1769 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ von 3-Azido-*myo*-Inositol (+)**349** zeigt für H-4 ein Dublett von Dubletts bei 5.49 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 10.3\text{ Hz}$ und $^3\text{J} = 8.5\text{ Hz}$. H-6 lokalisiert sich bei 5.28 ppm und weist die beiden *trans*-Kopplungen mit $^3\text{J} = 8.5\text{ Hz}$ und $^3\text{J} = 6.6\text{ Hz}$ auf. Das benachbarte Triplett mit $^3\text{J} = 8.5\text{ Hz}$ bei 5.03 ppm steht für H-5. Das H-2 im Inositol mit *myo*-Konfiguration erscheint normalerweise als Triplett mit kleinen Kopplungskonstanten. Jedoch zeigt sich das H-2 hier als Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten $^3\text{J} = 5.5\text{ Hz}$ und $^3\text{J} = 3.9\text{ Hz}$ bei 4.35 ppm. Ein Dublett von Dublett bei 4.23 ppm mit Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 5.9\text{ Hz}$ und $^3\text{J} = 6.3\text{ Hz}$ wird von H-1 hervorgerufen. Erwartungsgemäß erscheint das Ringproton an der



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) *para*-TsOH, Aceton, 2,2-Dimethoxypropan [79% bis 82%]

Schema 35: Isopropyleninierung der Diole (+)**348**, (+)**349**, (-)**350** und (-)**351**

Azidposition relativ Hochfeldverschoben als Dublett von Dublett bei 3.74 ppm mit Kopplungskonstanten von $^3J = 10.3$ Hz und $^3J = 3.8$ Hz. Drei Singulets im Bereich von 2.12 ppm bis 2.05 ppm stammen aus den Acetatgruppen und unterscheiden sich deutlich von den Singulets bei 1.63 ppm und 1.40 ppm, die für die acetalischen Methylgruppen (Abbildung 32) stehen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum lässt sich das C-3 mit der Azidfunktionalität deutlich bei 58.82 ppm erkennen. Die anderen Ringkohlenstoffe befinden sich mit steigender Tieffeldverschiebung im Bereich zwischen 70.40 bis 75.75 ppm. Die drei Acetylerster erscheinen in typischer Weise bei 169.21 ppm, 169.39 ppm, 169.82 ppm für die Carbonyl- und bei 20.52 ppm, 20.60 ppm und 20.71 ppm für die Methylkohlenstoffatome. Für die erfolgreiche Einführung der Acetalfunktion sprechen die Signale bei 25.47 ppm und 27.03 ppm für die beiden Methylkohlenstoffe und insbesondere das Signal bei 111.19 ppm, für das acetalische Kohlenstoffatom. Die massenspektroskopische Untersuchung ergibt den Molekülpeak als $[\text{M}+\text{H}]^+$ mit 371.1402. Das Spektrum der 1-Azido-*myo*-Inositol (-)**350** ist identisch mit dem des 3-Azido-*myo*-Inositol (+)**349**. Der unterschiedliche Habitus des orthogonal geschützten 6-Azido-*myo*-Inositol (+)**348** und der des 4-Azido-*myo*-Inositol (-)**351** ist in Abbildung 33 aufgeführt. Durch Analysieren der Kopplungsmuster und der Kopplungskonstanten konnte dieses verifiziert werden. Ein Triplett bei 5.43 ppm mit $^3J = 8.9$ Hz steht für H-4. Das Dublett von Dublett bei 5.21 ppm mit $^3J = 9.1$ Hz $^3J = 4.1$ Hz steht für H-3. Das Signal bei 4.94 ppm mit $^3J = 9.1$ Hz und $^3J = 4.1$ Hz lässt sich H-5 zuordnen. H-2 mit den zwei kleinen Kopplungskonstanten $^3J = 5.2$ Hz und $^3J = 4.2$ Hz absorbiert bei 4.51 ppm. Ein weiteres Dublett von Dublett erscheint bei 4.12 ppm und kann H-1 mit $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 5.4$ Hz zugeordnet werden. Das Dublett von Dublett

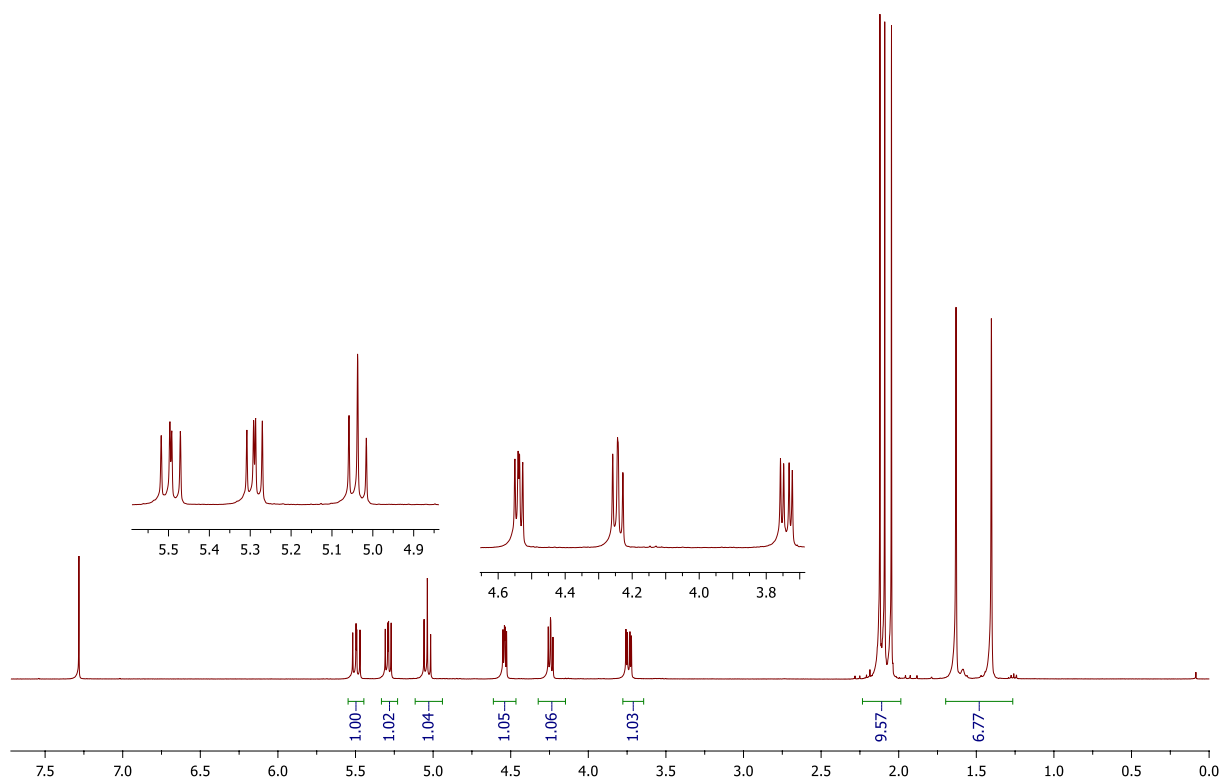


Abbildung 32: ^1H -NMR von Isopropylgeschützten 3- und 1-Azido-*myo*-Inositol
(+)**349** (-)**350**

bei 3.82 ppm für das Ringproton benachbart zum Azid besitzt Kopplungskonstanten von $^3J = 10.7$ Hz und $^3J = 7.9$ Hz. Die Methylprotonen befinden sich im Bereich von 2.14 ppm bis 2.05 ppm. Die acetalischen Protonen treten als Singulett bei 1.61 ppm und 1.39 ppm auf. Im ^{13}C -NMR sind die entsprechenden Kohlenstoffatome der Schutzgruppen als auch der Ringkohlenstoffatome deutlich zu erkennen (nicht abgebildet). Der Azid-substituierte Ringkohlenstoff erscheint bei 64.27 ppm. Die anderen Ringkohlenstoffatome finden sich im Bereich zwischen 68.83 ppm bis 76.67 ppm. Die vier quarternären Kohlenstoffatome können als Signalbündel zwischen 169.73 ppm bis 169.49 ppm der Esterfunktionalität bzw. bei 111.14 ppm der Isopropylfunktionalität zugeordnet werden. Weitere Signale der Schutzgruppen sind bei 27.88 ppm, 25.55 ppm, 20.70, 20.54 und 20.50 zu erkennen. Die Überführung der Azidfunktion ins Phosphorylamin erfolgt wie beim Pentaacetylazid-System. Dazu werden die Isopropylidengeschützten-Systeme (+)**348**, (+)**349**, (-)**350** und (-)**351** in Dichlormethan gelöst und mit Triethylphosphit versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde durch Rühren für weitere 24 h bei Raumtemperatur die Reaktion vervollständigt. Hydrolyse durch Zugabe von Wasser und weiteres Rühren für 12 h führt nach Aufarbeiten und chromatographischer Aufreinigung zu den Zielverbindungen (-)**352**, (-)**353**, (+)**354** und (+)**355** in Ausbeuten von über 97%. Die Aufnahme eines IR-Spektrums zeigt die Abwesenheit einer Azid-Schwingung, während die Schwingungen

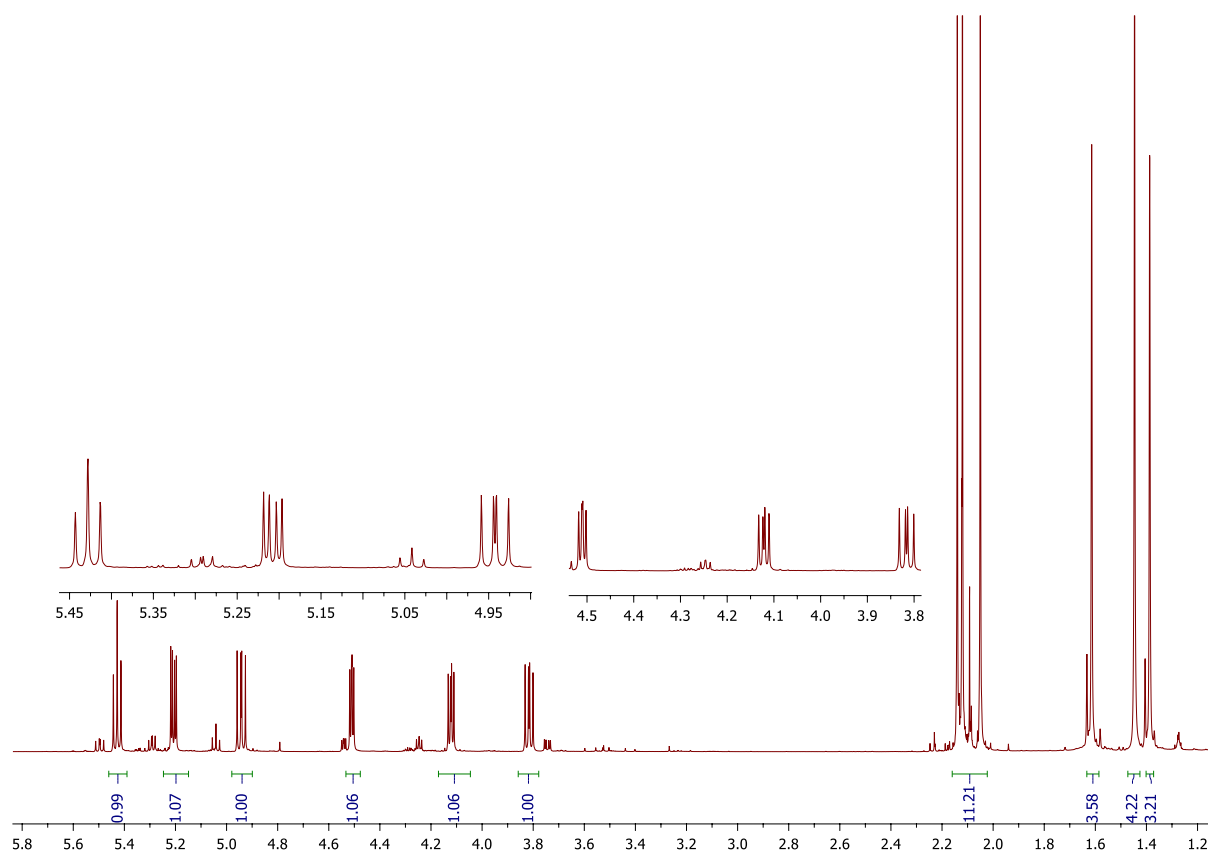
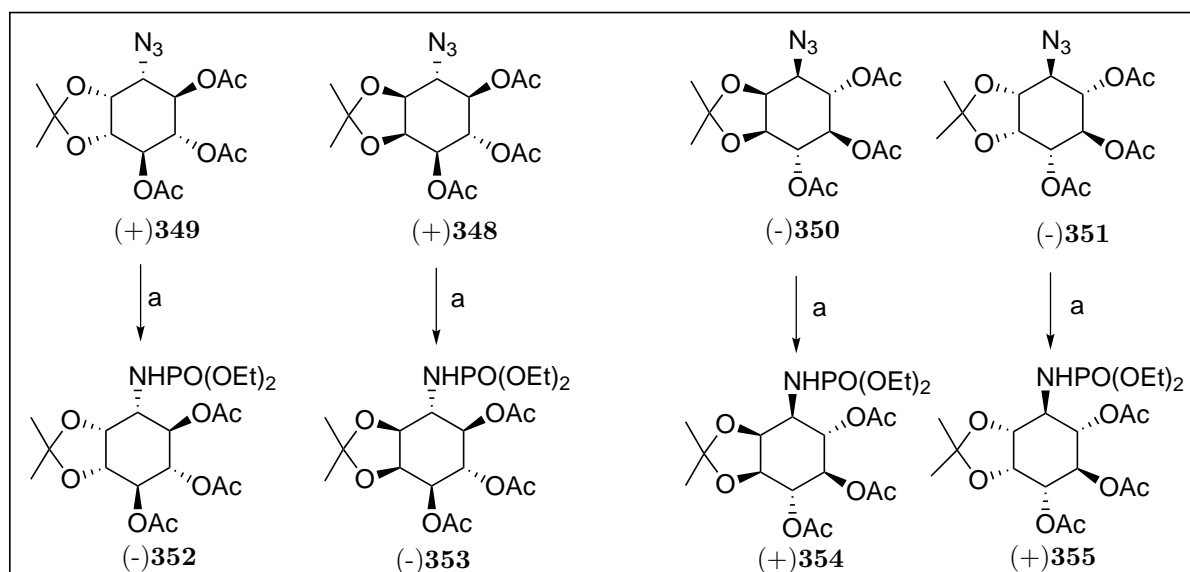


Abbildung 33: $^1\text{H-NMR}$ der Verbindungen 6- und 4-Azido-*myo*-Inositol (+)**348** und (-)**351**

der Carbonylgruppe bei 1739 cm^{-1} erhalten bleiben. Eine neu auftretende Schwingung bei 1249 cm^{-1} lässt sich der P=O -Gruppe zuordnen. Das Singulett bei 7.37 ppm im $^{31}\text{P-NMR}$ bestätigt die Amidbildung und deckt sich mit den Ergebnissen des vorherigen Kapitels. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindungen (-)**352** und (+)**354** in Abbildung 35 zeigt die sechs Ringprotonen neben dem Ethylrest des Phosphoesters sowie die Methylgruppen der Isopropyliden- und der Acetylfunktionalität. Die Methylgruppe des Ethylesters artikuliert sich in Form eines Dublett von Tripletts bei 1.62 ppm und weist eine Kopplungskonstante von $^3J = 7.0\text{ Hz}$ auf. Die beiden singulären Signale bei 1.59 ppm und 1.36 ppm integrieren sich zu 6 Protonen der Isopropylidenfunktion. Die drei einzelnen Signale zwischen 2.18 ppm und 2.1 ppm belegen die Methylgruppen der Acetylestere mit einer Protonenzahl von 9. Das austauschbare Amidproton ortet sich bei 2.98 ppm als ein Tripletts mit $^3J = 10.5\text{ Hz}$. Das Dublett von Dublett von Dublett bei 3.65 ppm stammt vom Ringproton H-3 mit $^3J = 20.7\text{ Hz}$, $^3J = 10.9\text{ Hz}$ und $^3J = 4.0\text{ Hz}$. Das Multiplett bei 4.1 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 7.1\text{ Hz}$ verifiziert die Methylengruppe des Phosphorethylgruppe mit einer Protonenzahl von vier. Das Tripletts bei 5.01 ppm mit $^3J = 9.3\text{ Hz}$ steht für das H-6. Das Dublett von Dublett von Dublett bei 4.17 ppm stammt von H-1 mit $^3J = 6.8\text{ Hz}$ und $^3J = 5.3\text{ Hz}$. Das Tripletts bei 4.29 ppm besitzt $^3J = 4.6\text{ Hz}$ und lässt sich H-2 zuordnen. Das Tripletts bei 5.01 ppm zeigt die Kopplungskonstante von $^3J = 9.3\text{ Hz}$ und wird von



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 1. P(OEt)₃, CH₂Cl₂, 2. H₂O [95%]

Schema 36: Darstellung der orthogonal geschützten Phosphorylamino-*myo*-inositole (-)**352**, (-)**353**, (+)**354** und (+)**355**

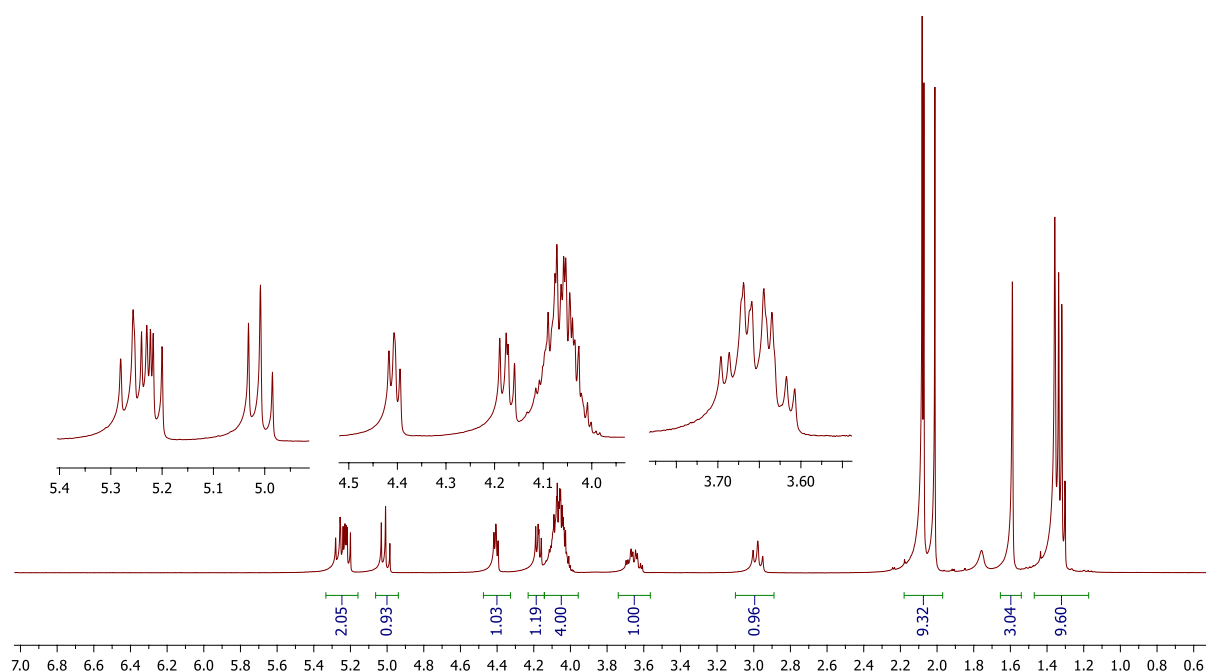


Abbildung 34: Darstellung der orthogonal geschützten Phosphorylamine (-)**353** und (+)**354**

H-6 hervorgerufen. Das Dublett von Dublett mit ³J = 7.0 Hz und ³J = 9.1 Hz bei 5.22 ppm charakterisiert H-6. Das Triplet bei 5.26 ppm besitzt eine Kopplungskonstante von ³J = 9.8 Hz. Das ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindungen (-)**353** und (+)**354** zeigt zum

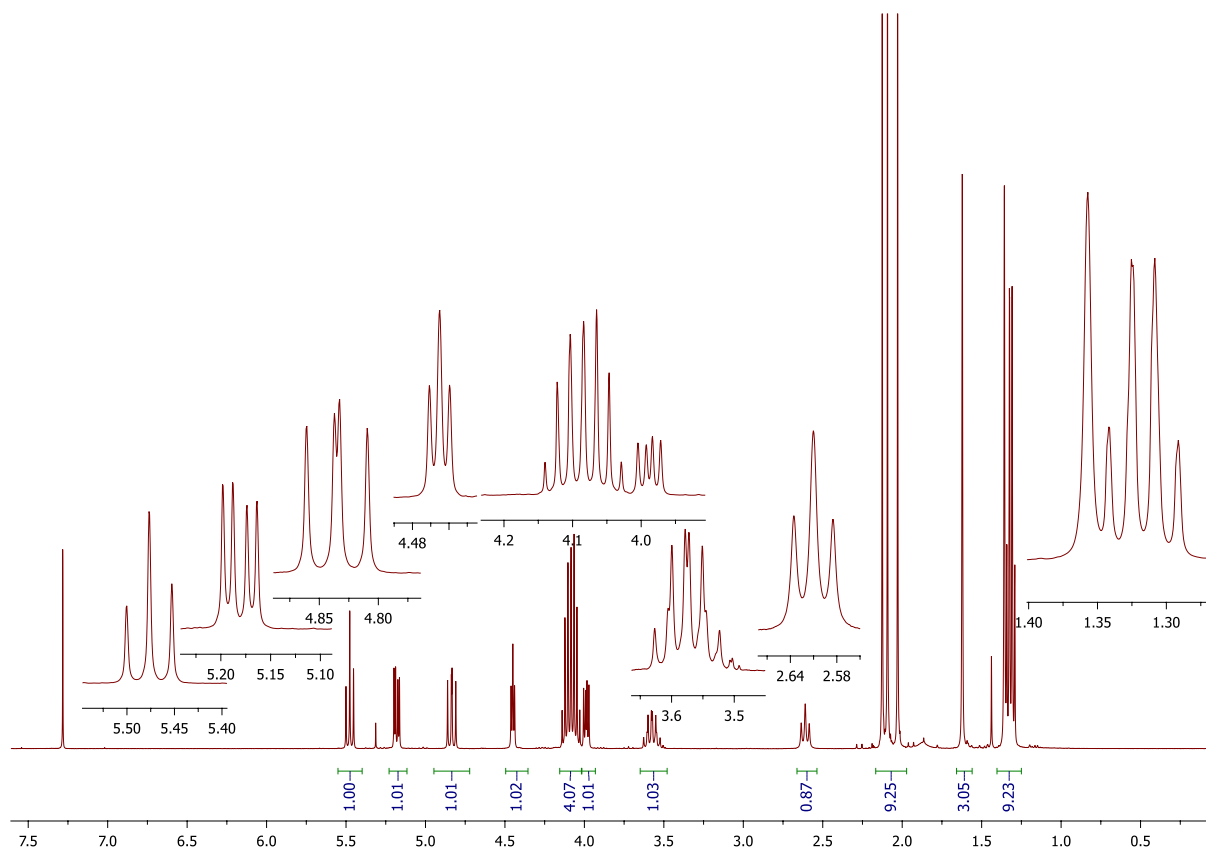
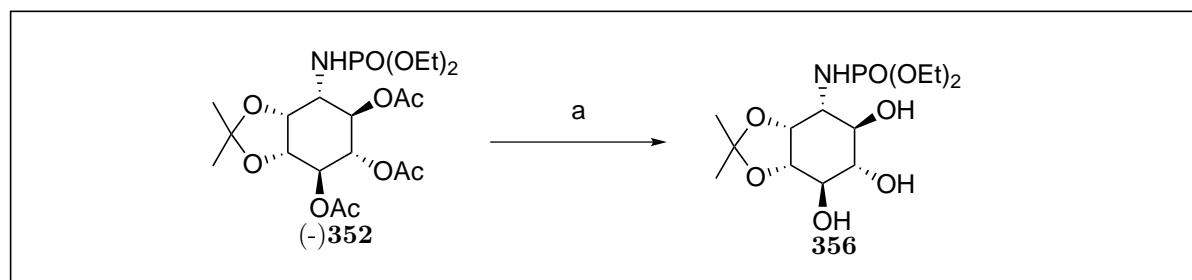


Abbildung 35: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindungen (-)**353** und (+)**354**

einen die Kohlenstoffatome der funktionellen Gruppen, die bereits aus dem Azid bekannt sind. Zusätzlich finden sich die aus der Amidierung hinzukommenden Ethylgruppen. Das Kohlenstoffatom C-3 in Nachbarschaft zum Amid-Stickstoff verschiebt sich zu 51.80 ppm. In Abbildung 34 ist das ^1H -NMR der Verbindungen (-)**353** und (+)**354** dargestellt. Es zeigt ein unterschiedliches Erscheinungsbild im Vergleich zu den Verbindungen (-)**353** und (+)**354**. Nach Analyse des ^1H - ^1H -COSY-Spektrum ergibt sich für das ^1H -NMR-Spektrum folgende Zuordnung: Das Triplett mit der höchsten Verschiebung und einer Kopplungskonstanten von $^3J = 9.5$ bei 5.48 ppm repräsentiert Ringproton H-4. Das Dublett von Dublett bei 5.22 ppm stammt von H-6 mit einer großen Kopplungskonstante $^3J = 9.7$ Hz und einer kleinen in Höhe von $^3J = 4.0$ Hz. Mit zwei großen Kopplungskonstanten $^3J = 11.1$ Hz und $^3J = 9.5$ Hz, welche für zwei transständige Protonen stehen, kommt H-5. Das Triplett mit einer kleinen Kopplungskonstante $^3J = 4.4$ Hz bei 4.45 ppm gibt das Ringproton H-2 wieder. Das Multiplett bei 4.1 ppm besitzt $^3J = 7.1$ Hz und bestätigt im Integral die vier Methylenprotonen im Ethylester. H-1 erscheint als Dublett von Dublett bei 4.00 ppm, welches eine Wechselwirkung zu H-2 mit $^3J = 4.8$ Hz aufweist und gleichzeitig eine Korrelation zu H-6 mit $^3J = 8.4$ Hz besitzt. Das Ringproton bei 3.58 ppm des relativ hochfeldverschobenes Multiplett und Kopplungskonstanten von $^3J = 11.0$ Hz und $^3J = 8.6$ steht für H-6. Das Amidproton findet sich bei 2.71 ppm als Triplett mit

$^3J = 10.1$. Die drei Acetatmethylgruppen erzeugen drei Singulets zwischen 2.3 ppm und 2.03 ppm. Singulets bei 1.62 ppm und 1.33 ppm visualisieren die Methoxylgruppe der Isopropyliden-Schützung. Das Dublett von Triplett bei 1.32 ppm mit $^3J = 7.0$ Hz steht für neun Protonen der Methylgruppen der Ethylgruppe. Die drei Carbonylkohlenstoffatome der Acetates erzeugen drei signifikante Signale bei 170.81 ppm, 170.04 ppm und 169.30 ppm. Die Methylgruppen der Acetate befinden sich im Bereich von 20.54 ppm bis 20.81 ppm. Bei 110.72 ppm zeigt sich der Acetalkohlenstoff und die weiteren Methylfunktionen bei 26.02 ppm und 27.79 ppm stehen für die Isopropylidin-Schutzgruppe. Ringkohlenstoffatom C-1 lässt sich bei 78.65 ppm als Dublett, C-2 bei 73.44 ppm, C-5 bei 71.28 ppm als Dublett, C-4 bei 70.00 ppm und C-3 bei 69.29 ppm lokalisieren. C-6 macht sich hochfeldverschoben bei 55.99 ppm bemerkbar. Kohlenstoffatome zwischen 62.59 ppm und 62.75 ppm mit negativer Intensität im DEPT-NMR stammen von den beiden die mit dem Phosphor in Wechselwirkung stehenden Methylengruppen des Ethylphosphorylgruppe. Gleiche Interaktion ist für die Methylgruppe des Ethylphosphorylgruppe bei einer Verschiebung von 16.17 ppm und 16.11 ppm jeweils als Dublett ersichtlich.

Die gezielte Entschützung der Isopropyliden-Schutzgruppe kann problemlos mit Essigsäure durchgeführt werden, ohne die Phosphorylaminogruppe anzutasten. Für die Entschützung



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaHCO_3 , MeOH [92%]

Schema 37: Geschütztes Phosphorylamino-*myo*-inositol

der Acetylcyster wird meist die Zemplen-Methode eingesetzt, jedoch kann das dabei in situ generierte Methoxylat zu einer teilweisen Umesterung führen und uneinheitliche Verbindungen erzeugen, die wiederum bei Folgereaktionen störend wirken. Eine erfolgreiche Deacetylierung wurde hier durch eine extraktive Methode erreicht. Löst man Verbindung (-)-**352** in Dichlormethan und extrahiert man diese mit einer basischen 2 N Natriumhydroxidlösung in einem Scheidetrichter für etwa drei bis fünf Minuten, so ergibt sich nach einer dünnschichtchromatografischen Analyse eine neue Verbindung. Extraktion mit 1 N Salzsäure, Trocknen über Natriumsulfat, Einengen und säulenchromatographische Reinigung ergibt das Triol **356** in einer Ausbeute von 99%. Die Unversehrtheit der Schutzgruppen, insbesondere in Bezug auf den Ethylester, ist bei der Analyse des ^1H -NMR-Spektrum zu erkennen (Abbildung 36). Mit einer kleinen Kopplungskonstante von $^3J = 4.2$ Hz er-

scheint H-2 als Triplet bei 4.32 ppm. Die vier Methylenprotonen erzeugen das Multiplett bei 4.16 ppm mit $^3J = 7.4$ Hz. Das Dublett von Dublett bei 4.02 ppm steht für H-1, mit Kopplungskonstanten von $^3J = 5.1$ Hz und $^3J = 7.5$ Hz. Das Erste der Ringprotonen, die sich neben einer Hydroxylgruppe befinden, zeigt sich bei 3.64 ppm als Dublett von Dublett und einer kleinen Kopplungskonstante von $^3J = 7.6$ Hz und einer großen von $^3J = 10.0$ Hz. Dieses bezeugt die Nachbarschaft zum H-1. Ein Triplet mit einer großen Kopplung von $^3J = 9.3$ Hz bei 3.57 ppm ist dem Ringproton H-4 zuzuordnen. Ein weiteres Triplet bei 3.31 ppm steht für das Ringproton H-5 mit $^3J = 9.7$ Hz, was sich durch ein 1H - 1H -COSY-Spektrum konsolidieren lässt. Schließlich kennzeichnet das ddd-System bei 3.36 ppm das Ringproton H-3, das eine Kopplung mit H-4 mit $^3J = 9.7$ Hz aufweist und durch die zusätzliche kleine Kopplung von $^3J = 3.6$ Hz die Wechselwirkung zu H-2 bestätigt. Die Isopropylschutzgruppe zeigt ein Singulett bei 1.52 ppm für drei Protonen einer Methylgruppe. Die andere Methylgruppe erscheint gemeinsam mit den Methylgruppen der Diethylester im Bereich von 1.38 ppm - 1.34 ppm. Der Amidringkohlenstoff absor-

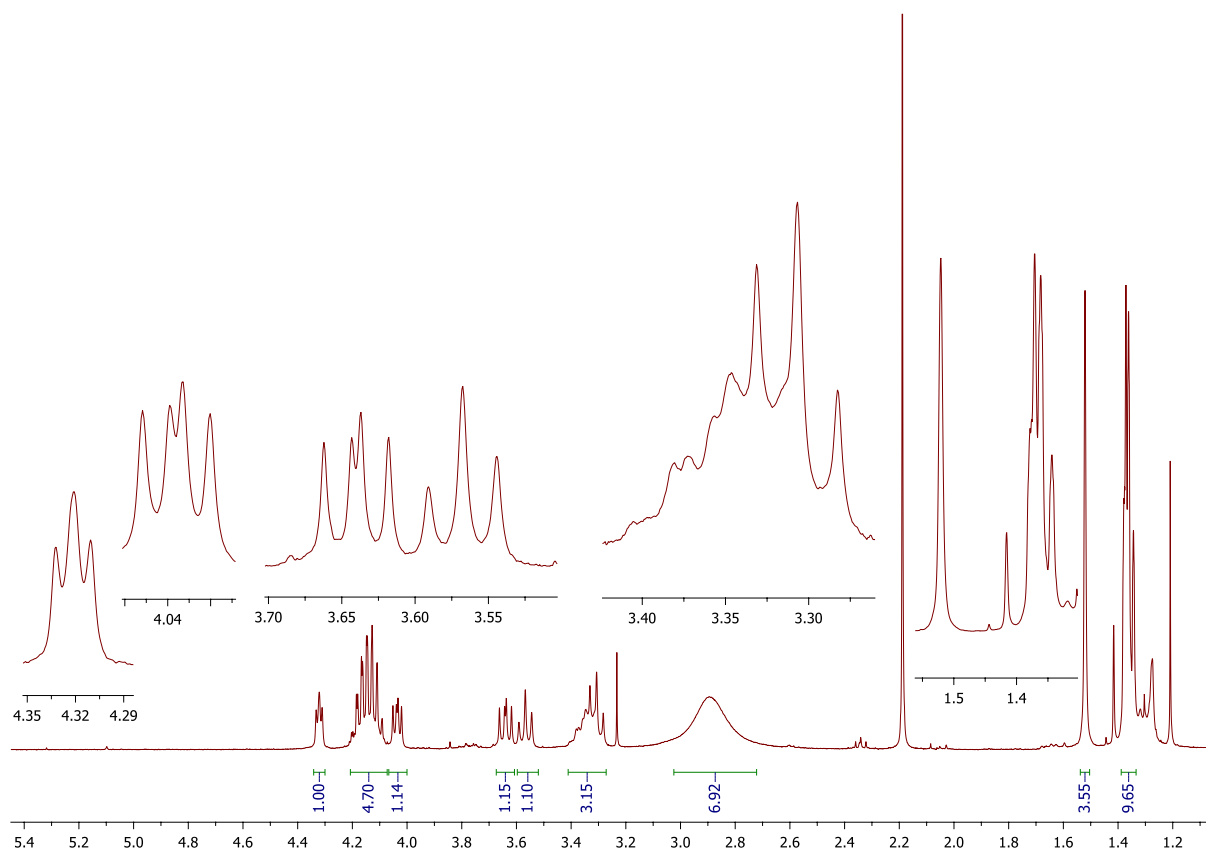


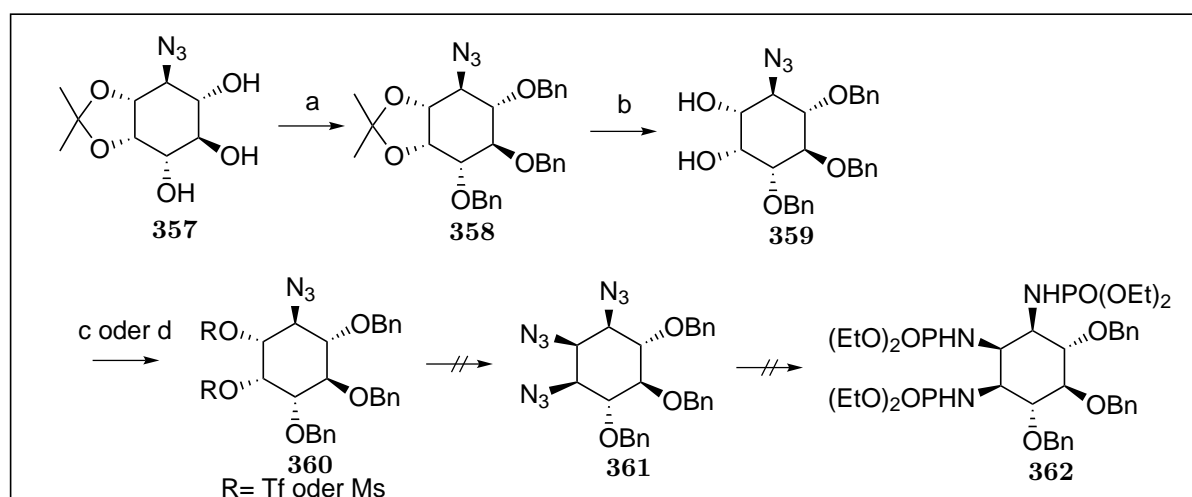
Abbildung 36: Darstellung von Triol **356**

biert bei 53.71 ppm. Das Acetalkohlenstoffatom der Schutzgruppe erscheint bei 109.28 ppm, die Methylgruppen erkennt man bei 28.24 ppm und 25.98 ppm. Die Ethylfunktion des Phosphoesters erzeugt zwei Signalbündel für die Methylenkohlenstoffatome, aus dem DEPT-Spektrum leicht erkennbar, als zwei Dubletts bei 62.73 ppm und 62.92 ppm,

die durch die Kopplung zum Phosphor resultieren. Das gleiche Verhalten zeigen die Methylkohlenstoffatome des Esters mit den beiden Dubletts bei 16.07 ppm und 16.13 ppm. Auch der Ringkohlenstoff C-4 erfährt eine Wechselwirkung zum Phosphor, was zu einem Dublett bei 72.03 ppm Anlaß gibt. Die restlichen Ringkohlenstoffatome sind mit steigender Verschiebung wie folgt zuzuordnen: C-5 bei 74.07 ppm, C-6 bei 74.98 ppm, C-2 bei 76.30 ppm und C-1 bei 78.84 ppm. Das Phosphor-NMR zeigt ein Signal bei 8.57 ppm. Im Massenspektrum findet sich der Molekülpeak mit $M+H$ 356.1469.

3.2.2.2 Versuch zur Darstellung des Triphosphorylamino-*myo*-inositol 362

Für die Darstellung von Trinositol-Analoga ist Verbindung (-)**351** gut geeignet, da zum einen schon bereits ein Azid eingeführt ist und gleichzeitig drei weitere Positionen blockiert sind. Auch ist eine intramolekulare Substitution durch die Nachbargruppe, die als Konkurrenz zur Substitution durch ein Stickstoff-Nukleophil wie Azid zu befürchten ist, nicht möglich. Jedoch gelang es nicht, während einer Triflierung der Verbindung die sehr



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 1. NaH, DMF, 2. BnBr [46%]; (b) AcOH, H₂O; (c) Tf₂O, Pyridin, CH₂Cl₂ [99%]; (d) NaN₃, DMF; (e) 1. P(OEt)₃, CH₂Cl₂, 2. H₂O

Schema 38: Versuch zur Darstellung eines Trinositol-phosphoamid-Analogen 362

leicht erfolgende Migration der Acetylgruppen zu unterdrücken. So erscheint es notwendig, eine Umschüttung vorzunehmen, um eine geeignete Ausgangsverbindung zu erzeugen. Die geplante Reaktionssequenz wurde durch die Verseifung nach Zemplen (Methanol/Methanolat) eingeleitet und lieferte nach einer säulenchromatografischen Reinigung das Triol **357** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 99%. Nach Behandeln des Triols **357** in Dimethylformamid mit Natriumhydrid bei 0 °C für 30 Minuten und anschließender Zugabe von Benzylbromid wurde für eine Perbenzylierung die Reaktionsmischung 12 h

bei Raumtemperatur belassen. Nach Aufarbeiten wird das tribenzylierte *myo*-Inositol **358** in einer Ausbeute von 46% isoliert. Das Infrarotspektrum zeigt die intakte Azidfunktion bei 2100 cm^{-1} . Hinweise der Perbenzylierung ergeben sich ebenfalls aus der Abwesenheit der breiten Hydroxylbanden und dem Auftreten von aromatischen Schwingungen bei 740 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ bestätigt die vollständige Umsetzung durch die quantitative Analyse der Protonen: So erscheinen die Methylgruppen jeweils mit drei Protonen als Singulett bei 1.42 ppm und 1.55 ppm. Ein Triplett bei 3.57 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8.1\text{ Hz}$ steht für das Ringproton H-6. Das am Azid benachbarte Ringproton H-4 erscheint

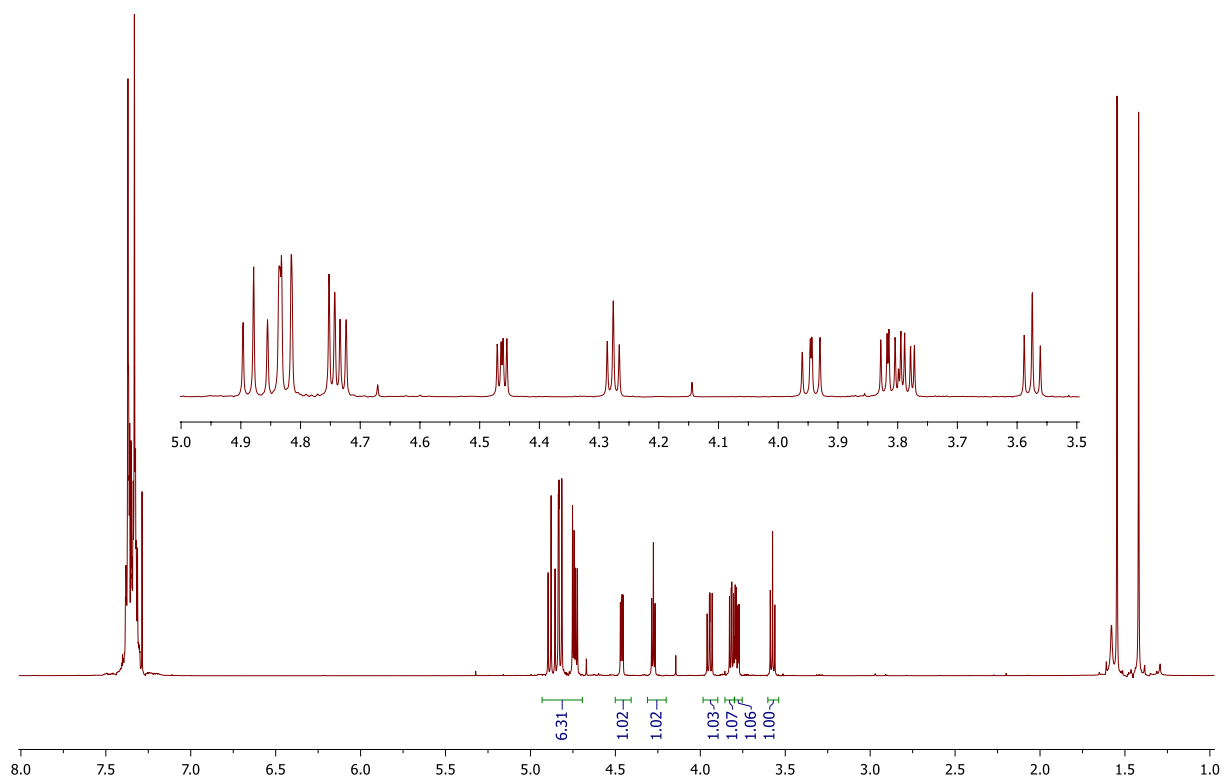


Abbildung 37: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der orthogonal geschützter Azido-Inositol **358**

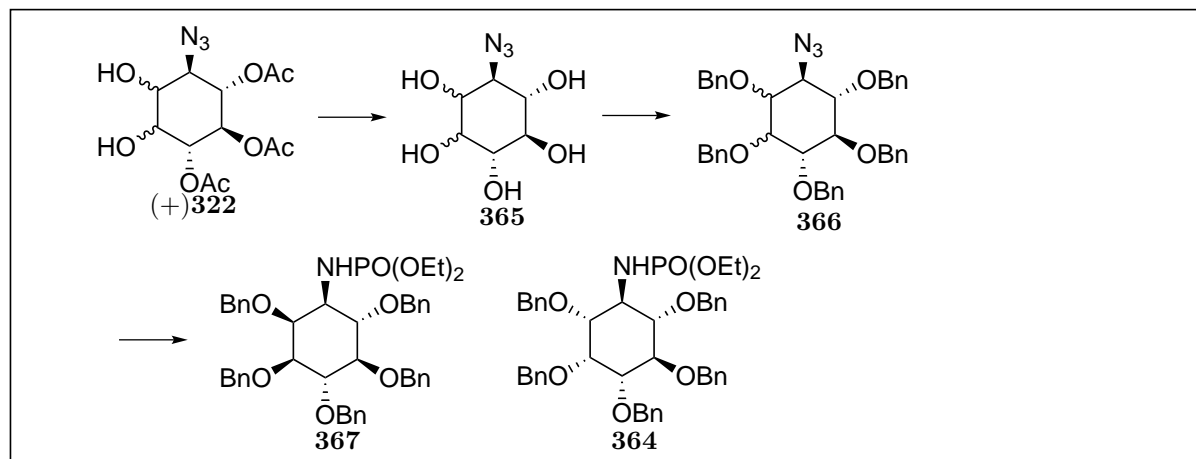
hochfeldverschoben bei 3.78 ppm als Dublett von Dublett, dessen kleine Kopplungskonstante eine Wechselwirkung zu H-3 und große Kopplungskonstante eine zu H-5 ($^3J = 3.8\text{ Hz}$, $^3J = 9.7\text{ Hz}$) bestätigt. H-1 besitzt eine Verschiebung von 3.81 ppm als Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J = 8.1\text{ Hz}$, $^3J = 6.3\text{ Hz}$. Bei 4.28 ppm erscheint ein Triplett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 6.0\text{ Hz}$, welches dem Ringproton H-2 zugeordnet wird. Das Dublett von Dublett stammt von H-3 mit Kopplungskonstanten von $^3J = 5.8\text{ Hz}$, $^3J = 3.9\text{ Hz}$. Die Methylenprotonen der sechs Benzylether verteilen sich im Bereich von 4.72 ppm - 4.90 ppm, wohingegen die 15 aromatischen Protonen sich im Bereich von 7.29 ppm - 7.38 ppm orten lassen. Das $^{13}\text{C-NMR}$ zeigt die entsprechenden Kohlenstoffatome der Isopropyliden-Methylgruppen bei 27.34 ppm und 25.54 ppm. Das quarternäre Kohlenstoff ortet sich bei 110.16 ppm. Für die Benzylether sind drei Signalbündel zu erkennen: Die der quarternären Kohlenstoffatome der Phenylgruppe finden

sich im Bereich 137.76 ppm - 138.30 ppm, die anderen aromatischen absorbieren zwischen 127.61 ppm und 128.42 ppm, die Methylenkohlenstoffatome treten zwischen 75.14 ppm und 72.12 ppm auf. Das tieffeldverschobene Ringkohlenstoff, welches neben dem Azid lokalisiert ist, verschiebt sich zu 60.97 ppm. Die anderen Ringkohlenstoffatome zeigen sich bei 82.79 ppm, 81.54 ppm, 79.65 ppm, 78.65 ppm und 74.89 ppm. Bestätigt wurde das Molekül auch durch den entsprechenden Molekülpeak im HRMS als M+H 516.2489.

Für die anstehende Deacetalisierung wurde die Verbindung **358** in 95%iger Essigsäure für 2h unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographieren an Flashkieselgel des so erhaltenen Rohprodukts konnte das gewünschte Produkt **359** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Das IR-Spektrum zeigt eine Hydroxylbande bei 3355 cm^{-1} neben der markanten Azid-Schwingung bei 2100 cm^{-1} . Das nicht abgebildete $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigt den Erfolg der Reaktion, bei der die Singulets um 1.5 ppm nicht mehr zu sehen sind. Die anderen Ringprotonen erfahren eine geringe Verschiebung. Im $^{13}\text{C-NMR}$ erfahren sowohl die quarternären bei 138.16 ppm, 138.09 ppm und 137.62 ppm als auch die anderen aromatischen Kohlenstoffatome (bei 128.53 ppm - 127.53 ppm) der Benzylether nur eine geringe Verschiebung im Vergleich zu Verbindung **358**. Nur Ringkohlenstoffatome, die ehemals Acetalgeschützt waren, zeigen eine starke Hochfeldverschiebung zu 71.98 ppm und 70.58 ppm, wohingegen das azidische Proton eine leichte Tieffeldverschiebung zu 63.59 ppm verzeichnet. Die Kohlenstoffatome an dem Benzylether treten bei 83.93 ppm, 81.11 ppm und 80.32 ppm auf und zeigen ebenfalls nur eine leichte Verschiebung. Bedauerlicherweise ist es nicht möglich gewesen, weder nach Triflierung noch nach einer Mesylierung der Verbindung **360** zu **361** gezielt eine doppelte Einführung von zwei weiteren Azidogruppen, zu bewerkstelligen. Eine Analyse zeigte ein Gemisch bestehend aus nur einfachen Substitutionsprodukten. Aus diesem Grund wurden weitere Versuche, das Trinositol-Triphosphorylamin **363** zu erzeugen, eingestellt.

3.2.2.3 Darstellung eines Mono-(methyl)-monophosphoryl-amino-*myo*-Inositol-Derivats **368**

Unter den bekannten Inositolphosphat-Analoga, die in der neueren Literatur beschrieben sind, finden sich einige, die einen Alkylrest am Ring besitzen^[79]. Insofern lag es nahe, ein Analogon **364** mit einer Alkylkette an Stickstoff zu versehen, um Verbindung **368** herzustellen. Auch besteht dadurch die Möglichkeit zu testen, inwieweit die An- oder Abwesenheit eines Amidprotons im Analogon eine Auswirkung haben könnte. Die in vorherigen Kapiteln hergestellten Monophosphoramide wären prinzipiell einsetzbar, allerdings könnten die Acetatgruppen Schwierigkeiten machen. Benzylether als Schutzgruppen sollten in dieser Hinsicht aber völlig unproblematisch sein. Deshalb wurde auf dem in Schema 39 dargestellten Weg solch ein System synthetisiert.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaOMe₃, MeOH [99%]; (b) 1. NaH, DMF, 2. BnBr [96%]; (c) 1. P(OEt)₃, CH₂Cl₂, 2. H₂O [76%]

Schema 39: Darstellung eines Mono-phosphorylamino-(methyl)-*myo*-inositols **364**

Einen weiteren Vorteil weist diese Route in Bezug auf die einfache Synthese von enantiomerenreinen Edukten auf. Wie in Schema 39 gezeigt, stellte sich heraus, daß ein aus der Acetat-Route erhaltene Diastereomeren-Gemisch als Pentabenzylphosphorylamino in seine Diastereomeren getrennt werden kann. Im ersten Schritt wird die Verbindung (+)**322** mit der klassischen Methode verseift und liefert das 1- und 4-Azido-*myo*-Inositol **365** in einer Ausbeute von 99%. Im IR-Spektrum ist deutlich das Fehlen der Carbonylschwingung und die charakteristische Azid-Schwingung bei 2100 nm zu erkennen. Auch aus den ¹H und ¹³C-NMR-Spektrum konnte die Verseifung bestätigt werden, ohne darauf an dieser Stelle im Detail einzugehen. Einen zusätzlichen Beleg liefert das hochauflösende Massenspektrum mit einer Masse von [M+H]⁺ = 206.0770. Nach Suspendieren des Pentols **365** in DMF und Hinzugabe von Natriumhydrid im Überschuss wurde die Reaktionsmischung solange gerührt, bis keine Wasserstoffbildung mehr zu sehen ist. Anschließende Zugabe von Benzylbromid und Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 12 h ergab nach Aufarbeiten das pentabenzylierte Azido-*myo*-Inositol **366** in einer Ausbeute von 65%. Das IR-Spektrum konfirmiert eine Verbindung mit der erwünschten Funktionalitäten. Dazu gehört die charakteristische Wellenzahl der Azidfunktionalität bei 2108 cm⁻¹ und ebenso die markanten aromatischen Schwingungen, die bei 672 cm⁻¹ und 722 cm⁻¹ erscheinen. Gleichzeitig entfallen die breiten Hydroxyl-Valenzschwingungen. Eine Quantifizierung der Benzylgruppen ist einfach dem ¹H-NMR zu entnehmen. Das bei 7.46 ppm bis 7.28 ppm erkennbare Multiplett steht mit einem Integral von 25 für die Protonen der fünf aromatischen Phenylgruppen. Die 10 benzylichen Protonen liefern, wie zu erwarten, ein Multiplett zwischen 4.6 ppm bis 4.99 ppm. Die restlichen Signale werden von den Ringprotonen des *myo*-Inositols hervorgerufen. Die Ringprotonen, an denen die Benzy-

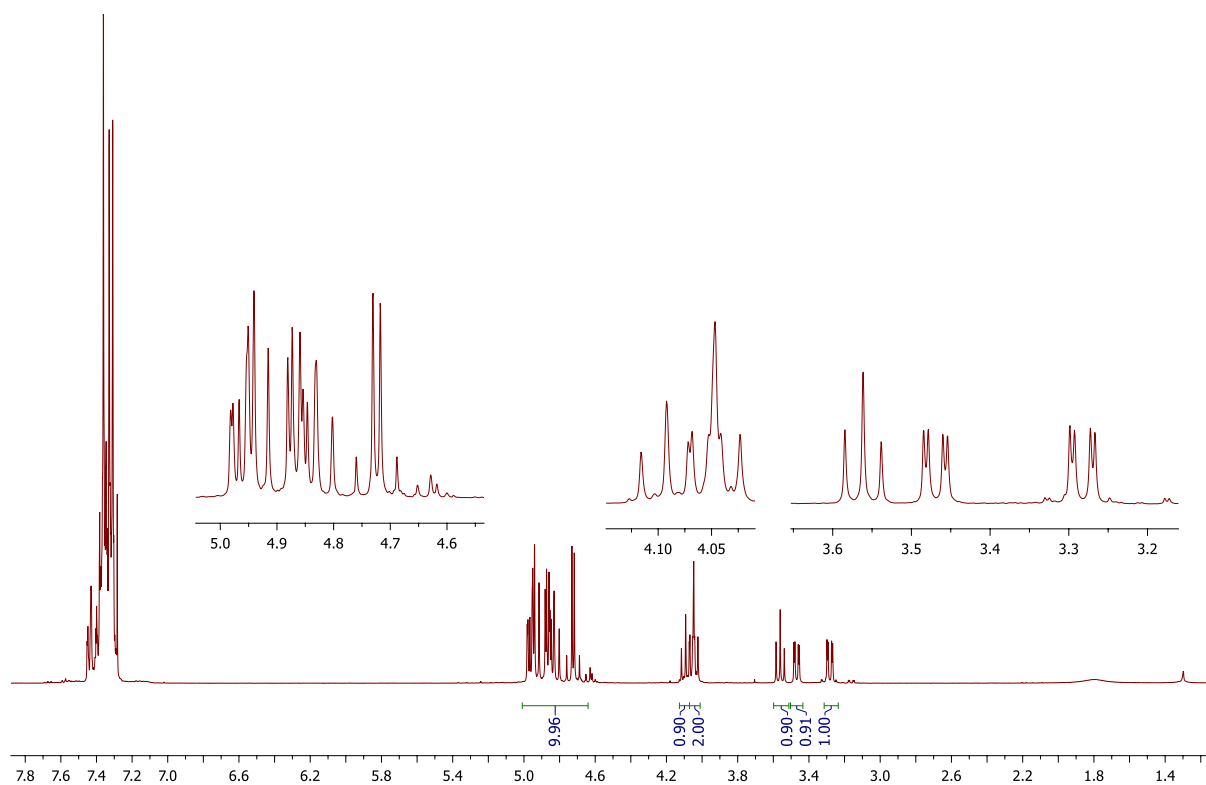


Abbildung 38: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **366**

lether positioniert sind, erfahren eine Tieffeldverschiebung, wohingegen das Ringproton mit der Azidfunktionalität eine Hochfeldverschiebung aufweist und somit leicht bei 3.29 ppm identifiziert werden kann. Die dazugehörige Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 10.4$ Hz bzw. $^3\text{J} = 2.3$ Hz als Dublett von Dublett bestätigen diesen Sachverhalt. Das Dublett von Dublett bei 3.47 ppm steht für H-3 mit ähnlicher Umgebung und enthält die Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 9.8$ Hz bzw. $^3\text{J} = 2.3$ Hz. Bei 3.56 ppm befindet sich ein Triplet mit einer Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 9.2$ Hz, was auf das H-6 Ringproton hinweist. Die zwei übereinandergelagerten Triplets bei 4.05 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 9.2$ Hz und einem Pseudotriplett mit kleiner Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 2.2$ Hz sind ebenfalls zwei Ringprotonen zuzuordnen. Aufgrund der Tatsache, daß im Molekül nur ein äquatoriales Ringproton umgeben von zwei axialständigen Ringprotonen solch ein Pseudotriplett hervorbringen kann, muß es sich hierbei um das H-2 handeln, wohingegen das mit großer Kopplungskonstante dem H-4 zu zuordnen ist. Das letzte Triplet bei 4.09 ppm mit einer großen Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 8.8$ Hz lässt sich dann als H-5 Ringproton identifizieren. Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die Signale der Schutzgruppen bei den typischen Verschiebungen zu erkennen. Sehr einfach sind die Ringkohlenstoffatome in entsprechender Zahl vorhanden und lassen sich ein DEPT-Spektrum einfach zuordnen. Das C-1 Kohlenstoffatom gibt sich bei 63.51 ppm zu erkennen. Die fünf Methylengruppen erscheinen im DEPT-Spektrum deutlich im Bereich zwischen 62.65-62.72 ppm. C-2 erscheint bei 76.39 ppm, wohingegen sich C-6 bei 80.18 ppm finden lässt. C-5 und C-3 sind

bei 81.49 ppm 81.52 ppm zu finden. C-4 erscheint bei 84.44 ppm. Die fünf quarternären Kohlenstoffatome lassen sich zwischen 137.99 ppm - 138.56 ppm zuordnen. Die anderen aromatischen Kohlenstoffatome finden sich im Bereich zwischen 127.58 ppm - 128.46 ppm. Die Überführung ins Phosphorylamin **364** und **367** erfolgt unter den bereits bekannten milden Bedingungen in Dichlormethan nur unzureichend, wesentlich besser verlief die Reaktion unter Erhitzen bei Rückfluss für 12 h. Nach Behandeln der Reaktionsmischung mit einigen Tropfen Wasser bei Raumtemperatur für weitere 12 h konnte nach Chromatographie ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 96% isoliert werden. Bei 3.91 ppm

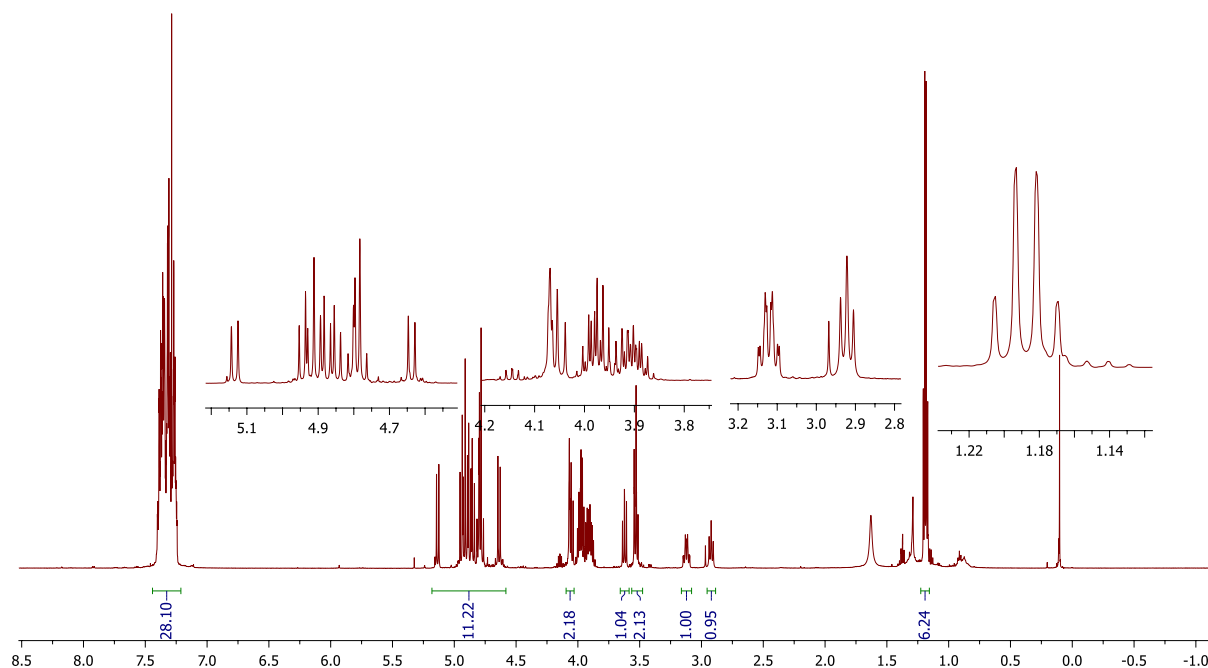
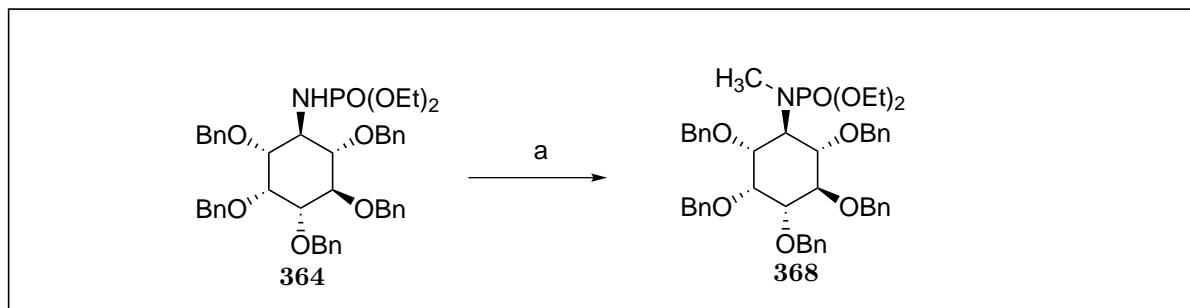


Abbildung 39: ^1H -NMR von Phosphorylamin **364** und **367**

geben sich die vier Methylenprotonen als Multiplett mit einer Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 7 \text{ Hz}$ und die Methylgruppe als Pseudoquartet mit gleicher Kopplungskonstante bei 1.16 ppm zu erkennen. Die aromatischen Protonen erstrecken sich von 7.42 ppm - 7.14 ppm, wohingegen sich die Methylenprotonen der Benzylether im Bereich von 5.16 ppm - 4.51 ppm zu erkennen geben. Das Pseudosingulett mit einer Verschiebung von 4.04 ppm steht für das H-2 Ringproton mit geschätzter Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 1.8 \text{ Hz}$. Das Triplet bei 4.03 ppm mit $^3\text{J} = 7.8 \text{ Hz}$ steht für H-5, das Triplet bei 3.62 ppm mit $^3\text{J} = 9.4 \text{ Hz}$ für das Ringproton H-6. Das Dublett von Dublett bei 3.54 ppm ist H-3 zuzuordnen, auch aufgrund der Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 9.7 \text{ Hz}$ und $^3\text{J} = 1.9 \text{ Hz}$. Das überlagerte Triplet mit $^3\text{J} = 9.4 \text{ Hz}$ stammt von H-6. Das Quartett von Dublett mit $^3\text{J} = 10.6 \text{ Hz}$ und $^3\text{J} = 2.6 \text{ Hz}$ ist das hochfeldverschobene H-3. Das amidische Proton erscheint als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 9.9 \text{ Hz}$ bei 2.89 ppm, wie durch einen Austauschversuch mittels Deutero-Essigsäure bestätigt werden konnte. Bei Einsetzen von diastereomeren Ausgangsmaterial, welches aus der *cis*-Hydroxylierung des

enantiomeren Azidokonduritol (-)-**318** entsteht, ergibt sich überraschenderweise die Möglichkeit, nach Umwandlung zum Phosphorylamin eine säulenchromatografische Trennung der beiden Diastereomeren **364** und **367** bei Benutzung von 3%igen Aceton in Chloroform zu realisieren. Das so erhaltene perbenzylierte Inositolphosphoamid **364** kann nun durch Deprotonierung mit Natriumhydrid bei einer Temperatur von 0 °C nach 30 Minuten mit Methyljodid alkyliert werden (Schema 40). Anschließende klassische Aufarbeitung liefert nach säulenchromatografischer Reinigung das gewünschte Produkt **368** als ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 94%.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 1. NaH, DMF, 2. MeI [95%]

Schema 40: Darstellung des Phosphoryl-(methyl)-amins **368**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen erwartungsgemäß die aromatischen Protonen zwischen 7.46 ppm - 7.18 ppm, während die entsprechenden Methylenprotonen sich im Bereich von 5.21 ppm - 4.50 ppm erstrecken. Das Ringproton H-2 tritt als Triplett bei 4.15 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 2.1$ Hz auf. Dem Multiplett zwischen 4.03 ppm und 3.73 ppm werden die Methylenprotonen des Ethylesters mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 7$ Hz zugeordnet. Das Ringproton, benachbart zum Stickstoff, und ein weiteres Ringproton lassen sich im Multiplett bei 3.64 ppm - 3.55 ppm wiederfinden. Die restlichen Ringprotonen sind jeweils als Triplett bei 4.11 ppm stellvertretend für zwei Protonen mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 9.6$ Hz und einem mit $^3J = 9.0$ Hz bei 3.67 ppm erkennbar. Die Methylprotonen am Stickstoff findet sich bei 2.77 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 9.6$ Hz. Die Protonen des Ethylgruppe erzeugen ein Dublett von Triplett bei 1.3 ppm und ein weiteres bei 1.08 ppm mit identischen Kopplungskonstanten von $^3J = 7$ Hz und 0.6 Hz. Das $^{31}\text{P-NMR}$ zeigt ein Singulett bei 10.41 ppm. Das zugehörige $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bildet die entsprechenden aromatischen Kohlenstoffatome zwischen 138.74 ppm bis 127.27 ppm ab. Die fünf Ringkohlenstoffatome präsentieren sich bei 85.61 ppm, 82.50 ppm, 81.79 ppm, 81.13 ppm und als Dublett bei 76.15 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 4.4$ Hz. Die Methylkohlenstoffatome der fünf Benzylether manifestieren sich bei 75.71 ppm, 75.66 ppm, 74.65 ppm, 73.98 ppm und bei 73.18 ppm, wohingegen die Ethylgruppen sich bei 62.11 ppm und 62.05 ppm zu

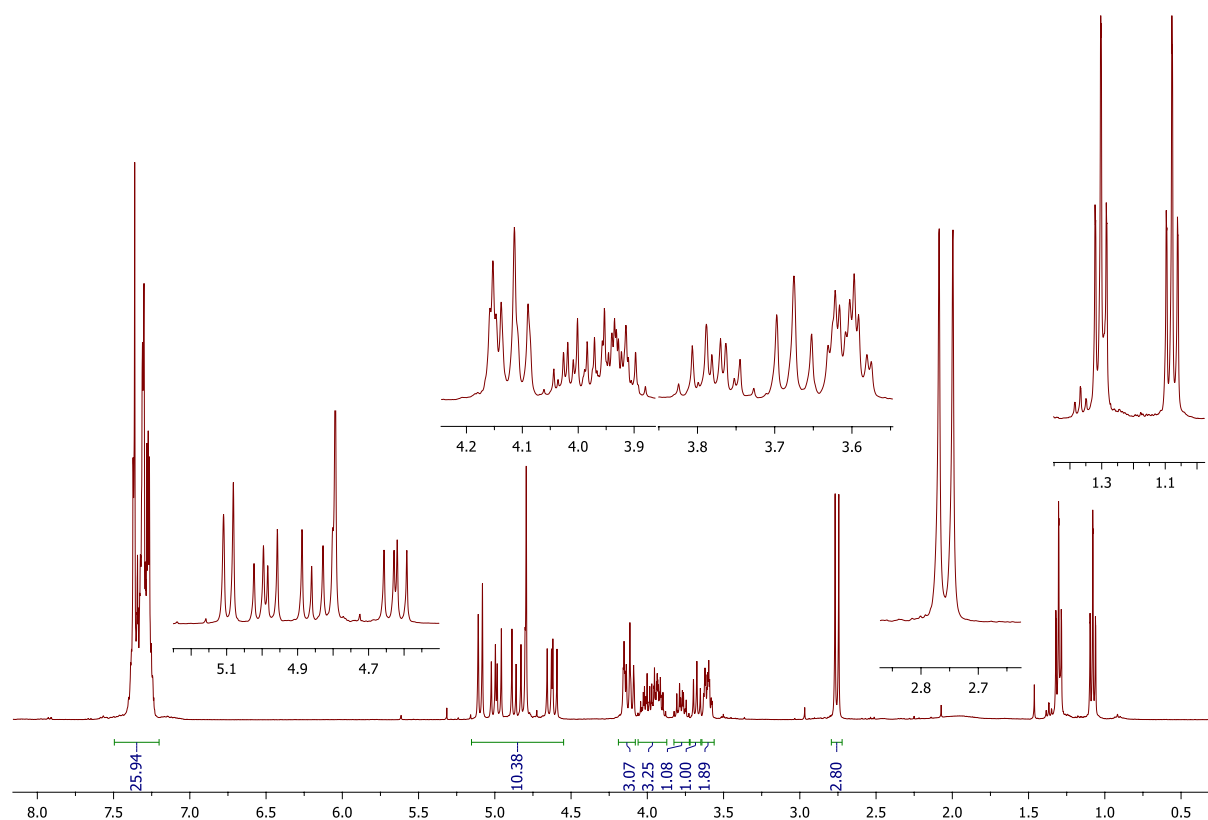


Abbildung 40: ^1H -NMR von der Verbindung **368**

erkennen geben. Das relativ hochfeldverschobene Ringkohlenstoff am Stickstoff lokalisiert sich als Dublett bei 56.58 ppm mit $^3J = 5.4$ Hz. Die Methylgruppe am Stickstoff tritt als Dublett bei 30.07 ppm auf. Die anderen vier Kohlenstoffatome präsentieren sich zwischen 16.20 ppm und 15.91 ppm.

3.2.2.4 Versuche zur Darstellung von Diinositolanaloga **373**

Neben den Mono- bis Hexa-*myo*-Inositolphosphaten spielen auch die *myo*-Inositolpolyphosphate wie IP₇ **369** eine wichtige Rolle. In einigen thermophilen Organismen sind auch Diinositolmonophosphate (DIP) **370** oder **371** als Bestandteil der Zellflüssigkeit identifiziert worden (vgl. Abbildung 41). In Versuchen konnte gezeigt werden, daß diese Mikroorganismen, wenn man sie unter Stress setzt, bei einer Temperatur von über 80 °C die Konzentration der vorhandenen DIPs dramatisch erhöhten^[80]. Offenbar führt die Koordination dieser DIPs zu einer Stabilisierung von Proteinen und verzögert deren Denaturierung. Aus diesem Grund lag es nahe, auch Diinositolphosphat-Analoga zu synthetisieren. In Schema 41 ist eine Synthesemöglichkeit aus den zuvor hergestellten Verbindungen dargestellt. Durch Reduktion des pentabenzylierten Monoazid **367** zum Amin **372** besteht die Möglichkeit, durch eine anschließende Phosphorylierung durch Zugabe von einer 0.5 äquivalenten Menge von Phenylphosphoryldichlorid in Pyridin ein solches System zu er-

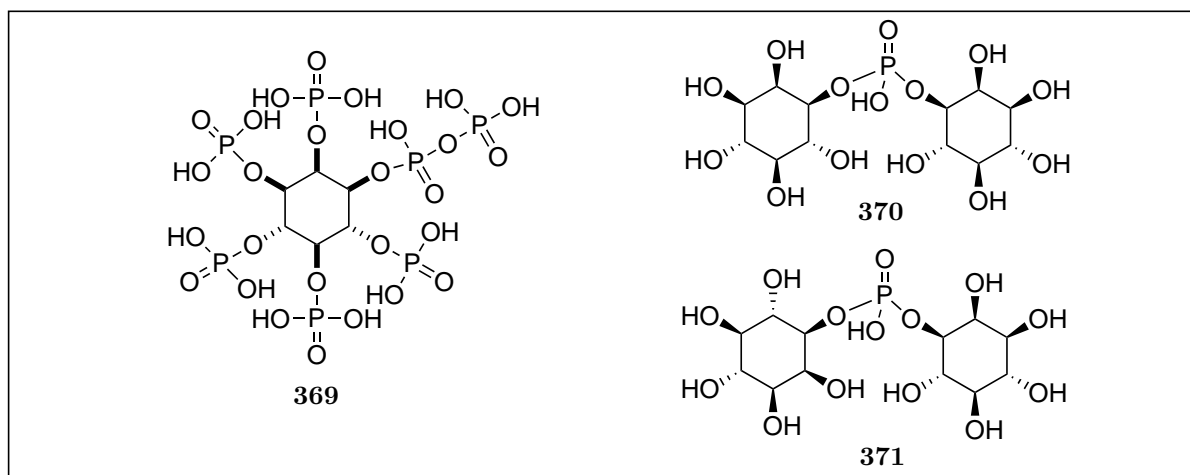
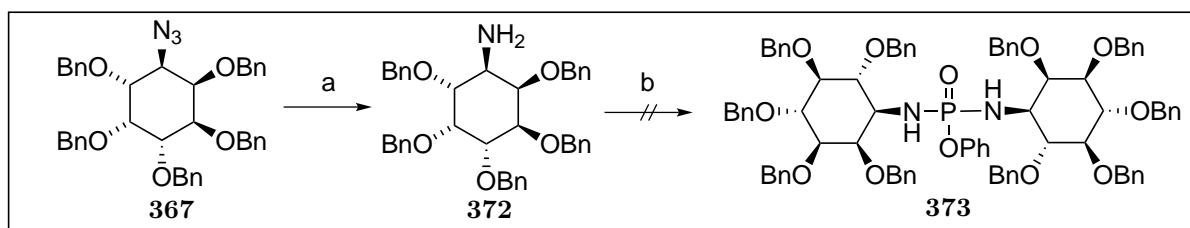


Abbildung 41: Inositol-Polyphosphate **369** und Di-Inositol-Phosphate **370** und **371**

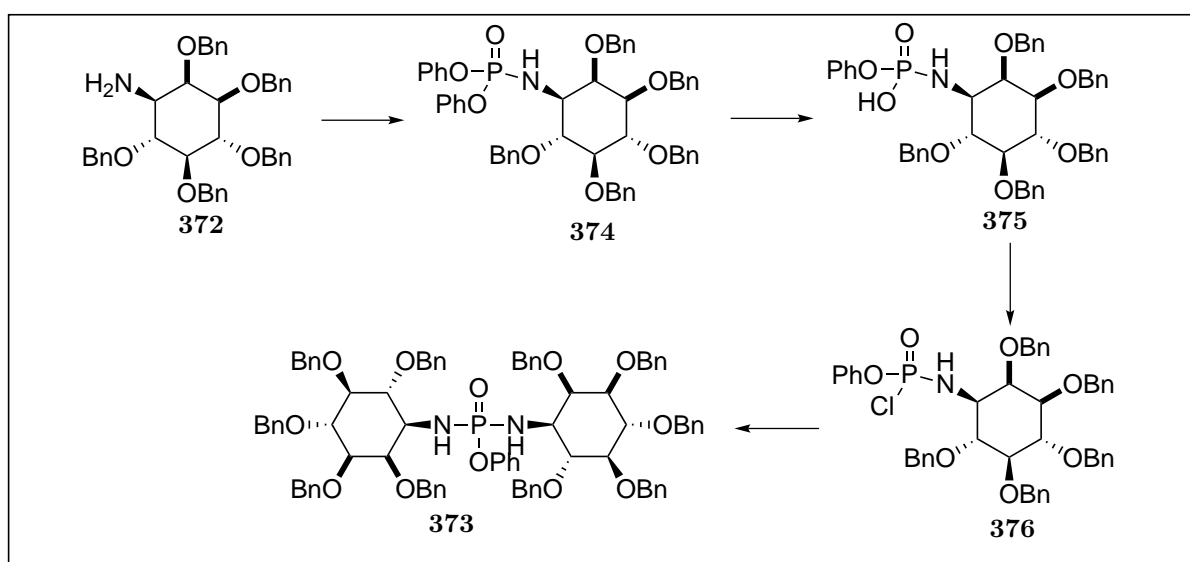
zeugen. Das Azid **367** wurde bei einer Temperatur von 0 °C für 2 h in eine Suspension bestehend aus absolutem THF und Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnte durch Säulenchromatographie das gewünschte Amin **372** mit einer Ausbeute von 78 % erhalten werden. Die erfolgreiche Reduktion ist durch die Abwesenheit der charakteristischen Schwingung der Azid-Funktion zu erkennen. Das HRMS mit



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaHCO₃, MeOH [95%]; (b) PhOPOCl₂, Pyridin, CH₂Cl₂

Schema 41: Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von **373**

der Masse von $M+H = 630.3210$ bestätigt diesen Sachverhalt. Der Versuch einer Phosphorylierung mit PhOPOCl₂ führte allerdings nicht zur gewünschten Umsetzung, vermutlich aus sterischen Gründen. Vielversprechender scheint die Synthese von Phosphorylamino-di-*myo*-Inositol nach einer mehrstufigen Methode nach Longo^[81] zu sein. Die Übertragung dieser Methode auf das eigene System (Schema 42), um zu einem DIP-Analogen zu gelangen, konnte aber wegen der gering vorhandenen Menge an **372** nicht mehr verfolgt werden.

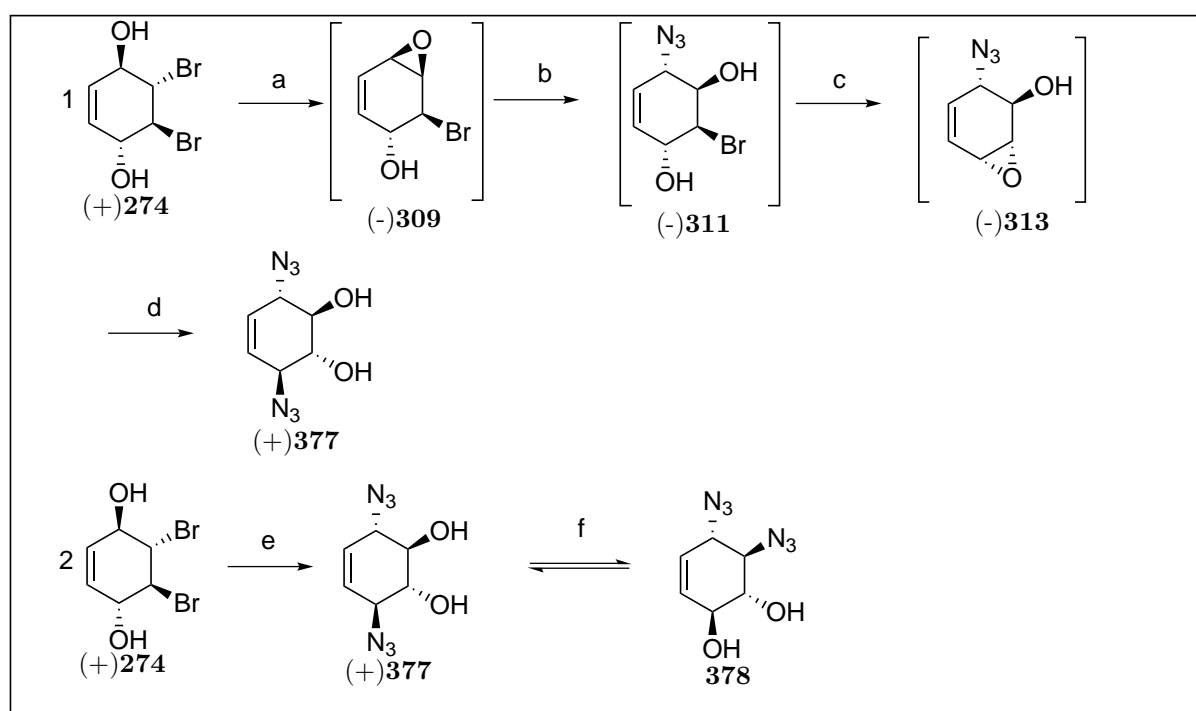


Schema 42: Weitere Darstellungsmöglichkeit von **373**

3.3 Symmetrische Konzeption

3.3.1 Darstellung von 1,4- und 3,6- Phosphorylamino-*myo*-Inositol (+)**388** und (-)**389** bzw. **394** und **395**

Über die Synthesesequenz, die bereits im vorhergegangenen Abschnitt besprochen wurde, konnte Kaffee^[73] im hiesigen Arbeitskreis beginnend aus den „Building Blocks“ (+)**274** und (+)**275** in einem Fünfstufenprozess 1,4-Diazidokonduritol (+)**377** erzeugen. Dies gelang über eine zweifache Epoxidbildung mit anschließender Ringöffnung beim Behandeln mit Natriumazid in 1,2-Dimethoxyethan (vgl. Schema 43 (1.)). Zwar war es so möglich, in guten Ausbeuten das gewünschte Produkt zu erhalten, jedoch ist die Sequenz kostspielig und zeitaufwändig. Eine veränderte Reaktionsführung, wie durch Podeschwa^[70] beschrie-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) LiOH, Et₂O, MeOH; (b) NaN₃, DME, H₂O, EtOH, NH₄Cl [99%]; (c) LiOH, Et₂O, MeOH (d) NaN₃, DME, H₂O, EtOH, NH₄Cl (e) LiOH, Et₂O, MeOH, NaN₃, H₂O [50%]

Schema 43: Vierstufensequenz nach Kaffee (1) und nach Podeschwa (2) mit Nebenprodukt **378** im Gleichgewicht

ben, ergab zwar keine Verbesserung bezüglich der Ausbeute (51%), sie vereinfacht jedoch die Zahl der Stufen, trotz einer noch immer relativ langen Reaktionszeit von drei Tagen. Hierbei nutzt er die Erkenntnis, dass das in situ entstehende Monoepoxid (-)**309** einfach mit dem Azid-Nucleophil eine Ringöffnung unter den Reaktionsbedingungen er-

führt und eine zweite Epoxidbildung ebenfalls unter diesen Reaktionsbedingungen erfolgt, welches durch das im Überschuss vorhandene Azid-Nukleophil geöffnet wird. Die zweite Epoxidbildung dauert jedoch sehr lange (48 h) und benötigt eine zwischenzeitliche Erhitzung unter Rückfluss. Hinzu kommt eine zwingend notwendige säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts, die das gewünschte Diazidokonduritol nur in einer Ausbeute von 50% erhalten lässt. Eine massenspektroskopische Analyse des Nebenprodukts zeigt die gleiche Masse wie die des Hauptproduktes. Eine genaue Analyse der NMR-Spektren enthüllt, dass es sich hierbei um das Isomer **378** handelt, welches offenbar durch eine sigmatrope 1,3-Verschiebung entsteht (Abbildung 42). Solche Allylumlagerungen von Allylaziden sind bekannt und auch schon synthetisch genutzt worden^[82]. Es konnte gezeigt

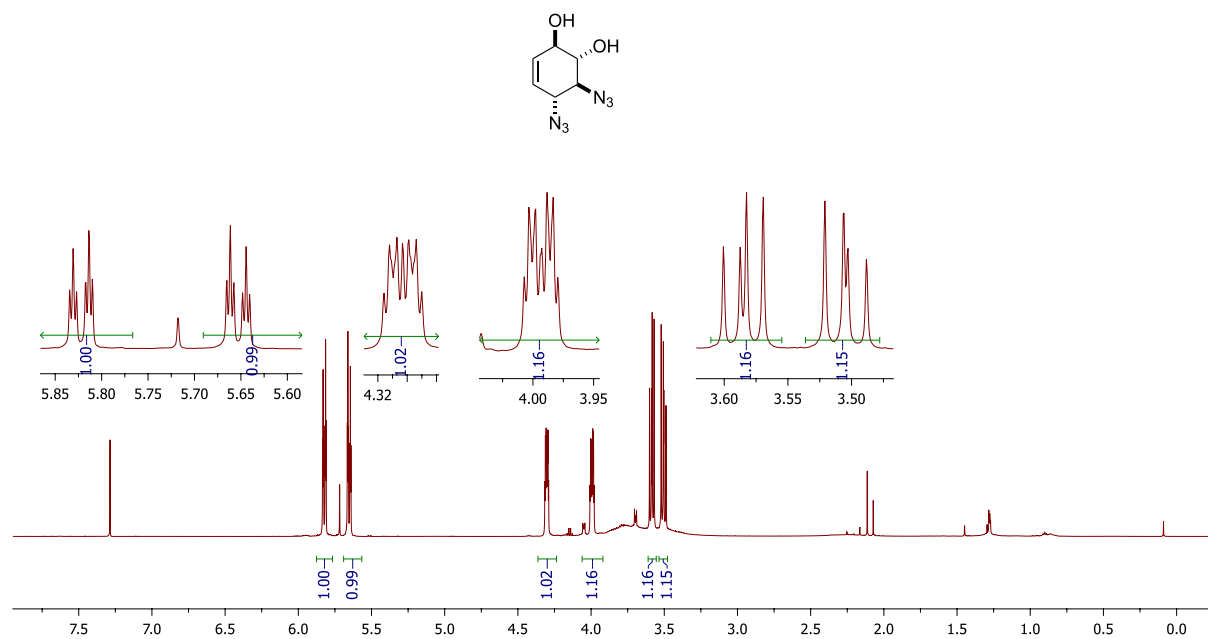
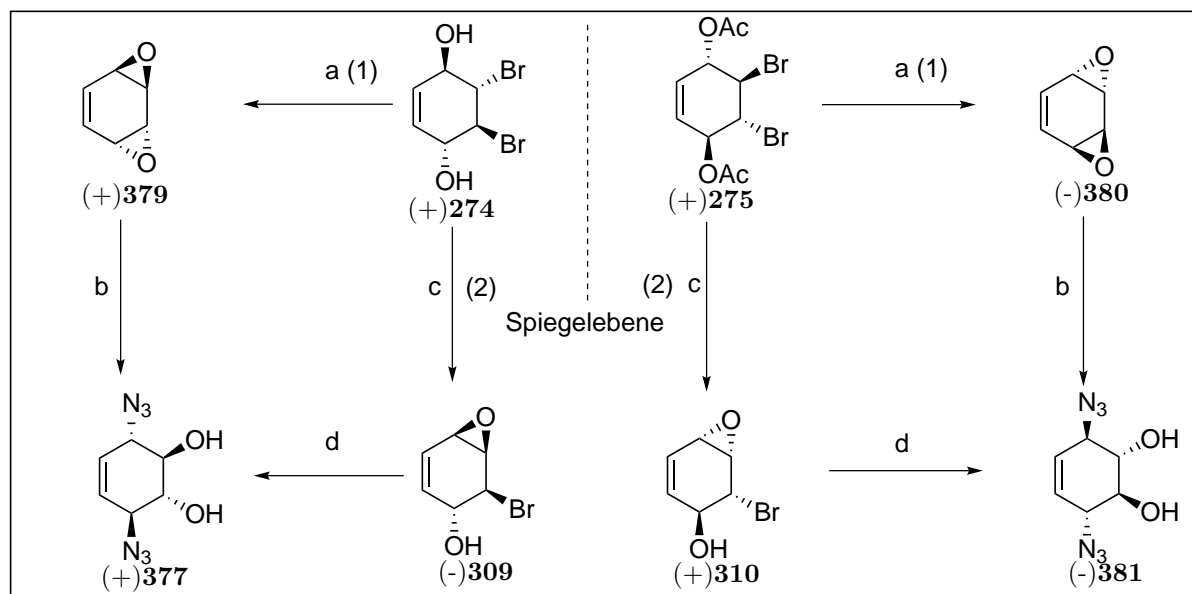


Abbildung 42: ^1H -NMR-Spektrum des Nebenproduktes **378**

werden, dass sich nach Lösen des 1,4-Diazidkonduritols (+)**377** in Methanol und Rühren der Reaktionsmischung für 2 d bei 30°C ein Gleichgewicht, wie in Schema 43 (2) gezeigt, einstellt^[83]. Eine alternative Syntheseroute zum 1,4-Diazidkonduritol (+)**377** wurde schon von Stegelmeier^[71] und Lehmann^[83] beschrieben. Beide nutzen eine Zweistufenreaktion, bei der zunächst das Dibromdiol (+)**274** oder Dibromdiacetat (+)**275** in das *anti*-Benzoldioxid (+)**379** oder (-)**380** umgewandelt wird und anschließend mit Azidionen unter Ringöffnung zum 1,4-Diazidkonduritol (+)**377** und (-)**381** umgesetzt wird. Während Stegelmeier als Katalysator Magnesiumchlorid verwendete und eine Gesamtausbeute von 66% erzielte, konnte Lehmann durch Verwendung von Zinksulfat nur eine Gesamtausbeute von 47% erreichen. Es ist hierbei zu erwähnen, dass bei größeren Ansätzen (über 3 g) die Ausbeute deutlich vermindert war. Das Verwenden von Methanol zeigt zwar eine verkürzte Reaktionszeit, allerdings konnte so nur eine geringfügige

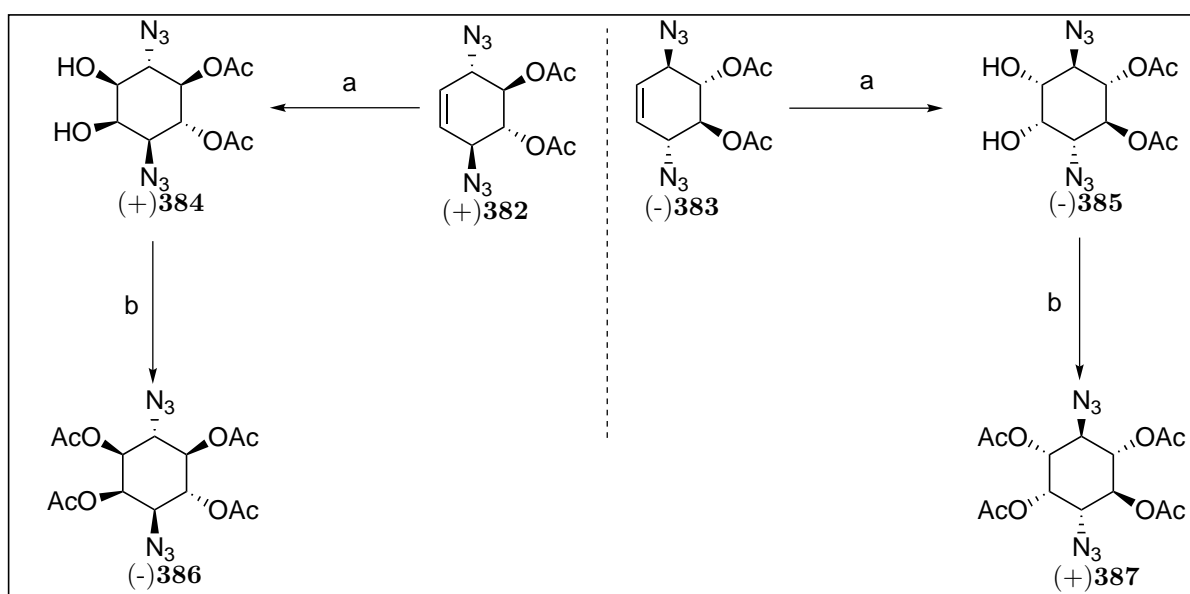


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) KOH, THF, MgSO₄ [82%]; (b) NaN₃, H₂O [90%]; (c) LiOH, MeOH, Et₂O [99%]; (d) NaN₃, H₂O [96%]

Schema 44: Darstellungen von (+)-377 und (-)-381

Verbesserung in der Ausbeute erreicht werden. Überraschend stellt sich im Zuge eigener Experimente heraus, dass die Reaktion besser in Wasser durchführbar ist, obwohl das *anti*-Benzoldioxid (+)-379 oder (-)-380 darin nur schwer löslich ist. Suspendieren des *anti*-Benzoldioxids (+)-379 oder (-)-380 in einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumazid, lässt nach wenigen Sekunden eine Verfärbung erkennen. Nach einigen Minuten zeigt sich die komplette Auflösung des Edukts. Zur Komplettierung der Reaktion wird die Reaktionslösung für weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Für die Isolierung reicht es aus, die Reaktionsmischung mittels Diethylether mehrfach zu extrahieren. Die so isolierte Verbindung konnte nicht nur in einer Ausbeute von 90% erhalten werden, sondern zeigte auch eine ausreichende Reinheit, die die chromatografische Aufreinigung überflüssig machte. Eine noch bessere Umsetzung kann man erzielen, wenn man die zweite Route aus Schema 43 verfolgt. Suspendiert man das mit 99% darstellbare Monoepoxid (-)-309 oder (+)-310 in einer gesättigten wässrigen Natriumazid-Lösung bei Raumtemperatur, so ist das Monoepoxid (-)-309 oder (+)-310 schon nach wenigen Sekunden bereits verbraucht. Eine Aufarbeitung nach einer Stunde liefert nach Extraktion mit Diethylether das 1,4-Diazidokonduritol (+)-377 oder (-)-381 in einer leicht erhöhten Ausbeute von 96%. Retrospektiv betrachtet handelt es sich bei dieser Kaskadenreaktion um ein Paradebeispiel der von Sharpless^[84] eingeführten Click-Reaktion. Dabei spielt nicht nur die Ringspannung des Oxirans eine wichtige Rolle oder deren exothermer Verlauf, sondern auch die einfache Durchführung der Reaktion in einem nicht organischen Lösungsmittel wie Wasser, sowie die Durch-

führung der Reaktion unter Schutzgasfreien Bedingungen und insbesondere die einfache Produktisolierung. Dieser neue Zugang erlaubt es, die Zahl der benötigten Stufen zu reduzieren und eine wesentliche Verkürzung der Reaktionszeit unter milden Bedingungen zu erzielen, wobei keine Allylumlagerung beobachtet wird. Nachdem nun die Schlüsselverbindung in ausreichender Menge zu Verfügung steht, kann unter den bekannten Standard-Bedingungen die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin in einer quantitativen Umwandlung zum entsprechendem 1,4-Diazidodiacetylkonduritol (+)**382** und (-)**383** umgesetzt werden. Im Schema 45 ist der weitere Verlauf der Synthese, der über Inositol (+)**384** und (-)**385** zu Inositol (-)**386** und (+)**387** mit *myo*-Konfiguration führt, gezeigt. Dabei wird der Vorteil der C₂-symmetrischen Konduritol-Verbindungen ausgenutzt, da bei einer *cis*-Hydroxylierung von (+)**382** und (-)**383** nur eine Verbindung erzeugt werden kann und kein Diastereomeren-Problem entsteht. Für die *cis*-Hydroxylierung wurde



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) RuCl₃, NaIO₄, ACN, H₂O [99%]; (b) Ac₂O, Pyridin [99%]

Schema 45: Darstellung von Diazidotetraacetat (-)**386** und (+)**387**

die etablierte Methode nach Shing^[85–87] eingesetzt. Das Rutheniumtetraoxid wird *in situ* aus dem eingesetzten Rutheniumtrichlorid durch Oxidation mit Natriummetaperiodat gebildet. Es taucht hierbei weder eine Diolsplaltung auf, noch ist es nötig, ein säurefreies Ethylacetat einzusetzen, um eine Acetylwanderung zu verhindern. Die Reaktion zum (+)**384** und (-)**385** verläuft glatt in quantitativer Ausbeute bei einer Reaktionszeit von 10 Minuten. Das IR-Spektrum zeigt die zusätzlich auftretenden breiten Signale für die Hydroxylgruppen bei 3330 cm⁻¹. Die Umwandlung von Konduritol (+)**382** und (-)**383** zum Inositol (+)**384** und (-)**385** konnte auch im ¹H- und ¹³C-NMR bestätigt werden

(nicht Abbgebildet). Durch Peracetylierung unter den zuvor angegebenen Bedingungen (Pyridin / Essigsäureanhydrid) wird das Tetraacetat (-)**386** und (+)**387** in einer Ausbeute von 99% hergestellt. Schwingungen bei 2100 cm^{-1} und 1750 cm^{-1} zeigen die Azid- und Carbonylgruppen. Das Auftreten der Acetatsignale zwischen 2.07 ppm bis 2.19 ppm mit einem Integral von 12 bestätigen die Entstehung des Tetraacetats (+)**382** und (-)**383**. Die Ringprotonen H-3 und H-6, die sich direkt am Azid befinden, erfahren relativ zu den

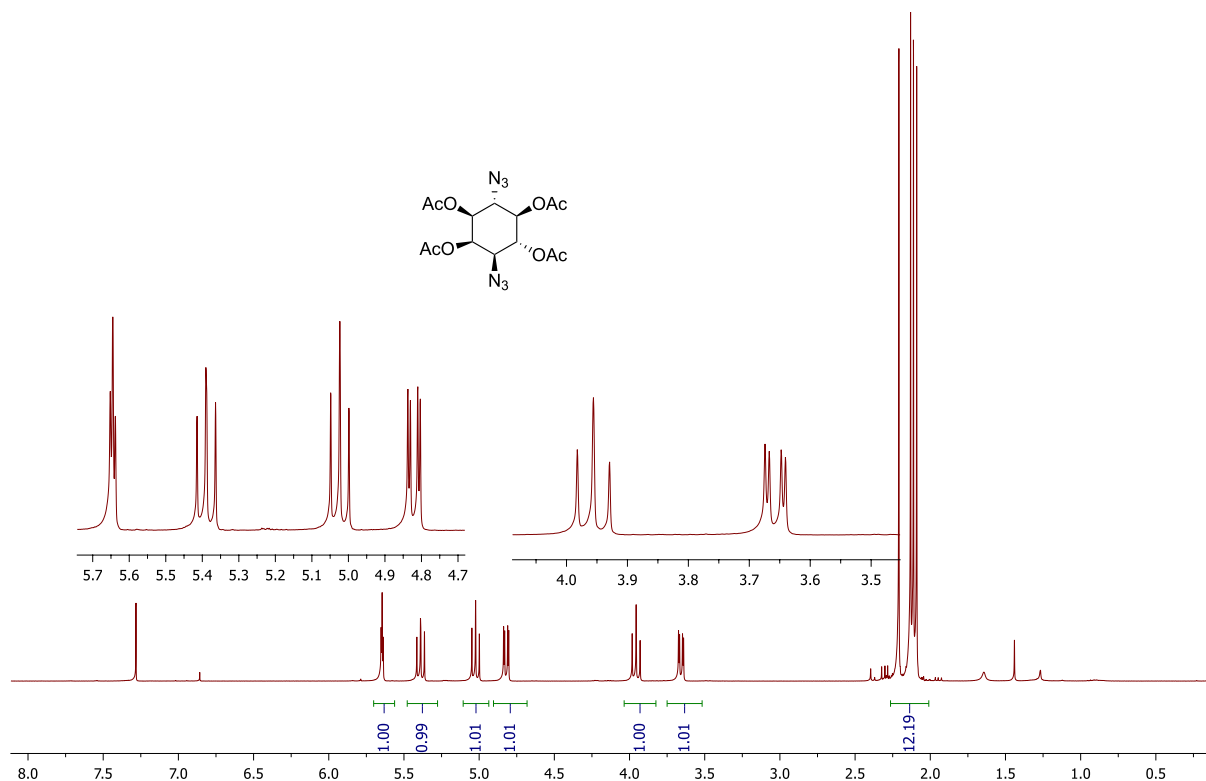
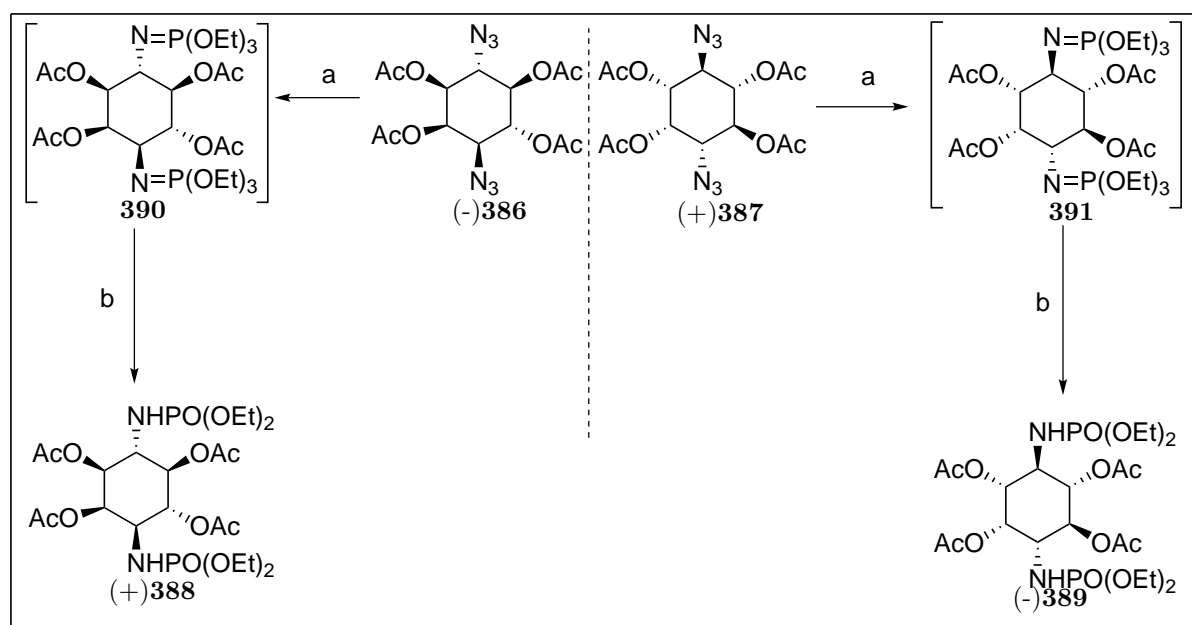


Abbildung 43: $^1\text{H-NMR}$ von Diazidotetraacetat (-)**386** und (+)**387**

anderen Ringprotonen eine Hochfeldverschiebung und lokalisieren sich bei 3.66 ppm als Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J = 10.6\text{ Hz}$ und $^3J = 2.8\text{ Hz}$ für H-3 und als Triplet bei 3.96 ppm mit Kopplungskonstanten von $^3J = 10.6\text{ Hz}$ für H-6. Die Kopplungskonstanten verifizieren die *myo*-Konfiguration: Bei 5.65 ppm erscheint das einzige äquatoriale Ringproton als Triplet mit einer kleinen Kopplungskonstante von $^3J = 2.8\text{ Hz}$, welches typisch für das H-2 ist. Das Ringproton H-3, benachbart zu H-2, bei 4.82 ppm tritt als Dublett von Dublett auf und wird durch die Kopplungskonstanten von $^3J = 10.8\text{ Hz}$ und $^3J = 2.8\text{ Hz}$ bestätigt. Das Triplet bei 5.02 ppm mit $^3J = 10.0\text{ Hz}$ lässt sich als H-5 identifizieren. Das Triplet bei 3.96 ppm steht für das H-6 und zeigt eine typische *trans-trans*-Kopplung von $^3J = 10.0\text{ Hz}$. Die Methylgruppen erstrecken sich von 2.09 ppm bis 2.21 ppm mit 12 Protonen. Die Signale des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums zeigen die vier Carbonylkohlenstoffe der Acetate zwischen 169.77 ppm bis 169.36 ppm und deren Methylgruppen bei 20.47 ppm bis 20.62 ppm. C-3 und C-6 sind deutlich von den anderen

Ringkohlenstoffatomen abgesetzt und sind bei 59.01 ppm und 60.57 ppm zu finden, wohingegen C-1, C-2, C-4, C-5 in Richtung Tieffeld bei 68.53 ppm, 70.19 ppm, 70.79 ppm und 71.58 ppm auftreten. Eine zusätzliche Bestätigung für (-)**386** und (+)**387** liefert das hochauflösende ESI Massenspektrum mit der Masse von 399.1250.

Die chemoselektiv verlaufende Phosphorylierung zum Phosphorylamin (+)**388** und (-)**389** verläuft über die in Abschnitt 3.2.1 beschriebene Staudinger-Phosphit-Reaktion via Phosphinimine **390** und **391** mit anschließender Hydrolyse. Dieser doppelte Zweistufenprozess lässt sich in einer Eintopf-Reaktion in Dichlormethan durch Umsetzung des Diazids (-)**386** und (+)**387** mit Triethylphosphit realisieren. Nach Evaporieren des Lösungsmittels und Ausfällen durch Aufnehmen in einer minimalen Menge Dichlormethan und Zugabe von Cyclohexan wurde die Verbindungen (+)**388** und (-)**389** als farbloser Feststoff in 97% Ausbeute erhalten. Das IR-Spektrum zeigt das Verschwinden der Azidfunktionali-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $\text{P}(\text{OEt})_3$, CH_2Cl_2 ; (b) H_2O [97%]

Schema 46: Darstellung von 3,6- und 1,4-Diphosphorylamino-*myo*-Inositol (+)**388** und (-)**389**

tät an und weist neben der vorhandenen Carbonylschwingung bei 1750 cm^{-1} eine $\text{P}=\text{O}$ -Schwingung bei der Wellenzahl 1261 cm^{-1} auf. Das $^1\text{H-NMR}$ zeigt, wie zu erwarten, die Acetylgruppen mit entsprechendem Integral im Bereich von 2.03-2.19 ppm. Die Methylgruppen der Ethylgruppe zeigen sich bei 1.2 ppm als Multiplett mit einer Protonenzahl von 12. Die Methylenprotonen zeigen bei 3.99 ppm das typische Kopplungsmuster. Durch die große Kopplung zum Phosphor ergibt sich ein Multiplett mit einer Kopplungskonstante von 7 Hz. Im $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum lassen sich zwei Phosphorsignale erkennen. Die

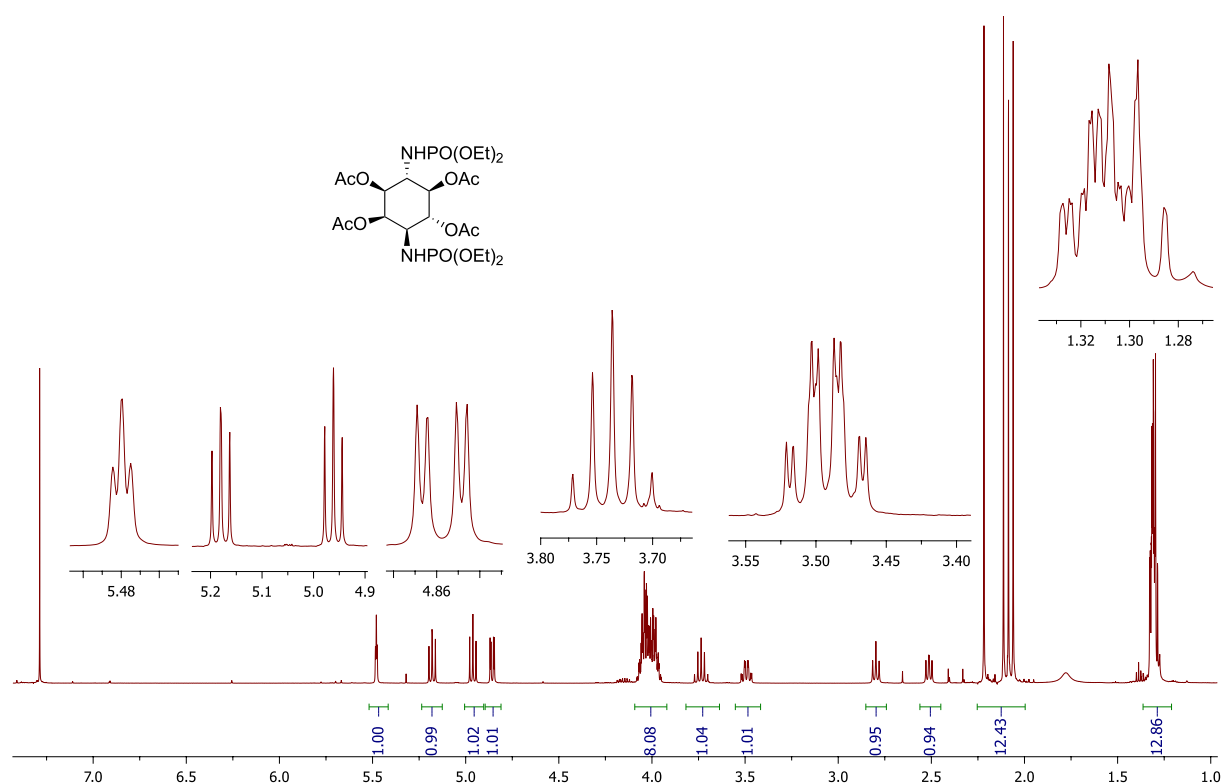
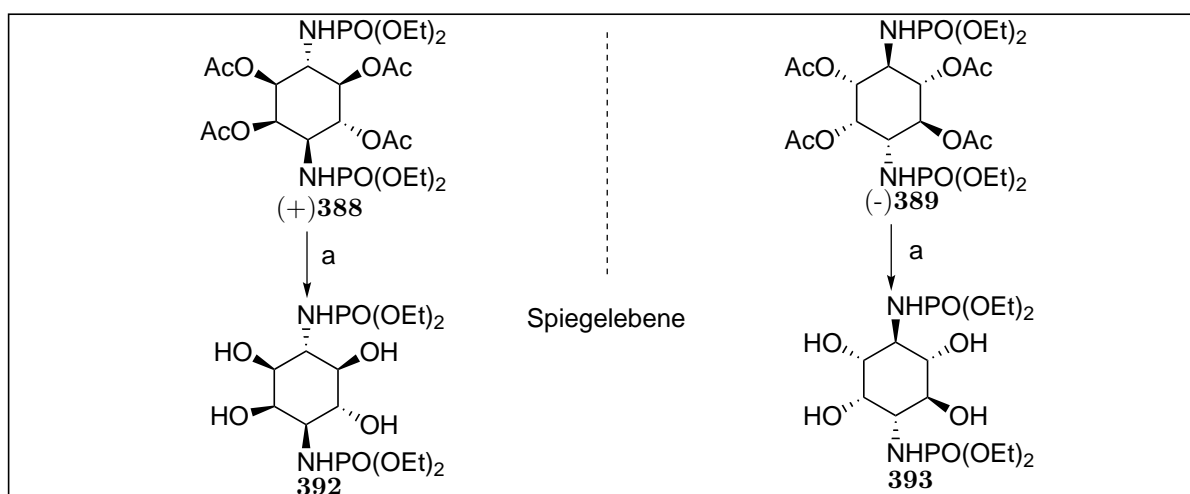


Abbildung 44: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindungen (+)**388** und (-)**389**

Verschiebungen bei 6.47 ppm und 7.58 ppm zeigen die Ähnlichkeit der Phosphoramino-diethylgruppen untereinander und stimmen mit den in 3.2.1 ermittelten Verschiebungen überein. Für die Ringprotonen an den Acetylesterguppierungen zeigt sich im Unterschied zum Diazid (-)**386** und (+)**387** nur eine geringfügige Hochfeldverschiebung, sodass das Kopplungsmuster entsprechend einer *myo*-Konfiguration erhalten bleibt. Dagegen erscheinen die Ringprotonen in unmittelbarer Nähe zum Amid nicht als Triplett, sondern, bedingt durch eine weitere Kopplung zum Phosphor oder Amidproton, als Dublett von Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J = 20.4$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz und $^3J = 2.9$ Hz für das H-3 und ein Quintett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 10.6$ Hz für das H-6. Die beiden Phosphorylamino-Protonen geben sich bei 2.60 ppm und 2.84 ppm jeweils als Triplett mit $^3J = 10.4$ Hz zu erkennen, welches bei Zusatz von deuterierter Essigsäure durch Austausch verschwindet. Das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt bei 169.71 ppm, 170.33 ppm, 170.62 ppm und 170.68 ppm die vier Carbonylkohlenstoffatome und im Bereich von 20.70 ppm bis 20.81 ppm die Methylkohlenstoffatome der Acetate. Die typischen Phosphatesterprotonen erscheinen im Bereich zwischen 16.06 ppm bis 16.19 ppm und 62.93 ppm bis 62.98 ppm und lassen sich durch das DEPT-NMR-Spektrum zuordnen. Deutlich hochfeldverschoben sind die Ringkohlenstoffatome neben dem Amidstickstoff bei 52.29 ppm für C-3 und 53.07 ppm für C-6 zu erkennen. Die übrigen Kohlenstoffatome lassen sich in der Reihenfolge mit C-1, C-4, C-2, C-5 bei 70.97 ppm, 71.16 ppm, 71.25 ppm

und 72.32 ppm zuordnen. Die Aufnahme eines ESI-Massenspektrums dokumentiert die zu erwartende Masse mit $M+H = 619.2021$.

Für einen möglichen Einsatz als Prodrug ist es nötig, die Hydroxylgruppen freizusetzen. Zur Verseifung der Acetatgruppen werden die Verbindungen (+)**388** bzw. (-)**389** in Methanol aufgenommen und mit Natriumcarbonat versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 12 h wurde die Reaktionsmischung mit DOWEX-H⁺ sauer gestellt, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Dabei entstehen die Tetreole **392** und **393** mit einer Ausbeute von 97%. Der Erfolg der Entschüttung wird im IR-Spektrum durch das Fehlen der Carbonylschwingung und dem Auftreten der breiten Hydroxylschwingung bei 3325 cm^{-1} sichtbar. Dieses lässt sich auch im ¹H-NMR-Spektrum bestätigen: Das Verschwinden der Acetylsignale und das Wiederauffinden der Phosphatesterfunktion als Dublett von Tripletts bei 1.3 ppm mit der Protonenzahl von zwölf für die Methylgruppen und einem Multiplett zwischen 3.9 ppm bis 4.0 ppm mit Protonenzahl von acht, die für die Methylengruppen stehen, unterstreichen diesen Sachverhalt. Die anderen Ringprotonen erstrecken sich im Bereich von 3.19 ppm bis 3.91 ppm und überlagern sich untereinander, sodaß eine genaue Zuordnung nicht möglich war. Die zwei

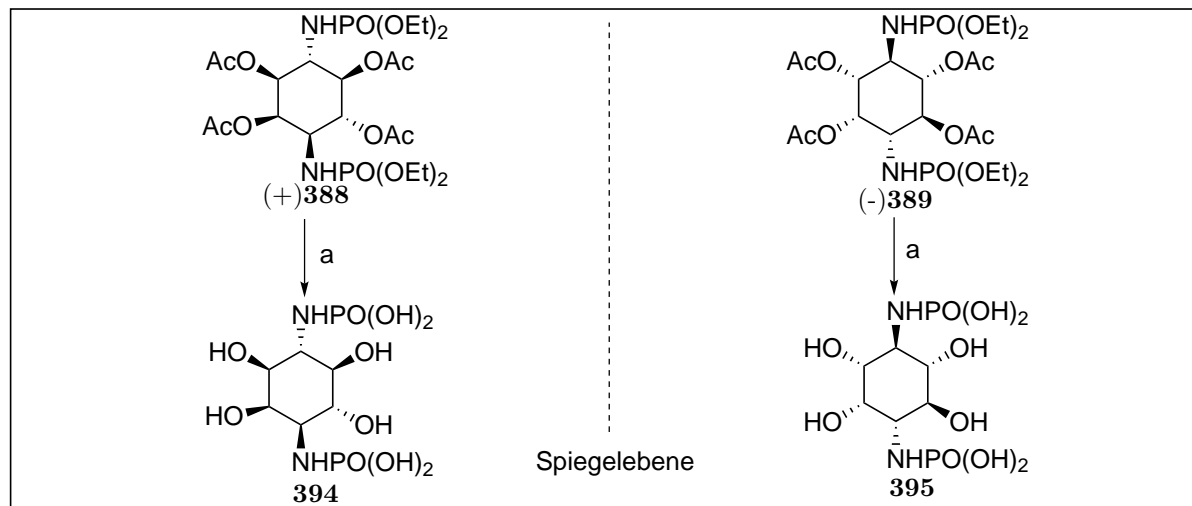


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaHCO₃, MeOH [54%]

Schema 47: Darstellung der Prodrug Verbindungen **392** und **393**

unterschiedlichen Phosphorsignale bei 6.50 ppm und 7.49 ppm bestätigen den unversehrten Charakter der Phosphorylaminoderivat. Im ¹³C-NMR sind die Ringkohlenstoffatome, die direkt an dem Amid-Stickstoff liegen, deutlich hochfeldverschoben bei 52.34 ppm und 53.11 ppm erkennbar. Die anderen Ringkohlenstoffatome erstrecken sich im Bereich von 65.7 ppm bis 72.6 ppm. Für die komplette Freisetzung der Phosphorylamino-*myo*-Inositol zu den Isosteren **394** und **395** wurde die bereits zuvor beschriebene Methode unter Birch-

Bedingungen erfolgreich herangezogen (Schema 48). Nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung, gefolgt von einer ionenchromatographischen Trennung über DOWEX H⁺-Form, war es möglich, trotz Detektionsschwierigkeiten, eine akzeptable für die Produktanalyse ausreichend reine Verbindung zu isolieren. In Abbildung 45 ist das ¹H-NMR der 3,6-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NH₃ (l), Na oder K, THF [18%]

Schema 48: Freisetzung zum **394** und **395**

und 1,4- Diphosphorylamino-*myo*-Inositole **394** und **395** abgebildet. Die vollständig in Wasser lösliche Verbindung zeigt für das H-2 bei 4.10 ppm ein Triplet mit einer kleinen Kopplungskonstante von $^3J = 2.3$ Hz. Das H-6 erscheint als Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J = 10.5$ Hz und $^3J = 9.6$ Hz bei 3.65 ppm. Das Triplet bei 3.53 ppm steht für das H-5 und besitzt eine Kopplung von $^3J = 9.5$ Hz. H-3 absorbiert bei 3.48 ppm mit einem dd-Kopplungsmuster mit $^3J = 9.9$ Hz und $^3J = 2.3$ Hz und bestätigt die Nähe zu H-2 aufgrund der kleinen Kopplungskonstante. Das hochfeldverschobene Triplet bei 3.26 ppm mit $^3J = 9.2$ Hz wird von H-4, welches benachbart zum Amidstickstoff steht, hervorgerufen. Ein Dublett von Dublett mit ähnlicher Verschiebung bei 3.20 ppm verifiziert H-1 mit den erforderlichen $^3J = 10.8$ Hz und $^3J = 2.3$ Hz. Die beiden ³¹P-NMR Signale bei 0.02 ppm und 0.04 ppm bestätigen die vorhandenen zwei Phosphorylamine.

3.3.2 Erweiterung der symmetrische Konzeption

3.3.2.1 Darstellung von Benzolbisimin-Derivaten

Die zuvor beschriebene „Symmetrische Konzeption“ führt zu 1,4 substituierten Diamino- oder Diazidokonduritolen und somit lediglich nur zu 1,4- oder 3,6 substituierten *myo*-Inositol-Derivaten. Für die Darstellung von 4,5 Diamino-(azido) *myo*-Inositolen ist die

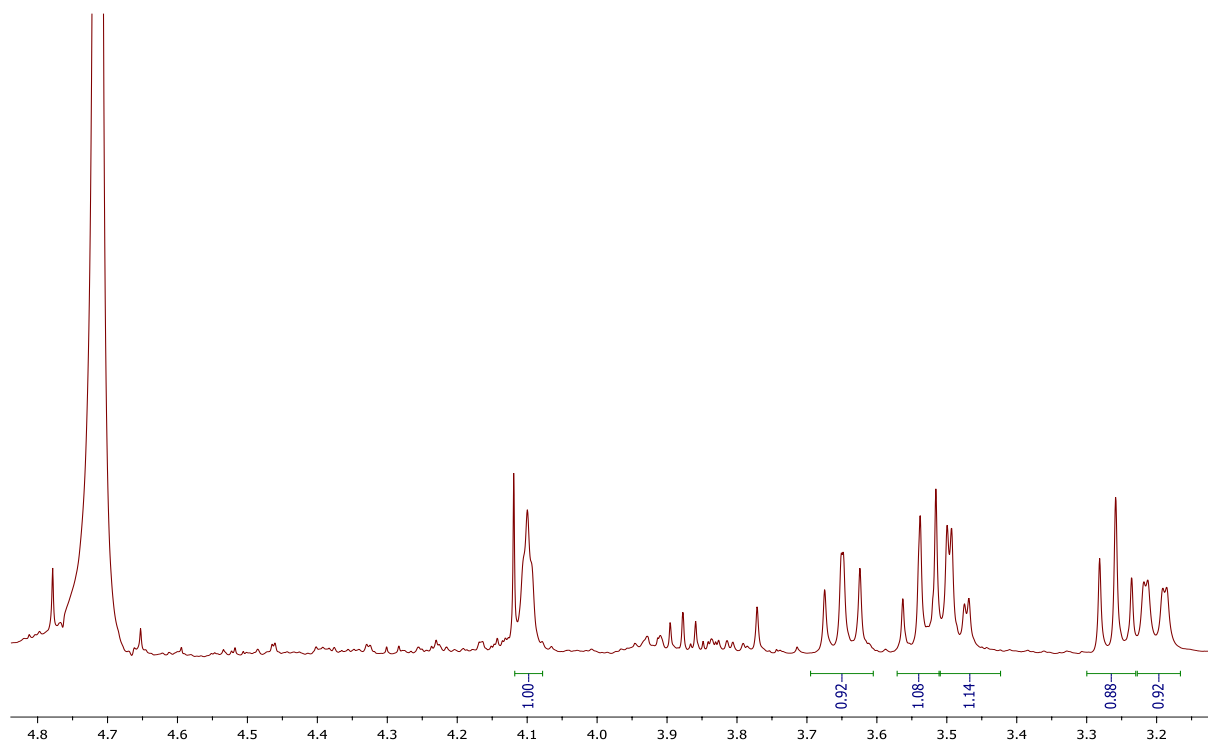


Abbildung 45: $^1\text{H-NMR}$ von **394** und **395**

Synthese vom 2,3-positionsmanipulierten Konduritolsystemen mit B-Konfiguration notwendig. Wie schon in der Einleitung vorgestellt, sind in der Literatur nur drei Arbeiten bekannt, die solche Systeme zum Ziel hatten: Die Route von Cere^[55] beginnend aus D-Mannitol (Schema 23), die von Savoia^[88] ausgehend aus einem Tetraen (Schema 25) und eine Route von Balci^[59], der ein Phthalsäureanhydrid **261** als Ausgangspunkt (Schema 26) wählte. Mit der leichten Zugänglichkeit der 1,4-disubstituierten Konduritolsystem **396** kann man einen neuen Zugang auch zu den 2,3-disubstituierten Systemen ins Auge fassen. Eine „Verschiebung“ der Heteroatome an die Nachbarpositionen am Cyclohexenring er-

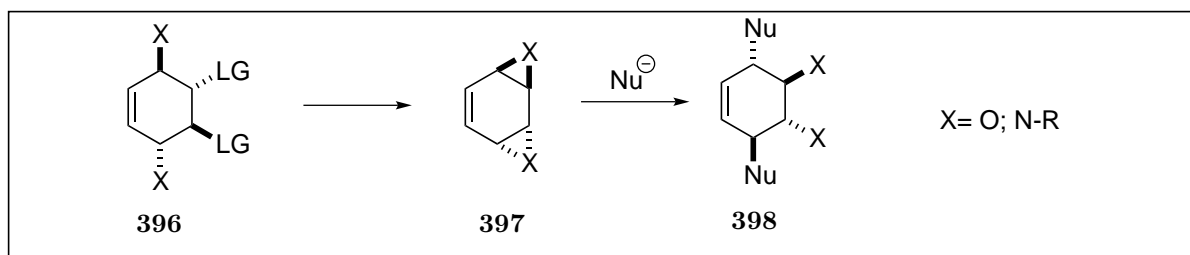


Abbildung 46: Umwandlung der 1,4 Substituierten Konduritols **396** zu einem 2,3 substituierten Konduritol **398**

scheint als attraktive Möglichkeit zur Darstellung solcher Systeme, wenn man bedenkt, daß über ein dem *anti*-Benzoldioxid **283** entsprechendes *anti*-Benzoldiimin **399** eine nukleophile Ringöffnung auch ausschließlich in der Allylposition erfolgen sollte. Das entsprechende Stickstoff-Pendant zum *anti*-Benzoldioxid ist bis dato nicht bekannt. Die entsprechenden



Abbildung 47: *Syn*- und *anti*-Benzoldioxid **283** und **400** und dessen Stickstoff-Pendant **399** und **401**

syn-Isomere **400** und **401** wurden im Arbeitskreis Altenbach schon vor langer Zeit synthetisiert und dienen als Zugang zu den 1,4-Diazocinsystemen **402** und **403** über eine nach den Woodward-Hoffmann-Regeln erlaubte pericyclische Reaktion^[50] (vgl. Abbildung 48). Solch eine Umlagerung ist bei den *anti*-Systemen nicht möglich. Die *anti*-Systeme sollten bei höheren Temperaturen stabil sein und könnten wichtige Bausteine mit einem hohem Anwendungspotential für die Herstellung von 2,3-Aminocyclitolen sein. Das Diazidodiol

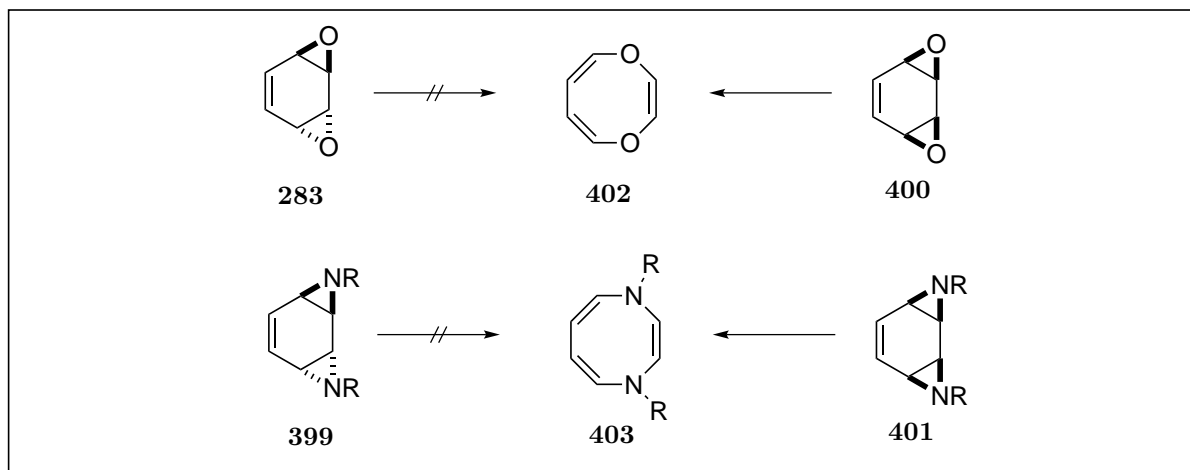
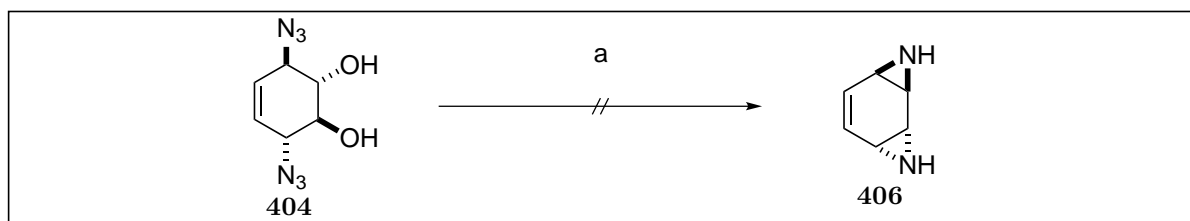


Abbildung 48: Umlagerung zu 1,4-Diazocinsystemen

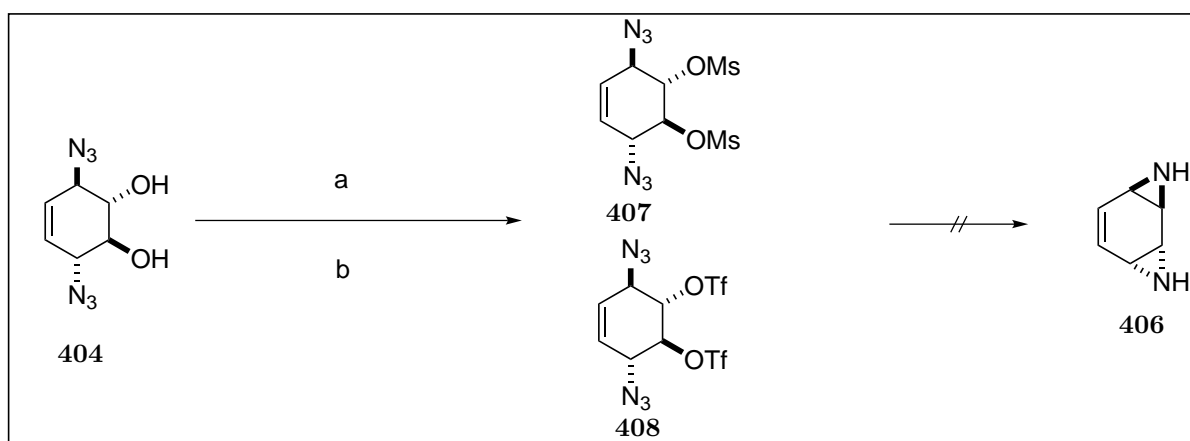
404, welches in exzellenter Ausbeute darstellbar ist, sollte das Ausgangsmaterial für die Synthese der *anti*-Benzolbisimine bilden. Als Methode der Wahl erschien die Aziridin-Synthese durch Umsetzung der Azidoalkohole mit Phosphaten nach Blum^[89]. Die Anwendung dieser Methode lieferte aber kein Aziridinsystem **406** (Vgl. Schema 49), sondern überführte **404** zum 1,4-Diaminokonduritol mit B Konfiguration **405**. Um eine erfolgreiche Umsetzung zum Bisaziridin zu erzielen, erschien es sinnvoll, die Hydroxylgruppen in bessere „leaving groups“ umzuwandeln. Durch Mesylieren in Pyridin mit Mesylchlorid konnte nach Aufarbeitung das entsprechende Diazidodimesylat **407** in einer Ausbeute von 99% als farblose Verbindung erhalten werden. Parallel dazu wurde eine Überführung des Diazidodiols **404** ins Bistriflat **408** durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid vorgenommen, wodurch eine noch bessere Austrittsgruppe gegeben sein sollte. Das Bistriflat **408** konnte nach Aufarbeiten in einer Ausbeute von 83% erhalten werden (Sche-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) PPh_3 , THF

Schema 49: Versuch der reduktiven Cyclisierung

ma 50). In Abbildung 49 ist das ^1H -NMR-Spektrum der beiden Sulfonamid Verbindungen **407** und **408** abgebildet. Auffällig sind die Verschiebungen der Ringprotonen in Richtung Tieffeld, die den Fortschritt der Reaktion bestätigen. Die olefinischen Ringprotonen der



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Pyridin [99%]; (b) Tf_2O , Pyridine, CH_2Cl_2 [83%]

Schema 50: Darstellung von Verbindungen **407** und **408** und deren Versuch reaktiv zu cyclisieren

mesylierten Verbindung **407** befinden sich bei 5.80 ppm, wohingegen die des Triflats **408** bei 6.12 ppm ebenfalls als Singulett hervortreten. Die allylischen Ringprotonen H-1 und H-4 erscheinen im Mesylat **407** geringfügig tieffeldverschoben als Multiplett bei 4.21 ppm. Das Dublett von Dublett bei 4.34 ppm mit den Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 5.4$ Hz und $^3\text{J} = 2.4$ Hz steht für die Ringprotonen H-1 und H-4 des Bistriflates **408**. Die Ringprotonen der Mesylverbindung H-2 und H-3 erscheinen als Multiplett bei 4.67 ppm. Die gleichen Ringprotonen in Bistriflat ergeben bei 4.88 ppm ein Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 5.4$ Hz und $^3\text{J} = 2.4$ Hz. Alle Signale der Ringprotonen besitzen eine Protonenzahl von zwei. Daneben erscheinen in der Verbindung **407** die sechs Methylprotonen bei 3.18 ppm. Eine deutliche Verschiebung der Ringkohlenstoffatome C-2

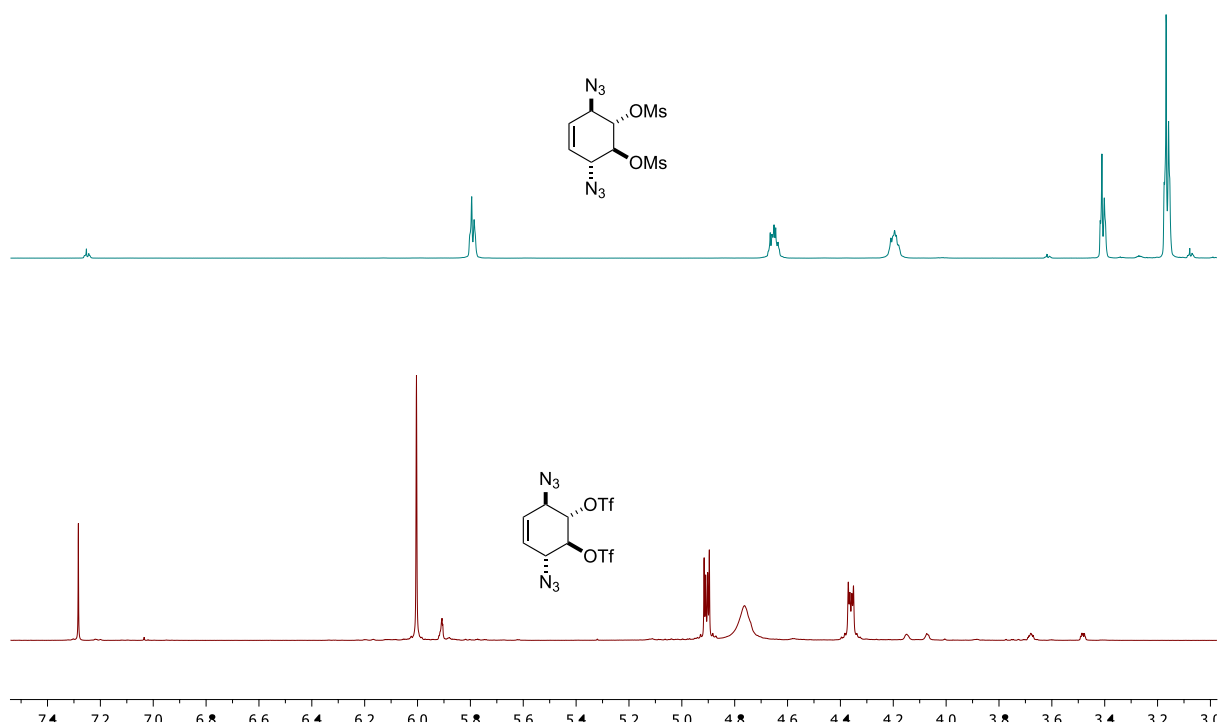


Abbildung 49: ^1H -NMR-Vergleich der Verbindungen **407** und **408**

und C-3 ist im ^{13}C -NMR-Spektrum zu erkennen. Die allylischen Ringkohlenstoffatome für Verbindung **407** C-1 und C-4 lokalisieren sich bei 60.95 ppm. Dieselben Ringkohlenstoffatome erscheinen für Verbindung **408** bei 61.64 ppm. Das Mesylat **407** lässt C-2 und C-3 bei 76.82 ppm erkennen, während dieselben Kohlenstoffatome des Triflats bei 81.13 ppm erkennbar sind. Signifikant als Quartett bei 118.7 ppm ist das Kohlenstoffatom der Triflatgruppe wahrzunehmen, dessen Kopplungskonstante einen Wert von $^3J_{\text{CF}} = 319$ Hz aufweist. Das entsprechende ^{13}F -NMR-Spektrum beweist die Existenz der Triflatgruppe mit einer Verschiebung bei -71 ppm. Unterstützt wird dies durch das Massenspektrum mit den Massen von $[\text{M}+\text{Na}]^+$ für **407** mit $[\text{M}+\text{H}] = 353.0329$ und für **408** mit $[\text{M}+\text{H}] = 460.9762$. Aus dem Mesylat konnte ein Einkristall erzeugt werden, mit dem die absolute Konfiguration in einer Röntgenstruktur bestimmt werden konnte (Abbildung 50).

Inspiziert durch die Arbeiten von Serrano^[90], unter Zuhilfenahme von PPh_3 das unsubstituierte *anti*-Benzolbisimin zu synthetisieren, wurden nacheinander die Verbindungen **404**, **407** und **408** zur Cyclisierung herangezogen. Bedauerlicherweise führten aber alle zuvor erwähnten reduktiven Cylisierungsmethoden weder mit dem Bismesylat **407** noch mit dem Bistriflat **408** zum Erfolg. Deshalb wurde alternativ die Idee verfolgt, ausgehend von den 1,4-Aminokonduritolen einen doppelten Ringschluss herbeizuführen. Die leicht erfolgende Öffnung des *anti*-Benzoldioxids **283** mit Ammoniak in das 1,4-Aminokonduritool mit der *all-trans*-Anordnung lieferte das benötigte Ausgangsprodukt **405** (Schema 51). Hierzu wurde im Gegensatz zur Literatur eine 25%ige ammoniakalisch wässrige Lösung zum *anti*-Benzoldioxid hinzugegeben und über einer Reaktionszeit von 12 h bei Raumtem-

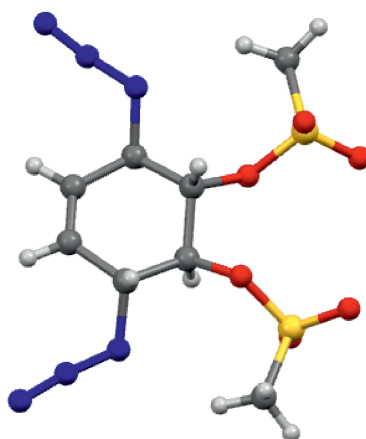
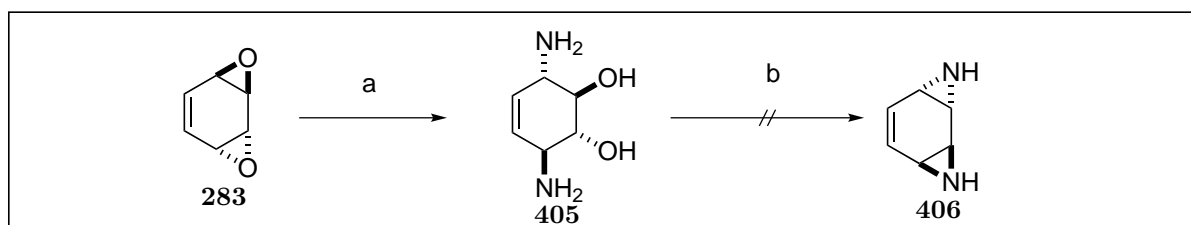


Abbildung 50: Röntgenkristallstruktur der Verbindung 407



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NH_3 (aq.)

Schema 51: Darstellung von 1,4-Aminokonduritolen 405 und ihr Versuch zur Cyclisierung

peratur belassen. Nach Evaporieren der wässrigen Phase, gefolgt durch Suspendieren des Rückstands in heißem Methanol, ergibt sich nach Erkalten und Filtration ein quantitativer Umsatz zum 1,4-Diaminokonduritol B 405. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lässt die zwei olefinischen Protonen bei 5.53 ppm erkennen. Die vier anderen Ringprotonen erscheinen bei 3.36 ppm. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind die drei unterschiedlichen Signalpaare der sechs Ringkohlenstoffatome zu erkennen. Im Bereich von 130.15 ppm finden sich die Signale der olefinischen Kohlenstoffatome, die zusätzlich aus einem Kreuzpeak im HMBC-NMR-Spektrum verifiziert werden konnten. Deutlich hochfeldverschoben erscheinen die anderen Ringkohlenstoffatome bei 77.89 ppm und bei 55.08 ppm. Eine genaue Zuordnung dieser Kohlenstoffatome war nicht möglich. Nach Überführung zu einem Hydrochlorid konnte das Signal bei 77.89 ppm den H-1- und H-4-Protonen und bei 55.08 ppm den H-2- und H-3-Protonen zugeordnet werden. Das IR-Spektrum bestätigt mit breiten Banden der Valenzschwingungen im Bereich bei 3340 cm^{-1} bis 3115 cm^{-1} das Vorhandensein von NH_2 - und OH -Gruppen. Das ESI-Massenspektrum der Verbindung belegt die Einführung der beiden Aminfunktionalitäten und zeigt eine entsprechende Masse von $M+\text{Na} = 167.0791$, welche

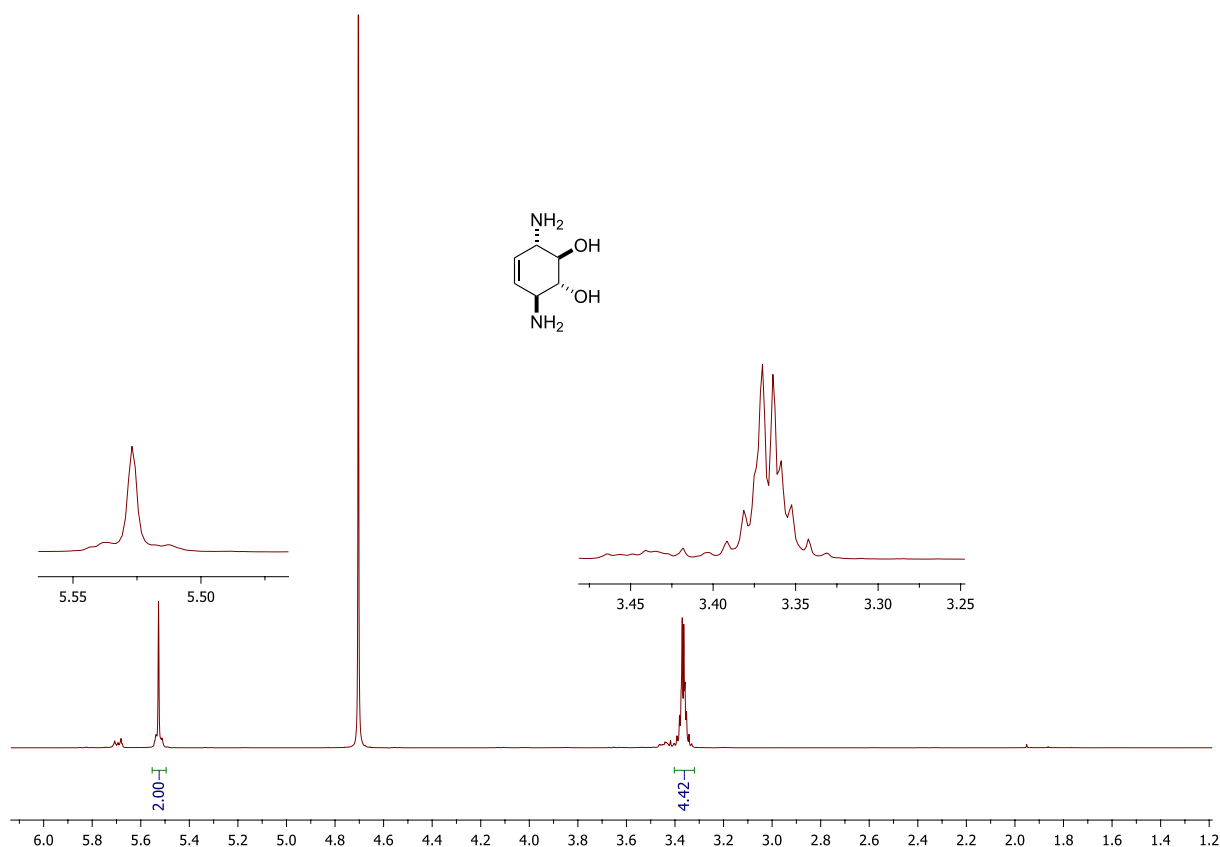
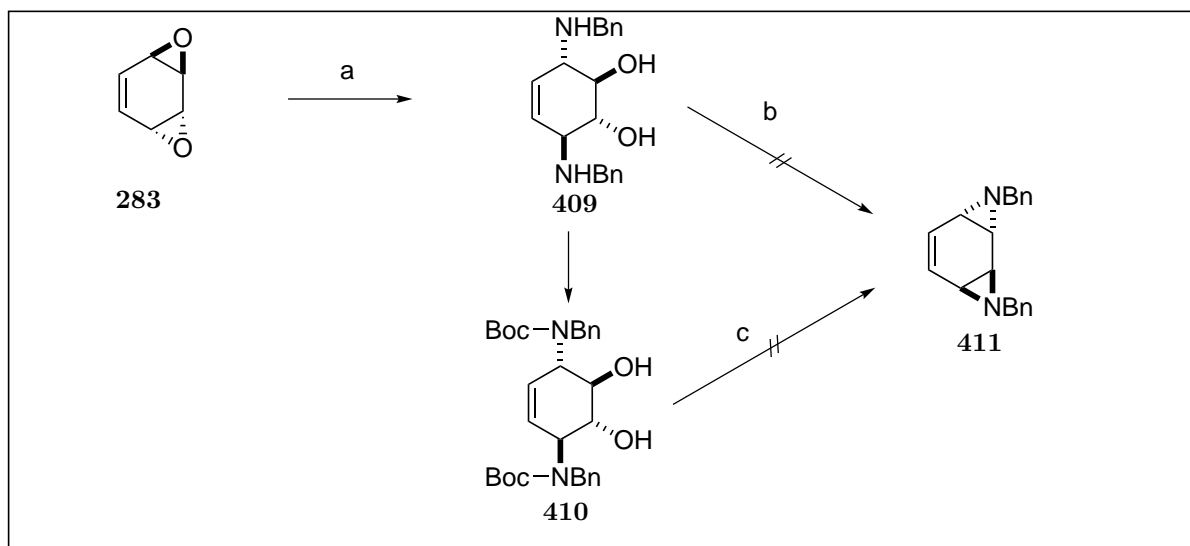


Abbildung 51: ¹H-NMR-Spektrum von 1,4-Aminokonduritol **405** und ihr Versuch zur Cyclisierung

mit der berechneten Masse übereinstimmt. Eine doppelte Aziridinbildung durch Anwendung der bekannten Wenker-Methode führte auch nach vielen Modifizierungen nicht zum erwünschten Tricyclus **406**. Die Annahme, daß das unsubstituierte Bisaziridin zu instabil sein könnte, um isoliert werden zu können, ließ uns auf ein substituiertes System ausweichen. Um später eine unter Umständen leicht entfernbare Schutzgruppe einzubringen, führten wir die doppelte Ringöffnung mit Benzylamin durch.

Dazu wurde das *anti*-Benzoldioxid in Methanol gelöst, mit Benzylamin versetzt und für eine Zeit von 16 h bei Raumtemperatur belassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Ethanol blieb **409** als ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 88 % zurück. Die Einführung der Benzylaminreste ist am Auftreten der breiten NH-Valenzschwingung im IR-Spektrum bei 3300 cm⁻¹ zuerkennen. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt die olefinischen Protonen bei 5.83 ppm als Singulett. Die allylischen Protonen lokalisieren sich im Hochfeld bei 3.37 ppm. Die Protonen H-2 und H-3 verursachen eine Verschiebung bei 3.80 ppm. Auch sind die Methylengruppen des sek. Benzylamins bei 3.88 ppm und die der aromatischen Protonen bei 7.32 ppm zu erkennen. Die Kohlenstoffatome der Benzylfunktion lassen sich gut bei 139.61 ppm für das quarternäre, für die aromatischen im Bereich von 127.25 ppm bis 128.54 ppm und für die Methylenkohlen-

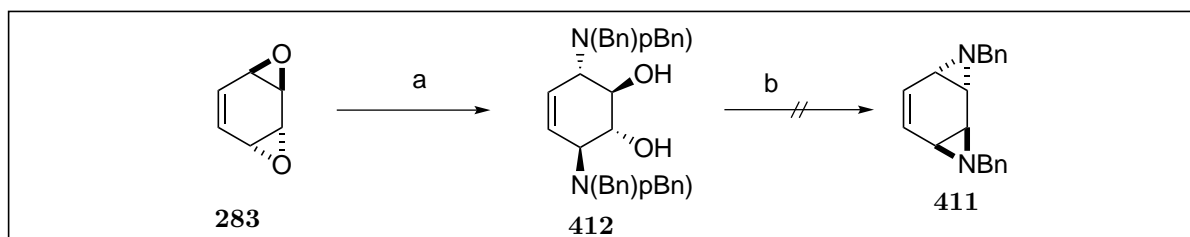


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) BnNH₂, MeOH [88%]; (b) BOC₂O, EtOH [62%]; (c) Wenker-Bedingungen oder TFA, Tf₂O

Schema 52: Versuch zur Cyclisierung über Benzylaminokonduritol **409** und **410**

stoffatome bei 50.92 ppm zuordnen. Die olefinischen Protonen H-5 und H-6 treten bei 127.83 ppm hervor, während die allylischen bei 59.09 ppm liegen. Das Signal bei 71.93 ppm spiegelt H-2 und H-3 wider.

Alle Versuche einen Ringschluss mit **409** herbeizuführen, waren ebenfalls erfolglos, weil keine selektive Mesylierung der Hydroxylgruppen erzielt werden konnte. Eine Boc-Schützung der Amine brachte die Verbindung **410** hervor, die jedoch nicht genutzt werden konnte um einen geplanten Ringschluss erfolgreich durchzuführen. Auch eine „saure“ Mesylierung nach Wenker oder das Überführen zum TFA-Salz, gefolgt von einer Triflierung mit Tf₂O, scheiterten. Eine zweite Schutzgruppenstrategie geht von der Öffnung des *anti*-

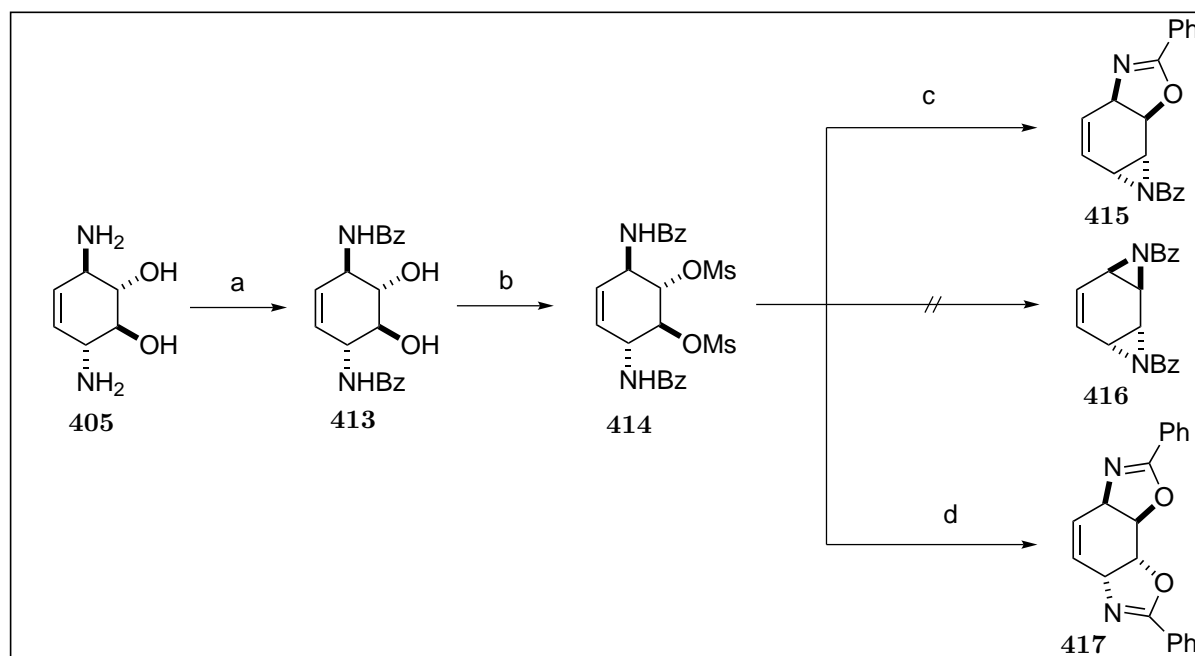


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) *sek. para*-BnNBn, MeOH [74%]

Schema 53: Cyclisierungsversuche mittels **412**

Benzoldioxid mit *sek.* Benzyl-*para*-methoxybenzylamin aus und soll im zweiten Schritt - ähnlich wie aus den Arbeiten von Sharpless^[91] bekannt - durchgeführt werden (Schema 53).

Jedoch konnte auch diese Aziridinierung nicht verwirklicht werden. Dies kann unter anderem an der Instabilität des temporär gebildeten Aziridins liegen, besonders wenn es sich um ein doppelt sterisch anspruchsvolles, anneliertes Aziridin handelt. Vermutlich spielen ungünstige sterische Effekte im gesamten Molekül eine größere Rolle als die durch die Alkylierung erzeugte Stabilisierung im Aziridin. Da die zweifache Cyclisierung zu *anti*-Bisaziridinsystemen offenbar generell problematisch ist, wurde nun versucht, die Diamine so zu schützen, daß eine selektive Mesylierung der Diolfunktion möglich ist und sich die gewünschte doppelte Cyclisierung zum *anti*-Benzolbisimin-System auch unter drastischen Bedingungen durchzuführen läßt. Dafür bot sich an, die Amine mit elektronenziehenden Substituenten wie Carbonyl-, Sulfonyl-, Phosphorylgruppen zu funktionalisieren, um nach Überführung der Hydroxylgruppen in gute „leaving group“ eine Cyclisierung einleitende Deprotonierung der nun acidifizierten N-H-Funktion zu erleichtern (vgl. Schema 54). Eine



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Bz_2O , EtOH [85%]; (b) Pyridin, MsCl [93%]; (c) $NaOH_s$, DMSO [86%]; (d) $LiN(SiMe_3)_2$, DMSO [99%];

Schema 54: Darstellung der Tricyclen **415** und **417** sowie Cyclisierungsversuch zu **416**

chemoselektive Benzoylierung ließ sich mit Benzoylanhydrid in Ethanol durch Suspensieren des 1,4-Diaminokonduritols B **405** und Rühren bei Raumtemperatur für 12 h erreichen. Nach Umkristallisieren aus Methanol konnte das 1,4-Dibenzoyldiamidokonduritols B **413** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Im IR-Spektrum unterstreicht die charakteristische Valenzschwingung der Carbonylfunktion eines sekundären Amids bei 1633cm^{-1} und die breiten Valenzschwingungen des Amid-N-H und der Hydroxylgruppen bei 3507cm^{-1} bis 3202cm^{-1} die erfolgreiche Umsetzung. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

belegt eindeutig die gewünschte Struktur: die aromatischen Protonen absorbieren im Bereich zwischen 7.40 ppm bis 7.90 ppm, die beiden Amidprotonen sind dagegen bei 8.49 ppm als Dublett zu finden. Die olefinischen Ringprotonen liegen bei 5.48 ppm und erzeugen ein Pseudosingulett. Über ein Austauschversuch nach Zugabe von einigen Tropfen D₂O lassen sich im ¹H-NMR-Spektrum die OH Protonen dem breiten Signal bei 5.03 ppm zuordnen. Das Triplet bei 4.57 ppm steht für die allylischen Ringprotonen mit Kopplungskonstante von ³J = 6.3 Hz. Das Multiplett bei 3.71 ppm mit ³J = 6.3 Hz verkörpert die Ringprotonen H-2 und H-3. Das dazugehörige ¹³C-NMR-Spektrum bekräftigt die Dibenzoylierung durch die anwesenden aromatischen Kohlenstoffatome im Bereich zwischen 127.31 ppm und 134.56 ppm. Dabei stellen die Signale mit hoher Intensität die vier ortho- und metaständigen Kohlenstoffatome dar. Das in *para*-Stellung sich befindende Kohlenstoffatom zeigt eine Verschiebung bei 131.04 ppm. Das quarternäre Kohlenstoffatom ist dem Signal bei 134.56 ppm zuzuordnen, während die olefinischen Kohlenstoffatome hochfeldverschoben bei 128.67 ppm erscheinen. Das Signal bei 166.14 ppm beweist die erfolgreiche Benzoylierung. Die allylischen C-1 und C-4 Kohlenstoffatome erscheinen bei 53.21 ppm. Das Massenspektrum bestätigt durch den Molekülpeak M+Na bei m/z = 352.1315 die Struktur.

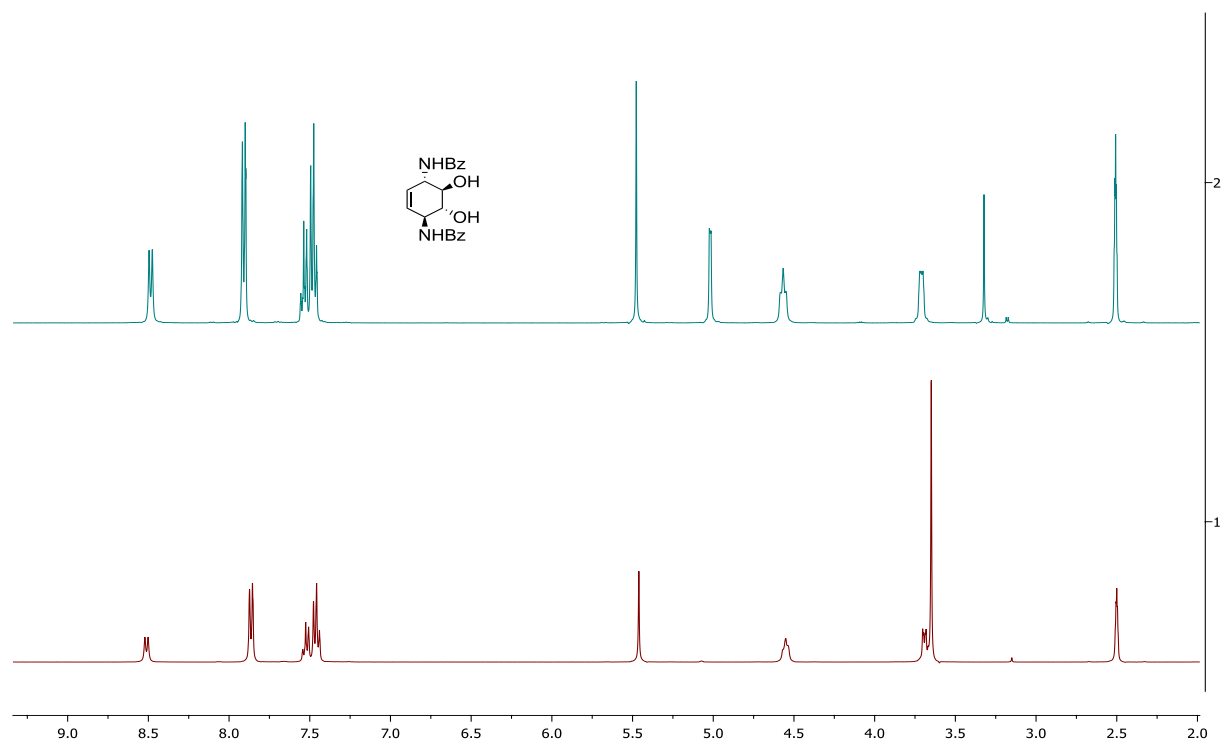


Abbildung 52: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Verbindung **413** nach Zusatz von D₂O

Das Behandeln des Diols **413** mit Mesylchlorid in Pyridin bei einer Temperatur von 5 °C für einen Zeitraum von 12 h ergab nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisati-

on aus Methanol die dimeylierte Verbindung **414** mit einer Ausbeute von 93%. Eine Mesylierung der beiden Amidprotonen blieb in diesem Fall aus. Aromatische Protonen

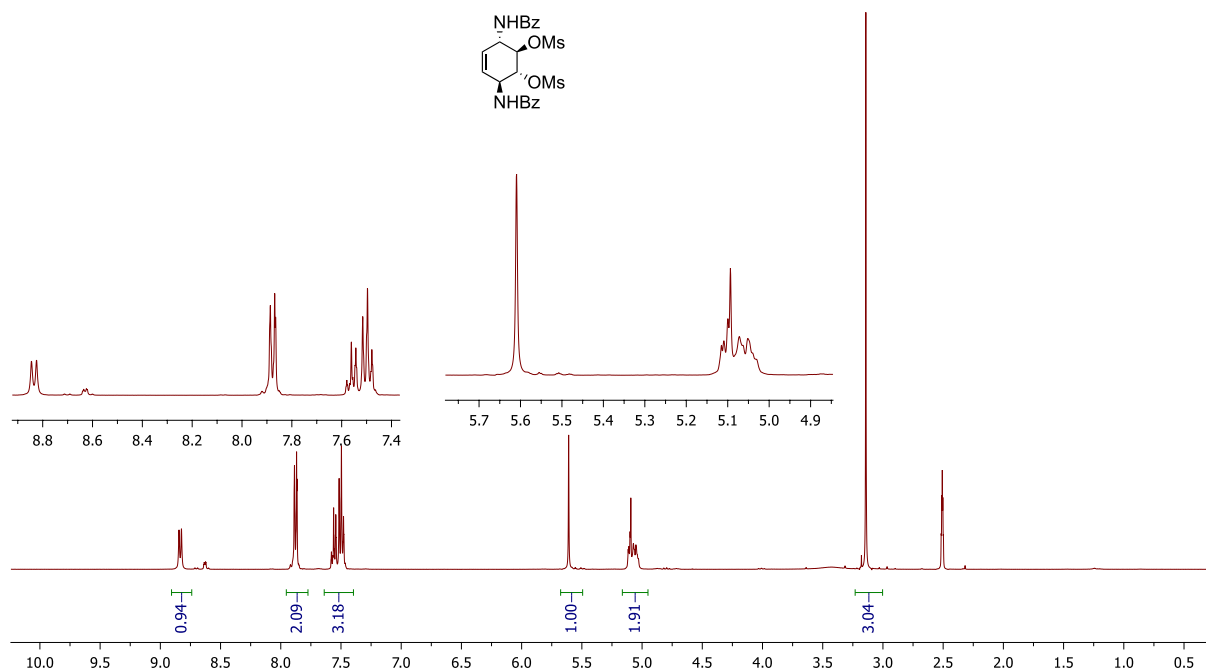


Abbildung 53: ¹H-NMR von Dimesyl-Dibenzoylamid **414**

präsentieren sich zwischen 7.48 ppm und 7.89 ppm. Das Singulett bei 5.61 ppm verifiziert die olefinischen Protonen. Die geringfügig verschobenen allylischen Ringprotonen H-1 und H-4 um 0.5 ppm und die deutlich versetzten H-2 und H-3 Signal um 1.32 ppm überlagern sich zum Multipllett bei 5.07 ppm und erzeugen einen Integral von 4 für H-1, H-2, H-3 und H-4. Die 6 Mesylprotonen erzeugen ein Singulett bei 3.14 ppm. Die Verschiebungen der Ringkohlenstoffatome im ¹³C-NMR-Spektren belegen ebenfalls die Struktur. Während die aromatischen und olefinischen Kohlenstoffatome kaum Veränderungen in ihrer Verschiebung aufzeigen und wie im Edukt **414** absorbieren, erfahren die allylischen Kohlenstoffatome eine Verschiebung zu 79.02 ppm und die Ringkohlenstoffatome C-2, C-3 eine Verschiebung zu 50.8 ppm. Das Methylkohlenstoff der Mesylgruppe lässt sich bei 38.58 ppm lokalisieren. Auffällig gibt sich bei 166.12 ppm das Carbonylkohlenstoff zu erkennen.

Erstaunlicherweise war diese Verbindung weder in unpolaren noch in polaren oder polar protischen Lösungsmitteln löslich, was sich für einen beabsichtigten Ringschluß zunächst als problematisch darstellte. Durch Zugabe einer geeigneten Base sollte aber das acide Amidproton abstrahiert, durch Überführung in ein Salz die Löslichkeit erhöht und die Nucleophilie erhöht werden, um die Ringschlußreaktion einzuleiten. Als Base wurde zunächst das schwach nucleophile OH⁽⁻⁾ eingesetzt, da - wie bereits von Corey^[92] beobachtet - eine sterisch gehinderte nicht nucleophile Base wie DBU die Darstellung des Oxazolin-5-Rings begünstigen sollte. Zur Suspension des Dimesylats **414** in DMSO wurden äquimolare

Mengen feingepulvertes Natriumhydroxid unter leichtem Kühlen zugesetzt. Nach wenigen Sekunden löste sich die Ausgangsverbindung auf und initiierte eine Reaktion. Nach Aufarbeiten und Umkristallisieren ergab sich ein farbloses Produkt mit einer Ausbeute von 50%. Im LC-MS konnte zwar eine Verbindung mit der erwünschten Masse identifiziert werden, jedoch zeigte das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum neben den erwarteten Aziridinsignalen auch charakteristische Signale eines Oxazolinrings. Der Verlust der C_2 -Symmetrie manifestiert sich sowohl im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als auch im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum und läßt auf die Bildung des Tricyclus **415** schließen. In Abbildung 54 ist das $^1\text{H-NMR}$ von **415** auf-

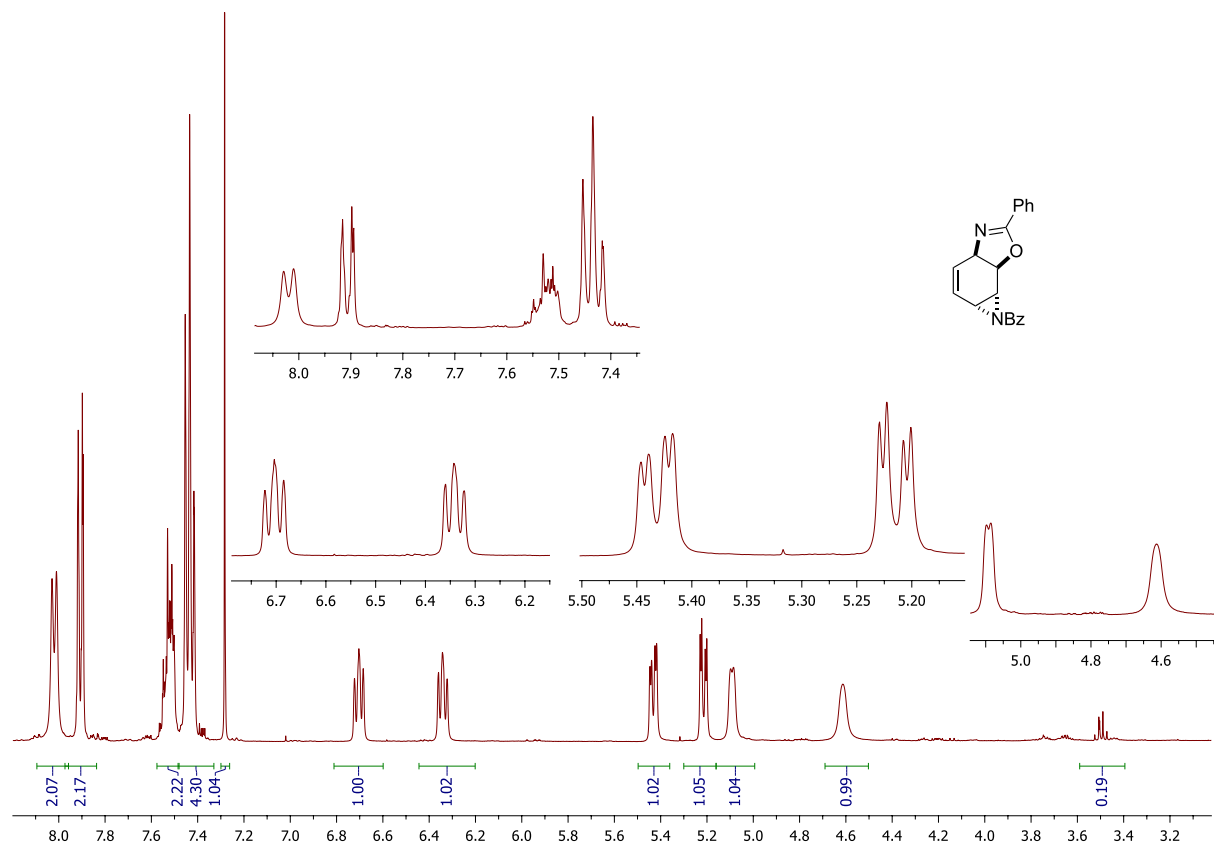


Abbildung 54: $^1\text{H-NMR}$ des Oxazolins **415**

geführt. Im Bereich von 8.03 ppm bis 7.41 ppm finden sich die 10 aromatischen Protonen. Die zwei olefinischen Protonen erscheinen jeweils als zwei unterschiedlich verschobene Triplets um 6.5 ppm. Das olefinische Ringproton, welches benachbart zum Aziridin steht, besitzt eine Kopplungskonstante von $^3J = 7.5$ Hz und ist bei 6.7 ppm zu erkennen. Das olefinische Ringproton, benachbart zum Oxazolinring, besitzt eine Verschiebung von 6.34 ppm und zeigt eine gleiche Kopplungskonstante von $^3J = 7.5$ Hz. Das einfache Ringproton des Oxazolins H-4 lokalisiert sich tieffeldverschoben bei 5.43 ppm als Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J = 8.7$ Hz und $^3J = 2.8$ Hz. Eine ähnliche Verschiebung zeigt das Ringproton des Aziridins bei 5.22 ppm mit gleichen Kopplungskonstanten. Das allylische Ringproton H-6, anneliert am Aziridin, erscheint als Dublett mit einer Kopp-

lungskonstante von ${}^3J = 4.9$ Hz bei 5.09 ppm. Das andere allylische Ringproton lokalisiert sich bei einer Verschiebung von 4.61 Hz. Die sechs unterschiedlich verschobenen Ringprotonen demonstrieren deutlich den Verlust der C_2 -Symmetrie. Die große Kopplungskonstante zwischen den Protonen H-4 und H-5 beweist die *trans*-Konfiguration der annelierten Heterocyclen. Das nicht abgebildete ${}^{13}C$ -NMR zeigt ein ähnliches Bild und unterstützt die unsymmetrischen Verhältnisse in dieser Verbindung. Über das HMBC ist die Zuordnung relativ einfach vorzunehmen. Typischerweise befindet sich das C-3 ebenfalls bei 49.85 ppm im Hochfeld. Das allylständige Kohlenstoffatom (C-3) des annelierten Oxazolinrings liegt bei 72.27 ppm leicht tieffeldverschoben zum benachbarten C-5 bei 69.61 ppm. C-4 lässt sich bei 78.58 ppm orten. Zwischen 132.04 ppm und 126.59 ppm befinden sich die protonenträgenden Kohlenstoffe der Aromaten. C-2 besitzt eine Verschiebung von 128.51 ppm. Das aromatische $C_{\text{quaternär}}$ lässt sich bei 132.04 ppm, das olefinische C-1 bei 137.40 ppm wiederfinden. Das noch fehlende Oxazolin Kohlenstoffatom liegt im Bereich der zu erwartenden Resonanz bei 165.77 ppm.

Arbeiten von Corey^[92] folgend, der eine erfolgreiche Aziridinbildung eines ähnlichen Systems beschrieben hat, wurde dessen Reaktionsbedingung auf das eigene System übertragen. Dazu wurde das Dimesylat **414** in DMSO suspendiert und tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ in THF versetzt. Unter leichtem Kühlen wurde nach 30

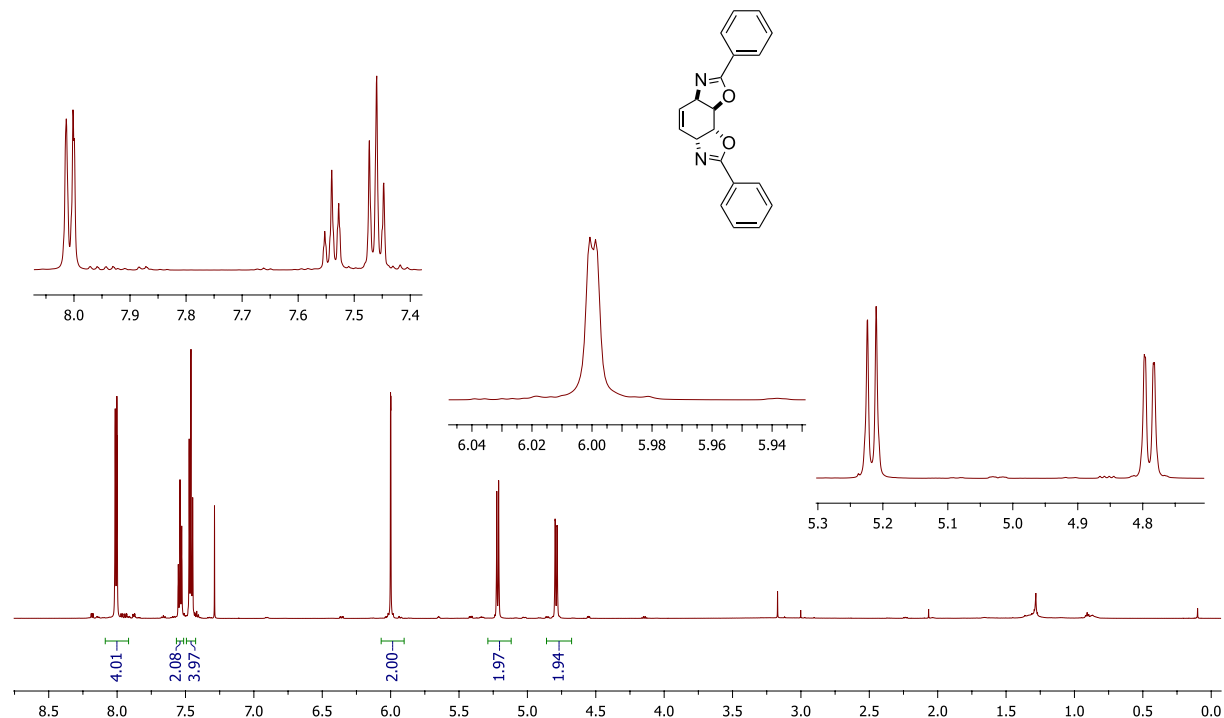


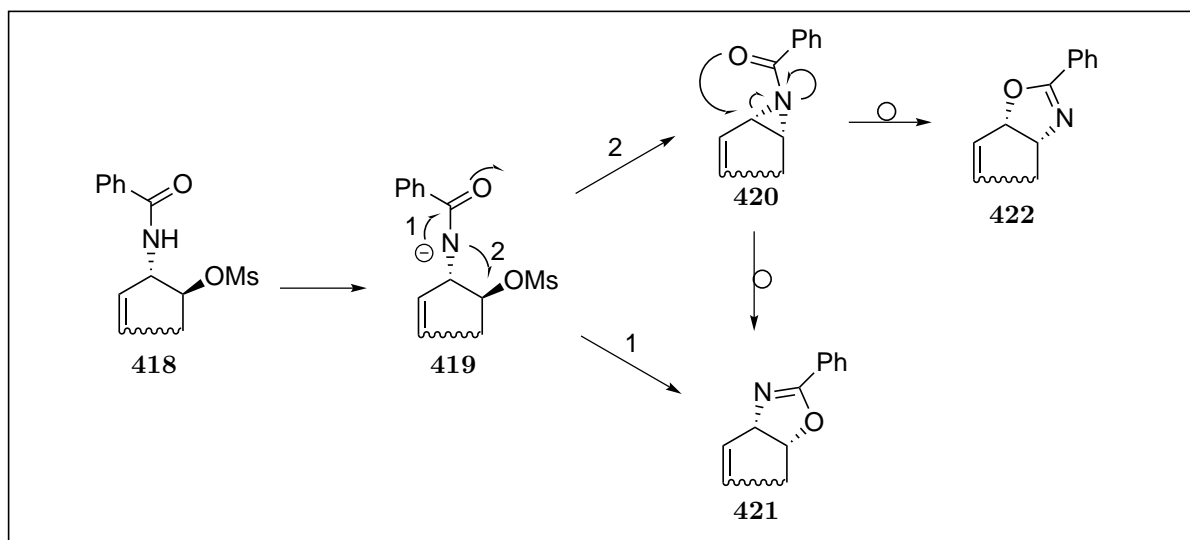
Abbildung 55: ${}^1\text{H}$ -NMR des Bisoxazolins **417**

Minuten durch Zugabe von Wasser die Reaktion abgebrochen und mit Diethylether extrahiert. Anschließende Umkristallisation des Rohprodukts aus Ether/Pentan (3:1) lieferte

ein farbloses Produkt in quantitativer Ausbeute. Massenpektroskopische Untersuchungen bestätigten die Masse des Zielmoleküls. Auch die NMR-Spektren sprachen für eine C₂-Symmetrische Verbindung. Die aliphatischen Ringprotonen zeigen jedoch nicht die in der Literatur für Aziridine angegebenen chemischen Verschiebungen im Bereich von 1.2 ppm bis 2 ppm. Vielmehr deuten die bei 5.22 ppm und 4.79 ppm erfassten Dublett- und Dublett von Dublett-Peaks auf eine doppelte Oxazolinbildung. Aufgrund der Kopplungskonstanten lassen sich das Dublett mit $^3J = 8.1$ Hz den Protonen H-2,5 und das Dublett von Dubletts mit $^3J = 8.4$ Hz und $^3J \approx 1$ Hz den Protonen H-3,4 zuordnen. Durch Analyse des ¹H-¹H-COSY-NMRs konnte das Signal bei 4.79 ppm den Ringprotonen H-2,5 durch einen Kreuzpeak zum olefinischen Proton zugeordnet werden. Die Kopplungskonstante des Dubletts bei 5.99 ppm (H-1,6) mit einem ähnlich kleinen Wert identifiziert die H-3,4-Protonen. Dafür spricht auch das ¹³C-NMR. Die Ringkohlenstoffatome C-2,5 sind bei 60.48 ppm und die des C-3,4 bei 76.82 ppm sichtbar. Die olefinischen Ringkohlenstoffatome C-1,6 können bei einer Verschiebung von 124.46 ppm wahrgenommen werden. Die Signale bei 128.41 ppm und 128.49 ppm können den Aromaten zugeordnet werden. Das in *para*-Stellung angeordnete aromatische Ringkohlenstoffatom zeigt eine Verschiebung von 132.11 ppm. Die einzigen quarternären Kohlenstoffatome C-7 und C-8 befinden sich bei 163.91 ppm. Die Beobachtung, daß die Sechsringskohlenstoffatome nur als drei Signale hochfeldverschoben auftreten, bestätigen das Vorliegen einer symmetrischen Verbindung **417** mit zwei annelierten Oxazolinringen. Die Entstehung eines Oxazolinrings wird auch durch das ungewöhnliche hochfeldverschobene Kohlenstoffsignal der ehemaligen Benzoyl-Funktionalität bestätigt. Die Carbonylkohlenstoffatome liegen in der Regel bei 180 ppm, jedoch zeigt das ¹³C-NMR-Spektrum dieser Verbindung eine Verschiebung um nahezu 20 ppm.

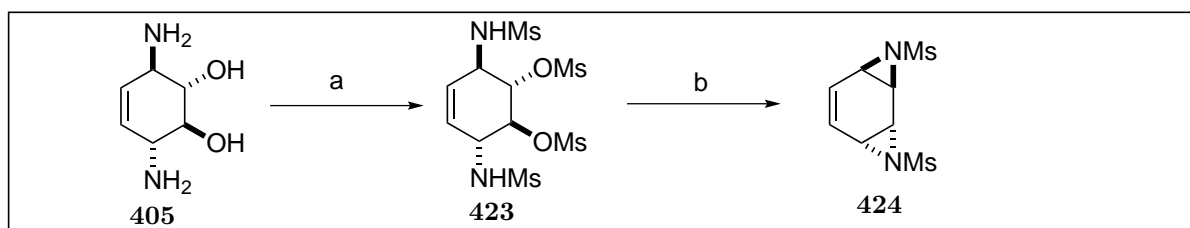
Der erhaltene Heterotricyclus ist zwar nicht das gewünschte Bisaziridin **416**, stellt aber neue Methode dar, um bis dato nicht bekannte 1,4-Diaminokonduritole mit E-Konfiguration herzustellen (siehe Kapitel Konduramine). Mechanistisch läßt sich die Bildung von **417** über einen intramolekularen Angriff des Amid-Anions über den Sauerstoff statt des Angriffs über den Stickstoff erklären (Schema 55 (1)). Möglich wäre allerdings auch ein Verlauf über die intermediäre Bildung des Aziridins **420**, das dann eine normalerweise aber eine drastischeren Bedingungen verlaufende Umlagerung zum Oxazolidin eingeht (2). Ein solcher Reaktionsverlauf ist aber auch deshalb eher unwahrscheinlich, da dann überwiegend die Bildung des Isomers **422** erwartet würde.

Um die oben genannten Probleme, die bei einem Carboxylamid eintreten, zu umgehen, wurde versucht, eine andere Schutzgruppe einzusetzen. In Schema 56 ist eine Strategie mittels Sulfonamid-Schutzgruppen dargestellt. Durch Umsetzung mit Mesylchlorid zum Mesylat **423** ist eine intramolekular baseninduzierte Cyclisierung zum Bisaziridin **424**



Schema 55: Mechanistischer Verlauf der Oxazolin **417** Darstellung

möglich. Zunächst wurde das bekannte Diaminokonduritol **405** tetramesyliert. Dazu wur-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) MsCl, Pyridin [51%]; (b) KOH_(s), DMSO [92%]

Schema 56: Darstellung von *anti*-Benzobisimin-Derivat **424**

de die Verbindung **405** in Pyridin suspendiert und mit Mesylchlorid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung nach Zugabe von Kieselgel und Evaporieren des Lösungsmittels auf Kieselgel aufgezogen. Mehrfaches Koevaporieren mit Toluol sorgte für das Entfernen von restlichem Pyridin. Der Rückstand wurde nach erneutem Trocknen im Ölpumpenvakuum für 3 h mit Aceton an Kieselgel chromatographiert. Nach Entfernen der Lösungsmittel und anschließendem Umkristallisieren aus Ethanol konnte das Teramesylat **423** als farblose Substanz mit einer Ausbeute von 51% erhalten werden. Eine erste Charakterisierung mittels IR-Spektrum liefert Hinweise auf die erfolgreiche Umsetzung. Die Amidvalenzschwingungen bei einer Wellenzahl von 3270 cm⁻¹ und die Sulfonsäurester-Schwingungen bei 1320cm⁻¹ bestätigen die Umsetzung. Im ¹H-NMR-Spektrum klar unterscheidbar sind die zwei Methylgruppen jeweils als Singulett bei einer Resonanz von 3.0 ppm und 3.26 ppm zu erkennen. Das Multipllett bei 4.27 ppm wird von den Ringprotonen H-1 und H-4 hervorgerufen, während die anderen Ringprotonen H-2 und H-3 sich ebenfalls als Multipllett bei 4.67 ppm zu erkennen ge-

ben. Die beiden olefinischen Protonen tauchen als ein breites Singulett bei 5.65 ppm auf. Bei 7.56 ppm lassen sich die Amidprotonen als Dublett erkennen, wie sich durch Zugabe von D₂O verifizieren läßt. Für die Identifizierung und Zuordnung der Signale im ¹³C-NMR-Spektrum wurde das zweidimensionale HMQC-NMR-Spektrum und ¹H-¹H-COSY herangezogen. Dadurch konnten die olefinischen Ringkohlenstoffatome C-1 und C-2 dem Signal bei 128.40 ppm, die allylischen Ringkohlenstoffe C-3 und C-6 relativ tieffeldverschoben dem bei 54.63 ppm und die bei 79.36 ppm den Ringkohlenstoffatomen C-4 und C-5 zugeordnet werden. Die Methylkohlenstoffatome lassen sich bei 39.55 ppm für die

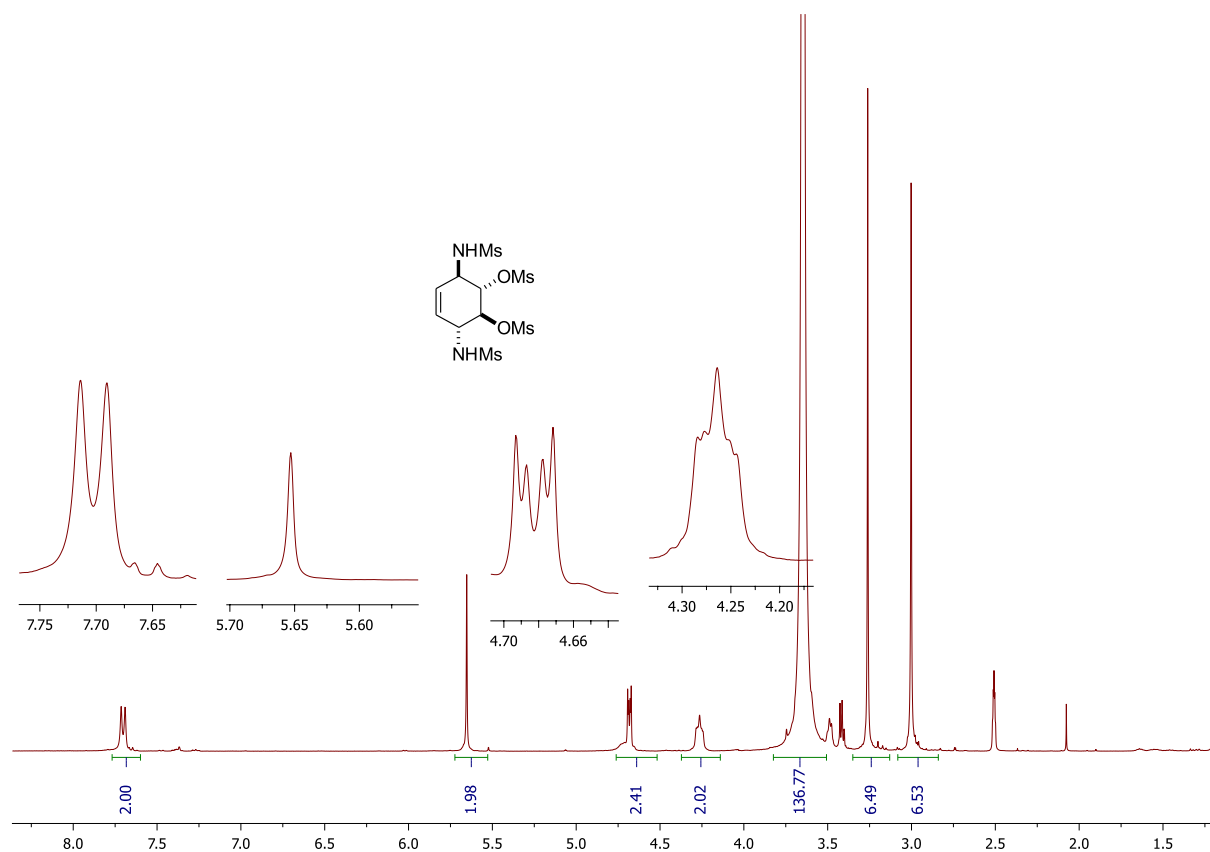


Abbildung 56: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **423**

Sulfonsäuremethylester und bei 41.80 ppm für die Methansulfonamide erkennen. Schließlich konnte die vierfache Mesylierung durch das Auftreten einer HRMS Masse von $m/z = 478.9893$ bestätigt werden.

Für die doppelte Aziridinbildung ist es notwendig, eine Base einzusetzen, die nicht nucleophil wirken sollte, um eine anschließende Ringöffnung zu vermeiden. Der Ringschluss konnte schließlich dessenungeachtet mit gepulvertem Kaliumhydroxid realisiert werden. Zu einer Suspension des Tetramesylats **423** in DMSO wurden bei Raumtemperatur zwei äquivalente Kaliumhydroxid hinzugegeben. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Anschließende Extraktion mittels Dichlormethan und Genschütteln mit Wasser, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels liefert nach Um-

kristallisieren aus DCM : Diethylether (1:1) das Bisaziridin **424** in einer Ausbeute von 92%. Diese farblose Verbindung zeigt bereits im IR-Spektrum die typischen Valenzschwingungen der Sulfonamidgruppen bei einer Wellenzahl mit 1315 cm^{-1} . Die ESI Masse von 265.0311 untermauert die erwünschte Reaktion. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist das Triplett bei 6.14 ppm den zwei olefinischen Ringprotonen zuzuweisen mit $^3J = 2.3\text{ Hz}$. Das Singulett mit einem Integral von 6 wird von den Mesylprotonen hervorgerufen. Für die Einordnung der restlichen Ringprotonen war es notwendig, ein zweidimensionales $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ heranzuziehen. Bei der Analyse konnte das Dublett von Dublett bei 3.57 ppm $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 1.2 Hz den Ringprotonen H-4 und H-5 zugeordnet werden. Das Multiplett, welches hochfeldverschoben bei 3.02 ppm erscheint, kommt den allylischen Ringprotonen H-3 und H-6 zu. Eine *trans*-Stellung der Aziridinringe ist aus der Kopplungskonstante zwischen H-4 und

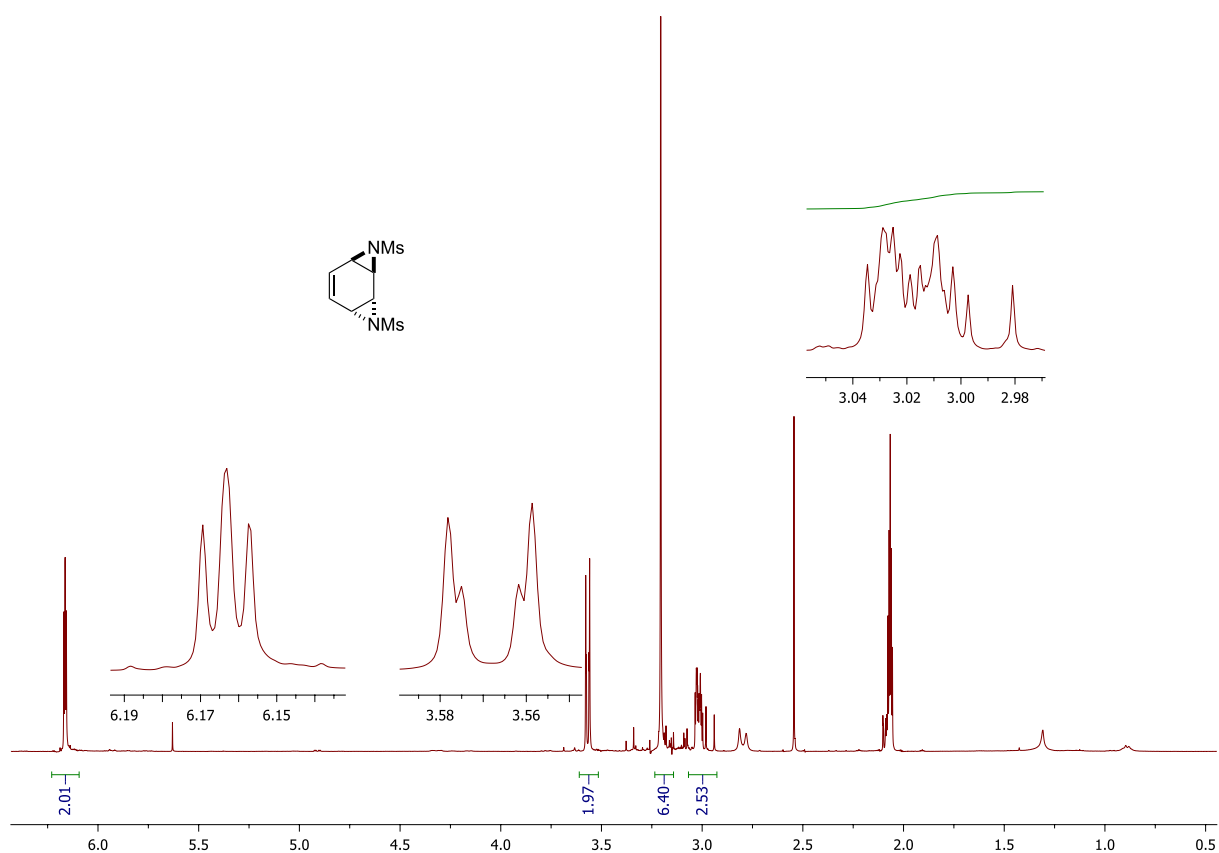


Abbildung 57: $^1\text{H-NMR}$ von *anti*-Benzolbisimin **424**

H-5 erkennbar. Sie ist mit $^3J = 1.2\text{ Hz}$ typisch für eine pseudo $J_{e,e}$ Kopplungskonstante. Die olefinischen Kohlenstoffatome des Bisaziridins zeigen sich bei 128.46 ppm. Die Mesylkohlenstoffe kommen bei 39.53 ppm. Die allylischen Aziridinkohlenstoffatome C-3 und C-6 sind bei 39.69 ppm, C-4 und C-5 bei 34.38 ppm zu erkennen. Die ESI-Masse mit $M+H = 265.0311$ unterstützt den Verlust der beiden Mesylgruppen. Die *trans*-Stellung konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse an einem Einkristall endgültig bestätigt werden, wie in Abbildung 58 gezeigt.

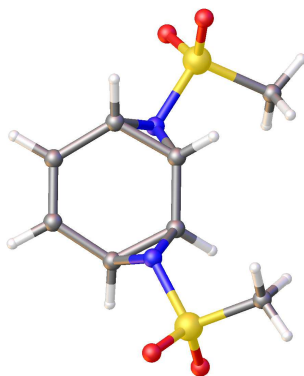
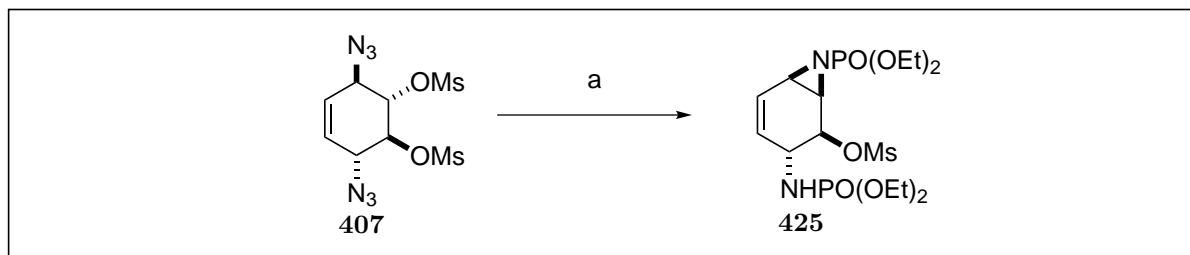


Abbildung 58: Röntgenstruktur von *anti*-Benzolbisimin-Derivat **424**

Mit diesem Ergebnis konnte zwar die substituierte Zielverbindung verwirklicht werden, jedoch ist die Mesylschutzgruppe nach anschließenden Ringöffnungsreaktionen aufgrund ihrer schweren Entfernbarkeit eine weniger geeignete Funktionalität. In Hinblick auf diese Problematik wurde versucht, die Mesylgruppe durch die Tosylgruppe zu ersetzen, da diese nach der Literatur^[93] unter milden Bedingungen abspaltbar sein sollte. Leider ist es uns nicht gelungen, eine vollständige Tosylierung, vermutlich in Folge von sterischer Hinderung, zu erzielen. Für das Umgehen der harschen Bedingungen, die für die Abspaltung nach der Ringöffnung geplant war, bietet sich als Schutzgruppe auch ein Phosphorylaminoester als sehr geeignet an. Zudem besteht hierdurch die Möglichkeit die notwendige Phosphorylaminoester einzufügen, die in Hinblick auf die Synthese der Phosphorylamino-*myo*-Inositolen als Baustein prädestiniert sind. In Erweiterung von Hassners^[94] Aziridin-Darstellung, bei der ein vicinales Azidoiodid zum Einsatz kam, hatte Karpf^[95] eine erfolgreiche Aziridin-Synthese, ausgehend von einem Azidoalkohol über eine Mesylierung, realisieren können. Hier sollte das geeignete Ausgangsprodukt **407** verwendet werden. Allerdings waren alle Versuche, die Verbindung **407** zu einem zweifachen Ringschluß mittels Triethylphosphit zu zwingen, nicht erfolgreich. Lediglich bei genauer Einhaltung der Reaktionsbedingungen, wie die von Karpf^[95] beschrieben, konnte als Produkt das Monoaziridin **425** erhalten werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf als 5 h oder einer Erhöhung der Temperatur auf mehr als 110°C (Rückfluß in Toluol), führte nicht zum Bisaziridin, sondern lieferte nach Aufarbeitung **425** als schwach gelben Feststoff in einer Ausbeute von 10%. Abbildung 59 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum des Monoaziridins **425**. Eine vollständige Analyse bestätigt die Struktur: Die beiden olefinischen Protonen des Cyclohexenrings sind jeweils als Multipllett bei 5.95 ppm und 5.76 ppm aufzufinden. Das Ringproton H-3 erscheint bei 4.69 ppm. Im Bereich von 4.26 ppm bis 3.99 ppm befinden sich die 8 Protonen der Methylengruppen der Phosphorester. Das Ringproton H-4 zeigt sich bei 3.88 ppm als Multipllett. Als Dublett von Dublett bei 3.32 ppm ist das H-2 Ringproton zu



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $\text{P}(\text{OEt})_3$, Toluol

Schema 57: Einfache Cyclisierung zu 425

finden mit Kopplungskonstanten von $^3J = 14.7 \text{ Hz}$ und $^3J = 5.7 \text{ Hz}$. Das Ringproton H-1 erscheint als Multipllett bei 3.08 ppm. Das einfach zu lokalisierende Singulett bei 3.20 ppm wird von den drei Protonen der Methylfunktion der Mesylgruppe hervorgerufen. Die

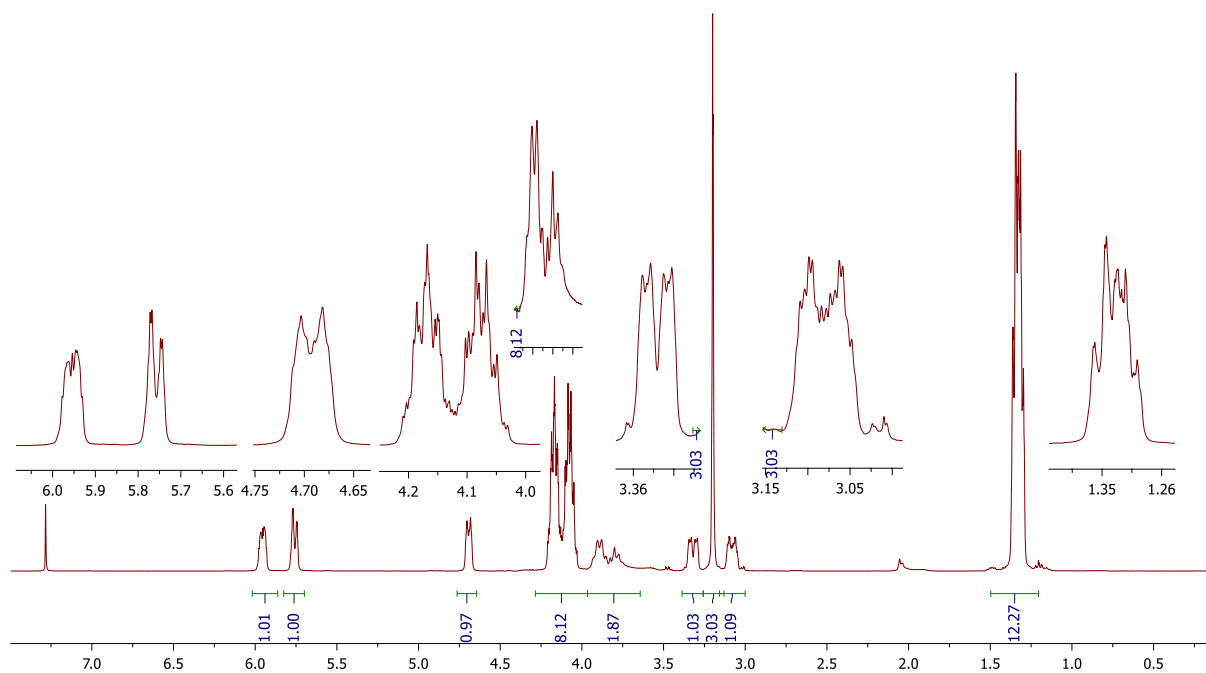


Abbildung 59: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 425

12 Protonen der Methylgruppen die eine Kopplung mit den Methylengruppen aufweisen, weisen Resonanzen zwischen 1.41 ppm und 1.22 ppm als Multipllett auf und kommen von den Phosphatestern. Im ^{13}C -NMR finden sich die beiden unterschiedlichen olefinischen Kohlenstoffatome wie erwartet bei einer Verschiebung von 134.36 ppm und 123.62 ppm. Das Ringkohlenstoffatom C-3 unmittelbar am Mesylester macht sich bei 81.41 ppm als Tripllett mit Wechselwirkung zu den Phosphoraten mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{C,P}} = 7.0 \text{ Hz}$ kenntlich. Die zwei Methylenkohlenstoffatome der Aziridinphosphorsäureamids sind als zwei Dubletts bei 63.93 ppm und 63.82 ppm mit Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{C,P}} = 6.6 \text{ Hz}$ und $^3J_{\text{C,P}} = 6.2 \text{ Hz}$ zu finden. Etwas hochfeldverschoben liegen die

Methylenkohlenstoffatome des anderen Phosphatsäureamids als Dublett mit ${}^3J_{C,P} = 5.7$ Hz. Das Signal des Ringkohlenstoffatom C-4 angrenzend zum Phosphoamid verursacht durch dieses die Hochfeldverschiebung und erscheint bei 62.72 ppm mit von ${}^3J_{C,P} = 5.7$ Hz. Die Methylgruppe der Mesylfunktion gibt sich bei 50.21 ppm zu erkennen. Die bei-

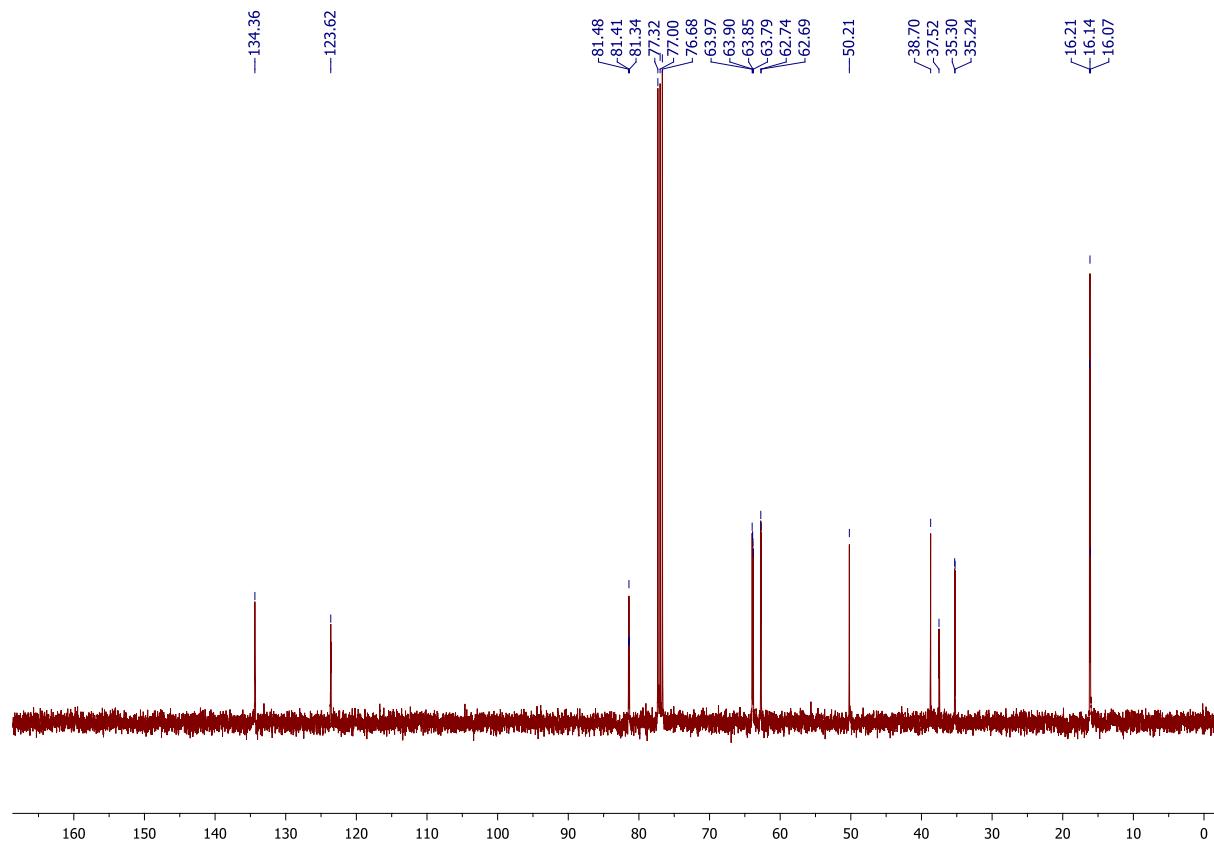


Abbildung 60: ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **425**

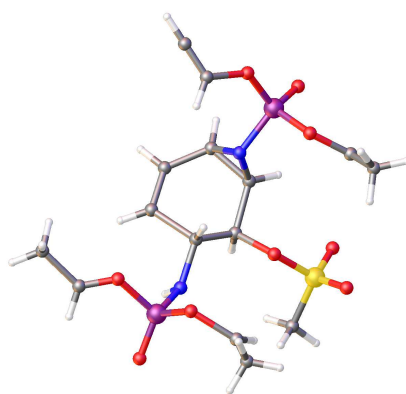


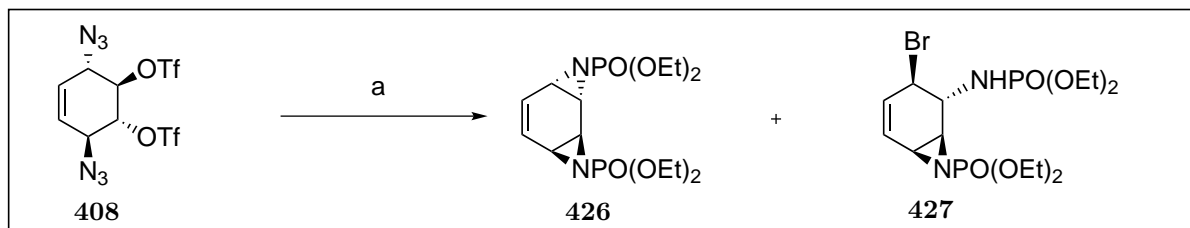
Abbildung 61: Röntgenkristallstruktur der Verbindung **425**

den markanten Aziridin-Ringkohlenstoffatome treten jeweils als Dublett bei 37.52 ppm und 35.17 ppm auf. Ihre Kopplungskonstanten von ${}^3J_{C,P} = 6.3$ Hz und ${}^3J_{C,P} = 5.8$ Hz

entsprechen der C-P-Kopplung. Die vier terminalen Methylgruppen der Ethylesters orten sich zwischen 16.21 ppm und 16.07 ppm. Die Methylfunktion des Mesylesters tritt bei 50.2.1 ppm auf. Im ^{31}P -NMR finden sich zwei Signale: Das Phosphorylamin erscheint bei 7.42 ppm, das Phosphoratom am Aziridinring zeigt eine Verschiebung um 3.58 ppm bei 10.70 ppm. Eine Röntgenstrukturaufnahme der Verbindung **425** bestätigte die Struktur, die aus den NMR-Daten entnommen werden konnte. Bemühungen, einen zweiten Aziridinringschuß unter drastischen Bedingungen zu realisieren, blieben erfolglos. Stattdessen wurde versucht, anstelle des Mesylats **407** das Triflat **408** mit einer besseren Abgangsgruppe einzusetzen. Das leicht zu erhaltene Diazidoditriflat **408** erbrachte jedoch zunächst auch nach zahlreichen Versuchen nicht das erwünschte Produkt. Zwar konnte eine exotherme Reaktion und die Stickstoffentwicklung zu Beginn beobachtet werden, jedoch zeigte sich im ^1H -NMR-Spektrum eine große Zahl an aromatischen Signalen, was für eine Zersetzung sprach. Auch die zahlreich zu beobachtenden ^{31}P -NMR-Signale zeigen die Bildung von mehreren Verbindungen an. Für das Fehlschlagen der Reaktion, bei der nicht einmal analog wie zuvor ein Monoaziridin **425** gewonnen werden konnte, kann Folgendes vermutet werden: Nachdem die Staudinger-Reaktion und der Ringschluss unter Abspalten des Triflat-Ion eingetreten ist, fehlt es an einem guten Nucleophil, um die Reaktion durch erneuter nucleophilen Angriff an einer Ethylgruppe des Phosphorylrestes in ein stabiles Produkt zu überführen. Das Stoppen der Reaktion an diesem Punkt als Phosphoniumkation führt offenbar eher zu aromatischen Verbindungen als zum Aziridin.

Eine Reaktionsführung unter Zusatz eines Nucleophils - wie schon von Hassner durch Zugabe von Tetrabutylammoniumiodid (QI) - führt zu einem Produkt, welches die erwünschte Masse plus zwei Protonen besitzt. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt mit einem Singulett-Signal für die olefinischen Protonen einen Erhalt der Symmetrie an. Die anderen Ringprotonen sind ungewöhnlich tieffeldverschoben und deuten darauf hin, daß es sich hierbei um ein Phosphoniumiodid handeln könnte. Dieses ließ sich allerdings nicht in die gewünschte Zielverbindung überführen. Eine erster Erfolg konnte unter Verwendung von Tetrabutylammoniumbromid (QBr) erzielt werden. Gibt man in eine Dichlormethanlösung, bestehend aus QBr und Diazidobistriflat **408**, bei Raumtemperatur tropfenweise Triethylphosphit hinzu und lässt die Reaktion für einen Zeitraum von 12 h Rühren, so lassen sich nach Aufarbeitung und Chromatografieren zwei Hauptfraktionen isolieren.

Die Verbindung mit einer Ausbeute von 40% und einem geringem R_f -Wert stellte sich als das gewünschte Bisaziridin **426** heraus. In der zweiten Fraktion fand sich neben dem Bisaziridin **426** überraschenderweise auch das Monoaziridin **427** mit einer Ausbeute von c.a. 28% (geschätzt aus dem Roh-NMR der zweiten Fraktion). Das ^1H -NMR-Spektrum wurde unter Zuhilfenahme von zweidimensionaler NMR-Spektroskopie ausgewertet. Aufgrund der C_2 -Symmetrie des Moleküls erscheinen die beiden olefinischen Protonen als Triplett mit Kopplungskonstante von $^3J = 2.4$ Hz. Über das ^1H - ^1H -COSY in Abbildung 63 kann



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $\text{P}(\text{OEt})_3$, CH_2Cl_2 , QBr

Schema 58: Darstellung von anti-Benzobisimin-Derivat **426** und Monoaziridin **427**

ten die anderen Protonen eindeutig zugeordnet werden. Die zwei Ringprotonen H-3 und

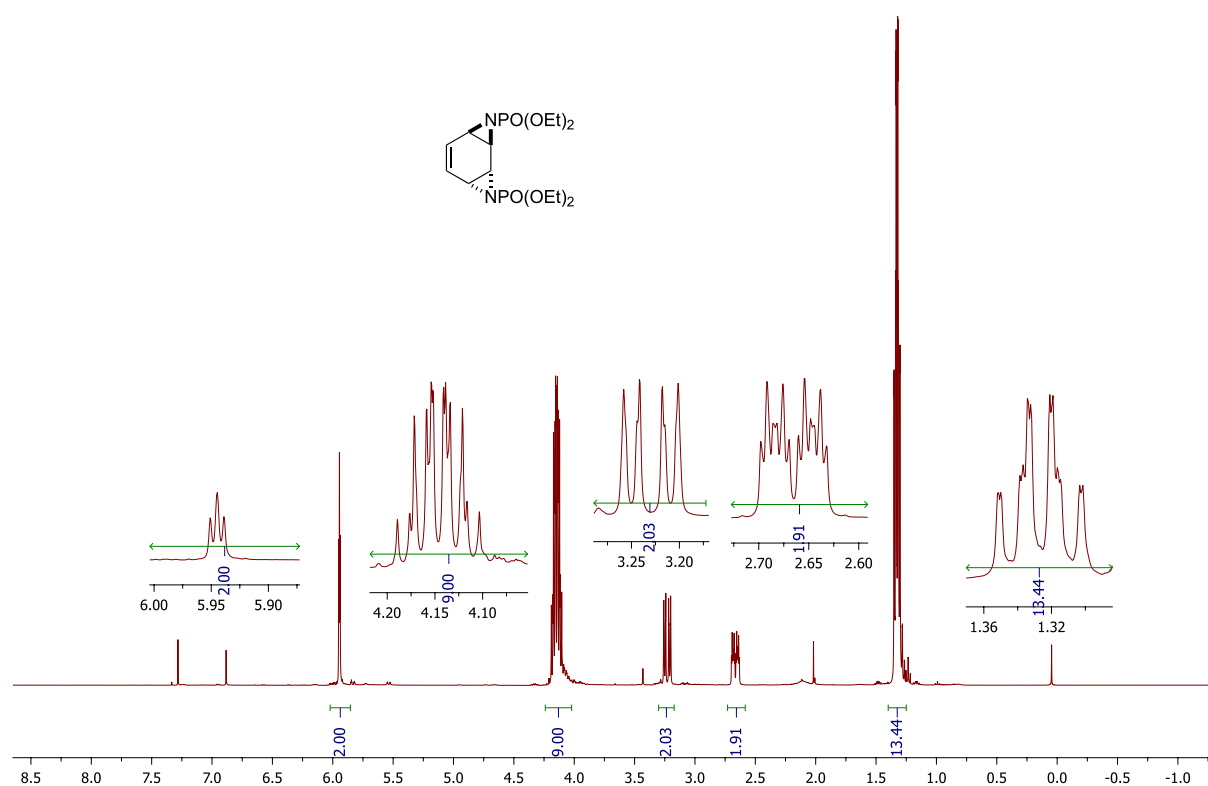


Abbildung 62: ^1H -NMR-Spektrum des anti-Benzobisimin-Derivat **426**

H-6 lassen sich als Dublett von Dublett von Dublett von Dublett (dddd) bei 2.67 ppm erkennen, deren Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{H-3 oder H-6,P}} = 15 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-2;H-3}} = 2.4 \text{ Hz}$ und $^3J_{\text{H-4;H-3}} = 6.1 \text{ Hz}$ betragen, was durch einen Kreuzpeak bestätigt wird. Die zwei Protonen H-4 und H-5 erscheinen bei 3.23 ppm als Dublett von Dublett von Dublett (ddd) mit Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{H-3;H-4}} = 6.1 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-4;H-5}} = 1.0 \text{ Hz}$ und $^3J_{\text{H-4 oder H-5,P}} = 16 \text{ Hz}$. Die 8 Methylenprotonen der Phosphorylaminoester zeigen das typische Multipllett bei 4.14 ppm mit einer Kopplungskonstante zum Phosphor mit und zur Methylfunktion von $^3J_{\text{CH}_2;\text{P und CH}_3} = 7 \text{ Hz}$. Die vier Methylgruppen der gleichen Esterfunktion erzeugen ebenfalls ein Multipllett bei 1.33 ppm mit einer $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, was die Zugehörigkeit

dokumentiert. Auch können die 12 Protonen als Kreuzpeak identifiziert werden. Das ^{13}C -NMR-Spektrum in Abbildung 64 bestätigt ebenfalls die Symmetrie der Verbindung. So erscheinen die olefinischen Kohlenstoffatome C-1 und C-2 als Dublett mit $^3J_{\text{C};\text{P}} = 5 \text{ Hz}$ bei 127.55 ppm. Eine Fernkopplung zum Phosphor lässt das Signal als Dublett erscheinen. Die

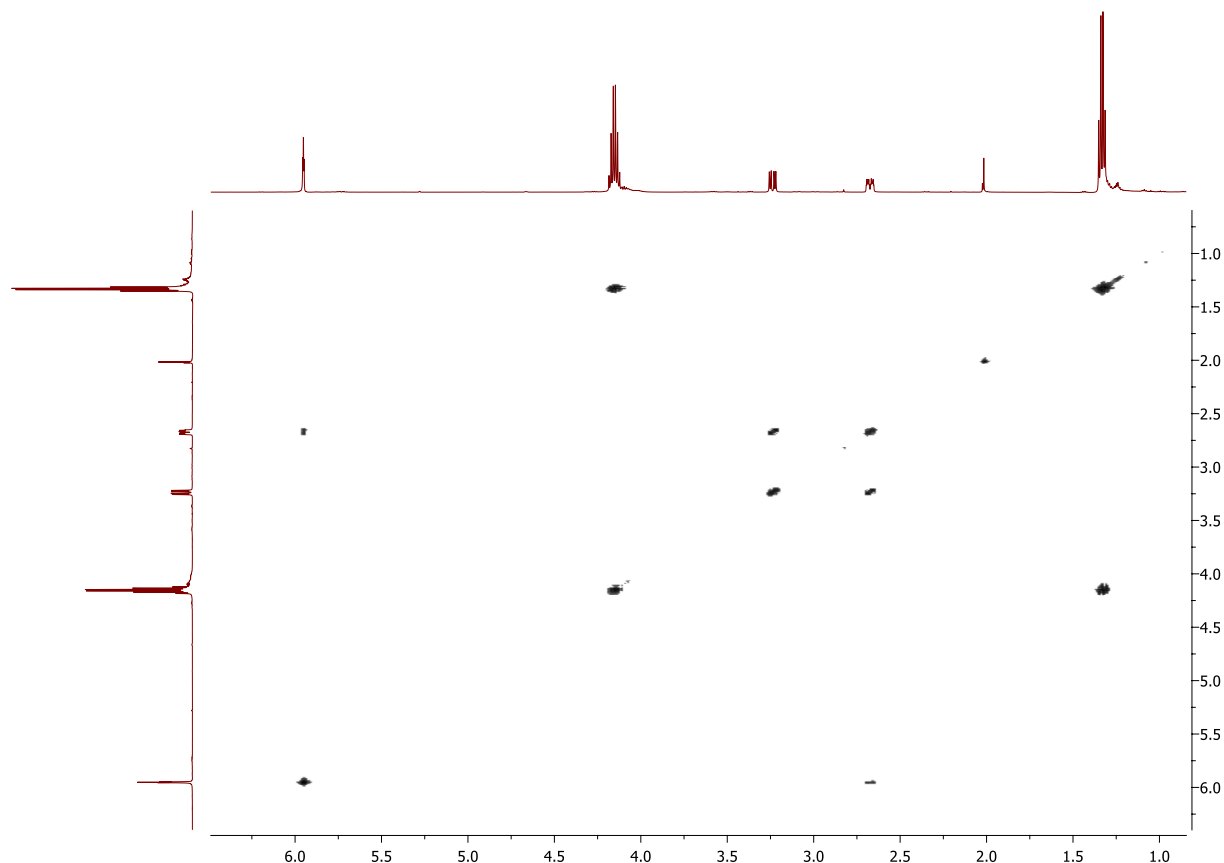


Abbildung 63: ^1H - ^1H -COSY des *anti*-Benzolbisimin **426**

Methylenkohlenstoffatome lokalisieren sich bei 63.80 ppm, wie eindeutig aus den DEPT-Spektrum ersichtlich ist, da sie die einzigen Kohlenstoffatome mit gerader Protonenzahl darstellen. Sie zeigen ebenfalls eine Wechselwirkung zum Phosphor $^3J_{\text{C};\text{P}} = 6 \text{ Hz}$. Über das HMBC-Spektrum lassen sich die allylischen Ringkohlenstoffatome C-3 und C-6 dem Dublett bei 31.91 ppm zuordnen mit $^3J_{\text{C};\text{P}} = 6 \text{ Hz}$. Die übrigen Ringkohlenstoffatome, die nicht allylischer Natur sind, orten sich somit bei 37.33 ppm. Ihr Kopplungsmuster als Dublett von Dubletts und $^3J_{\text{C};\text{P}} = 6 \text{ Hz}$ ähnelt dem der anderen Ringkohlenstoffatome. Die Verschiebung der Aziridinkohlenstoffe steht im Einklang mit den in der Literatur angegebenen Werten für entsprechend substituierte Aziridinringe. Die vier Kohlenstoffatome der Methylgruppen befinden sich bei 63.80 ppm mit $^3J_{\text{CH}_2;\text{P}} = 6 \text{ Hz}$. Das ^{31}P -NMR zeigt nur ein Singulett bei 11.36 ppm und bekräftigt die C_2 -Symmetrie. Auch diese Verschiebung stimmt mit den Werten in der Literatur überein. Die erfolgreiche doppelte Aziridinbildung verifiziert sich auch aus der Molekülmasse im ESI Massenspektrum als $\text{M}+\text{Na}$ mit 403.1158. Das ^1H -NMR des Nebenprodukts **427** weist eindeutig zwei unterschiedli-

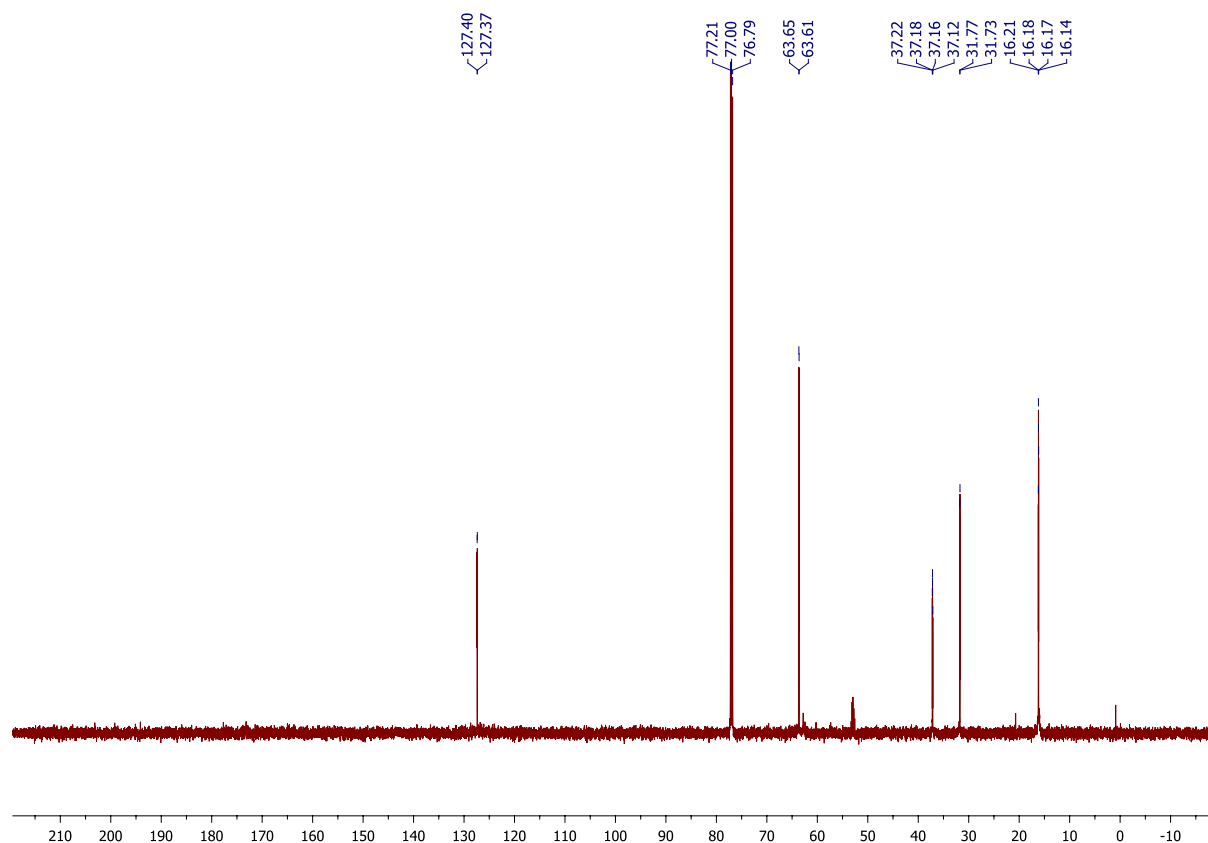


Abbildung 64: ^{13}C -NMR-Spektrum des *anti*-Benzolbisimin 426

che Signale im Tieffeld bei 6.03 ppm und 5.56 ppm auf, die auf die beiden olefinischen Protonen zurückzuführen sind und eine unsymmetrische Molekülstruktur dokumentieren. Dabei erscheint das olefinische Proton in Nachbarschaft zum Aziridin als Dublett von Triplet mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 3.7$ Hz und $^3J = 10.0$ Hz. Im Unterschied dazu zeigt das andere olefinische Proton ein Kopplungsmuster von Dublett von Quintett (dq) mit $^3J = 10.0$ Hz und $^3J = 1.4$ Hz. Die Ringprotonen benachbart zum Amid- bzw. Bromidsubstituenten lassen sich bei 4.73 ppm für H-6 und 3.94 ppm für H-5 jeweils als Multiplet erkennen. Das allylständige Aziridin-Ringproton H-3 präsentiert sich als Dublett von Dublett von Dublett bei 3.35 ppm mit $^3J = 15.1$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz und $^3J = 2.3$ Hz. Ringproton H-4 am Aziridin ergibt ein Dublett von Dublett von Dublett von Dublett (dddd) mit Kopplungskonstanten von $^3J = 1.3$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz und $^3J = 14.4$ Hz. Das Multiplet bei 4.17 ppm bis 4.00 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 7.0$ Hz gehört zu den acht Methylenprotonen. Die dazu gehörigen 4 Methylgruppen mit gleicher Kopplungskonstante manifestieren sich bei 1.3 ppm als Dublett von Triplet (Abbildung 66). Im ^{13}C -NMR wird die unsymmetrische Anordnung durch die beiden unterscheidbaren olefinischen Kohlenstoffatome und an den weiteren Signalen erkennbar. Die Ringkohlenstoffatome des Olefins erscheinen, wie zu erwarten, verschoben als Dublett bei 133.52 ppm und ebenfalls als Dublett bei 123.46 für C-1 und C-2 bedingt durch die Kopplung zum Phosphor mit $^3J = 5.1$ Hz und $^3J = 6.6$ Hz. Die vier Methylenkohlenstoffatome

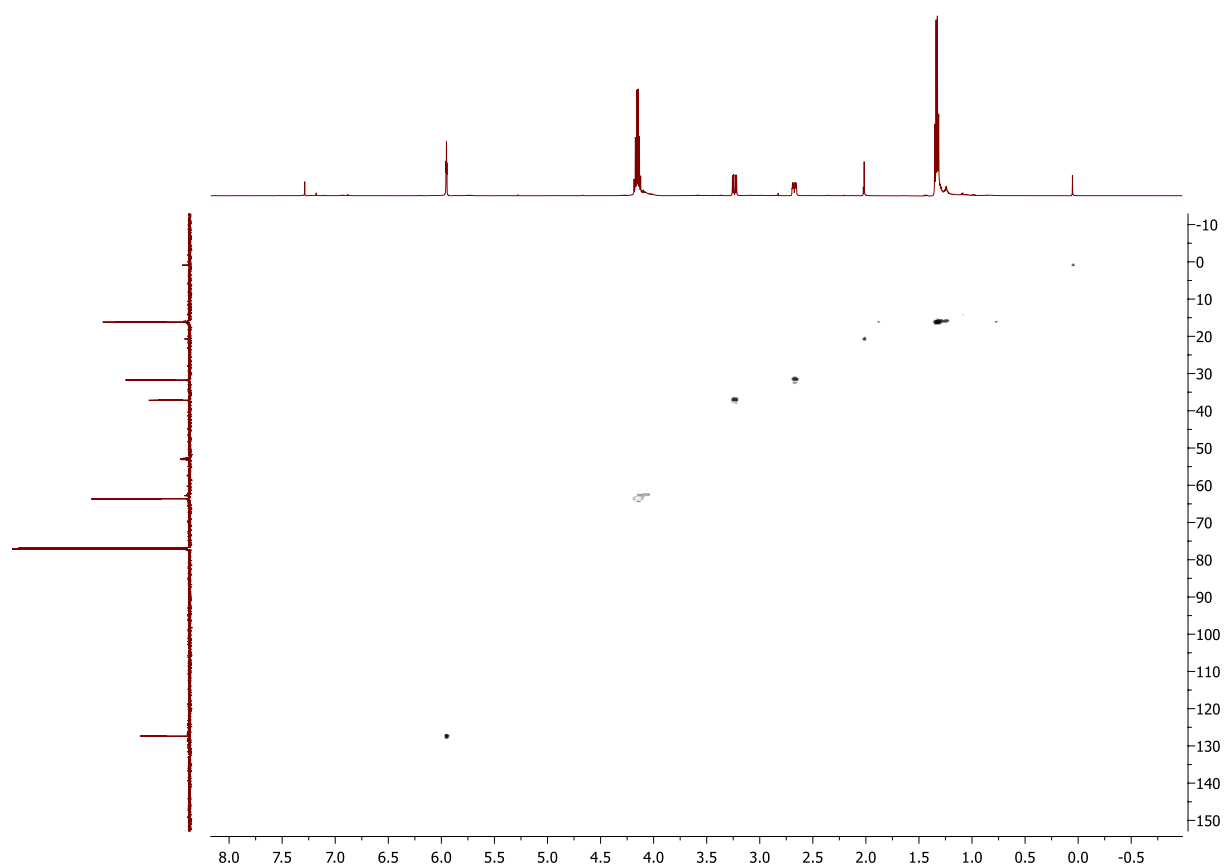


Abbildung 65: ^1H - ^{13}C -HMOC des *anti*-Benzobisimin **426**

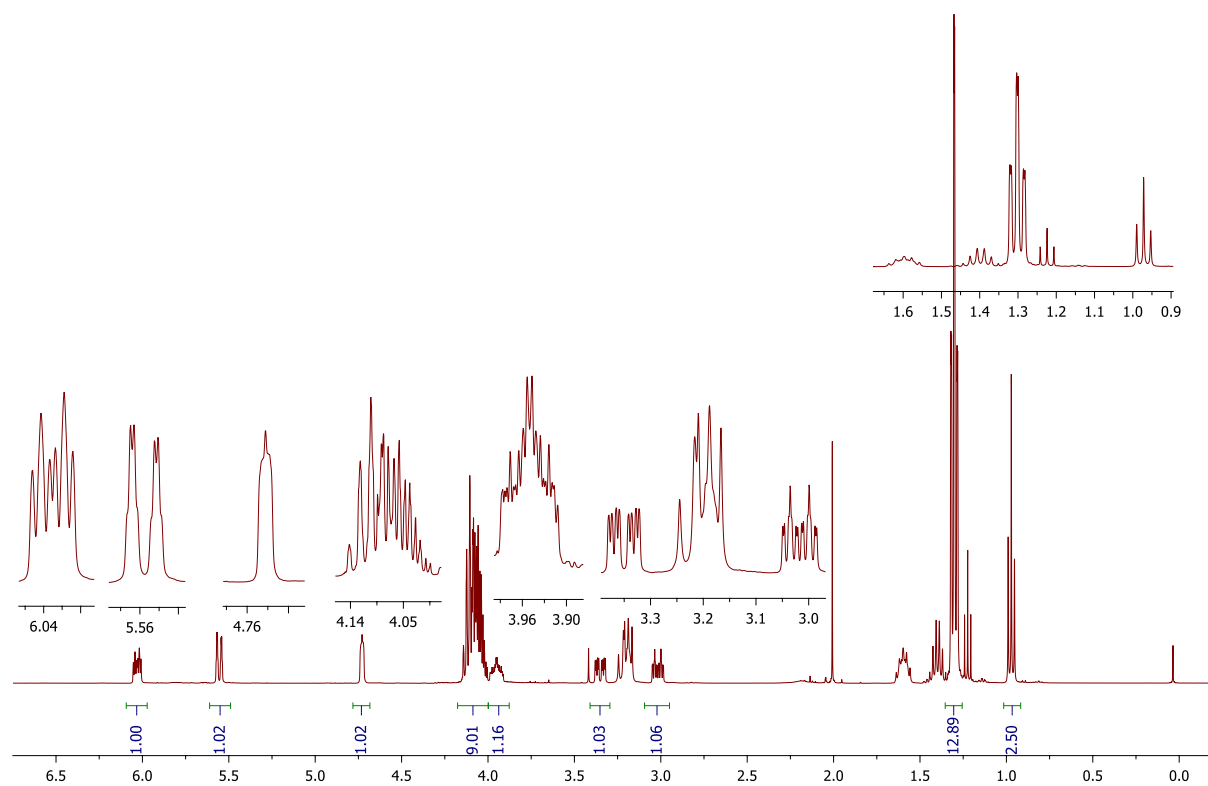


Abbildung 66: ^1H -NMR-Spektrum von Nebenprodukt **427**

der Ethylester erscheinen jeweils als Dublett mit $^3J = 6$ Hz zwischen 63.70 ppm und 62.57 ppm. Das C-5 Ringkohlenstoffatom, welches den Amidsubstituenten trägt, tritt als Dublett von Dublett auf und besitzt Kopplungskonstanten von $^3J = 10.8$ Hz und $^3J = 4.1$ Hz. Das Ringkohlenstoffatom benachbart zum Brom erscheint bei 47.80 ppm. Die restlichen vier Methylgruppen der Estergruppe erstrecken sich zwischen 16.16 ppm und 16.02 ppm. Dieser Sachverhalt wird auch durch die Anwesenheit der beiden unterschiedlichen Phosphorsignale im ^{31}P -NMR belegt. Das Phosphorylamin am Aziridinring erscheint bei

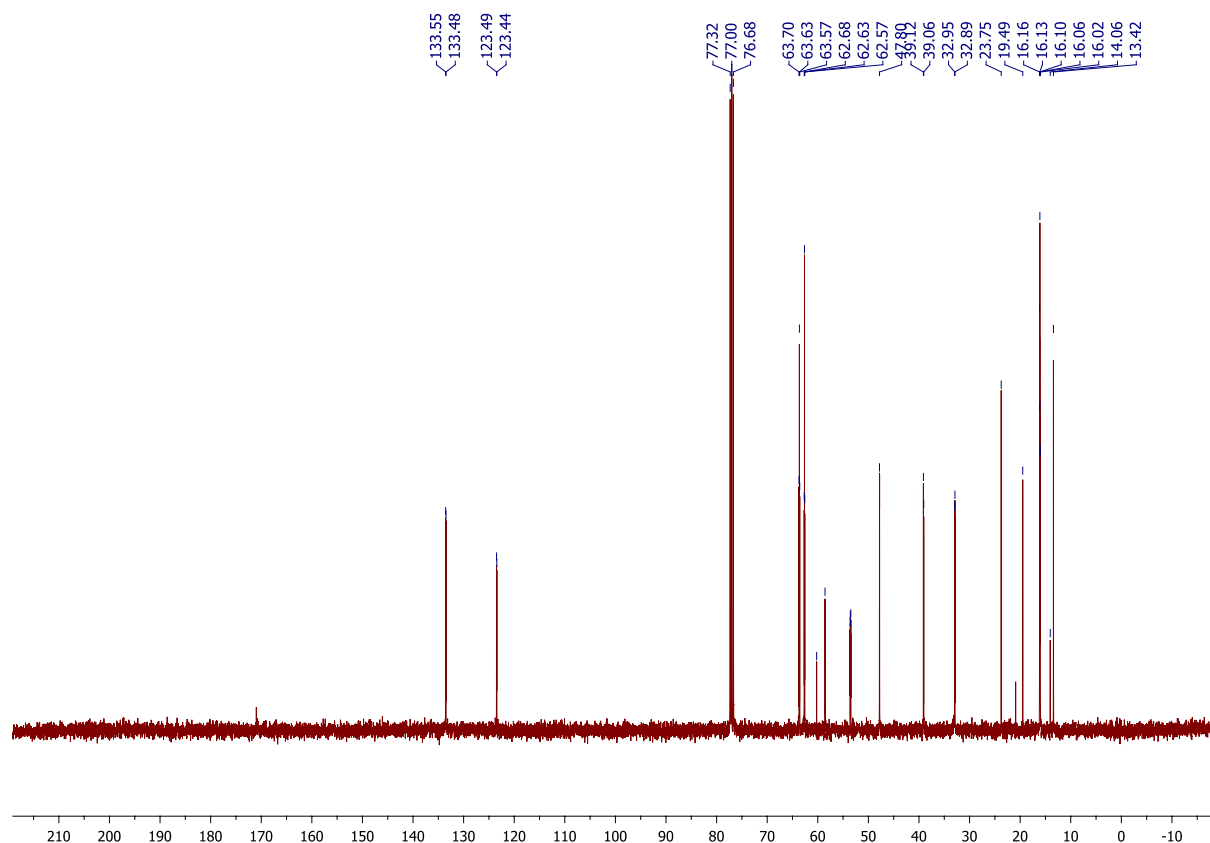
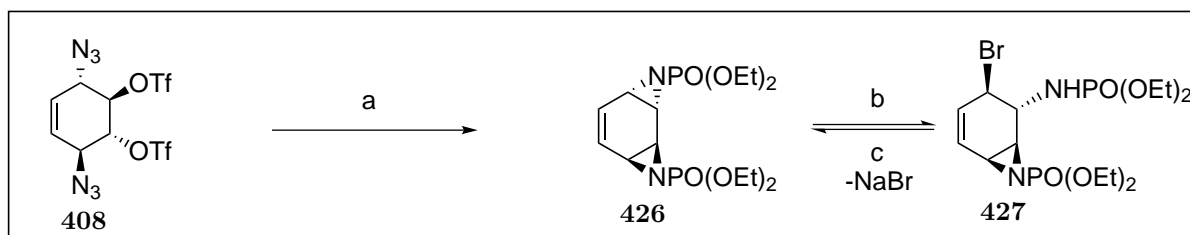


Abbildung 67: ^{13}C -NMR-Spektrum von Nebenprodukt **427**

10.35 ppm, was sich mit der Verschiebung in der symmetrischen Verbindung deckt. Das Phosphorsignal mit 6.77 ppm zeigt die Präsenz eines acyclischen Phosphorylamins, welche sich mit den Signalen der in den vorhergegangenen Abschnitten beschriebenen Phosphorverschiebungen deckt. Die Bildung von **427** ist offenbar darauf zurückzuführen, daß das starke, gespannte Bisaziridin **426** leicht mit einem Bromid-Ion eine nucleophile Ringöffnung eingeht. Dieses Folgeprodukt sollte sich aber durch Behandlung mit einer Base in die gewünschte Zielverbindung überführen lassen.

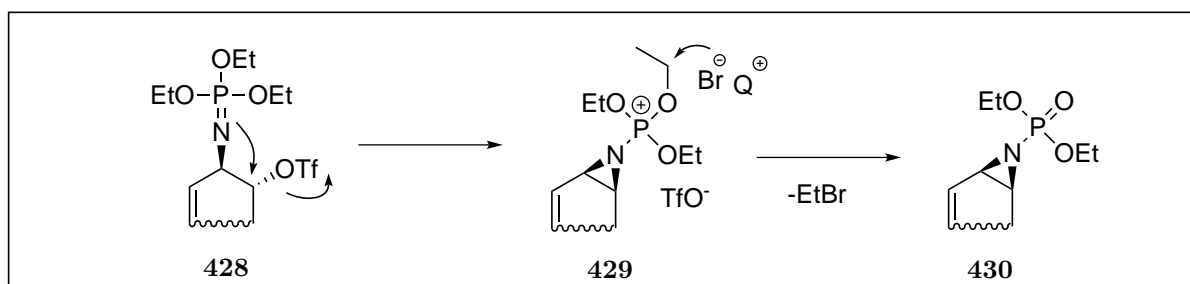
Führt man die Reaktion unter denselben Bedingungen durch und versetzt sie anschließend nach einer Zeit von 12 h mit Benzol und pulverisiertem Natriumhydroxid und rührt weitere 12 h, so ergibt sich nach folgender Chromatographie eine Verbesserung der Ausbeute von ursprünglich 40% auf 65%. Wie schon zuvor beschrieben, wird die Reaktion durch



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: $\text{P}(\text{OEt})_3$, CH_2Cl_2 , QBr ; (b) $\text{NaOH}(\text{s})$ [65%]

Schema 59: Darstellung von *anti*-Benzolbisimin 426

die Staudinger-Reaktion eingeleitet, die irreversibel Stickstoff freisetzt und zunächst das Phosphorimin 428 erzeugt. Das freie Elektronenpaar an 428 ist nun in der Lage unter Eliminierung der Triflatgruppe im Sinne einer intramolekularen $\text{S}_{\text{N}}2$ Reaktion einen Ringabschluss einzugehen und ein Phosphoniumsalz 429 zu bilden. Ein solcher Mechanismus



Schema 60: Mechanismus der Aziridinbildung

ist nach Untersuchungen von Karpf^[95] und Hassner^[94] wahrscheinlich. Das zugesetzte Bromid-Ion greift nun am Ethylester an und führt unter Abspaltung von Ethylbromid zum gewünschten Aziridin 430 in Analogie zur Michaelis-Arbuzov-Reaktion nach einem intermolekularen $\text{S}_{\text{N}}2$ Mechanismus. Nachvollziehbar ist offenbar die erfolgreiche Reaktion durch eine bessere Abgangsgruppe (OTf) in 428 und einem besseren Nucleophil (Br^-) als das Mesylat ermöglicht worden.

In Tabelle 5 sind die NMR-Verschiebungen der *anti*-Benzolbisimin-Systeme dem *anti*-Benzoldioxid gegenübergestellt. Der Austausch des Sauerstoffatoms durch Stickstoffatome führt erwartungsgemäß - verursacht durch die verminderte Elektronegativität des Heteroatoms im Dreiring - zu einer Verschiebung der Ringprotonen in Richtung Hochfeld. Eine zusätzliche Hochfeldverschiebung erfahren die Ringprotonen durch den Austausch der Substituenten am Aziridin vom Methansulfonamid 424 zum Phosphoamid 426. Ein gleiches Verhalten ist im ^{13}C -Spektrum zu erkennen.

Eine weitere Konsequenz ist in Tabelle 6 dargestellt. Während sich die Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen kaum ändern und in ihrem Wert in allen drei Verbindungen

Tabelle 5: ^1H -NMR und ^{13}C -NMR spektroskopischer Vergleich der *anti*-Benzolbisisimin-Derivate **424** und **426** mit dem *anti*-Benzoldioxid **283**

Verbindung	H _{1,2}	H _{3,6}	H _{4,5}	C _{1,2}	C _{3,6}	C _{4,5}	Literatur
283	6.03	3.05	3.71	129.97	46.88	54.13	Altenbach ^[96]
424	6.14	3.02	3.57	128.80	39.69	34.38	-
426	5.94	2.67	3.23	127.55	37.33	31.91	-

fast konstant klein bleiben, ist die Kopplungskonstante $^3J_{3,4}$ bei den Verbindungen **424** und **426** relativ groß. Da beide Aziridine mit den unterschiedlichen Substituenten solch eine Vergrößerung aufzeigen, scheint die Ursache eine Folge des Stickstoffaustauschs ebenfalls bedingt durch die Verminderung der Elektronegativität zu sein. Ein solches Verhalten wurde bereits von Mortimer^[97] bei Untersuchungen an den Grundsystemen erkannt. Ein gleicher Trend ist beim direkten Vergleich zwischen **424** und **426** zu erkennen. Das **424** zeigt eine leicht vergrößerte Kopplungskonstante von 6.6 Hz, während die entsprechende Kopplungskonstante bei **426** 6.1 Hz beträgt.

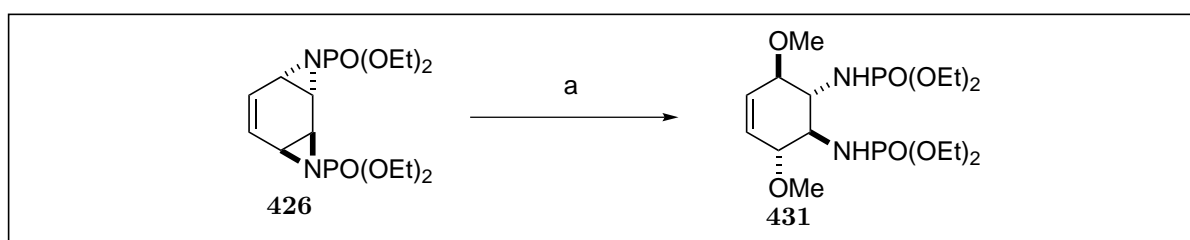
Die Kopplungskonstanten $^3J_{4,5}$ zeigen aufgrund des kleinen Betrages in allen drei Verbindungen die *trans*-Stellung mit einem Diederwinkel von ca. 50°. Im Unterschied zu den $^3J_{3,4}$ Kopplungen erfahren die $^3J_{4,5}$ Kopplungen bei Änderung vom Epoxid zum Aziridin eine Verkleinerung der Kopplungskonstanten und weisen auf eine stärkere Anhebung aus der Cyclohexenebene hin.

Tabelle 6: NMR spektroskopischer Vergleich der Kopplungskonstanten von *anti*-Benzolbisisimin-Derivat **424** und **426** mit den *anti*-Benzoldioxid **283**

Verbindung	$^3J_{3,4} =$	$^3J_{4,5} =$	Literatur
283	4.22	1.74	Altenbach ^[96]
426	6.1	1.0	—
424	6.6	1.2	—

Nachdem somit ein weiteres *anti*-Benzolbisisimin-Derivat hergestellt werden konnte, sollte versucht werden, eine quantitative doppelte Öffnung zu realisieren, um die gewünschten 2,3-Aminokonduritole zugänglich zu machen. Nucleophile Ringöffnungen von Phosphorylsubstituierten Aziridine sind selten beschrieben. Solche Aziridine mit Alkoholen zu öffnen, wurde aber von Hu^[98] unter Benutzung von katalytischen Mengen von BF_3 Etherat beschrieben. Jedoch konnte unter diesen Bedingungen nur die Öffnung mittels Methanol realisiert werden, während die Reaktion mit Benzylalkohol in Dichlormethan auch nach Variation der Temperatur und der Menge des Katalysators nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die Reaktion des Bisaziridins **426** in Methanol und einigen Tropfen BF_3 *Etherat bei Raumtemperatur für 12 h führt nach anschließender Einengung, erneutem Lösen in Dichlormethan und Extrahieren mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung nach einer Chromatographie zu einem farblosen Öl (**431**) mit einer

Ausbeute von 71%. Ein Multiplett bei 6.02 ppm bestätigt die beiden anwesenden olefinischen Ringprotonen. Das Multiplett mit einer Verschiebung von 4.09 ppm ist den Methylenprotonen des Ethylesters zugeordnet. Nicht nur die Protonenzahl von 8 verifiziert diesen Sachverhalt, sondern auch die Kopplungskonstante von $^3J = 7.0$ Hz zeigt eindeutig die Kopplung zum Phosphor neben der Kopplung zur Methylgruppe, deren Wert mit 7 Hz bestimmt werden kann. Die allylischen Ringprotonen H-3 und H-4 befinden sich bei 3.74 ppm. Die anderen Ringprotonen H-4 und H-5 lassen sich bei 3.54 ppm als Dublett erfassen. Das intensive Singulett bei 3.43 ppm wird von den zwei Methylgruppen hervorgerufen. Ein Dublett von Triplett mit Kopplungskonstanten von $^3J = 7.0$ Hz bei 1.33 ppm wird von den Methylgruppen der Phosphorylamine hervorgerufen.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeOH [71%]

Schema 61: Öffnung des *anti*-Benzolbisphosphorylamins **426** durch Methanol

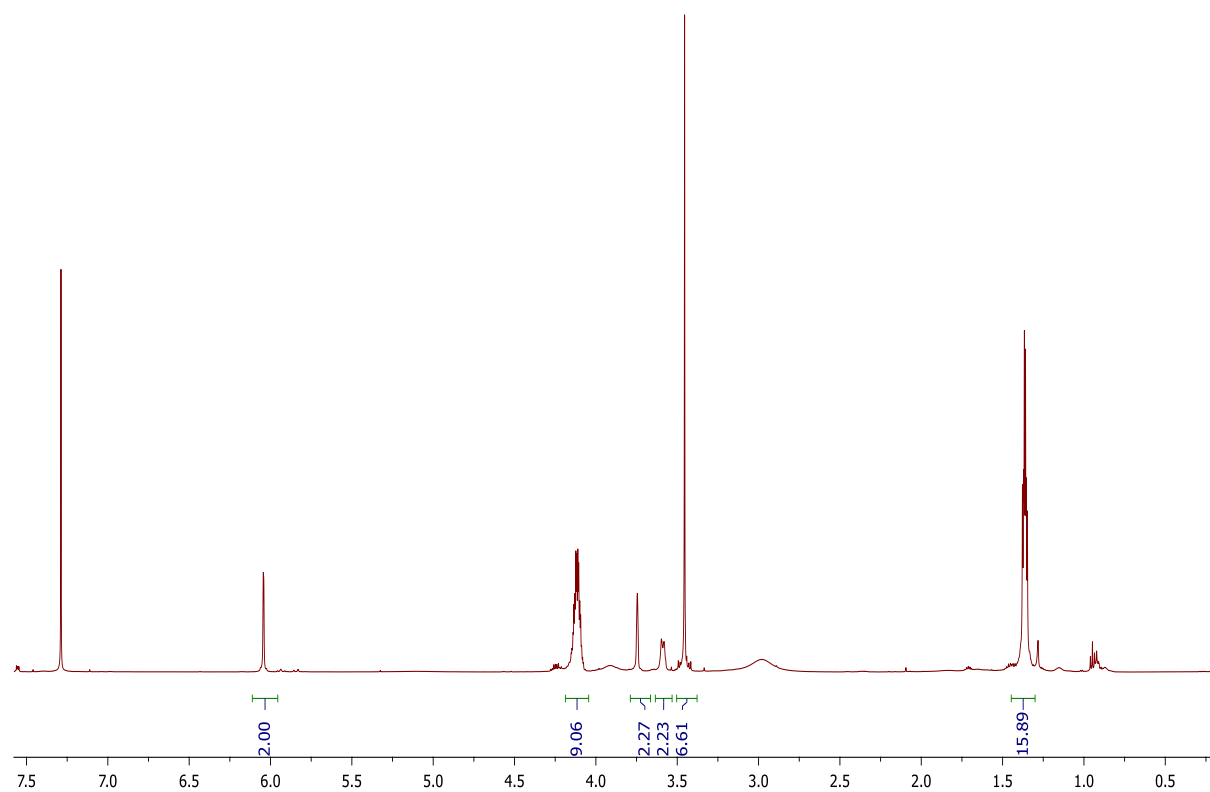


Abbildung 68: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **431**

Abbildung 69 zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum von **431**. Die olefinischen Ringkohlenstoffatome lassen sich bei 127.42 ppm identifizieren. Die allylischen Kohlenstoffe erscheinen bei 57.04 ppm. Das DEPT-NMR-Spektrum zeigt die Methylenkohlenstoffe bei 62.84 ppm. Die Signale bei 78.14 ppm sind den Etherethylgruppen zuzuordnen. Das Signal, welches sich Hochfeld im Bereich 51.31 ppm befindet, kann dem unmittelbar am Amid angebondenen Ringkohlenstoffatom zugeordnet werden. Die Estermethylegruppe liegt im Spektrum bei 16.33 ppm. Die erfolgreiche doppelte Ringöffnung wird aus dem Singulett der Olefinen ersichtlich. Auch das ^{31}P -NMR-Spektrum bestätigt den Erhalt der Symmetrie des

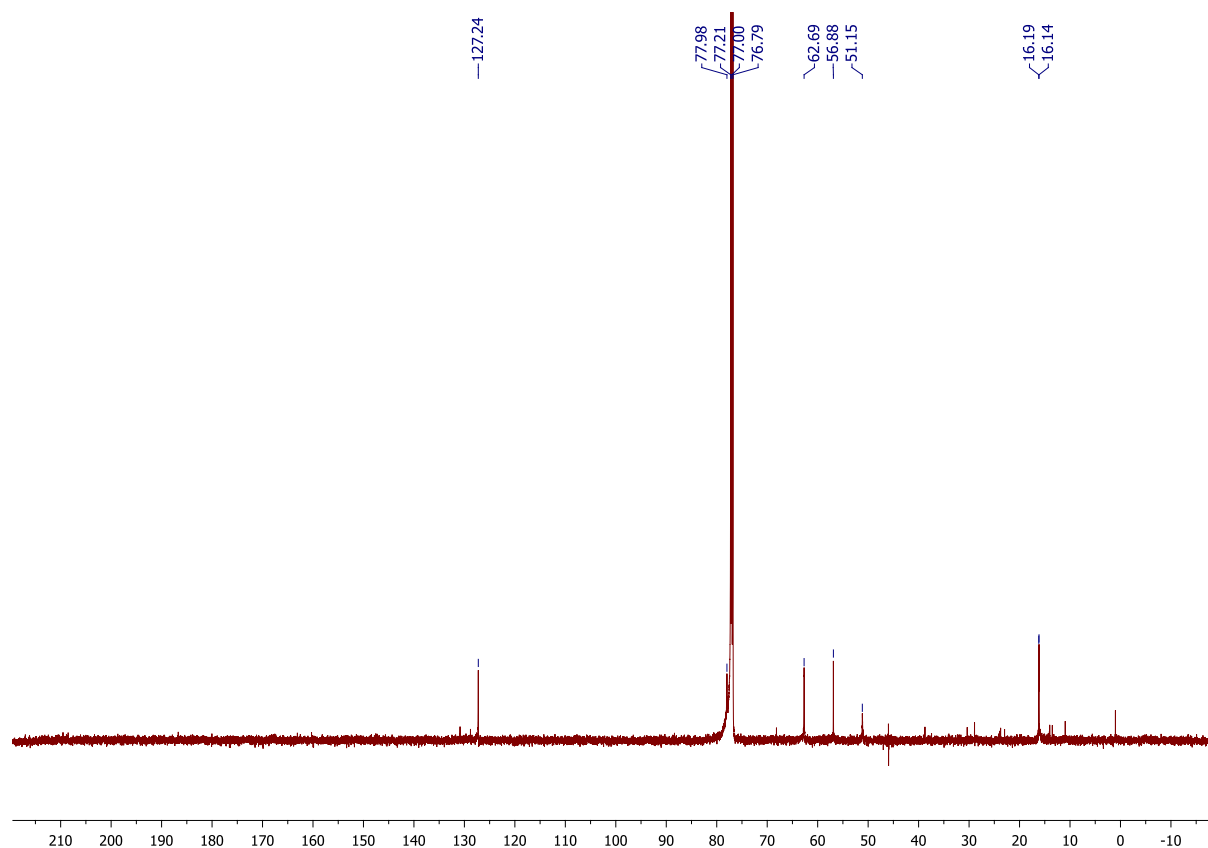
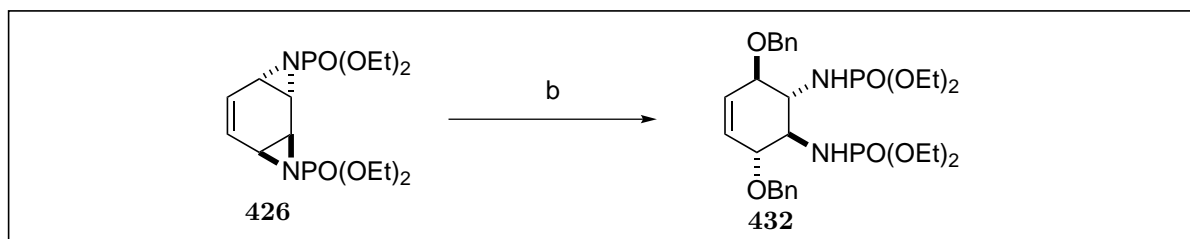


Abbildung 69: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **431**

Produktes durch Auftreten eines einzigen Signals bei 7.37 ppm, was für acyclische Amide spricht. Eine zweifache Bildung der Methylether wird durch die Masse bestätigt. Zieht man das Produkt als einen Baustein für Folgeverbindungen in Betracht, so dürfte die Spaltung eines Methylethers ein großes Problem darstellen, weswegen als leicht abspaltbare Schutzgruppe ein Benzylether im Erwägung gezogen wurde. Benzylether haben sich vor allem in der Kohlenhydratchemie als ideale Schutzgruppen für Hydroxylgruppen etabliert, da sie orthogonal zu vielen anderen Schutzgruppen und auch relativ unempfindlich bei drastischen Bedingungen sind. Löst man das *anti*-Benzolbisimin **426** in Dichlormethan mit einem leichten Überschuss an Benzylalkohol und erhitzt nach Zugabe von katalytischen Mengen Kupfertriflat die Reaktionsmischung für 12 h unter Rückfluß, so ist das

Edukt nach Ablauf dieser Zeit vollständig abreagiert. Nach Aufarbeiten lässt sich das



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) $(\text{Cu}(\text{OTf})_2)$, BnOH , CH_2Cl_2 [48%]

Schema 62: Öffnung des *anti*-Benzolbisiminderivats **426** durch Benzylalkohol

Rohprodukt nicht über eine einfache Chromatographie reinigen. Lediglich das Chromatographieren über eine präparative HPLC-Säule führte zu einer sauberen Verbindung **432** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 50%. Abbildung 70 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Öffnungsprodukts. Charakteristisch für die Verbindung erscheinen im Bereich von 7.30 ppm bis 7.4 ppm die 10 aromatischen Benzylprotonen. Die zwei olefinischen Protonen zeigen die typische Verschiebung bei 6.02 ppm. Die Dubletts im Bereich von 4.75 ppm und 4.64 ppm gehören zu den diastereotopen Methylenprotonen der 2 Benzylether mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 11.8$ Hz. Im Multipllett zwischen 4.08 ppm und 3.98 ppm sind zum einen die Methylenprotonen der Ethylester mit einer typischen Kopplungskonstante von $^3J = 7.0$ Hz zum Phosphor und zum anderen zwei weitere Ringprotonen zu erkennen. Das Multipllett bei 3.80 ppm beinhaltet die Resonanzen der zwei Ringprotonen

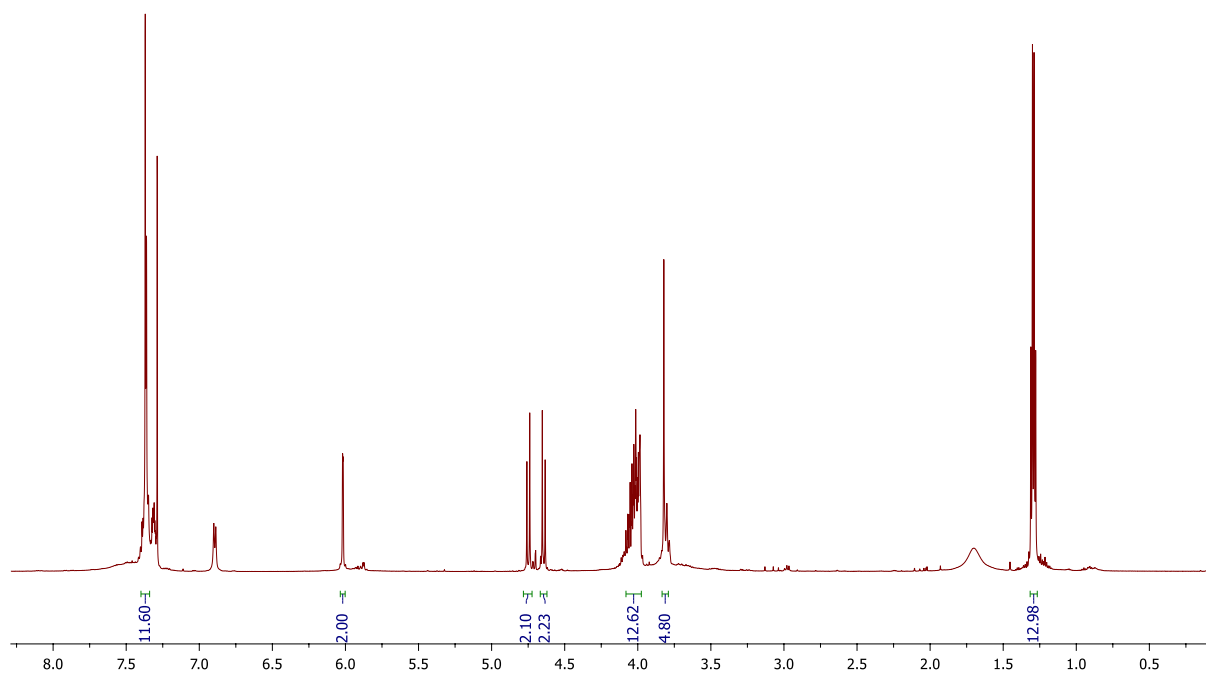


Abbildung 70: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **432**

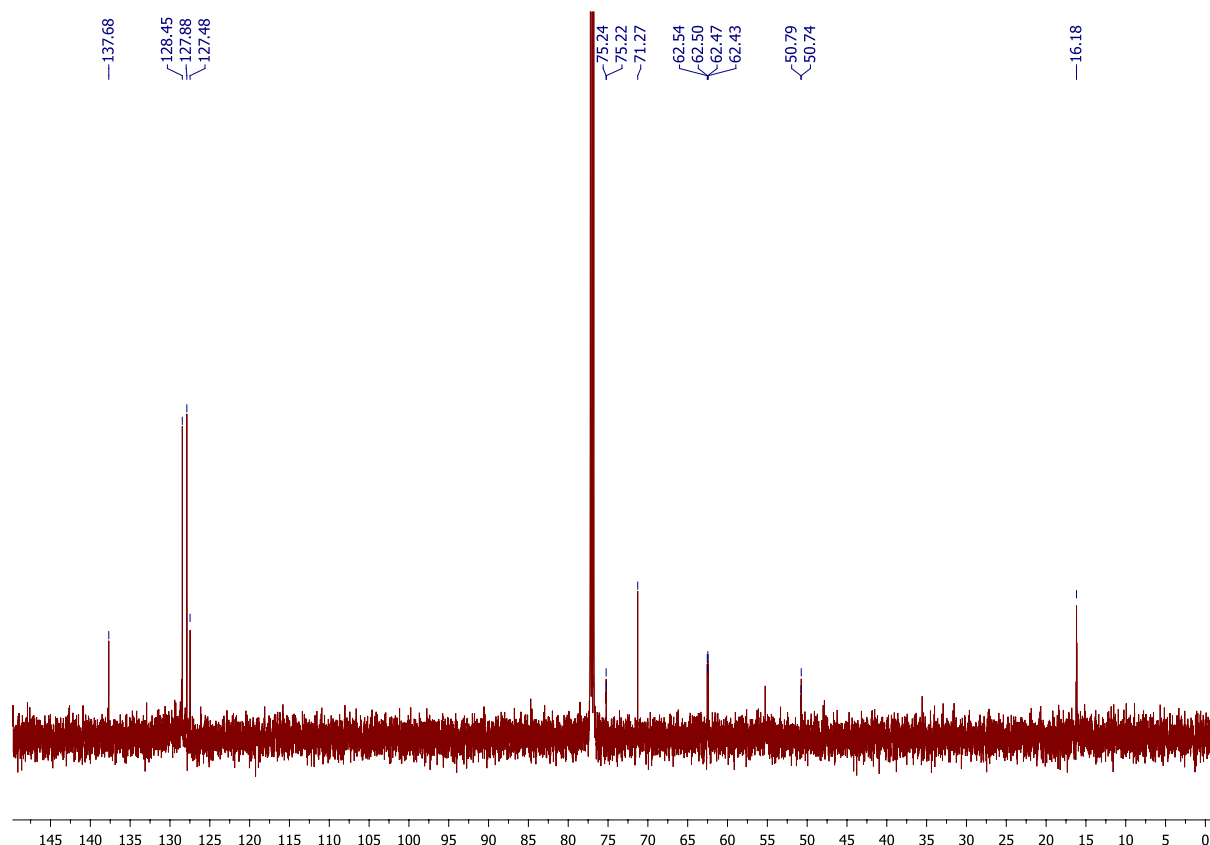
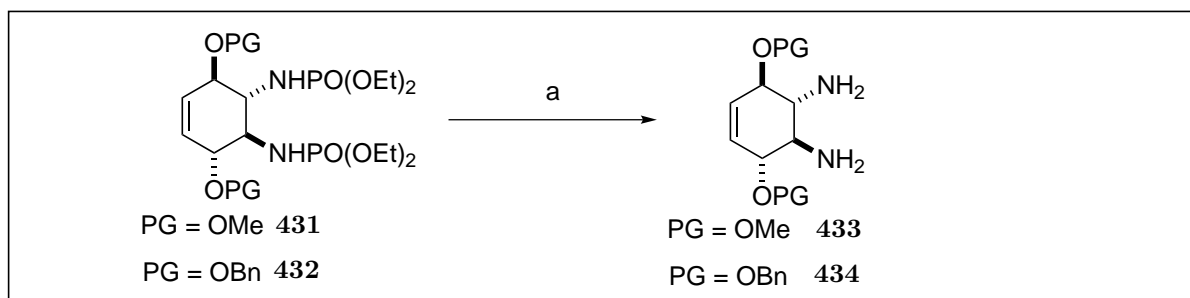


Abbildung 71: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **432**

nen H-4 und H-5 und die der zwei Amidprotonen am Stickstoff. Ein Dublett von Triplet mit einer Verschiebung von 1.3 ppm stammt von den Methylfunktionen im Ethylrest, mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 7$ Hz. Die aromatischen Kohlenstoffatome zeigen im ^{13}C -NMR eindeutig einen quarternären Kohlenstoff bei 137.68 ppm und die restlichen zwischen 128.45 ppm bis 127.48 ppm. Im selben Bereich bei 127.88 ppm befinden sich auch die olefinischen Kohlenstoffatome. Das Dublett bei 75.24 ppm verkörpert die allylständigen Kohlenstoffe. Die im DEPT klar erkennbaren Methylenkohlenstoffe der Benzylether, erscheinen bei 71.27 ppm, wohingegen die des Ethylesters zwischen 62.57 ppm bis 62.43 ppm zu finden sind. Das Dublett bei 50.77 ppm wird durch die restlichen Ringkohlenstoffatome C-4 und C-5 hervorgerufen. Die Methylgruppen finden sich zwischen 16.14 ppm bis 16.22 ppm. Der Erhalt der Symmetrie wird auch durch ein einziges ^{31}P -NMR-Signal bei 7.27 ppm bewiesen.

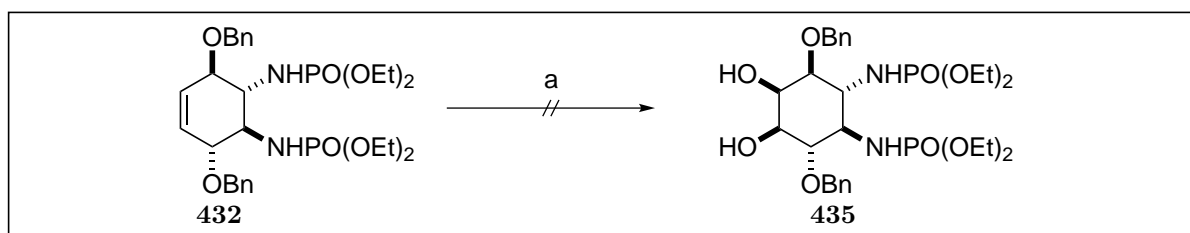
Erhitzen der Verbindungen **431** oder **432** in mit Schwefelsäure versetztem Ethanol für 12 h unter Rückfluss ergibt sich nach Aufarbeiten im Roh NMR die bereits Literatur bekannten Verbindungen **433** und **434**, die wiederum - wie dort beschrieben - als nützliche Vorstufen zur Herstellung von 2,3-Diaminokonduritol B verwendet werden konnten (Arcelli^[56]) in 71%. Ein erster Versuch, die Verbindung **432** in das gewünschte 4,5-Diphosphorylamino-*myo*-Inositol **435** durch *cis*-Hydroxylierung mit katalytischen Men-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) H_2SO_4 , EtOH [71%]

Schema 63: Spaltung des Phosphorylamino-Konduritol zum Aminokonduritol **434**

gen von Rutheniumchlorid zu überführen, scheiterte (Schema 64). Aufgrund der limitierten Substanzmenge - bedingt durch die präparative HPLC-Trennung war eine Wiederholung der *cis*-Hydroxylierung mit Kaliumpermanganat oder Osmiumtetroxid nicht mehr möglich, sodaß diese Route zu den 4,5-Diphosphorylamino-inositol aufgegeben werden musste.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) RuCl_3 , NaIO_4 , H_2O , ACN

Schema 64: Versuch Verbindung **432** in das Phosphorylamino-*myo*-inositol **435** zu überführen

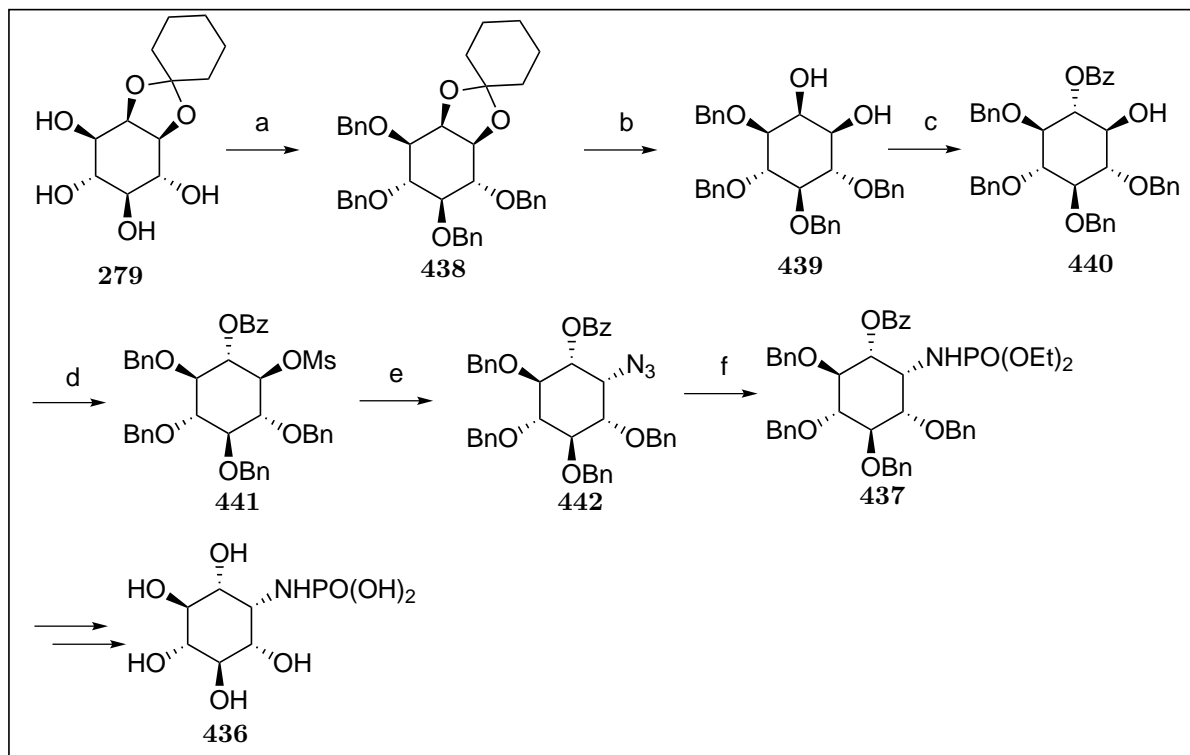
3.4 Synthesen ausgehend von *myo*-Inositol

3.4.1 Darstellung der Phosphorylamino-*myo*-inositole über 1,2-Acetale

3.4.1.1 Darstellung von 2-Phosphorylamino-*myo*-inositol **437**

Beim freigesetzten 2-Phosphorylamino-*myo*-inositol **436** der Verbindung **437** handelt es sich um eine *meso*-Verbindung mit einer Drehspiegelachse. Aufgrund dieser Symmetrie ist

die Synthese im Gegensatz zu den anderen (1,3,4 und 6) Phosphorylamino-*myo*-inositolen erheblich einfacher zu realisieren, da man nicht von enantiomerreinen Vorstufen ausgehen muss, sondern das in der Natur in größeren Mengen vorkommende *myo*-Inositol als Ausgangsverbindung einsetzen kann. Die Schwierigkeit der Synthese liegt dabei in der

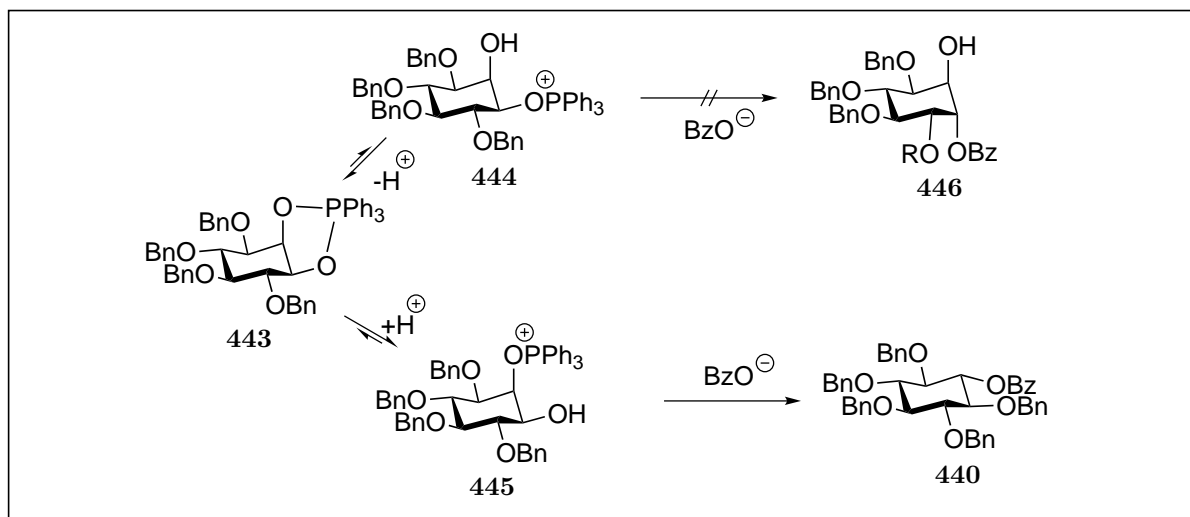


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) BnBr, KOH [89%]; (b) Eisessig, H₂O [82%]; (c) PPh₃, DEAD, Benzoesäure, Benzol [73%]; (d) MsCl, Pyridin [95%]; (e) NaN₃, DMF [96%]; (f) 1. P(OEt)₃, CH₂Cl₂ 2. H₂O [83%]

Schema 65: Darstellung von 2-Phosphorylamino-*myo*-Inositol **437**

Einführung des Stickstoffatoms an die richtige Position im Inositolring. Wenn die Einführung der Stickstoffsubstituenten über eine nucleophile Substitution erfolgt, führt dies zwangsläufig auch zu einer unerwünschten Veränderung der Konfiguration. Neben einer geeigneten Schutzgruppenstrategie, um eine Unterscheidung der vorhandenen Hydroxylgruppen zu gewährleisten, die erst die zielgerichtete Manipulation ermöglicht, muß eine Umwandlung eines *myo*-Konfigurierten Inositols zur *scyllo*-Konfiguration durchgeführt werden, um anschließend nach einer weiteren Substitution unter Inversion zu einem stickstoffhaltigen *myo*-inositol Gerüst zu gelangen. Das aus freiem *myo*-Inositol in drei Stufen leicht in großen Mengen zugängliche Tetrabenzyl-*myo*-Inositol **439** bildet dabei den Ausgangspunkt der Synthese. Dazu wird das in der Natur ubiquitär vorkommende und gut erhältliche *myo*-Inositol durch Behandeln mit Cyclohexanon und katalytischen Mengen von *para*-Toluolsulfonsäure in einer Dean-Stark-Apparatur als Acetal geschützt **279**. Eine

nach Standardprozedur durchgeführte Perbenzylierung (NaH, BnBr, Dimethylformamid) liefert dann das komplett geschützte *myo*-Inositol **438** mit einer Ausbeute von 89 %. Dabei wurde ausdrücklich auf die Verwendung der robusten Benzylether gesetzt. Deren saure- und basenstabile Eigenschaft, sowie deren leichte hydrogenolytische Abspaltbarkeit spielt im weiteren Verlauf der Synthese eine wichtige Rolle. Durch anschließende Deacetalisierung mittels Erhitzen der Verbindung **438** in essigsaurer Lösung unter Rückfluss kann das Tetrabenzyl-*myo*-Inositol **439** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 82% erhalten werden. Bei Cyclohexansystemen, die axiale und äqua-



Schema 66: Mechanistischer Verlauf zur Darstellung von **440**

toriale Hydroxylgruppen besitzen, ist es aufgrund der unterschiedlichen Reaktivitäten meist möglich, Manipulationen bevorzugt an der äquatorialen Hydroxylgruppen durchzuführen. Funktionalisierungen an der axialen Hydroxylgruppe werden meist nur indirekt d.h durch eine temporäre-Schützung mit anschließender Ausnutzung der unterschiedlichen Reaktivität zwischen axialer und äquatorialer Position verwirklicht. Dies konnte im Fall der Inositole bereits von Guidot^[99] und später von Chung^[100] gezeigt werden. In beiden Fällen wurde unter den Bedingungen von Mitsunobu eine regioselektive Inversion durchgeführt, um *scyllo*-Inositolderivate herzustellen. Mechanistisch geht man davon aus, daß das Triphenylphosphin nach dem elektrophilen Angriff an der äquatorialen Hydroxylgruppe **444** über einen Fünfring **443** ein Gleichgewicht mit Verbindung **445** mit axial funktionalisierter Hydroxylgruppe bildet. Ein favorisierter äquatorialer Angriff von Benzoat führt schließlich zur bevorzugten Invertierung der axialen Hydroxylgruppe zu **440** (Schema 66). Die *all-trans*-Anordnung und somit die erfolgreiche Invertierung der axialen Hydroxylgruppe wird durch eine große Kopplungskonstante $^3J_{aa} = 9.5$ Hz bestätigt. Das *scyllo*-konfigurierte pentageschützte Inositol **440** ist auf diesem Weg in einer Ausbeute von 73 % einfach zugänglich. Die Mesylierung in reinem Pyridin liefert nach Aufarbeiten und Chromatographieren an Kieselgel das Mesylat **441** in einer Ausbeute von 95 %. Ei-

ne mögliche einfache Migration der Benzoylgruppe auf die benachbarte Hydroxylgruppe im Benzylester **440**, der bei diesen günstigen Bedingungen auftreten kann, hat keinen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion, da das entstehende pentageschützte *scyllo*-Inositol weiterhin als racemisches Gemisch vorliegt und nur jeweils in das andere Enantiomer umgewandelt wird. Das IR-Spektrum läßt neben den aromatischen Schwingungen bei 1585

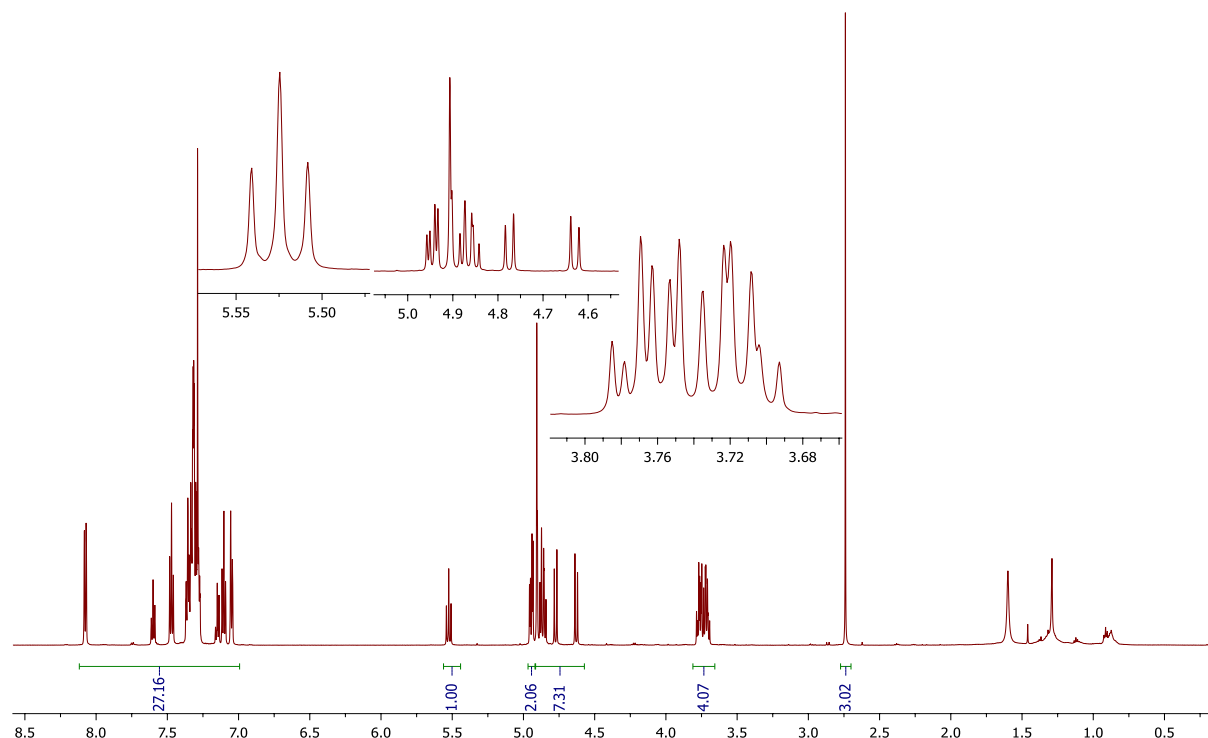


Abbildung 72: ^1H -NMR-Spektrum von Mesylat **441**

cm^{-1} die Carbonylvalenzschwingung bei 1728 cm^{-1} sowie die $\text{S}=\text{O}$ -Valenzschwingungen bei 1355 cm^{-1} erkennen. Die geringe Tieffeldverschiebung im Vergleich zum ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **440** des Ringprotons H-1 bei 5.5 ppm in **441** als Triplett und die deutliche Verschiebung eines der Ringprotonen vom Multiplett bei 3.56 bis 3.80 ppm zu einem Multiplett bei 4.62 bis 4.96 ppm ist ein weiteres Indiz dafür, daß es sich hierbei um das Ringproton H-1 benachbart zum Benzylester mit einer großen Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 9.8\text{ Hz}$ handelt. Das Dublett von Dublett bei 4.95 ppm steht für das Ringproton H-6, an dem die Mesylierung stattgefunden hat. Auch dieses besitzt eine grosse $\text{J}_{\text{a,a}}$ Kopplungskonstante mit $^3\text{J} = 10.7\text{ Hz}$. Die vier Ringprotonen finden sich im Multiplett zwischen 3.69 ppm bis 3.79 ppm. Das Singulett bei 2.75 ppm mit einer Protonenzahl von 3 stammt von der Methylfunktion der Mesylgruppe. Die aromatischen Benzyl- und Benzoylprotonen verteilen sich im Bereich zwischen 7.4 ppm und 8.08 ppm und stimmen mit der Protonenzahl von 25 überein. Zusätzlich erscheinen die benzylichen Methylengruppen im Bereich von 4.62 ppm bis 4.96 ppm. Das dazugehörige ^{13}C -NMR bestätigt die Struktur dieser Verbindung: Das Ringkohlenstoffatom, an der sich die Mesylgruppe befindet, erscheint bei 80.08 ppm. Die dazugehörige Methylgruppe wird bei 38.96 ppm

lokalisiert. Das Ringkohlenstoffatom, welches sich in Nachbarschaft zum Benzoyl ester befindet, absorbiert bei 71.88 ppm. Die benzylicischen Methylenringkohlenstoffatome sind aus dem DEPT-Spektrum gut zu erkennen und erzeugen die Signale bei 75.74 ppm, 75.89 ppm, 76.00 ppm, 76.02 ppm. Die Ringkohlenstoffatome der Ether lassen sich den Signalen bei 79.77 ppm, 79.81 ppm, 82.42 ppm und 82.52 ppm zuordnen. Das quaternäre Kohlenstoffatom erscheint bei 165.52 ppm, wohingegen der dazugehörige quaternäre Kohlenstoff des Benzoylestere bei 133.39 ppm in Erscheinung tritt. Die anderen quaternären Signale lassen sich bei 137.31 ppm, 137.53 ppm, 137.92 ppm, 138.02 ppm orten. Die restlichen aromatischen Kohlenstoffatome sind den Signalen im Bereich zwischen 127.76 ppm und 129.97 ppm zuzuordnen. Die Einführung des Azids in die 2-Position erfolgt durch eine S_N2 Substitution mit Natriumazid in DMF bei 80°C. Nach Erhitzen für 20 h wurde nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Aufreinigung Verbindung **442** in einer Ausbeute von 96% als farbloser Feststoff erhalten. Das IR-Spektrum zeigte bereits den Erfolg der Umsetzung anhand der charakteristischen Azid-Valenzschwingung bei 2101 cm^{-1} , bestätigt durch die entsprechende Masse im HR-MS-Spektrum von 670.2912. Allerdings könnte

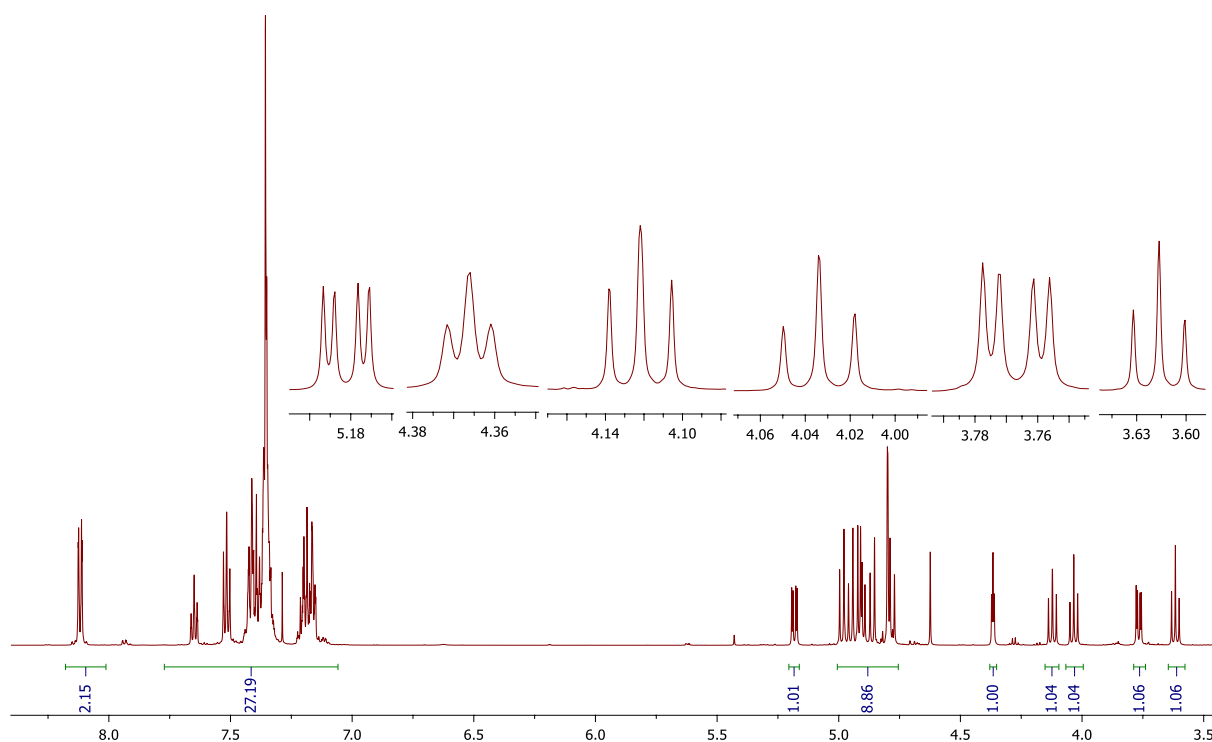


Abbildung 73: ^1H -NMR-Spektrum von **442**

aufgrund eines Nachbargruppeneffekts des Benzoats eine nachteilige Nebenreaktion auftreten, die zu einer Substitution mit Retention der Konfiguration führt. Dieses ist besonders bei Reaktionen, die in Wärme durchgeführt werden, möglich. In Abbildung 73 ist das ^1H -NMR-Spektrum von **442** abgebildet. Es ist eindeutig zu erkennen, daß das Ringproton, wo sich zuvor die Mesylgruppe befand, nun eine Hochfeldverschiebung erfahren hat und eine Kopplungskonstante von $^3J_{ae} = 3.2$ Hz besitzt. Diese kleine Kopplungskonstante

ist typisch für eine axial-äquatoriale Kopplung und ist der direkte Beweis für eine axiale Stellung des Azids am Ringsystem. Die Konfigurationsänderung zum *myo*-Inositol-System wird auch an der veränderten Multiplizität des Ringprotons, welches dem Benzoyl-ester (H-3) benachbart ist bestätigt. Aus dem zuvor als Triplett erscheinenden Signal ergibt sich nun ein Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^3J_{aa} = 10.1$ Hz und ${}^3J_{ae} = 3.3$ Hz bei 5.18 ppm. H-2 erscheint als Triplett bei 4.37 ppm mit ${}^3J = 3.3$ Hz. Für die Ringprotonen H-4, H-6 und H-5 erscheint - wie zu erwarten - jeweils ein Pseudotriplett aufgrund der zwei benachbarten *trans*-Konfigurationen mit Kopplungskonstanten von ${}^3J_{ae} = 9.7$ Hz, ${}^3J_{ae} = 9.5$ Hz und ${}^3J_{ae} = 9.4$ Hz bei 4.12 ppm, 4.03 ppm und 3.62 ppm. Das H-1 erscheint als Dublett von Dublett bei 3.77 ppm mit ${}^3J = 9.7$ Hz und ${}^J = 3.1$ Hz. Die acht benzyllischen Protonen finden sich im Bereich zwischen 4.99 ppm und 4.77 ppm als Multiplett. Die 25 aromatischen Phenylprotonen absorbieren im Bereich zwischen 8.12 ppm bis 7.15 ppm ebenfalls als Multiplett. Im ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum präsentiert sich C-2 relativ hochfeldverschoben bei 61.37 ppm. Bei 72.46 ppm findet sich das Ringkohlenstoff C-1. Die Benzylkohlenstoffatome mit gerader Protonenzahl und negativer Intensität lassen sich einfach aus dem DEPT-Spektrum den Signalen bei 73.29 ppm, 75.88 ppm, 76.09 ppm und 76.12 ppm zuordnen. C-1 taucht bei 79.32 ppm und C-6 bei 79.35 ppm auf. Die Ringkohlenstoffatome C-4 und C-5 lassen sich bei 81.39 ppm und 83.14 ppm erkennen. Die aromatischen Kohlenstoffatome befinden sich zwischen 127.68 ppm und 133.54 ppm. Die quarternären Kohlenstoffatome der Benzylether sind bei 138.50 ppm, 138.46 ppm, 137.96 ppm, 137.47 ppm zu sehen, während die der Benzoylgruppe bei 133.54 ppm erscheinen. Der Carbonylkohlenstoff findet sich bei 165.77 ppm.

Ausgehend vom 2-Azido-*myo*-Inositol **442** sollte mit Triethylphosphit eine Umsetzung zum Phosphorylamin **437** eingeleitet werden. Jedoch zeigte sich auch nach 48 h bei Raumtemperatur kein vollständiger Umsatz. Nach Erhitzen des Azids **442** mit Triethylphosphit in Dichlormethan für 24 h und anschließender Hydrolyse mittels Wasser für weitere 24 h konnte eine erfolgreiche Umsetzung zum gewünschten Amid **437** erzielt werden. Das IR-Spektrum zeigte das Fehlen der Azid-Valenzschwingung und eine typische P=O Schwingung bei 1256 cm^{-1} neben der Carbonylschwingung bei 1765 cm^{-1} , die nach wie vor unverändert blieb, sowie die Schwingungen der aromatischen Benzylgruppen bei 1629 cm^{-1} . Das dazugehörige ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in Abbildung 74 zeigt im Bereich von 8.26 ppm bis 7.06 ppm die benzoyllischen und benzyllischen Aromatprotonen. Die dazugehörigen 8 benzyllischen Methylenprotonen befinden sich unverändert im Bereich zwischen 3.99 ppm bis 3.87 ppm, wie auch das Dublett von Dublett bei 5.11 ppm mit Kopplungskonstanten von ${}^3J = 9.1$ Hz und ${}^3J = 2.5$ Hz. Das vicinale Ringproton H-2 erfährt dagegen eine leichte Hochfeldverschiebung zu 4.12 ppm mit einer Kopplungskonstante von ${}^3J = 2.5$ Hz. Das Multiplett zwischen 3.99 bis 3.87 ppm enthält die Methylenprotonen mit der großen Kopplungskonstante von ${}^3J = 7.2$ Hz zum Phosphor. Im selben Multiplett befindet sich

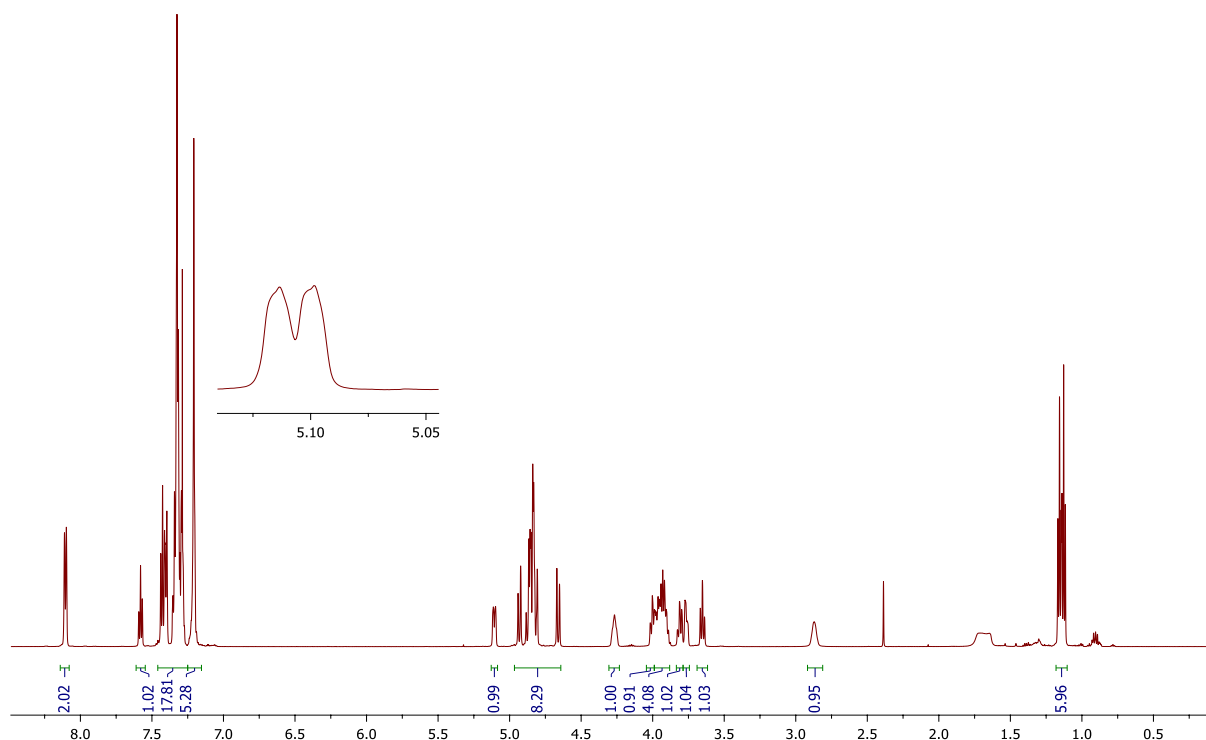
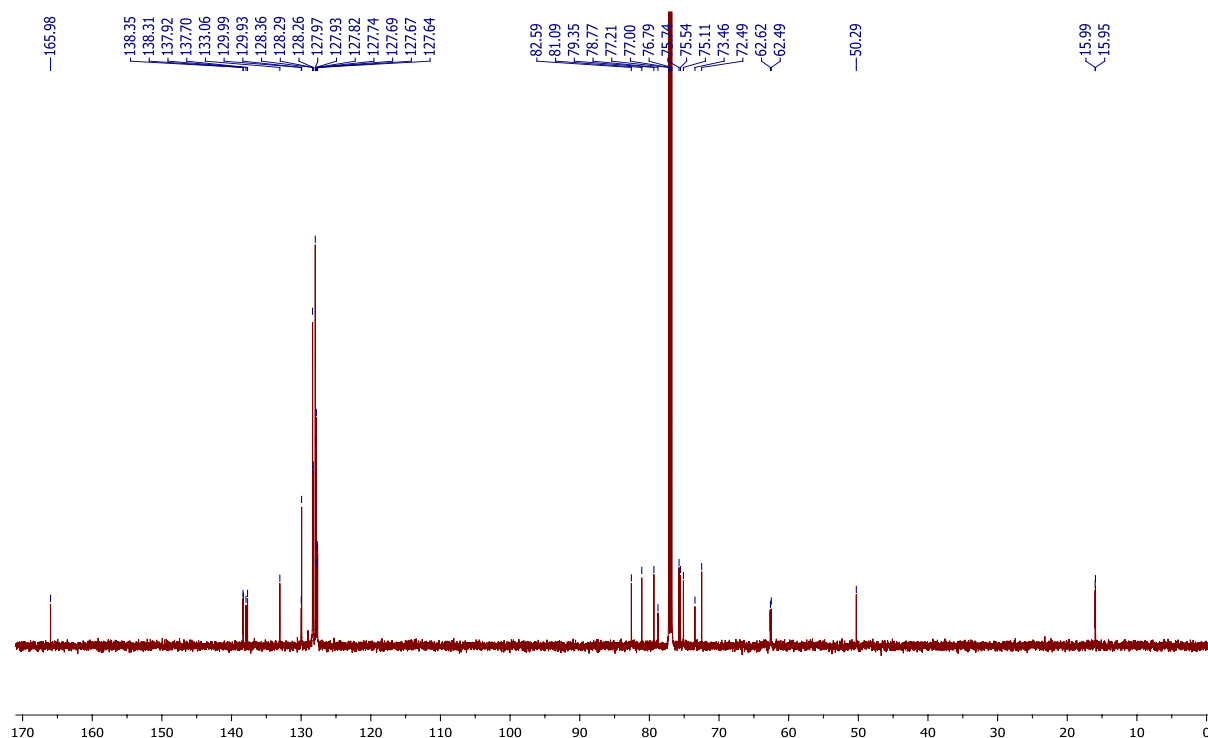


Abbildung 74: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **437**

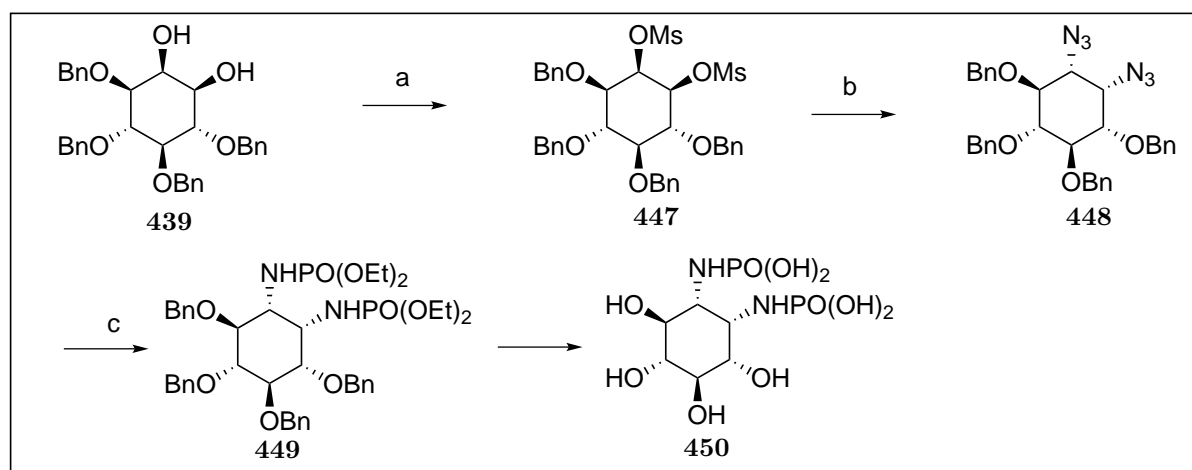
ein weiteres Ringproton als Triplet mit einer Verschiebung von 4.0 ppm und $^3J = 8.8$ Hz was dem H-6 zugeordnet wird. Ringproton H-1 tritt als Dublett von Dublett auf mit Kopplungskonstanten von $^3J = 8.8$ Hz und $^3J = 3.2$ Hz. H-4 besitzt eine Verschiebung von 3.81 ppm und eine Kopplung von $^3J = 8.9$ Hz. Ein Triplet bei 3.65 ppm, dessen Kopplungskonstante $^3J = 8.8$ Hz beträgt, steht für das H-5 Ringproton. Das breite Signal bei 2.78 ppm läßt sich aufgrund eines Austauschversuches als Amidproton erkennen. Sehr deutlich sind im Spektrum die zwei Methylgruppen der Phosphorester als Dublett von Triplet wiederzufinden. Neben den typischen bereits aus dem Azid **442** bekannten Signalen für die Benzoyl- und Benzyl-Kohlenstoffatome und der Ringkohlenstoffatome erscheinen im ^{13}C -Spektrum zwei weitere Signalsätze für die Ethylgruppe der Phosphorylamine zwischen 62.45 ppm bis 62.36 ppm (Methylenprotonen durch DEPT) und 15.99 ppm und 15.95 ppm (Methylgruppe) wie in Abbildung 75 zu sehen. Das Singulett im ^{31}P -NMR bei 8.31 ppm ließ sich mit den zuvor angegebenen Verschiebungen der Phosphorylamine vergleichen. Eine zusätzliche Bestätigung für die Struktur ist durch das Massenspektrum durch die Masse mit 780.3290 gegeben.

3.4.1.2 Darstellung von 1,2- bzw. 2,3-Bisphosphorylamino-*myo*-inositol **449**

Das aus Abschnitt 3.4.1.1 gewonnene **439** wird in Pyridin gelöst und unter Kühlung bei einer Temperatur von 10 °C mit Methansulfonylchlorid tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für eine Zeit von 20 h bei Raumtemperatur gerührt und lieferte

Abbildung 75: ^{13}C -NMR von Verbindung 437

nach Aufarbeiten und Chromatographieren an Kieselgel das dimesylierte Tetrabenzyl-*myo*-Inositol 447 als farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 62%. Im Vergleich zum Edukt



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) MesCl, Pyridin [62%]; (b) NaN₃, DMF [79%]; (c) 1. P(OEt)₃, CH₂Cl₂ 2. H₂O [67%]

Schema 67: Darstellung von 1,2,3 Diphosphorylamino-*myo*-inositol 449

zeigt nun das ^1H -NMR-Spektrum ein Singulett bei 3.05 ppm für die beiden Methylgruppen der Mesylfunktionalität und bestätigt die erfolgreiche Umsetzung. Darüber hinaus zeigt

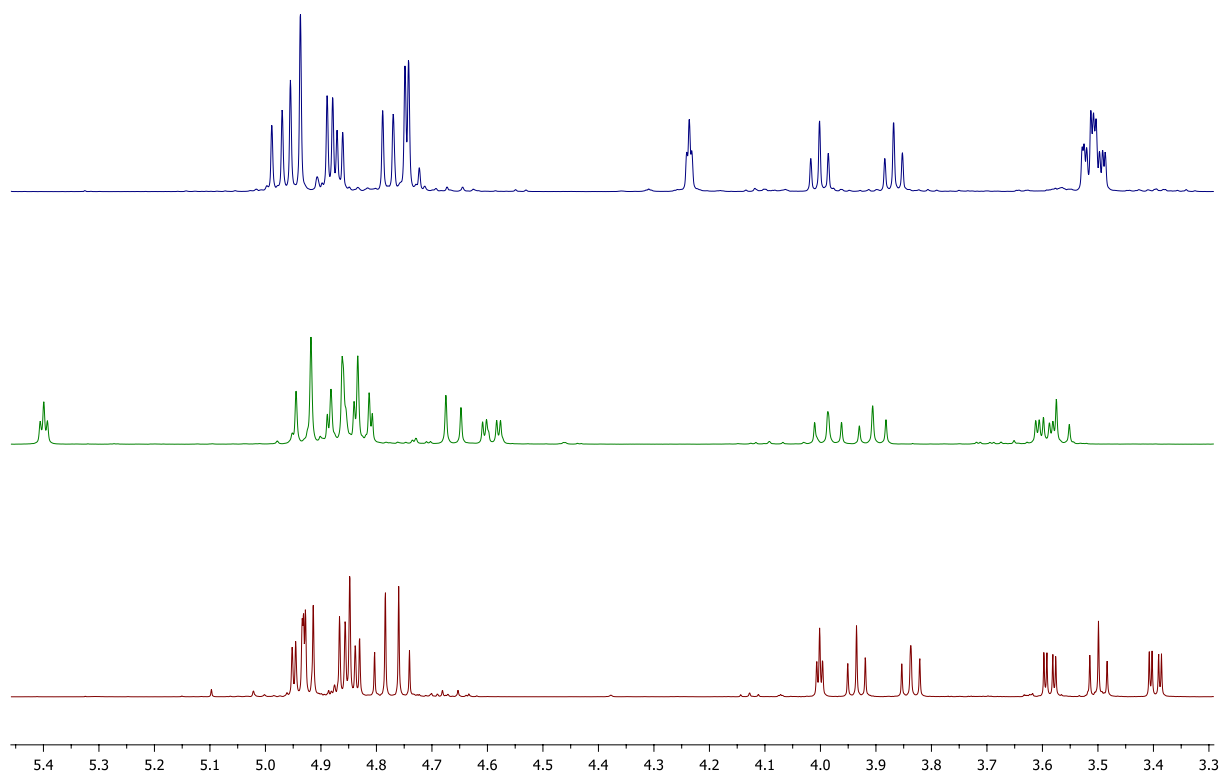


Abbildung 76: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **439**, **447** und **448**

die Verbindung im Massenspektrum den zu erwartenden Molekülpeak als $[\text{M}+\text{H}]$ mit 697.2131.

Im nächsten Schritt wurde das Dimesylat in DMF mit Natriumazid umgesetzt. Die entstandene Suspension wurde auf 90 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für eine Reaktionszeit von 18 h gehalten. Nach Aufarbeiten und Chromatographie an Kiesel konnte eine farblose Verbindung mit einer Ausbeute von 79% isoliert werden. Die erfolgreiche Einführung der Azide konnte im IR-Spektrum anhand der Absorption bei einer Wellenzahl 2100 cm^{-1} verifiziert werden. Das Verschwinden der Mesylsignale im ^1H -NMR-Spektrum und im ^{13}C -NMR-Spektrum liefert weitere Hinweise auf die zweifache Substitution zu **448**. Ein Molekülpeak von $\text{M}+\text{H}$ im Massenspektrum bestätigt diesen Sachverhalt mit 591.2711. Im ^1H -NMR-Spektren ist die deutliche Verschiebung der Ringprotonen in Richtung Hochfeld um 0.59 ppm zu 4.00 ppm für H-2 und 1.19 ppm für H-3 zu 3.40 ppm ersichtlich, wohingegen die Verschiebung der anderen Ringprotonen nur geringfügig ausfällt. Die zweifache vicinale Inversion der Konfiguration an den axialen als auch an der äquatorialen Position führt zum erwünschten Erhalt der *myo*-Konfiguration. Dies wird durch die Kopplungskonstante des Triplets für das Ringproton H-2 bei 4.00 ppm mit einem Wert von $^3\text{J} = 3.1\text{ Hz}$ belegt. Zwei Protonen, die sich bei 3.59 ppm und 3.40 ppm in Form eines Dublett von Dubletts mit jeweils einer großen Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 9.6\text{ Hz}$ und $^3\text{J} = 3.1\text{ Hz}$ und einer kleinen $^3\text{J} = 3.1\text{ Hz}$ finden, bekräftigen diese Aussage. Bei Gegenüberstellung der ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **447** und **448**

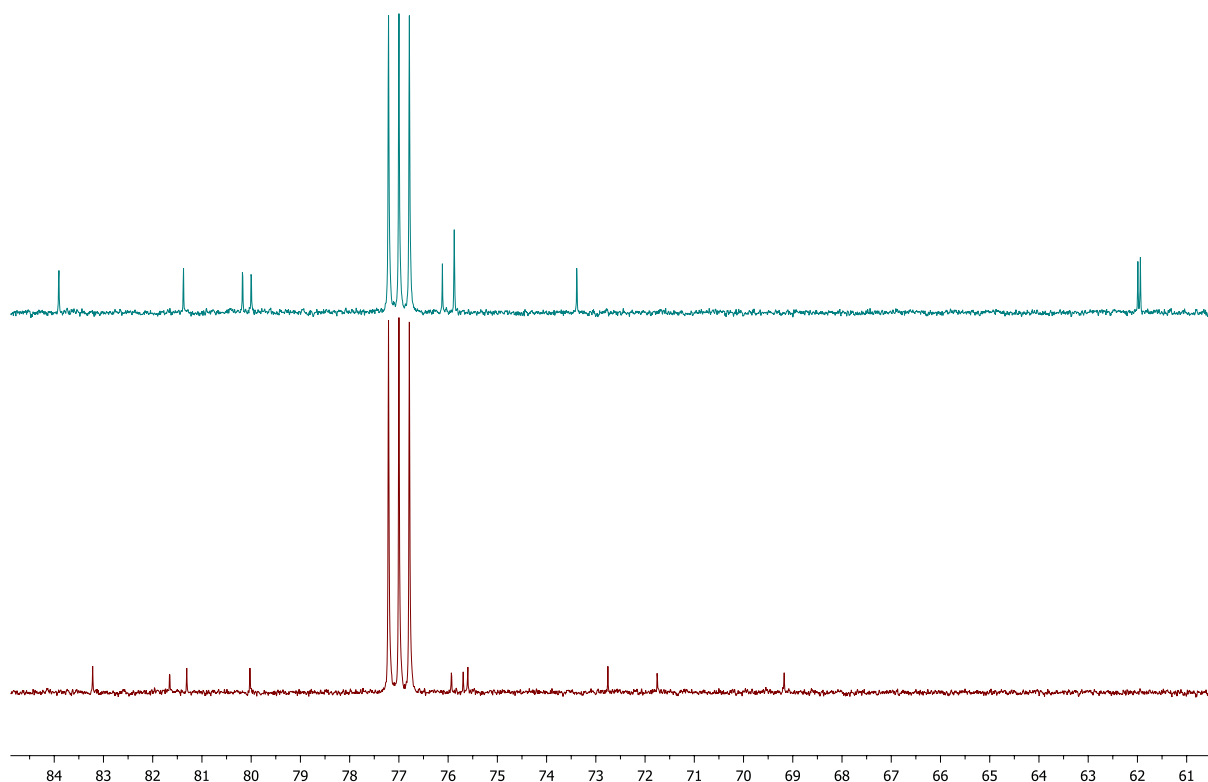


Abbildung 77: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **448** und **449**

sind nochmals die geringe Verschiebung der Ringkohlenstoffe durch die Manipulationen der Substituenten zu erkennen. Dabei verschieben sich die Ringkohlenstoffatome C-2 und C-3 von 61.94 bis 61.99 ppm. Die anderen Ringkohlenstoffatome erfahren ebenfalls nur eine geringe Veränderung an ihren chemischen Verschiebungen.

Das Diazid **448** mit *myo*-Konfiguration sollte nun einfach mit der Standardmethode zum vicinalen Bisphosphorylamino-*myo*-inositol **449** umgesetzt werden. Jedoch konnte nach Ablauf der Reaktionszeit von 12 h durch einfaches Zusammenbringen der Reaktionspartner in Dichlormethan nicht das gewünschte Bisphosphorylamino-*myo*-inositol **449** erhalten werden. Vielmehr ergab sich nach einer genauen Analyse, daß nur ein unvollständiger Umsatz stattgefunden hat, wie sich schon aus dem IR-Spektrum durch das Vorhandensein einer typischen Azidabsorption bei 2150 cm^{-1} zu erkennen gab. Auch das Massenspektrum deutet darauf hin, daß nur eine einfache und nicht die zweifache Reaktion stattgefunden hat. Das Erhöhen der Menge des $\text{P}(\text{OEt})_3$ auf bis zu vier Äquivalente führte nicht zu einer Verbesserung. Erst das Lösen von 3 Äquivalenten Triethylphosphit und Erhitzen nach Abklingen der Stickstoffgasbildung unter Rückfluss für einen Zeitraum von 12 h, gefolgt von Wasserzusatz für weitere 12 h bei Raumtemperatur, führte zu einem farblosen Öl, welches nach Aufarbeitung und chromatographische Reinigung an Kieselgel im Massenspektrum den erwünschten Molekülpeak für **449** von $M+H = 811.3481$ aufwies. Dabei fällt das Produkt mit einer Ausbeute von 67% an. Im ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 79)

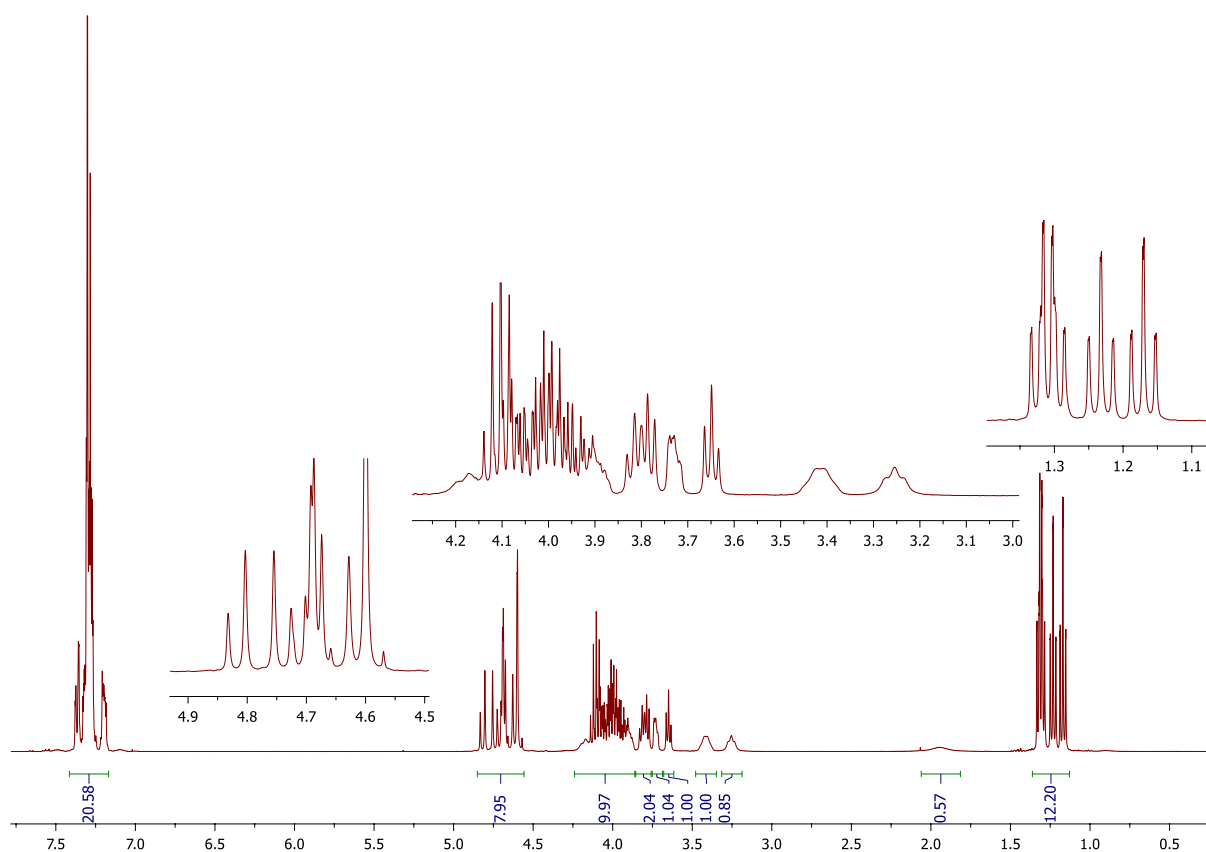


Abbildung 78: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 449

sind die 20 aromatischen Benzylprotonen im Bereich von 7.44 ppm bis 7.25 ppm zu erkennen. Das Multiplett, welches sich zwischen 4.84 ppm bis 4.68 ppm erstreckt, stammt von den Methylengruppen der Benzylether. Das Multiplett bei 4.24 ppm bis 3.88 ppm umfasst 10 Protonen und zwar die 8 Methylene protonen der Ethylgruppe und zwei weitere Ringprotonen. Zwei überlagerte Triplets bei 3.80 ppm mit Kopplungskonstanten von 6.1 Hz gehören zu den Ringprotonen wie auch ein weiteres Dublett von Dublett bei 3.73 mit $^3J = 4$ Hz und ein Triplett bei 3.61 ppm mit $^3J = 6$ Hz. Die zwei Amidprotonen erscheinen als breite Singulets bei 3.42 ppm und 3.28 ppm. Aufgrund der unterschiedlichen Umgebung werden zwei Phosphorylaminogruppen in den Signalen bei 8.99 ppm und 8.47 ppm im ^{31}P -NMR sichtbar. Die Zuordnung der entsprechenden Signale im ^{13}C -NMR bestätigt die Struktur der Verbindung, die sich bereits aus dem ^1H -NMR ergab. So finden sich neben den aromatischen Kohlenstoffatomen im Bereich von 128.62 ppm und 127.95 ppm die quaternären Kohlenstoffatome bei 138.48 ppm und 137.63, sowie die Methylgruppen bei 16.22 ppm bis 16.04 ppm. Das entsprechende ^{13}C -NMR-DEPT Spektrum ermöglicht die Unterscheidung der Methylengruppen ($-\text{CH}_2-$) der Benzylether und der Phosphor-ethylester bei 74.12 ppm bis 72.33 ppm und 79.60 ppm bis 78.97 ppm. In Kombination mit einem HMBC-Experiment lässt sich über eine Wechselwirkung mit der Methylgruppe der Ethylgruppen die Methylengruppe eindeutig bei einer Verschiebung von 62.45 ppm

bis 62.56 ppm lokalisieren, was wiederum durch eine Kopplungskonstante von $^3J = 7$ Hz durch Kopplung zur Methylgruppe und eine Kopplung zum Phosphor bestätigt wird. Die weiteren im ^{13}C -NMR-Spektrum auftretenden Signale bei 79.60 ppm, 79.55 ppm, 79.01 ppm und 78.97 ppm stehen für C-1, C-4, C-5 und C-6. Die Amidringkohlenstoffe befinden sich hochfeldverschoben bei 54.23 ppm und 54.20 ppm.

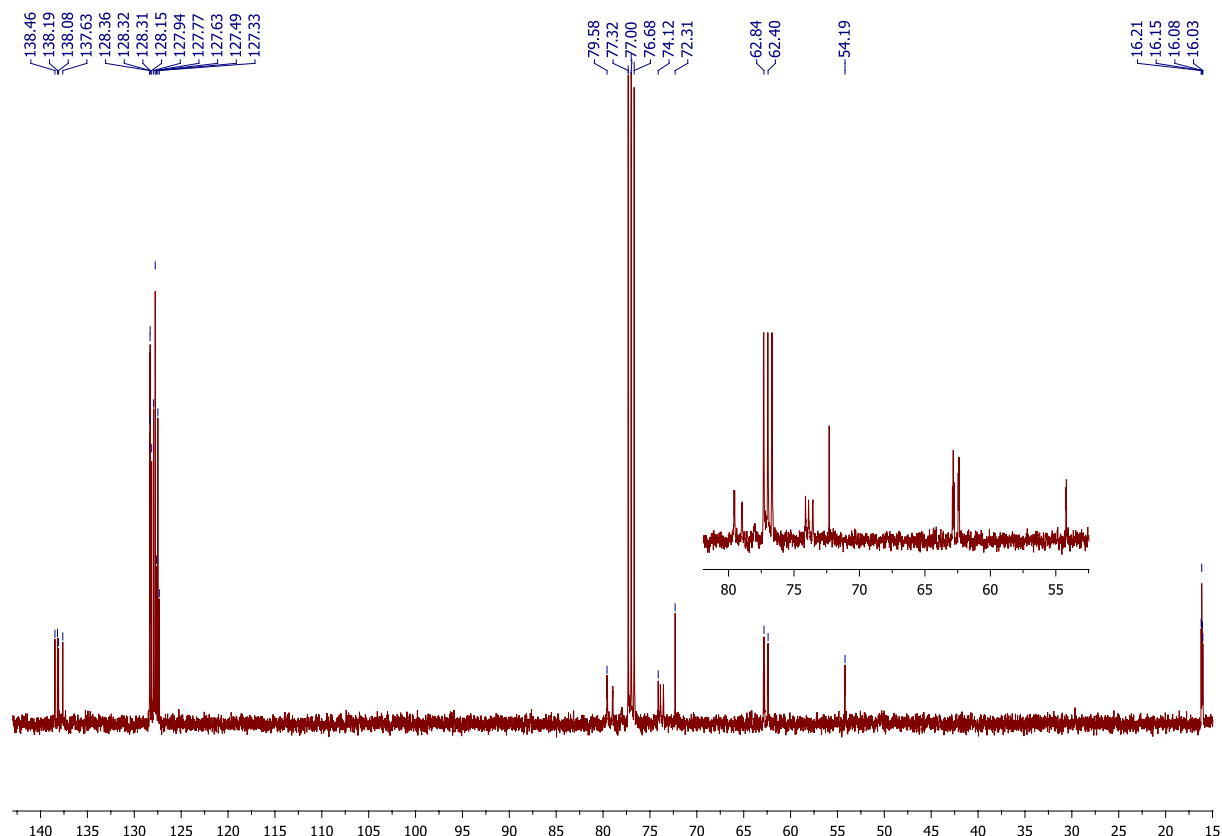
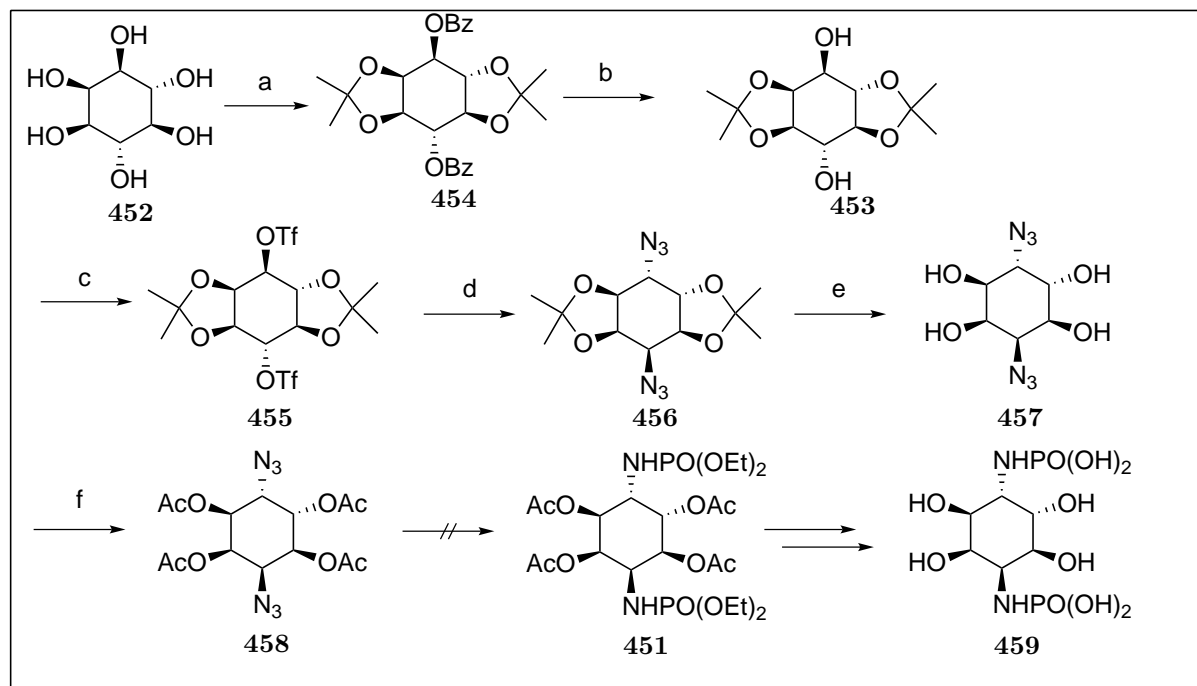


Abbildung 79: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **449**

3.4.1.3 Versuch zur Darstellung von Monophosphorylamino-*allo*-Inositol **451**

Für die Synthese von Phosphorylamino-*allo*-Inositol **451** wurde die Route von Sureshan^[101] verfolgt, bei der das aus *myo*-Inositol **452** in drei Schritten hergestellte, geschützte *myo*-Inositolderivat **453** als Ausgangsverbindung diente. Der Vorteil dieser Route besteht darin, daß bei Bedarf das racemische Diol **453** in die jeweiligen Enantiomere getrennt werden kann. Das Diisopropyliden geschützte Diol **453** wird durch Zusatz von Trifluormethansulfonsäureanhydrid in einer Mischung von Pyridin und Dichlormethan bei einer Temperatur von -20°C ins Bistriflat **455** überführt. Nach 12h Reaktionszeit gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel konnte das Bistriflat **455** in einer Ausbeute von 72% erhalten werden. Im ^1H -NMR-Spektrum ist die durch die Triflierung verursachte Tieffeldverschiebung der entsprechenden Ringprotonen H-3 und H-6 deutlich erkennbar. Zur genaueren Zuordnung werden die Kopplungskonstanten herangezogen. Das



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 1. 2,2-Dimethoxypropan, DMF *p*-Toluolsulfonsäure 2. BzCl, Pyridine [über zwei Stufen 20%]; (b) NaOCH₃, CH₃OH [30%]; (c) Tf₂O, Pyridin, CH₂Cl₂ [72%]; (d) NaN₃, DMF [81%]; (e) 50% TFA (aq.); (f) Ac₂O, Pyridine [87%]

Schema 68: Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von Verbindung **451**

bei 5.10 ppm befindliche Dublett von Dublett zeigt Kopplungskonstanten von $^3J = 11.1$ Hz und $^3J = 6.6$ Hz auf und stammt von H-3. Aufgrund der Tatsache, daß die kleine Kopplungskonstante sich mit dem bei 4.64 ppm lokalisierten Triplett wiederfindet, welches seinerseits als H-2 Proton mit einer kleinen Kopplungskonstante von $^3J = 4.6$ Hz zugeordnet werden kann, bekräftigt dieses. Unterstützt wird dieser Sachverhalt durch das ^1H - ^1H -COSY-Spektrum. Ringproton H-1 erscheint als Dublett von Dublett mit $^3J = 6.6$ Hz und $^3J = 4.8$ Hz. Das Ringproton H-4 lässt sich als Triplett mit $^3J = 9.7$ Hz bei 4.21 ppm identifizieren. Eine benachbarte Wechselwirkung, die im ^1H - ^1H -COSY-Spektrum erkennbar wird, und auch ein Vergleich der Kopplungskonstanten erhärtet die Zuordnung und ermittelt H-5 bei 3.62 als Dublett von Dublett mit $^3J = 11.1$ Hz und $^3J = 9.5$ Hz. Die vier Methylgruppen der Acetale erscheinen als Singulett zwischen 1.52 ppm bis 1.43 ppm. Das ^{19}F -NMR bezeugt die zweifache Triflierung durch die zwei unterschiedlichen Signale bei -74.47 ppm und -74.83 ppm. Das ^{13}C -NMR zeigt die auffälligen quarternären Kohlenstoffatome bei 114.75 ppm und 112.30 ppm, die ein Indiz für den Erhalt der beiden Acetale darstellen. Auffallend sind auch die beiden tieffeldverschobenen Kohlenstoffe, die sich - wie zu erwarten - nach Auswerten der HMQC-Spektrum als die Ringkohlenstoffatome C-6 bei 87.01 ppm und C-3 bei 81.36 ppm zu erkennen geben. Die beiden quarternären Signale bei 118.43 ppm und 118.40 ppm lassen mit ihren grossen Kopplungskonstanten

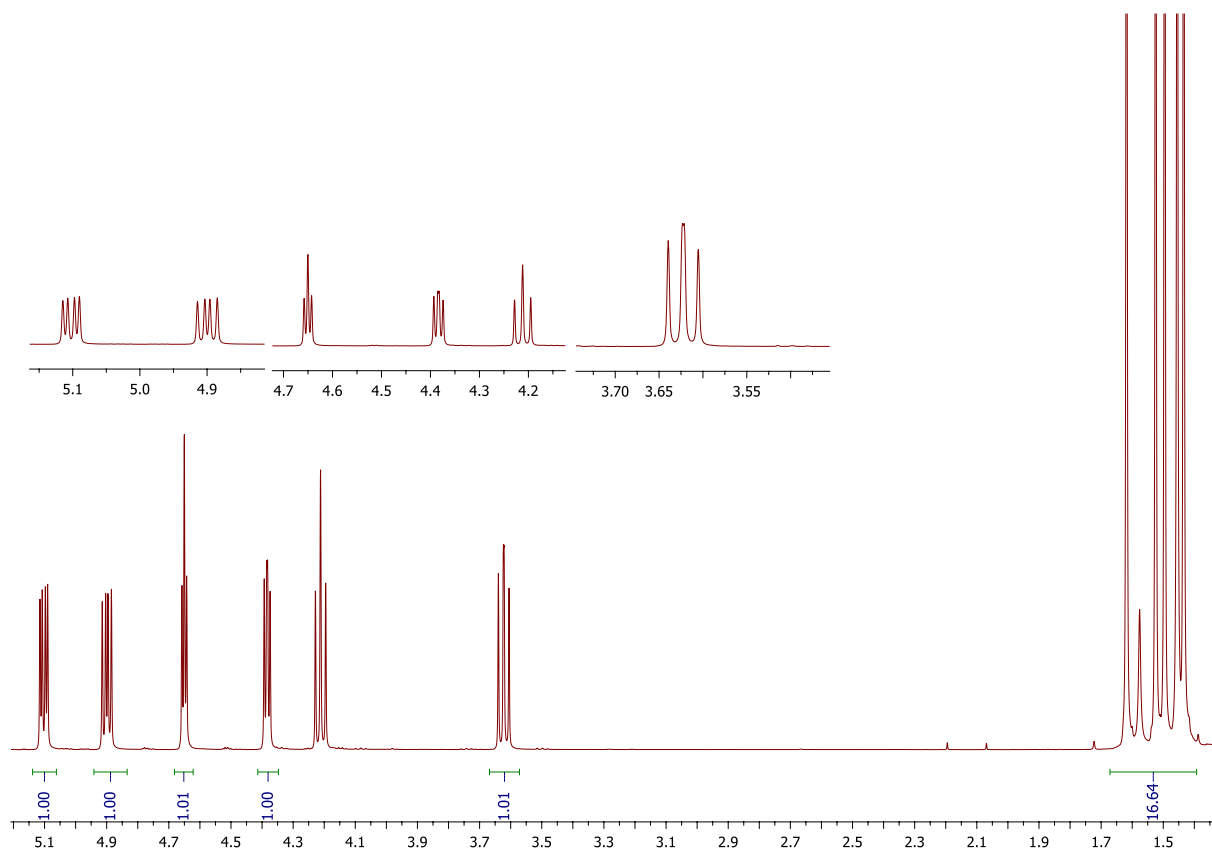


Abbildung 80: ^1H -NMR-Spektrum von **455**

von $^3J = 319$ Hz die geminale Bindung zwischen Kohlenstoffatom und den Fluoratomen der Triflatgruppe erkennen.

Suspendiert man Natriumazid in eine Lösung des Ditriflats in Dimethylformamid ergibt sich nach einer Reaktionszeit von 12 h bei einer Temperatur von 80°C und einer chromatographischen Aufreinigung ein farbloser Feststoff in eine Ausbeute von 81%. Die erfolgreiche Umsetzung ist an der Azid-Valenzschwingung mit einer Wellenzahl bei 2100 cm^{-1} im IR-Spektrum sichtbar. Das Massenspektrum zeigt mit einer Masse von $M+H$ 311.1462, daß zwei Azidgruppen eingeführt werden konnten. Im ^1H -NMR-Spektrum des Diazids **460** geben sich die Methylgruppen der Isopropyliden-Schutzgruppen als Singulett im Bereich von 1.64 ppm bis 1.38 ppm zu erkennen. Die 6 Ringprotonen zeigen sich zwischen 4.48 ppm bis 3.98 ppm. Ein *allo*-System weist drei axiale und drei äquatoriale Substituenten auf und besitzt somit auch drei axiale Ringprotonen. Während zwei dieser axialen Ringprotonen jeweils eine große axial-axial-Kopplung mit einem weiteren axial stehenden Ringproton aufweisen, kann das als H-3 bezeichnete Ringproton nur eine Wechselwirkung mit zwei benachbarten äquatorial angeordneten Ringprotonen eingehen und liefert ein Triplett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 5.8$ Hz bei 4.34 ppm. Mit Hilfe von ^1H - ^1H -COSY-Spektren konnten die nachbarständigen Ringprotonen H-2 und H-4 zugeordnet werden. Das Ringproton H-2 bestätigt die Nachbarstellung durch die gemeinsame

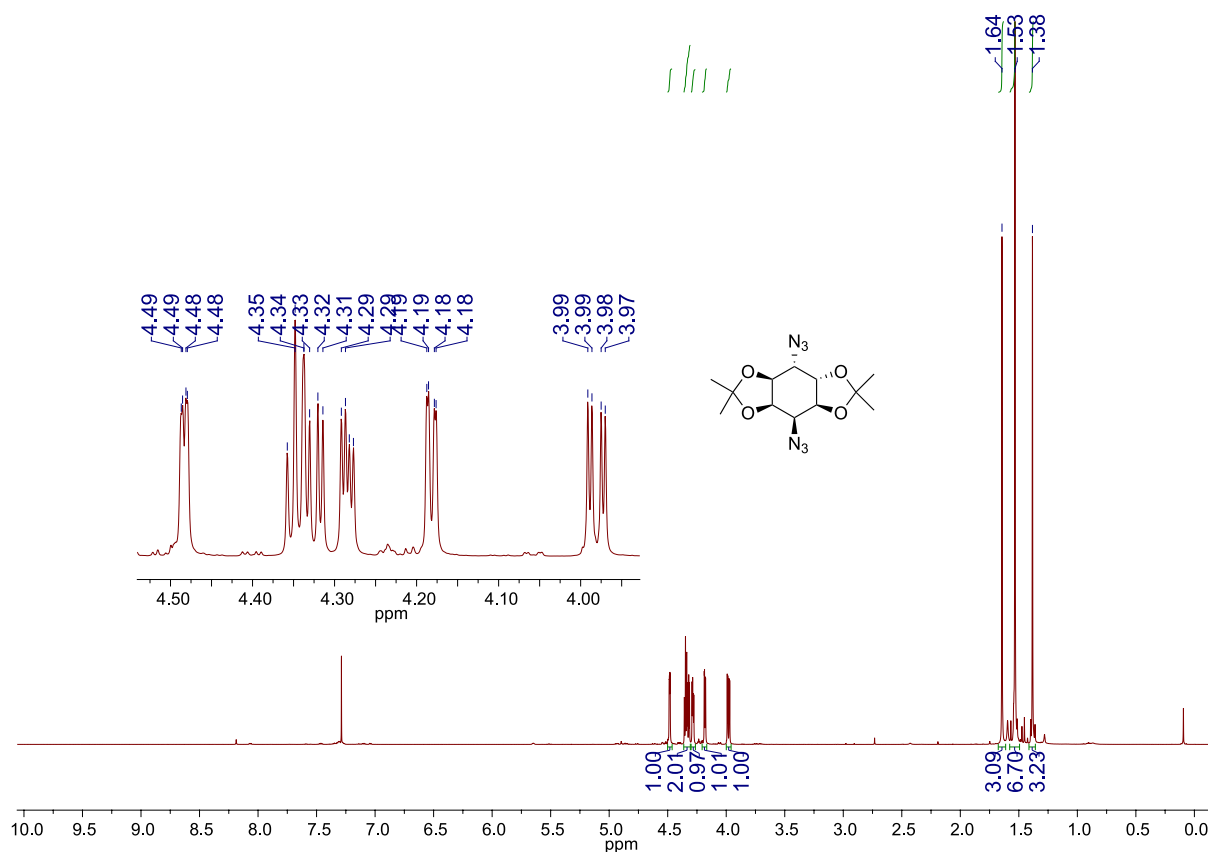


Abbildung 81: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der *allo*-konfigurierten Diazides **456**

Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 5.8$ Hz zu H-3 und durch eine weitere Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 3.0$ Hz zu H-1 als Dublett von Dublett bei einer Verschiebung von 4.28 ppm. Die gleiche Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 3.0$ Hz Hz und eine weitere große Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 9.7$ Hz im findet sich im Signal für das H-1 Ringproton bei 3.98 ppm. H-4 erscheint ebenfalls mit der Multiplizität eines Dublett von Dublett bei 4.18 ppm mit den zwei kleinen Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 5.5$ Hz und $^3\text{J} = 1.3$ Hz und bestätigt die Wechselwirkung zu H-3. Das Signal bei 4.48 ppm erscheint auch als Dublett von Dublett relativ hochfeldverschoben mit zwei kleinen Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 3.5$ Hz Hz und $^3\text{J} = 1.0$ Hz und kann als H-5 identifiziert werden. Das H-6 mit einer $^3\text{J}_{\text{a,a}}$ Kopplungskonstanten von 10.0 Hz zeigt die Kopplung zum H-1 Ringproton. Dem Dublett von Dublett bei 4.33 ppm ist eine zweite Kopplungskonstante zu entnehmen, die mit der des H-5 Ringprotons übereinstimmt und somit dieses Signal als H-6 Ringproton erkennen lässt. Die signifikanten ^{13}C -Signale sind im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum in Abbildung 82 dargestellt. Die vier Isopropyliden-Kohlenstoffatome lassen sich bei 27.43 ppm, 26.91 ppm, 26.59 ppm, 25.55 ppm im Hochfeldbereich orten, während sich die beiden quarternären Kohlenstoffatome erwartungsgemäß bei 112.26 ppm und 110.77 ppm zu erkennen geben. Mit Hilfe der $^{13}\text{C-}^1\text{H-HMQC}$ -Spektrum sind die Kohlenstoffatome leicht identifizierbar: Die Azid-Funktionalität läßt die Ringkohlenstoffatome C-2 und C-5 zu hohem Feld bei

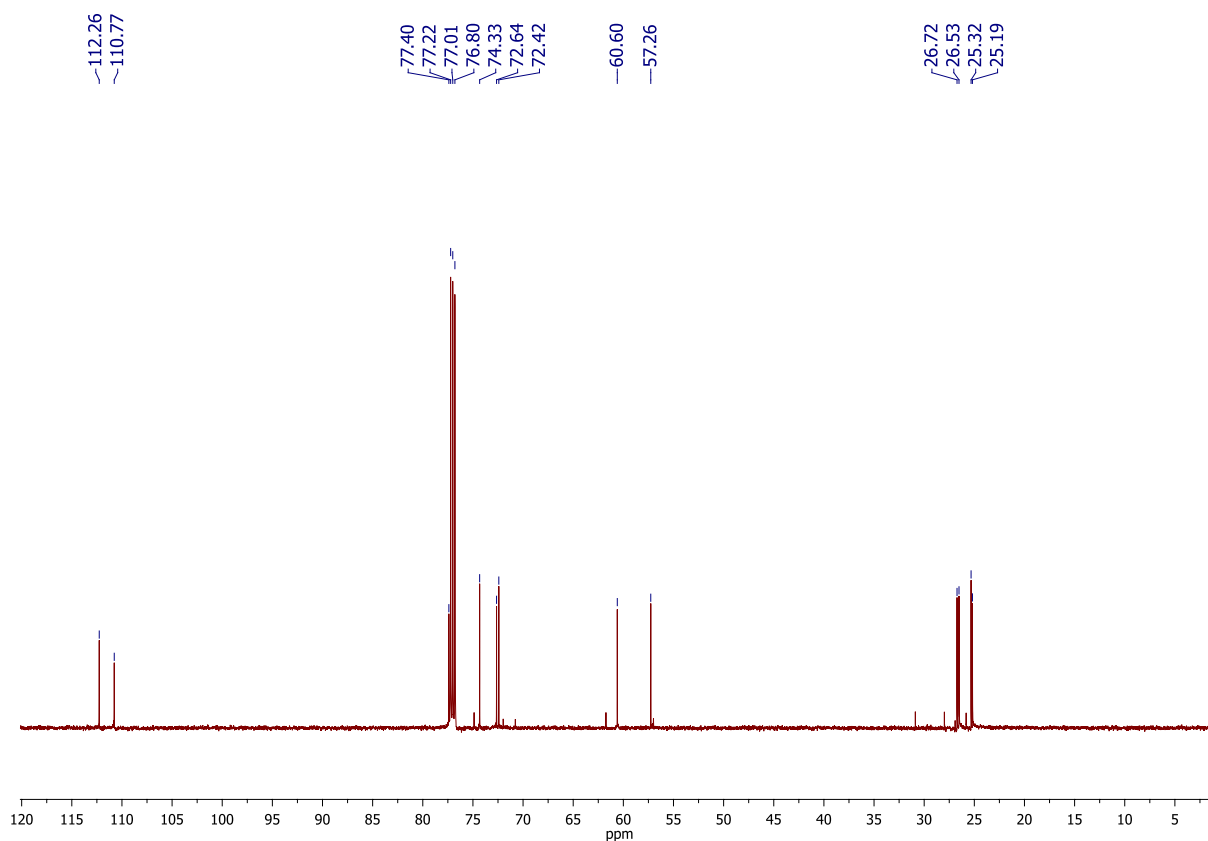


Abbildung 82: ^{13}C -NMR-Spektrum des *allo*-konfigurierten Diazids **456**

60.60 ppm und 57.26 ppm verschoben. Die Atome C-4 lassen sich bei 77.40 ppm, C-3 bei 74.33 ppm, C-1 bei 72.64 ppm und C-6 bei 72.42 ppm finden.

Eine anschließende Umsetzung dieser Verbindung zum gewünschten Bisphosphorylamin konnte auch nach Erhitzen unter Rückfluss in Dichlormethan bei einer Reaktionszeit von bis zu 48 h nicht erreicht werden. Es entstand ein nicht eindeutig charakterisierbares Produktgemisch, welches im Roh- ^1H -NMR-Spektrum eine Aromatisierung erkennen ließ und im IR-Spektrum noch die Existenz von Azidgruppen zeigte. Es erschien sinnvoll, eine Umschützung zu den Acetaten vorzunehmen. Dazu wurde das Acetal in 50%iger Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Nach anschließender Evaporierung der Säure und der wässrigen Phase wurde für die Acetylierung das übriggebliebene Rohprodukt **457** in Pyridin aufgenommen und nach Zugabe von Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur für eine Zeit von 12 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung an Kieselgel konnte das *allo*-Diazido-inositoltetraacetat **458** in einer Ausbeute von 86% erhalten werden. Das Produkt zeigte im IR-Spektrum die vorhandene Carbonylvalenzschwingung bei 1765 cm^{-1} und die Azid-Schwingung bei 2010 cm^{-1} . Die Peracetylierung konnte anhand des Massenspektrum ebenfalls mit $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.1258 bestätigt werden. Das entsprechende ^1H -NMR zeigte die Acetate zwischen 2.15 ppm bis 2.17 ppm. Die H-3, H-4 und H-6 Ringprotonen erscheinen als Dublett von Dublett bei

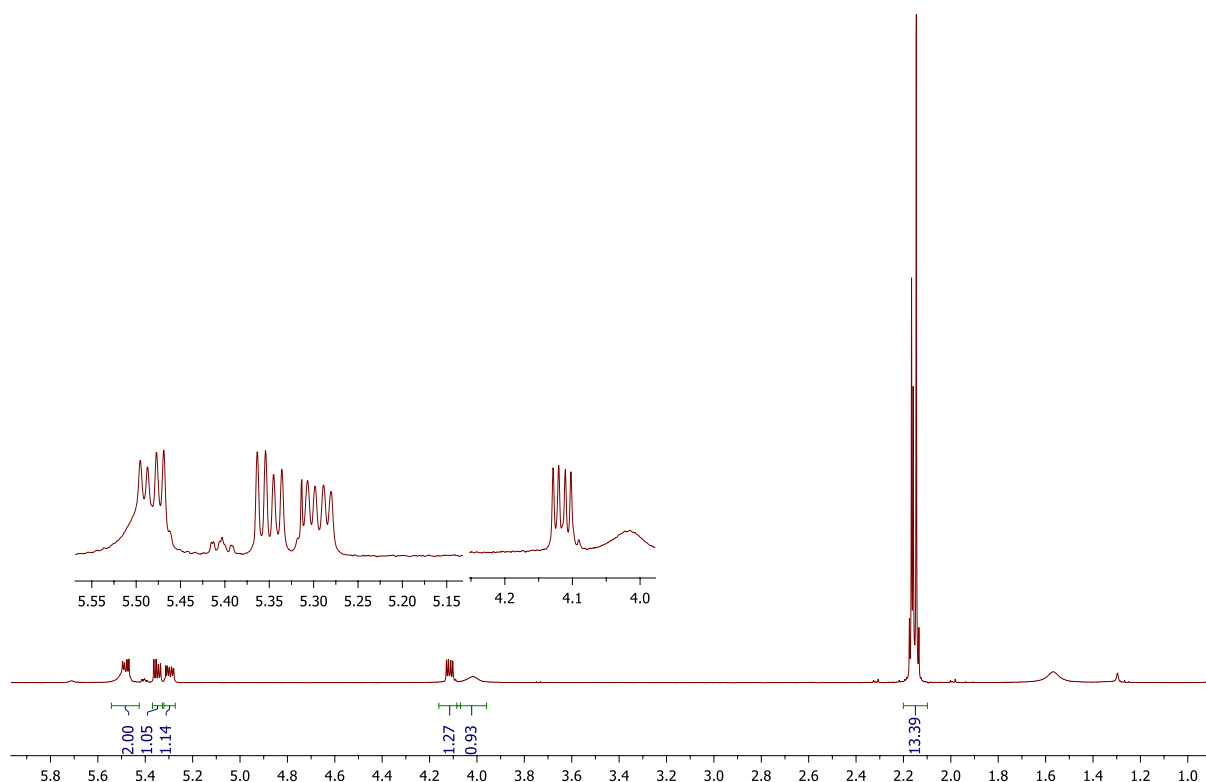


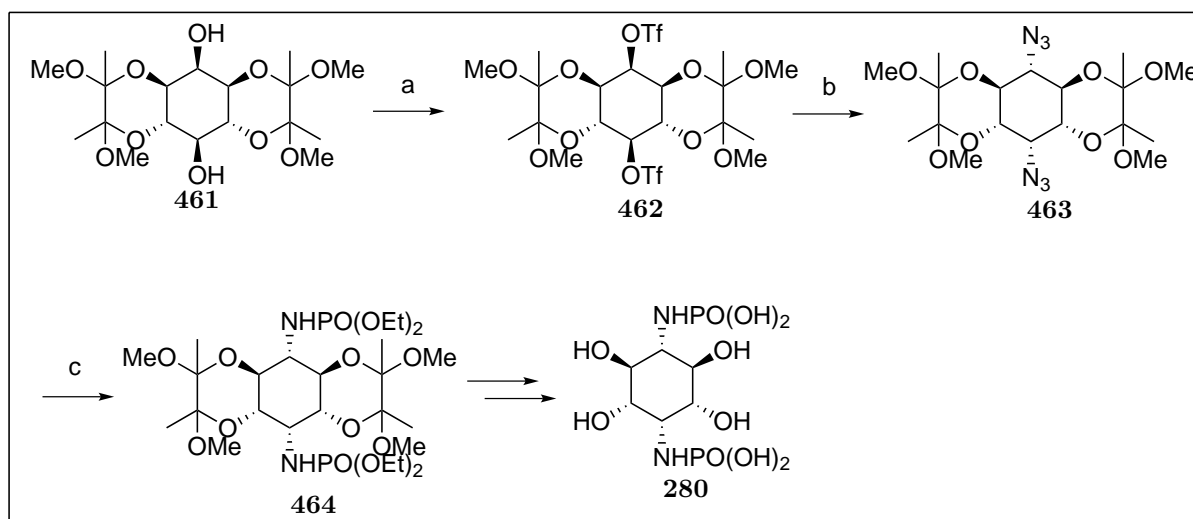
Abbildung 83: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 458

5.48 ppm, 5.35 ppm und 5.29 ppm mit Kopplungskonstanten von $^3J = 7.3$ und $^3J = 3.3$ Hz. Die azidischen Ringprotonen erscheinen hochfeldverschoben bei 4.12 ppm für H-5 als Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J = 7.2$ und $^3J = 3.3$ Hz und einem breiten Signal bei 4.02 ppm für H-2. Das H-1 liegt unter dem Dublett von Dublett bei 5.48 ppm als breites Signal, welches sich zu zwei Protonen integriert. Die breiten Signale sind eine Folge des Konformationswechsels von 1C_4 zu 4C_1 . Aber auch mit diesem Diazidosystem konnte mit Triethylphosphit keine eindeutige Umsetzung erzielt werden. Selbst unter drastischen Bedingungen ließ sich kein Bisphosphorylamin 451 isolieren.

3.4.2 Darstellung der Phosphorylamino-Inositole über 1,2-Diacetale

3.4.2.1 Darstellung von 2,5-Bisphosphorylamino-*myo*-Inositole 464

Ein interessantes geschütztes *myo*-Inositol-Ausgangsmaterial stellt das von Montchamp^[102] und Riley^[103] durch Behandeln von *myo*-Inositol mittels Butanon in Gegenwart von Camphersulfonsäure als Katalysator hergestellte Tetraacetal 461 dar. Die in der Literatur angegebene Ausbeute von 79% der Umsetzung konnte lediglich durch Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator reproduziert werden. Das Diol 461 läßt sich durch eine doppelte Triflierung bei einer Temperatur von -78 °C und langsames Erwärmen auf Raumtemperatur mittels Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Dichlormethan



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Tf₂O, CH₂Cl₂, Pyridin [94%]; (b) NaN₃, DMF [95%]; (c) 1. P(OEt)₃, CH₂Cl₂, 2. H₂O [93%]

Schema 69: Darstellung der Verbindung 467

und Pyridin zum Bistriflat **462** umsetzen. Das Bistriflat **462** fiel nach Aufarbeitung und Chromatographie in 94 %iger Ausbeute als farbloser Feststoff an. Im ¹H-NMR-Spektrum zeigen H-2 und H-5 aufgrund der elektronenziehenden Triflatgruppe eine deutliche Tieffeldverschiebung. Dabei zeigt H-5 die *trans-trans*-Kopplung im Triplett mit einer Kopplungskonstante von ³J = 9.8 Hz. Das H-2 mit einer kleinen Kopplung von ³J = 2.5 Hz erscheint ebenfalls als Triplett. Das ¹³C-Spektrum zeigt das für eine Triflatgruppe charakteristische Quartett bei 118.59 ppm mit einer typischen ¹J-Kopplung von 319 Hz infolge der C-F-Kopplung. Im Fluor ¹⁹F-NMR sind zwei chemisch nicht äquivalenten Signale für die beiden CF₃-Gruppen bei -74.10 ppm und -74.78 ppm zu erkennen. Im HR-MS wird der erwartete Massenpeak von M+H = 673.1053 beobachtet.

Die Substitution mit Azid erfolgt durch Behandeln des Ditriflates **462** mit Natriumazid in Dimethylformamid. Erhitzen der Reaktionsmischung bei einer Temperatur von 70 °C über einem Zeitraum von 12 h liefert das Diazid in 95% Ausbeute. Wie erwartet zeigt das ¹H-NMR-Spektrum eine Hochfeldverschiebung der Ringprotonen H-2 und H-5, während die übrigen Ringprotonen nur eine kleine Verschiebung erfahren. Für den Erhalt der *myo*-Konfiguration spricht die kleine Kopplungskonstante von ³J = 3.2 Hz des Ringprotons H-2 bei 3.91 ppm. Das Dublett von Dublett bei 3.70 ppm zeigt wie erwartet eine kleine Kopplungskonstante von ³J = 3.2 Hz und eine große Kopplungskonstante von ³J = 10.0 Hz für die Ringprotonen H-1 und H-3. Das Triplett bei 3.88 ppm mit ³J = 10.1 Hz steht für die zwei Ringprotonen H-4 und H-6. Das Ringproton H-5 erscheint bei 3.64 ppm mit ³J = 10.1 Hz als Triplett. Azidschwingungen im IR-Spektrum bei 2100 cm⁻¹ belegen die

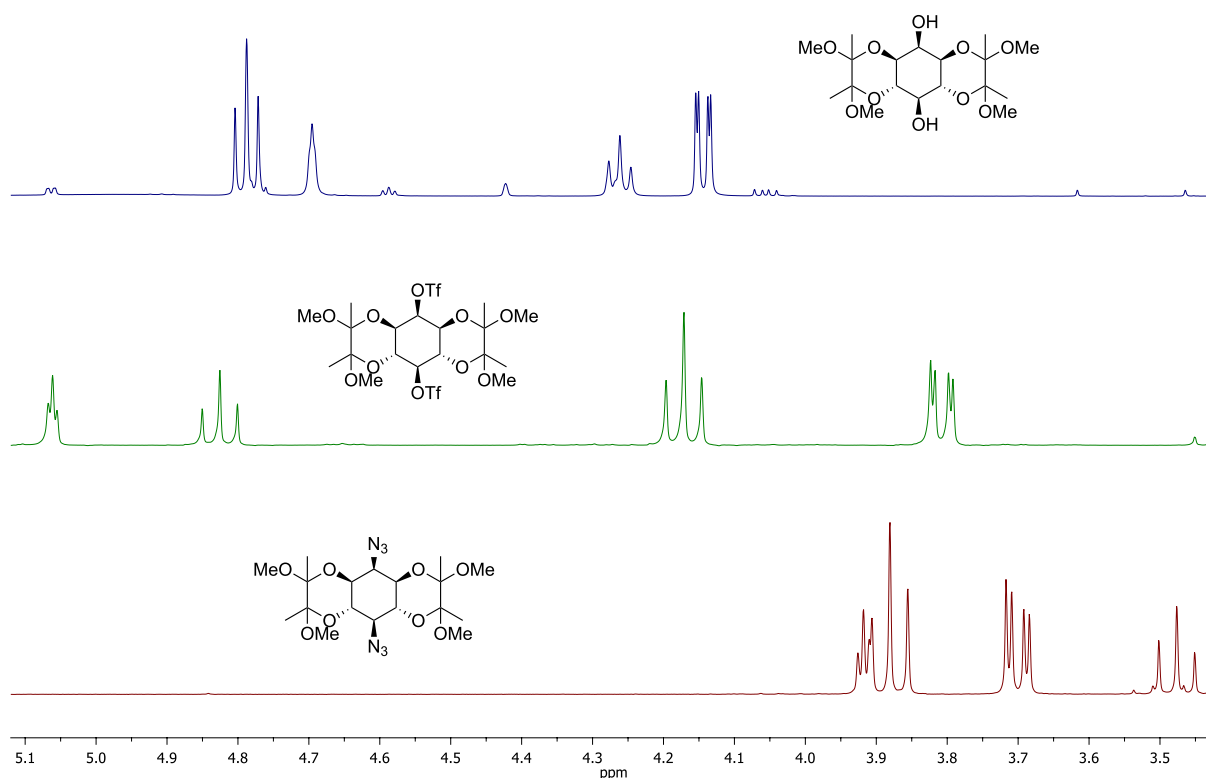


Abbildung 84: Vergleich der Ringprotonen der Verbindungen **461**, **462** und **463**

Einführung der Azidfunktion. In Abbildung 85 sind die ^{13}C -NMR-Spektren dargestellt und zeigen das erwartete Verhalten bezüglich ihrer Verschiebungen infolge der Manipulationen: So verschieben sich die Ringprotonen H-2 und H-5 zu tiefem Feld nach 83.67 ppm und 83.14 ppm. Nach Einführung der Azidgruppen wird eine Hochfeldverschiebung zu 60.17 ppm und 60.88 ppm beobachtet. Die Überführung zum Phosphorylamin-System **464** geschieht durch eine Staudingerreaktion durch Behandeln des Diazids **463** in absolutem Dichlormethan mit Triethylphosphit für 12 h und anschließender Addition von Wasser. Nach Umkristallisation aus Dichlormethan und Pentan ergibt sich ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 93%. Im ^1H -NMR-Spektrum finden sich die 12 Protonen der Methylsignale der Acetalschutzgruppen bei 1.24 ppm und 1.25 ppm als Singulett. Die Methylsignale der Ethylgruppen des Phosphorylamins erscheinen bei 1.31 ppm als Dublett von Triplets mit $^3J = 7$ Hz. Die acht Protonen der Methylengruppen absorbieren zwischen 4.38 ppm bis 3.92 ppm mit $^3J = 7$ Hz. Die 12 Methoxyprotonen lassen sich bei 3.22 ppm und 3.25 ppm erkennen. Das Multiplett, dessen Integral vier Protonen anzeigt, steht für die übereinander gelagerten Ringprotonen H-1, H-3, H-4 und H-6. Auch das Signal des Ringprotons H-2 benachbart zum Stickstoff der Amidfunktionalität befindet sich in diesem Multiplett. Das andere Ringproton H-5 dieser Art ist bei 3.15 ppm zu sehen. Anhand der Symmetrie und der Integrale läßt sich die erfolgreiche doppelte Phosphorylaminbildung erkennen. Die doppelte Amidierung ist zudem auch dem ^{31}P -NMR durch die Anwesenheit von zwei Phosphorsignalen bei 7.51 ppm und 8.33 ppm zu entnehmen.

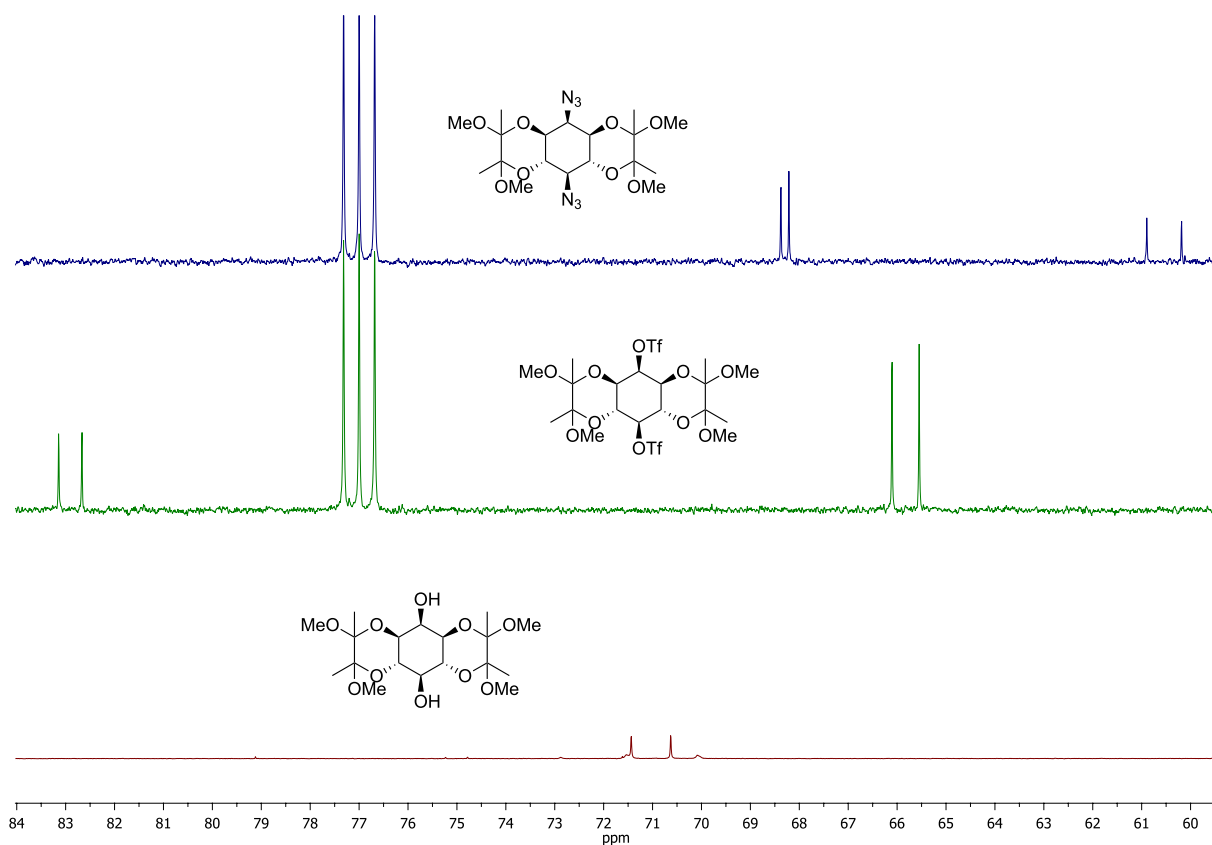


Abbildung 85: Vergleich der ^{13}C NMR-Spektren der Verbindungen **461**, **462** und **463**

Das auffällige Triplet bei 2.66 ppm mit einem Integral von 2 und einer Kopplungskonstante von $^3J = 10.0$ Hz rührt von den Amidprotonen her, wie durch Austausch mit D_2O bewiesen werden konnte. Entsprechend dieser Umsetzung ist im ^{13}C -NMR-Spektrum eine Verschiebung der Signale der Ringkohlenstoffatome C-5 und C-2 in Richtung zu hohem Feld bei 53.64 ppm und 52.43 ppm zu erkennen. Neben den vier Methylgruppen des Ethylesters bei 16.26 ppm, 16.18 ppm, 16.24 ppm und 16.26 ppm lassen sich die Methylgruppen der Acetale bei 17.36 ppm und 17.41 ppm identifizieren. Im DEPT-Spektrum lassen sich die Methylengruppen des Ethylesters im Bereich von 61.97 ppm bis 62.20 ppm wiedererkennen. Die quarternären Kohlenstoffatome erscheinen bei 99.57 ppm und 99.29 ppm. Die Aufnahme einer HRMS-Spektrums bestätigt die Masse von $\text{M}+\text{H} = 678.2891$.

3.4.2.2 Versuch der Darstellung von 5-Phosphorylamino-*myo*-inositol **469**

Das gewünschte *myo*-Inositol-Derivat **461** kann - wie in Schema 70 gezeigt - auch für die Synthese von 5-*myo*-Inositol-Derivaten genutzt werden. Dafür nutzt man die unterschiedliche Reaktivität der 2- und 5- Hydroxylgruppen in **461** aus und überführt die sterisch leichter zugängliche Hydroxylgruppe in der 5-Position selektiv durch Umsetzung mit einem Äquivalent Trifluormethylsulfonsäureanhydrid in das Monotriflat **465**. Nach einer Substitutionsreaktion mittels Kaliumacetat in Dimethylacetamid ist das *neo*-Inositol-Derivat

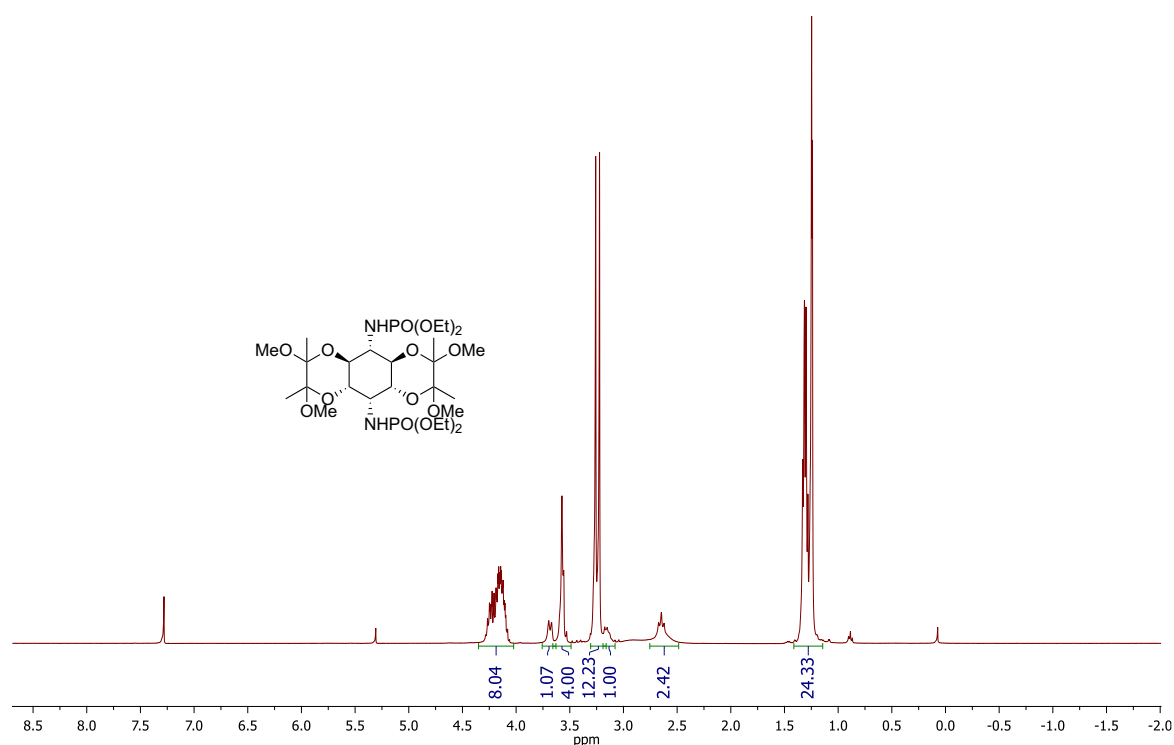
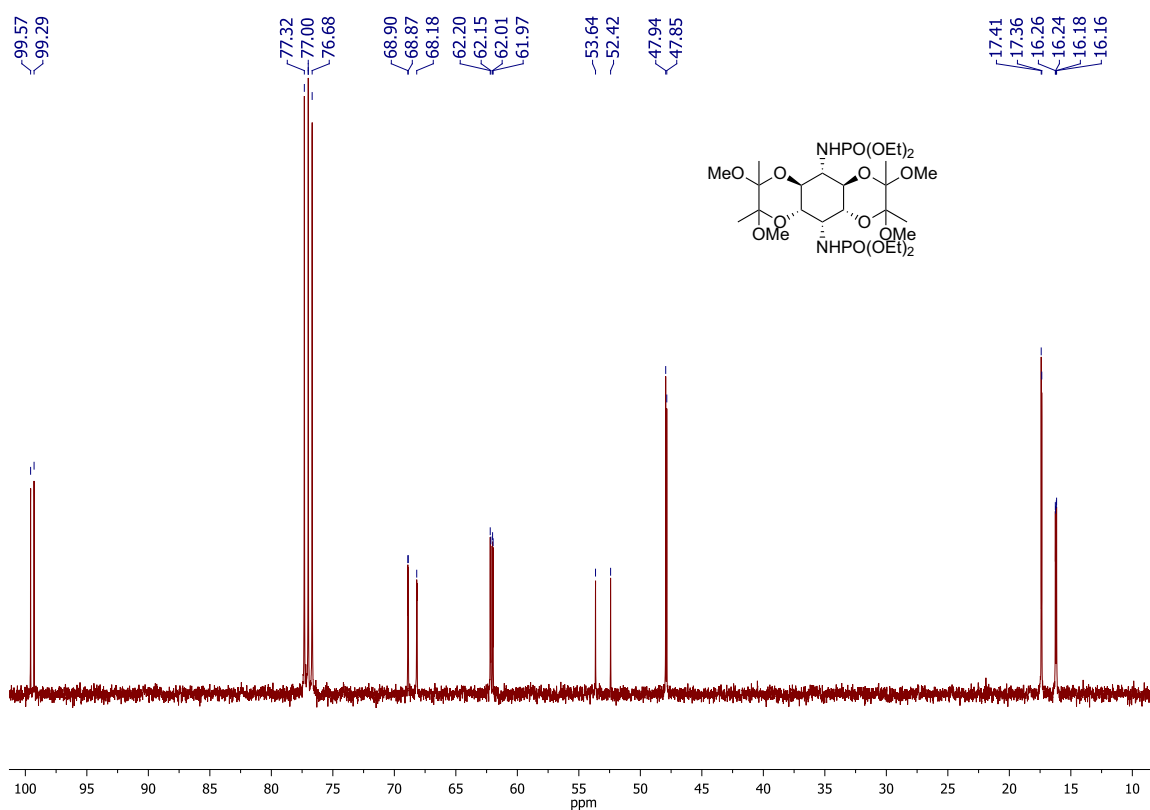
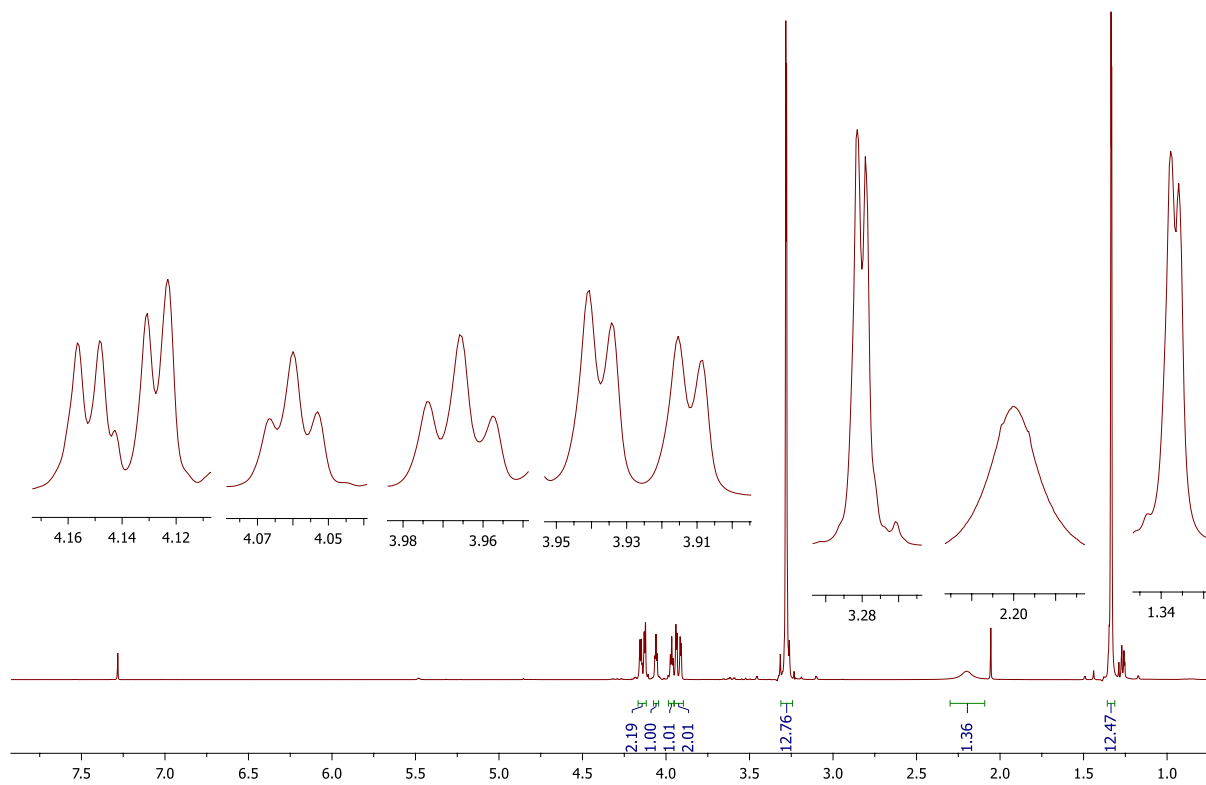


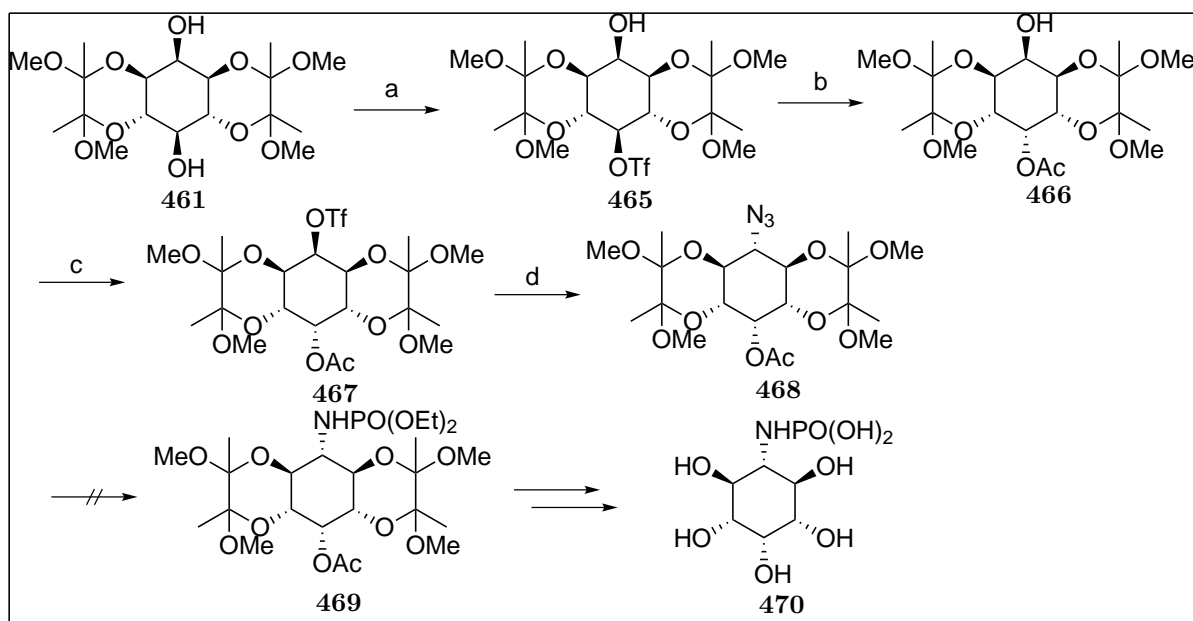
Abbildung 86: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **464**

466 erhältlich, welches über das Triflat **467** durch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution mit Natriumazid in das Azid **468** mit *myo*-Konfiguration überführt wird. Diese Reaktionsfolge läßt sich problemlos durchführen. Daß die Substitutionsreaktionen jeweils sauber unter Inversion der Konfiguration erfolgen, kann man eindeutig am Kopplungsmuster des Ringprotons am Reaktionszentrum erkennen: In der *myo*-Konfiguration von **465** steht der Wasserstoff in 5-Position axial und ergibt sich zu einem Triplet mit zweifach großer axial-axial-Kopplung von 10.1 Hz. Das gleiche gilt für das H-5 in Verbindung **468**, während in Verbindung **466** und **467** die *neo*-Konfiguration durch ein Triplet mit kleiner Kopplungskonstante von 2.9 Hz typisch für axial-äquatorial Kopplungen belegt wird. Leider ist es nicht möglich gewesen, selbst unter drastischen Reaktionsbedingungen eine Umsetzung zum Phosphorylamin **469** zu bewerkstelligen.

3.4.2.3 Versuch der Darstellung von Monophosphorylamino-*neo*-inositol **473**

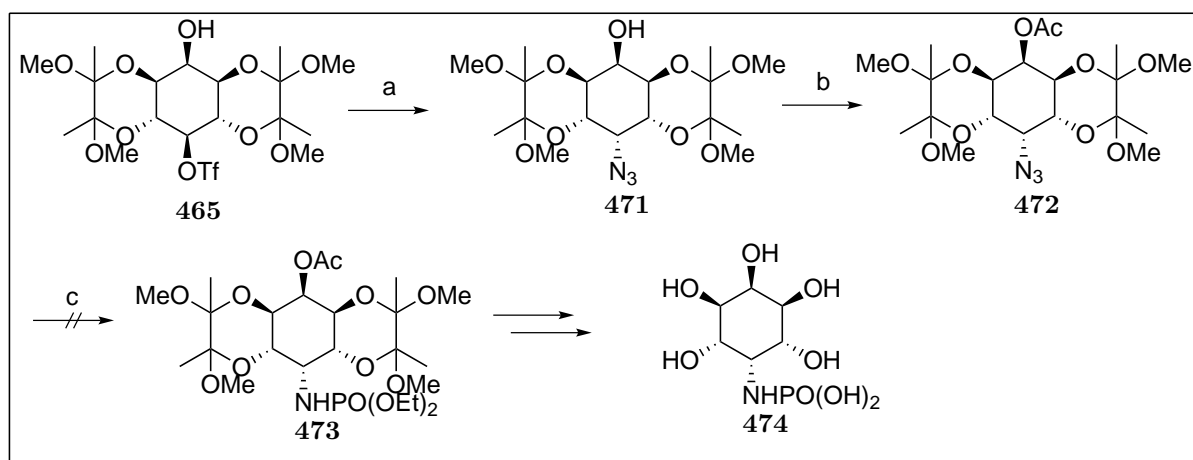
Das Monotriflat **465** sollte auch genutzt werden können, um ein Monophosphorylamin mit *neo*-Konfiguration herzustellen, in dem eine Substitution an **465** mit Natriumazid durchgeführt wird, wie in Schema 71 gezeigt. Dies ließ sich auch ohne Schwierigkeiten realisieren, sodaß das geschützte *neo*-Azidoinositol **471** zugänglich gemacht werden konnte.

Abbildung 87: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung 464Abbildung 88: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 471



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Pyridin [69%]; (b) KOAc, DMA [96%]; (c) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Pyridin [77%]; (d) NaN_3 , DMF [84%]

Schema 70: Angestrebte Syntheseroute für die Darstellung von **469**



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Pyridin [69%]; (b) NaN_3 , DMF [94%]; (c) Ac_2O , Pyridin [99%]

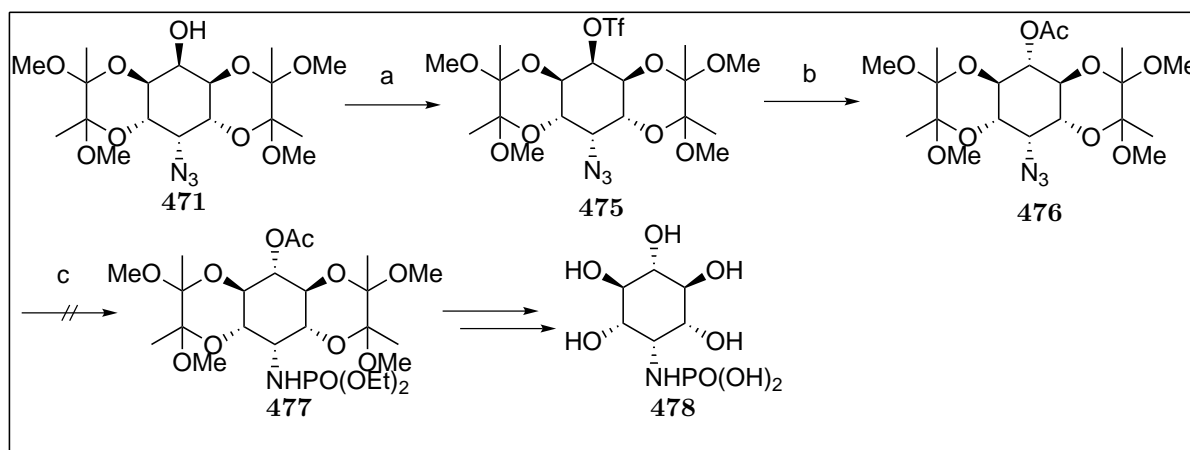
Schema 71: Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von **473**

Die *neo*-Inositol Konfiguration kann aus den Aufspaltungsmuster der einzelnen Ringprotonen in Verbindung **472** entnommen werden. Das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auftretende Dublett von Dubletts bei 4.41 ppm mit einem Integral von 2 wird sowohl durch die Kopplung zum benachbarten axialen Ringproton als auch durch ein weiteres äquatorial angeordnetes Ringproton verursacht. Dabei wird eine große Kopplungskonstante mit

$^3J = 10.1$ Hz und eine weitere mit $^3J = 3.2$ Hz identifiziert und bestätigt diese als H-1 und H-3. Das Triplett bei 4.06 ppm besitzt eine kleine Kopplungskonstante von $^3J = 2.7$ Hz und wird dem H-2 zugeordnet. Das zweite Triplett mit einer ebenfalls kleinen Kopplungskonstanten von $^3J = 3.3$ Hz bei 3.97 ppm wird als H-5 erkannt. Das zweite Dublett von Dublett bei einer Verschiebung von 3.92 ppm erzeugt ebenfalls eine große und eine kleine Kopplungskonstante von $^3J = 10.2$ Hz bzw. von $^3J = 2.7$ Hz und repräsentiert die beiden identischen Ringprotonen H-4 und H-6. Das ^{13}C -NMR-Spektrum visualisiert drei Signalaare: Die Methylgruppen erscheinen bei 17.64 ppm und 17.56 ppm, die Methoxygruppen bei 48.05 ppm und die Acetale bei 99.84 ppm. Das relativ hochfeldverschobene Signal bei 60.78 ppm ist ein Indiz für ein Ringproton mit einer benachbarten Azidfunktionalität. Die beiden intensiven Signale bei 66.06 ppm und 67.00 ppm zeigen jeweils die Kohlenstoffpaare von C-1 und C-3 sowie C-4 und C-5. Der Ringkohlenstoff an der Hydroxylgruppe erzeugt eine geringere Signalstärke und identifiziert sich bei 68.84 ppm. Nach Schützung mit Pyridin und Essigsäureanhydrid zu Verbindung **472** konnte allerdings die Überführung in ein Phosphorylamin-Derivat **473** trotz vielfacher Versuche nicht verwirklicht werden. Aus dem mit Triethylphosphit erhaltenen Rohproduktgemisch ließ sich kein sauberes Produkt isolieren.

3.4.2.4 Versuch der Darstellung von 2-Phosphorylamino-*myo*-Inositol **477**

Mit dem *neo*-Azidoinositolderivat **471** stand eine Verbindung zu Verfügung, die ein *myo*-2-Phosphoamidoinositol zugänglich machen könnte (vgl. Abbildung 89). Dazu muss die



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Pyridin, Tf₂O, CH₂Cl₂ [92%]; (b) KOAc, DMA [90%]

Schema 72: Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von **477**

freie Hydroxylgruppe in **471** invertiert werden, was durch Überführung ins Triflat **475**

unter den zuvor erwähnten Bedingungen in einer Ausbeute von 92% realisiert wurde. Die erfolgreiche Triflierung wird durch die entsprechenden Signale im ^{19}F -NMR-Spektrum bei -74.23 ppm und aus dem Quartett des ^{13}C -Spektrums bei 118 ppm mit $^1J = 319$ Hz bestätigt. Die Überführung des *neo*-Inositolderivat **475** in das *myo*-konfigurierte Inositol **476** geschieht über einer sauber verlaufende Inversion mittels Kaliumacetat in einer Ausbeute von 90%. Das dazugehörige ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **476** belegt dies eindeutig: Die drei Protonen des Acetats erscheinen als Singulett bei 2.1 ppm. Das rela-

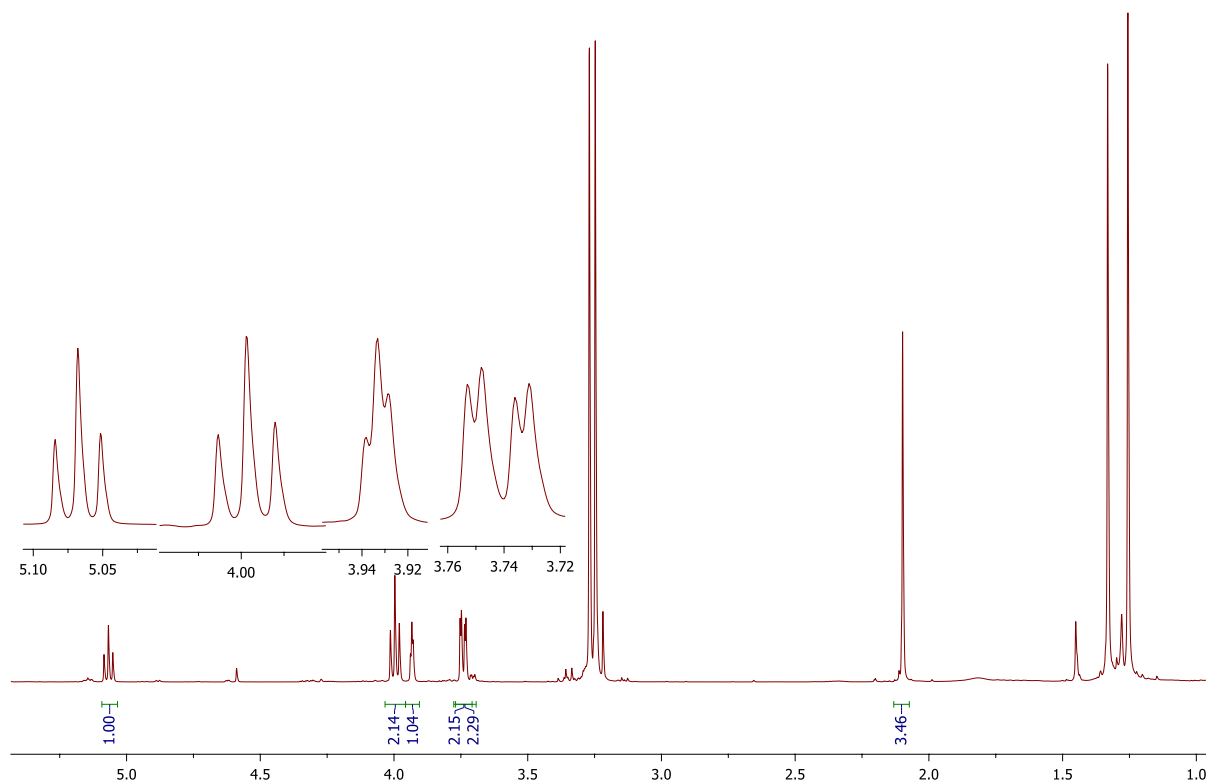


Abbildung 89: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **476**

tiv hochfeldverschobene Dublett von Dublett bei 3.74 ppm mit zwei Protonen verkörpert die Ringprotonen H-1 und H-3, die sich in Nachbarposition zum azidischen Ringproton befinden. Ihre kleine Kopplungskonstante von $^3J = 3.0$ Hz bestätigt die axiale Anordnung. Die größere Kopplungskonstante belegt eine axial-axial Stellung mit einem Wert von $^3J = 10.1$ Hz. Die Kopplungskonstante mit gleich großem Wert von $^3J = 10.0$ Hz bezeugt die gleiche Situation und erzeugt ein Triplett bei 4.00 ppm. Das äquatoriale H-2 Ringproton, das mit zwei axialen Ringprotonen koppelt, ergibt ein Triplett mit einer kleinen Kopplungskonstante von $^3J = 2.9$ Hz. Das relativ tieffeldverschobene Triplett erscheint, bedingt durch die Acetylerster, in der Nähe bei 5.07 ppm. Die große Kopplungskonstante von $^3J = 9.9$ Hz dieses Triplettts ist eine Folge der Axialstellung dieses Ringprotons zu den anliegenden axialständigen Ringprotonen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint das Carbonylkohlenstoffatom bei 168.66 ppm und der Acetylkohlenstoff bei 19.73 ppm. Die

acetalischen Kohlenstoffatome erscheinen bei 99.09 ppm und 98.26 ppm. Die dazugehörigen Methylkohlenstoffatome lokalisieren sich bei 47.07 ppm und 46.60 ppm, wohingegen die Methylkohlenstoffatome bei 16.56 ppm und 16.42 ppm erscheinen. Die vier Ringkohlenstoffatome befinden sich zwischen 59 ppm 70 ppm mit zwei intensiven Signalen. Das hochfeldverschobene Signal bei 59.27 ppm ist charakteristisch für das am Azid gebundene Ringkohlenstoffatom. Das mit der höchsten Verschiebung auffindbare Signal bei 69.17 ppm steht für das Ringkohlenstoffatom H-5. Die Signale mit erhöhter Intensität verkörpern C-4 und C-6 bei 66.37 ppm. Bei 66.88 ppm sind die C-1 und C-3-Atome zu lokalisieren. Die abschließende Überführung von **476** in ein Phosphorylamin **477** konnte

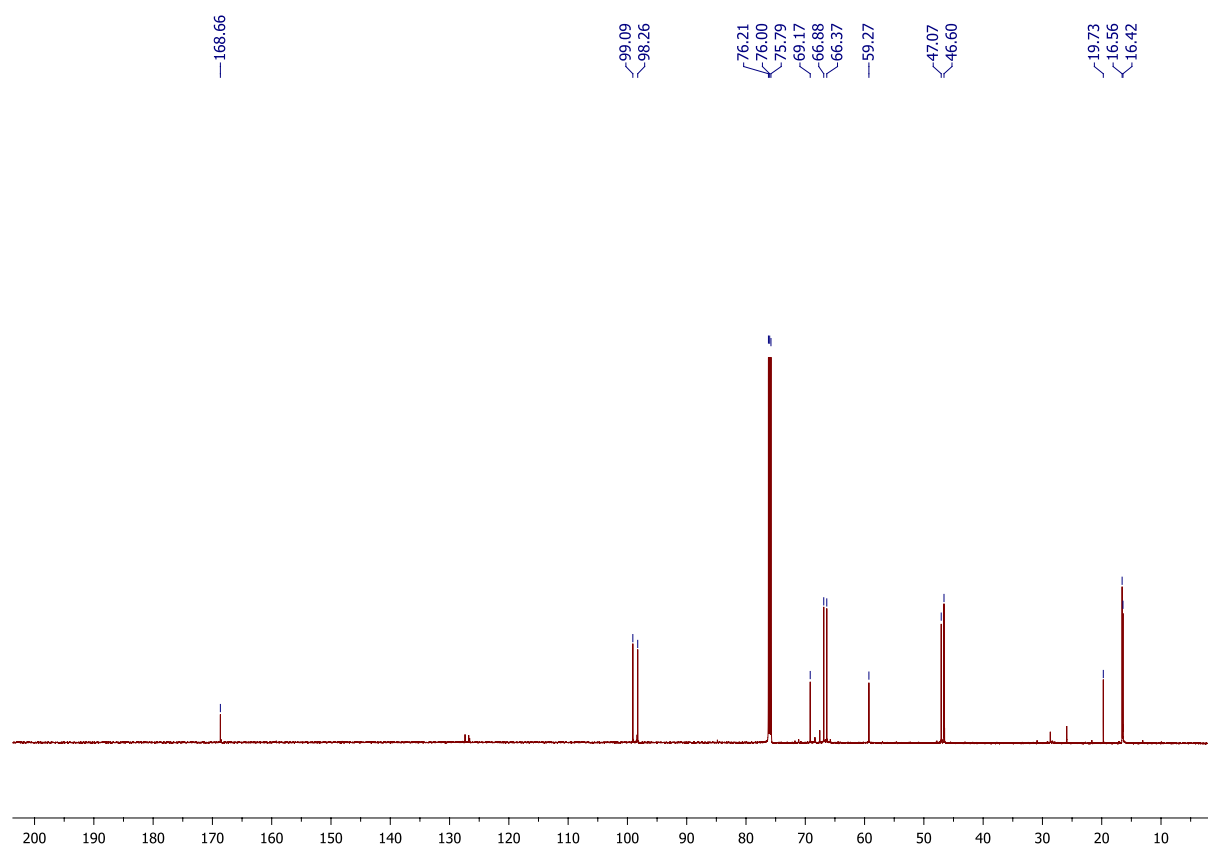


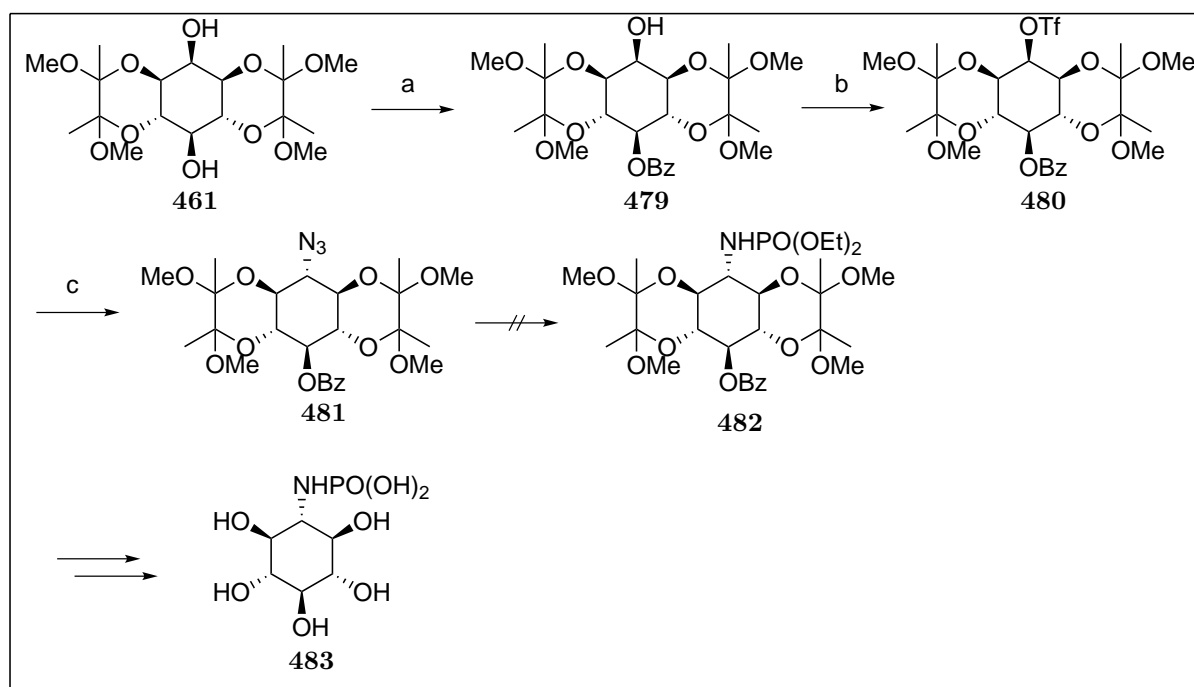
Abbildung 90: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **476**

aber wiederum nicht erfolgreich bewerkstelligt werden. Im Rohgemisch konnte zwar das gewünschte Produkt im Massenspektrum detektiert werden, jedoch gelang die Isolierung und Reindarstellung über eine Chromatographie nicht.

3.4.2.5 Versuch der Darstellung von Monophosphorylamino-*scyllo*-Inositol **482**

Ähnlich wie im Abschnitt 3.4.2.2 bei der Triflierung beschrieben, kann die Verbindung **461** an der äquatorialen Hydroxylgruppe selektiv zu **479** monoverestert werden, sodaß nun Manipulationen an der axialständigen Hydroxylgruppe vorgenommen werden können. Auch

hier ließ sich die Reaktionsfolge über **480** bis zum geschützten *scyllo*-Azidoinositol **481** glatt durchführen. Dabei lag die Ausbeute der Benzoylierung bei 64 %. Die anschließende Triflierung konnte mit einer Ausbeute von 70% bewerkstelligt werden. Das Triflat **482** liefert bei der Umsetzung mit Natriumazid in DMF bei 80°C für 12 h nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung an Kieselgel einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 90%. Dessen IR-Spektrum zeigt bei einer Wellenzahl 2100 cm^{-1} die Schwingungen der Azidgruppe. Die erfolgreiche Umsetzung zu **481** wird durch ein Massenspektrum mit $M+H = 538.2395$ bestätigt. Die Inversion zum Inositol mit *scyllo*-Konfiguration ergibt sich durch die Kopplungsmuster der Ringprotonen: Das Triplett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 9.5\text{ Hz}$ bei 5.39 ppm ist, aufgrund der relativen Tieffeldverschiebung, das Ringproton, an dem die Benzylester gebunden ist. H-1 und H-2 lassen sich über das ^1H - ^1H -COSY



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) BzCl, CH_2Cl_2 , Pyridin [64%]; (b) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Pyridin [70%]; (c) NaN_3 , DMF [90%]

Schema 73: Angestrebte Syntheseroute zur Darstellung von **482**

ermitteln und erzeugen ebenfalls ein Triplett bei 3.84 ppm mit einer großen Kopplungskonstante von $^3J = 9.5\text{ Hz}$. Das Multiplett bei 3.66 ppm beinhaltet nach Integration drei Protonen, wobei zwei davon H-3 und H-5 verkörpern. Das dritte Ringproton steht für H-4, welches durch die Veränderung der chemischen Umgebung durch die Azid-Substitution eine Hochfeldverschiebung erfahren hat. Bei den Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum treten bei den Signalen für die Schutzgruppen nur geringfügige Änderungen auf. Das Carbonylkohlenstoffatom erscheint bei 164.968 ppm und die aromatischen Kohlenstoffatome

bei 130.04 ppm, 129.55 und 128.42 ppm, neben dem etwas zu tieferem Feld verschobenen quarternären Kohlenstoff bei 132.93 ppm. Die Acetale werden den markanten Signalen bei 99.84 ppm und 99.54 ppm zugeordnet. Die Methoxyfunktionen erscheinen bei 47.96 ppm und 47.70 ppm, wohingegen sich die Methylgruppen bei 17.46 ppm und 17.42 ppm wiederfinden. Die sechs Ringkohlenstoffatome bilden vier unterschiedliche Signale: tief-feldverschoben bei 69.67 erscheint C-5 neben den klar unterschiedlichen Paaren von C-4 und C-6 bei 69.54 ppm, sowie 69.27 ppm für C-1 und C-3. Das stark hochfeldverschobene Signal bei 60.25 ppm wird von C-2 hervorgerufen. Die erwünschte Überführung des Azids **481** in ein Phosphorylamin führte aber wieder zu Problemen bei der Isolierung des Produkts, sodaß kein Reinprodukt **482** aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden konnte.

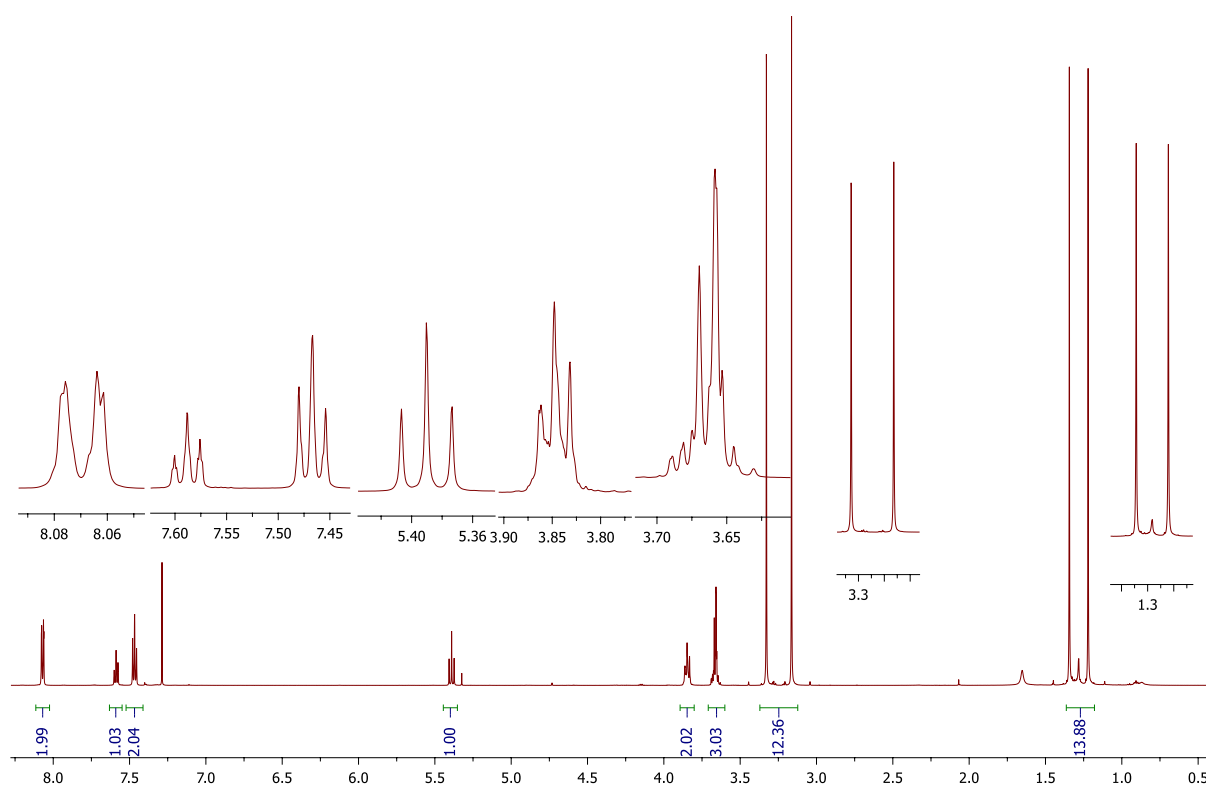


Abbildung 91: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **481**

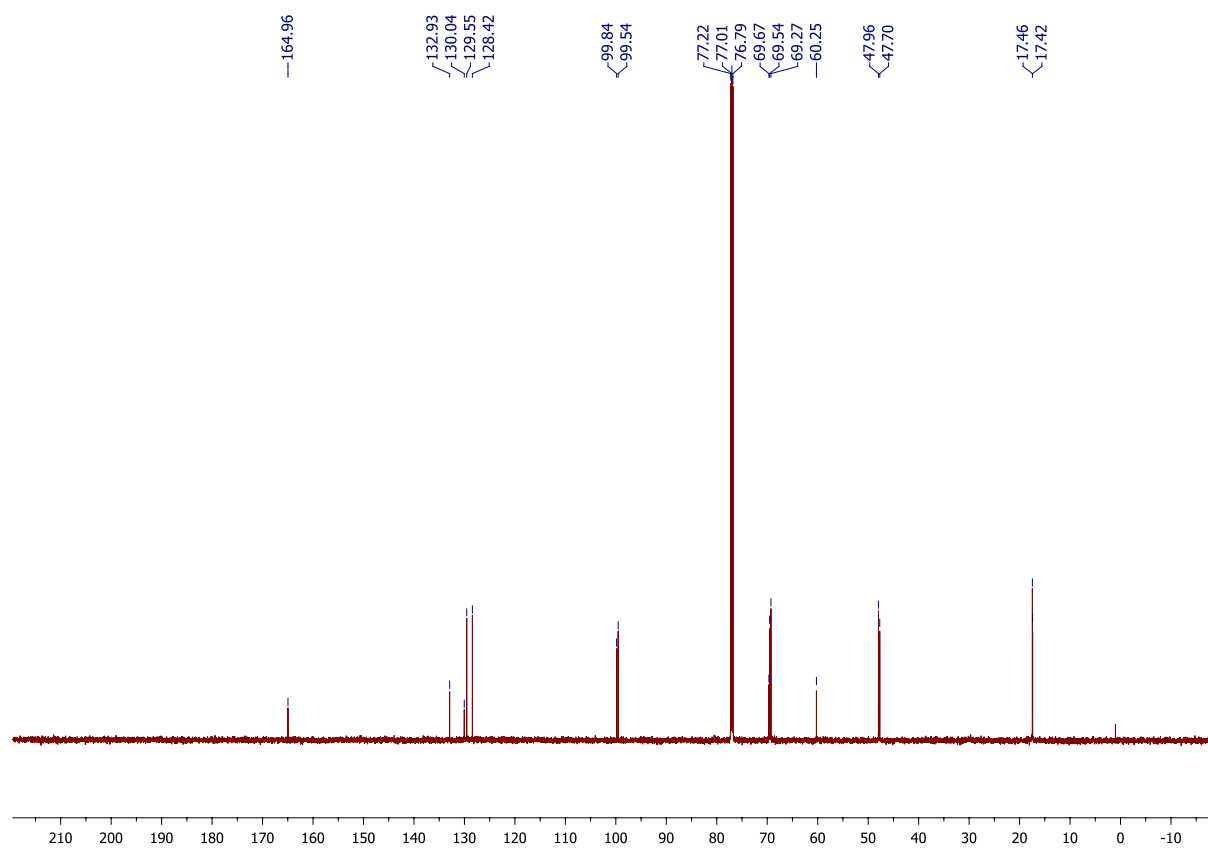


Abbildung 92: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 481

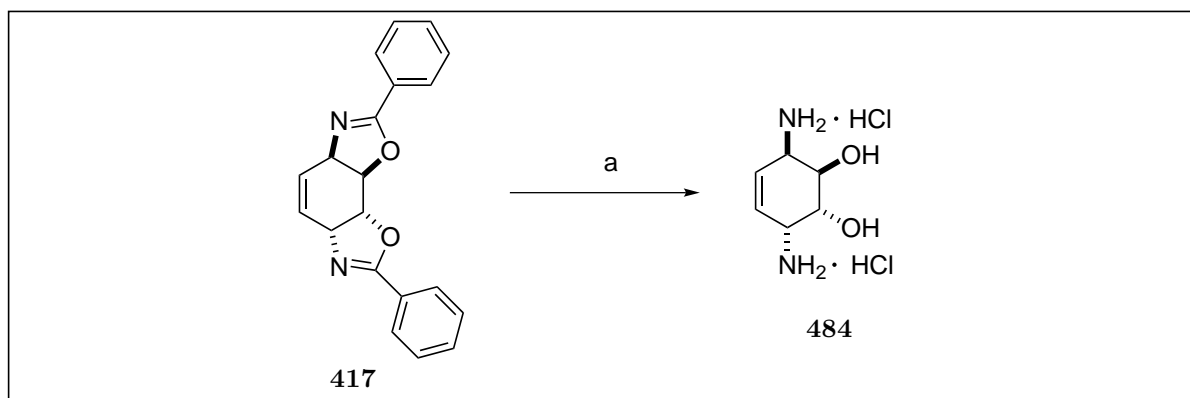
3.5 Aminokonduritole

3.5.1 Darstellung von Aminokonduritolen und Diaminokonduritolen

Wie aus den vorangegangenen Kapiteln zu entnehmen ist, stellen die Aminokonduritole und Diaminokonduritole eine interessante Verbindungsklasse aufgrund ihrer biologischen Wirkung und ihrer Nutzbarkeit als Baustein für andere ähnlich aufgebaute Verbindungen dar. Zwar ist es gelungen, etliche Systeme dieser Art zu synthetisieren, jedoch handelt es sich meist um langwierige vielstufige Synthesen bei der Schutzgruppen eingesetzt werden müssen. Für die Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen ist es nötig, komplizierte asymmetrische Reaktionen zu entwickeln oder Diastereomeren-Trennungen vorzunehmen. Die neueren Arbeiten zeigen einen Trend, solche Verbindungen aus leicht zugänglichen Kohlenhydraten darzustellen. Nachteilig bei dieser Herangehensweise ist, daß teure Reagenzien unter unangenehmen Reaktionsbedingungen eingesetzt werden müssen, sodaß die Ansatzgrößen begrenzt sind. In diesem Abschnitt werden einfache und effektive Synthesen vorgestellt, die zu bekannten und neuen Amino- und Diaminokonduritolen führen. Dabei wurde bewusst auf die Nutzung von Schutzgruppen verzichtet. Gleichzeitig wurde versucht, möglichst Reaktionen zu verwenden, die einfach durchführbar sind und eine simple Produktisolierung ermöglichen. Als Ausgangsmaterial wurden ausschließlich die in großen Mengen darstellbaren Bausteine (+)-**274** und (+)-**275** verwendet. Insbesondere für die Darstellung von Zielverbindungen, bei denen mehrere Stickstoffatome enthalten sein sollen, ist die Einführung von Stickstofffunktionalitäten in die organische Verbindung nicht ohne weiteres durchzuführen. Aufgrund der Tatsache, daß es sich bei den Aminokonduritolen um Zielverbindungen handelt, die sich in Wasser lösen, wurde Wert darauf gelegt, möglichst viele Reaktionen im Medium Wasser zu realisieren und die Vorteile zu nutzen, die sich aus solch einem Reaktionsmedium ergeben. Diese liegen in der sicheren Durchführung der Reaktion, insbesondere wenn Azide verwendet werden, in der Umweltfreundlichkeit, einfachen Handhabbarkeit und nicht zuletzt in ihrer Wirtschaftlichkeit.

3.5.1.1 Darstellung von Diaminokonduritول E-1,4 Hydrochlorid **484**

Die Spaltung des Bisoxazolins **417** wurde analog einer Vorschrift von Allemann^[104] vorgenommen, wie in Schema 74 gezeigt: Nach Erhitzen einer Suspension von **417** in einer 6 M HCl wässrigen Lösung unter Rückfluss für 12 h wird ein Rohgemisch erhalten, das für die Abtrennung der entstandenen Benzoesäure mehrmals mit Ethylacetat extrahiert wurde. Lyophilisieren oder Entfernen des Wassers am Rotationsverdampfer mit anschließendem Umkristallisieren aus EtOH liefert das bislang noch nicht bekannte farblose Diaminokonduritول E-1,4 Hydrochlorid **484** in einer Ausbeute von 93%. Das ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 93) von **484** zeigt die drei unterschiedlich verschobenen Signale der



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 6 M $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ [93%]

Schema 74: Darstellung von Diaminokonduritol E-1,4 Hydrochlorid **484**

C_2 -symmetrischen Verbindung mit jeweils 2 Ringprotonen. Das Triplett bei 5.91 ppm mit einer Kopplungskonstante von ${}^3J = 0.7$ Hz steht für die olefinischen Protonen H-5 und H-6. Für die Ringprotonen H-1 und H-4 mit Dublett von Dublett bei 4.29 ppm ergeben sich Kopplungskonstanten von ${}^3J = 2.5$ Hz und ${}^3J = 0.9$ Hz. Das Dublett bei 4.18 ppm gehört zu den beiden Protonen H-2 und H-3 mit einer Kopplungskonstante von ${}^3J = 3.1$ Hz. Die drei klaren Signale im ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abbildung 94) unterstützen die Struktur und zeigen die Verschiebung der olefinischen Kohlenstoffatome bei 127.35 ppm. Allylische Kohlenstoffatome C-1 und C-4 lassen sich relativ hochfeldverschoben bei 68.40 ppm lokalisieren. Das Kohlenstoffpaar C-2 und C-3 zeigt sich bei 48.83 ppm. Das Massenspektrums bestätigt die Masse eines Diaminokonduritols mit $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 167.0791$.

3.5.1.2 Darstellung von Aminokonduritol E-2 **485**

Schema 75 zeigt eine Syntheseroute, die zum bislang noch nicht bekannten Aminokonduritol E-2 **485** führt. Die Synthese des Epoxids **486** ist bereits aus den Arbeiten von Stegelmeier^[71] und Altenbach^[96] bekannt und besteht in der Umsetzung von **486** mit *m*-CBPA in Ether. Ein neuer Ansatz ist von Johnson^[105] im Jahre 1995 beschrieben worden. Er bediente sich der in situ Generierung der Trifluorperessigsäure, dargestellt in Dichlormethan durch Umsetzen von Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) mit Wasserstoffperoxid. Hierzu wird unter Kühlung zu Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) in Dichlormethan vorsichtig 85% ige Wasserstoffperoxidlösung hinzugegeben. Nach Rühren für zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die gebrauchsfertige Lösung in eine Suspension, bestehend aus dem Diol **289** in Dichlormethan, getropft. Nach einer weiteren Reaktionszeit von 2 h und wässrigem Aufarbeiten läßt sich das Epoxid **486** in einer Ausbeute von 93% isolie-

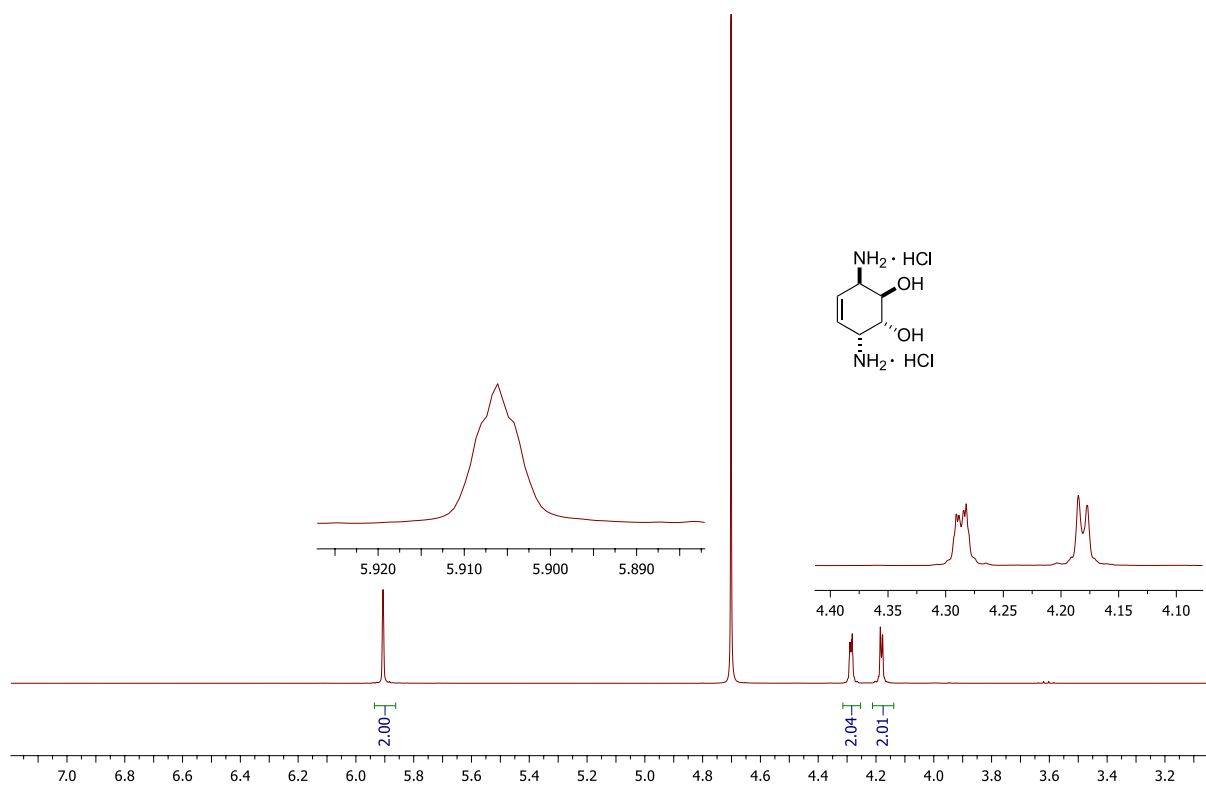


Abbildung 93: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Diaminokonduritol E-1,4 Hydrochlorid 484

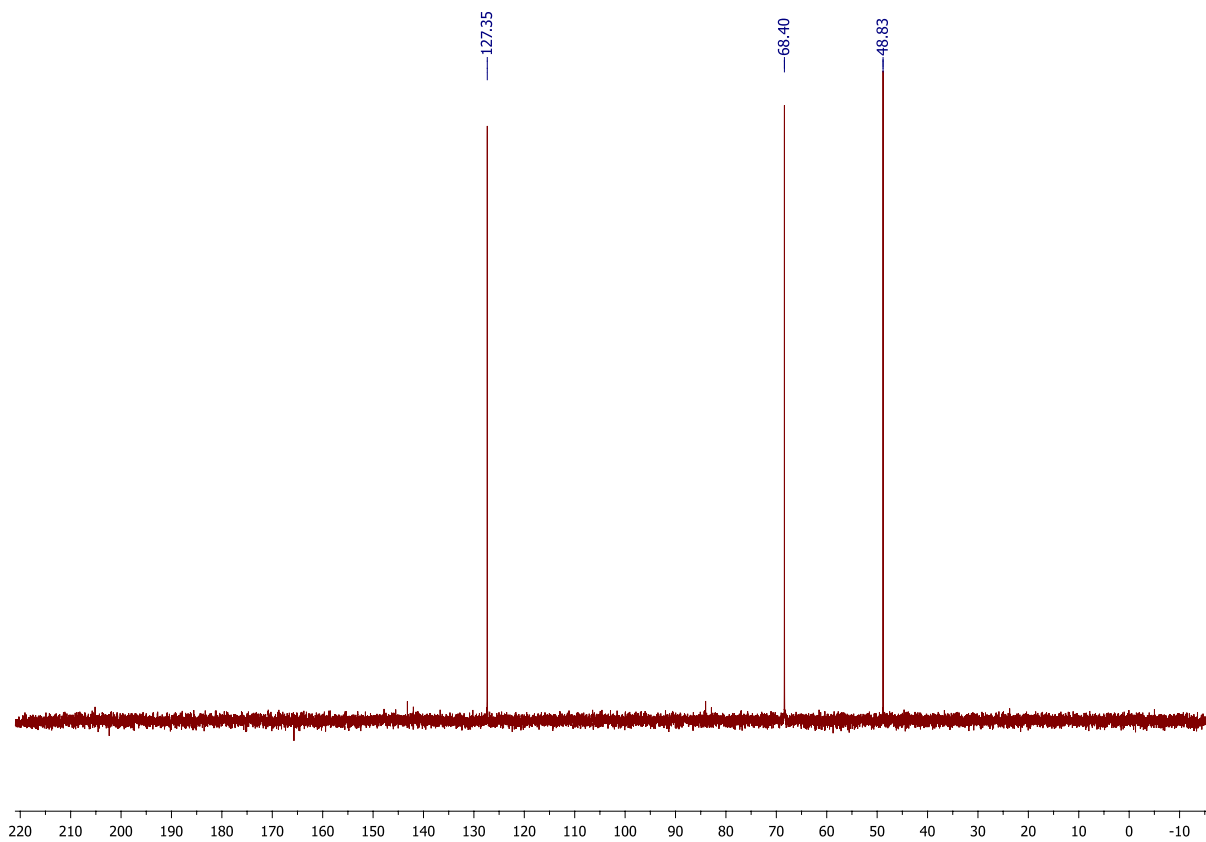
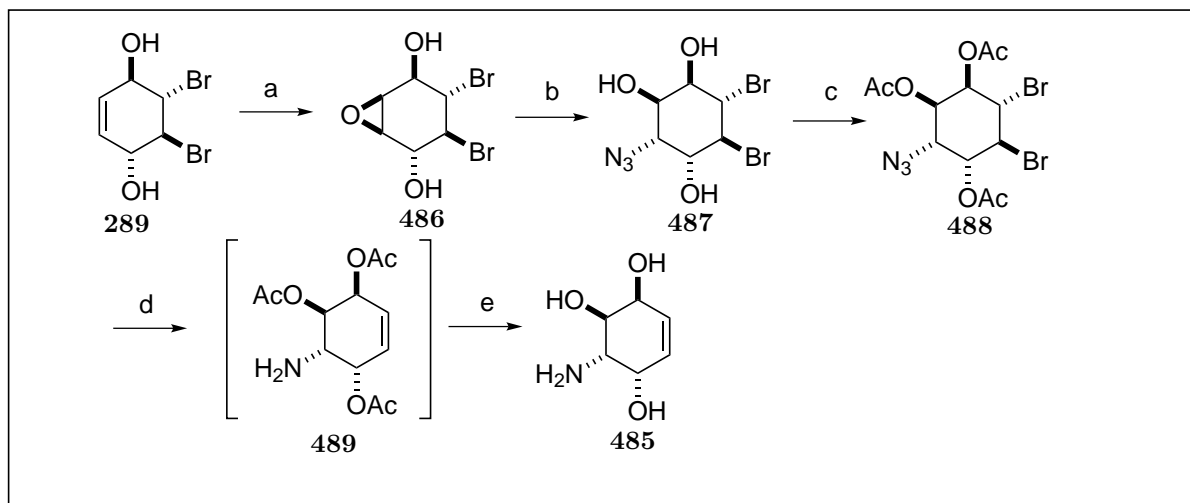


Abbildung 94: $^{13}\text{C-NMR}$ von Diaminokonduritol E-1,4 Hydrochlorid 484

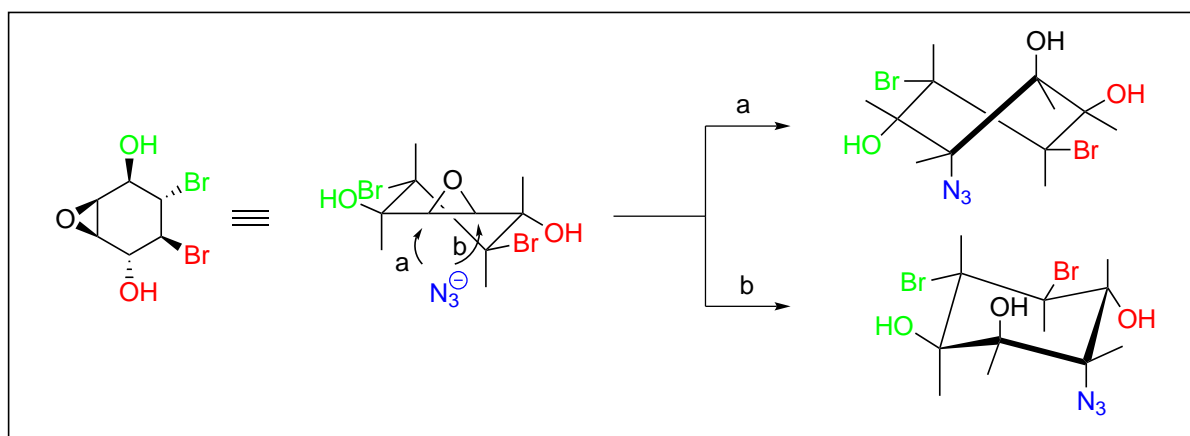
ren. Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit den Spektren aus der genannten Literatur überein. Die Epoxidöffnung erfolgte mittels Natriumazid unter Zuhilfenahme



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 85% H_2O_2 , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 [93%]; (b) NaN_3 , $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (8:1) [95%]; (c) Pyridin, Ac_2O [95%]; (d) Zn , CH_3COOH , Et_2O ; (e) NaOMe , MeOH ; (f) 6M HCl [76%]

Schema 75: Darstellung von Aminokonduritol E-2 485

von Ammoniumchlorid in einem Methanol-Wasser Gemisch (durch Erhitzen für eine Zeit von 24 h unter Rückfluss). Dieses Vorgehen liefert nach einer wässrigen Aufarbeitung ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 95% eines Inositol-Derivats, dessen Struktur mit dem eines *chiro*-Inositols übereinstimmt. Die mögliche Epoxidöffnung, die zu einem Inositol mit *scyllo*-Anordnung führen könnte, wurde nicht beobachtet. Der Verlauf dieser Reak-



Schema 76: *Transdiaxiale* Ringöffnung von 486

tion wird durch die möglichen Cyclohexan-Konformation begründet: Bei Verlauf nach a entsteht ein Cyclohexanring mit Twistform, der eine erhöhte Energie besitzt, als die des

nach b ablaufenden Cyclohexanrings, dessen Konfiguration sesselartig ist. Somit verläuft die Ringöffnung ausschließlich *trans*-diaxial und genügt der bekannten Fürst-Plattner-Regel. Das so erhaltene Öl weist im IR-Spektrum die Wellenzahl einer Azidschwingung bei 2119 cm^{-1} , nebst einer breiten Hydroxylbande bei 3300 cm^{-1} auf und unterstreicht die erfolgreiche Einführung der Azidfunktion. Die NMR-Spektren des Rohöls zeigen, daß ein Hauptprodukt entstanden ist. Eine genaue Analyse der NMR-Spektren ließ sich erst nach der Acetylierung durchführen. Dazu wurde das rohe Triol **487** in Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit Essigsäureanhydrid behandelt. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei Raumtemperatur und wässriger Aufarbeitung wurde das Triacetat **488** in einer Ausbeute von 95% erhalten. Das Gelingen der Umwandlung ist am Verschwinden der breiten

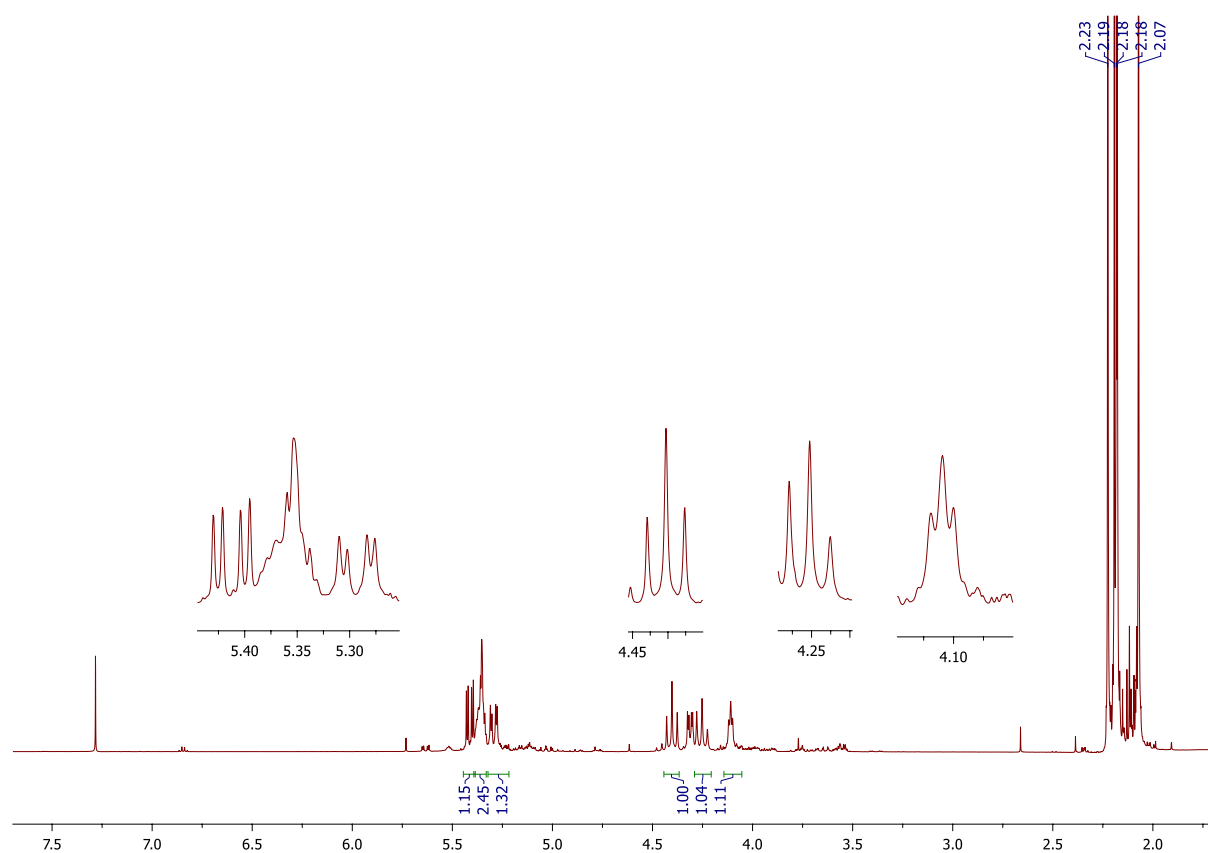


Abbildung 95: ^1H -NMR von Verbindung **488**

Hydroxylbande und dem Erscheinen einer Carbonylbande bei 1750 cm^{-1} neben der unveränderten Azidschwingung im IR-Spektrum erkennbar. In dem Roh- ^1H -NMR-Spektrum sind die drei Methylgruppen der Actetate jeweils als drei Singulets ersichtlich, die sich bei 2.07 ppm, 2.18 ppm und 2.23 ppm zu erkennen geben. Wie zu erwarten, erscheint das Ringproton, welches die Azidfunktion trägt, relativ hochfeldverschoben bei 4.11 ppm. Die kleine Kopplungskonstante des Pseudotripletts mit $^3J = 3.8\text{ Hz}$ bestätigt das chemische Umfeld des Ringprotons als H-3. Das aus der Epoxidöffnung hervortretende H-2 lokalisiert sich bei 5.39 ppm als Pseudotriplett mit $^3J = 3.3\text{ Hz}$. Das in Nachbarschaft

stehende Ringproton H-4 ist bei 5.41 ppm als Dublett von Dublett erkennbar und zeigt eine Kopplung zu H-3 mit ${}^3J = 3.5$ Hz. Die zweite Kopplungskonstante mit einem Wert von ${}^3J = 10.4$ Hz verifiziert die axiale Stellung und bestätigt die Nachbarschaft zu H-5. Die gleich große $J_{a,a}$ -Kopplungskonstante mit dem Wert von ${}^3J = 10.6$ Hz macht sich bei 4.41 ppm als H-5 kenntlich. Die axiale Anordnung von H-6 bei 4.24 ppm beweist das Triplet mit der Kopplungskonstante ${}^3J = 10.7$ Hz, welches auch die vicinale Stellung von H-1 und H-5 bestätigt. H-1 zeigt die markanten Kopplungskonstanten von ${}^3J = 3.0$ Hz und ${}^3J = 10.5$ Hz als Dublett von Dublett und erscheint bei 5.31 ppm. Die dazugehörige Carbonylkohlenstoffe absorbieren zwischen 20.42 ppm und 22.08 ppm. Kohlenringstoffatome, die an ein Bromatom gebunden sind, lassen sich bei 51.19 ppm als C-6 und 51.37 ppm als C-5 charakterisieren. Das Azidkohlenstoff bleibt unverändert bei 60.13 ppm. C-2, C-1 und C-4 lassen sich in dieser Reihenfolge bei 68.36 ppm, 70.26 ppm und 72.54 ppm registrieren, was typisch für Ringkohlenstoffatome mit einer substituierten Acetoxygruppe ist. Für die Umwandlung dieses Inositols zum Aminokonduritol E-2 ist es notwendig, das Azid zum Amin zu reduzieren und die Bromatome zu eliminieren. Klassische Reduktionsmethoden mit Wasserstoff oder einer Staudinger-Reduktion (PPh_3) scheiden aufgrund der Esterschutzgruppe von vornherein aus. Eine Überführung zum Aminokonduritol erfolgte

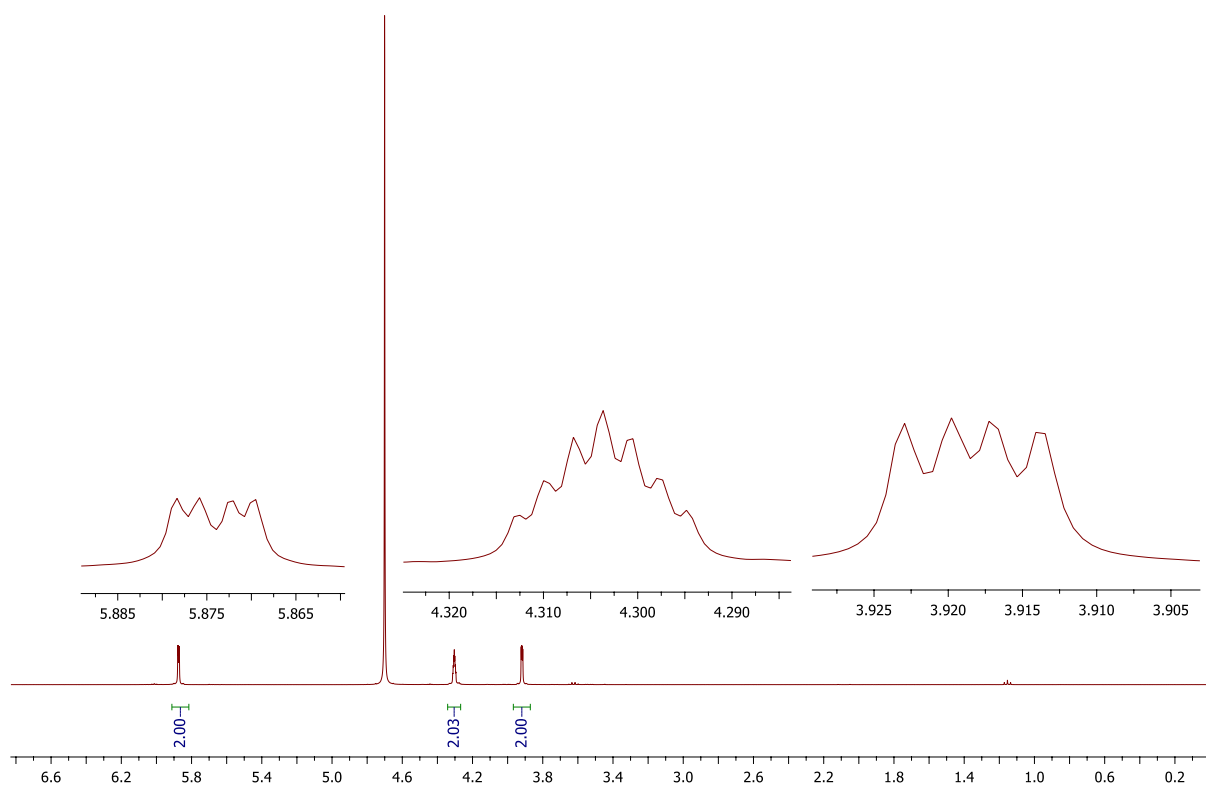


Abbildung 96: ${}^1\text{H}$ -NMR von Aminokonduritol E-2 485

in einer Parallelreaktion im „One pot“-Verfahren mit einer sauren Zinkstaub-Suspension. Hierdurch wurde sowohl die Eliminierung der Bromatome zum Olefin erreicht, als auch die Azidfunktion durch den *in situ* entstehenden nasszierenden Wasserstoff zum Amin

reduziert. Dazu wird **488** *chiro*-Inositol in Ether gelöst und mit Essigsäure sauergestellt. Suspendieren von Zinkpulver in die Lösung und Rühren bei Raumtemperatur für einen Zeitraum von 3 h liefert nach Abfiltrieren und Neutralisieren durch Natriumhydrogencarbonat, nach Einengen am Rotationsverdampfer, einen öligen Rückstand. Das geschützte Aminokonduritol **489** wird durch erneutes Lösen in Methanol und Versetzen mit Natriummethanolat für eine Zeit von 12 h bei Raumtemperatur freigesetzt. Durch Zugabe von 6 M Salzsäure wurde die Reaktionsmischung sauer gestellt und lieferte nach Entfernen der Reaktionslösung das Aminokonduritol E-2 Hydrochlorid **485**, welches nach Umkristallisieren aus Ethanol in einer Ausbeuten von 76% anfiel. Das farblose Salz zeigt im ^1H -NMR-Spektrum drei Signale, deren Integration sechs Protonen aufzeigt (Abbildung 96).

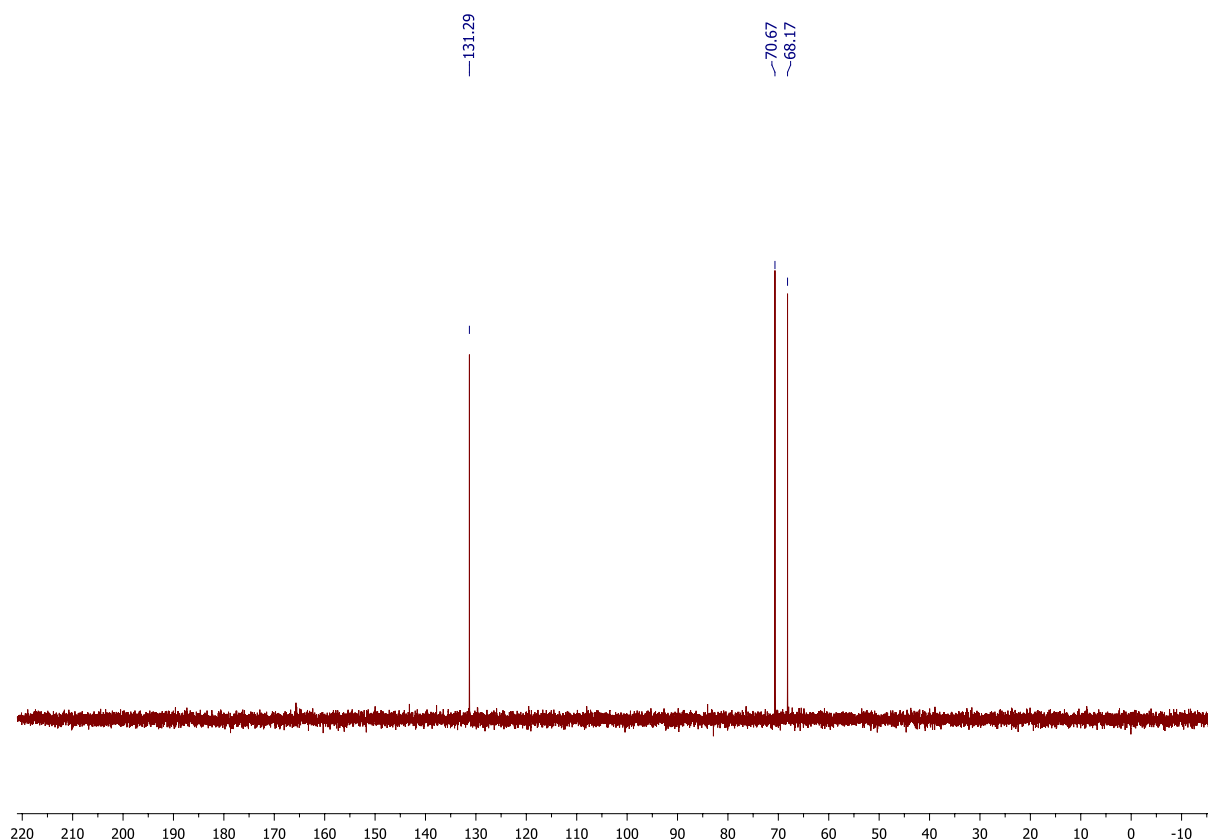


Abbildung 97: ^{13}C -NMR von Aminokonduritol E-2 **485**

Mit Hilfe des ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (Abbildung 98) ließen sich die Ringprotonen klar zuordnen. Erwartungsgemäß erscheinen die olefinischen Protonen relativ tieffeldverschoben als ein Dublett von Dublett bei 5.87 ppm mit Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 2.4$ Hz und $^3\text{J} = 1.0$ Hz. Das Multiplett bei 4.30 ppm beinhaltet Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 2.4$ Hz und $^3\text{J} = 1.2$ Hz und verkörpert die allylischen Ringprotonen H-5 und H-6. H-1 und H-4 lassen sich als Dublett von Dublett mit gleichen Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 2.4$ Hz und $^3\text{J} = 1.0$ Hz bei 3.92 ppm erfassen. Das in Abbildung 98 dargestellte ^1H - ^1H -COSY-NMR dieser Verbindung unterstreicht die Zuordnung der Ringprotonen. In Abbildung 99 wird das ^1H - ^{13}C -HMQC-Spektrum wiedergegeben, welches durch die auftre-

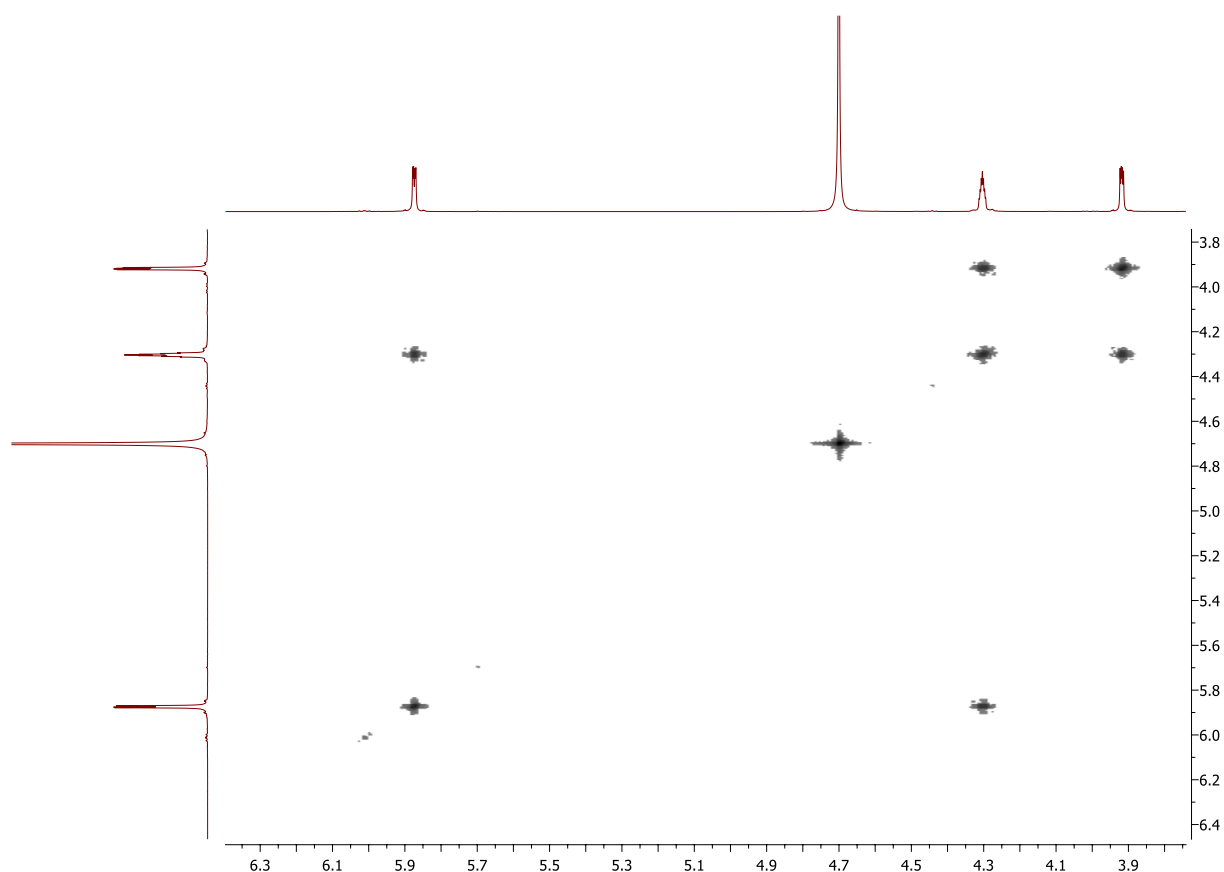


Abbildung 98: ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum von Aminokonduritol E-2 **485**

tenden Kreuzpeaks eine Zuordnung im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 97) erleichtert. So konnte C-5 und C-6 relativ tieffeldverschoben dem Signal bei 131.29 ppm zugeordnet werden. Das Kohlenstoffatom-Paar von C-2 und C-3 zeigt seine Resonanz bei 70.67 ppm. Im selben Bereich bei 68.17 ppm erstrecken sich die allylischen Ringkohlenstoffatome C-1 und C-4. Das Ergebnis des Massenspektrums bestätigt die Masse eines Aminokonduritols mit $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 146.0811$.

3.5.1.3 Darstellung von Aminokonduritol F-4 (-)**490** und (+)**496**

Bereits in den 1990er Jahren wurde im Arbeitskreis Altenbach^[66] eine Syntheseroute für das Aminokonduritol F-4 (-)**490** entwickelt (siehe Schema 77). Dabei spielte das Epoxid **491** eine zentrale Rolle. Klein erzeugte diese Verbindung in zwei Reaktionsschritten durch Behandeln von Dibromdiol (+)**274** unter basischen Bedingungen mit Trockeneis (CO_2) zunächst zu (-)**492** und durch Cyclisierung zum Epoxid **491** mit Kaliumhydrid (KH) in THF. Bien konnte das Epoxid **491** mit Natriumazid zu **493** öffnen und mit Triphenylphosphin in ammoniakalischem Methanol zu (-)**490** reduzieren. Aus den Arbeiten von Haines^[106] ist zu entnehmen, daß durch Erhitzen von Dibromdiacetat (+)**275** in wässriger Essigsäure, versetzt mit Kaliumacetat, nach 24 stündigen Rückfluss, anstelle eines

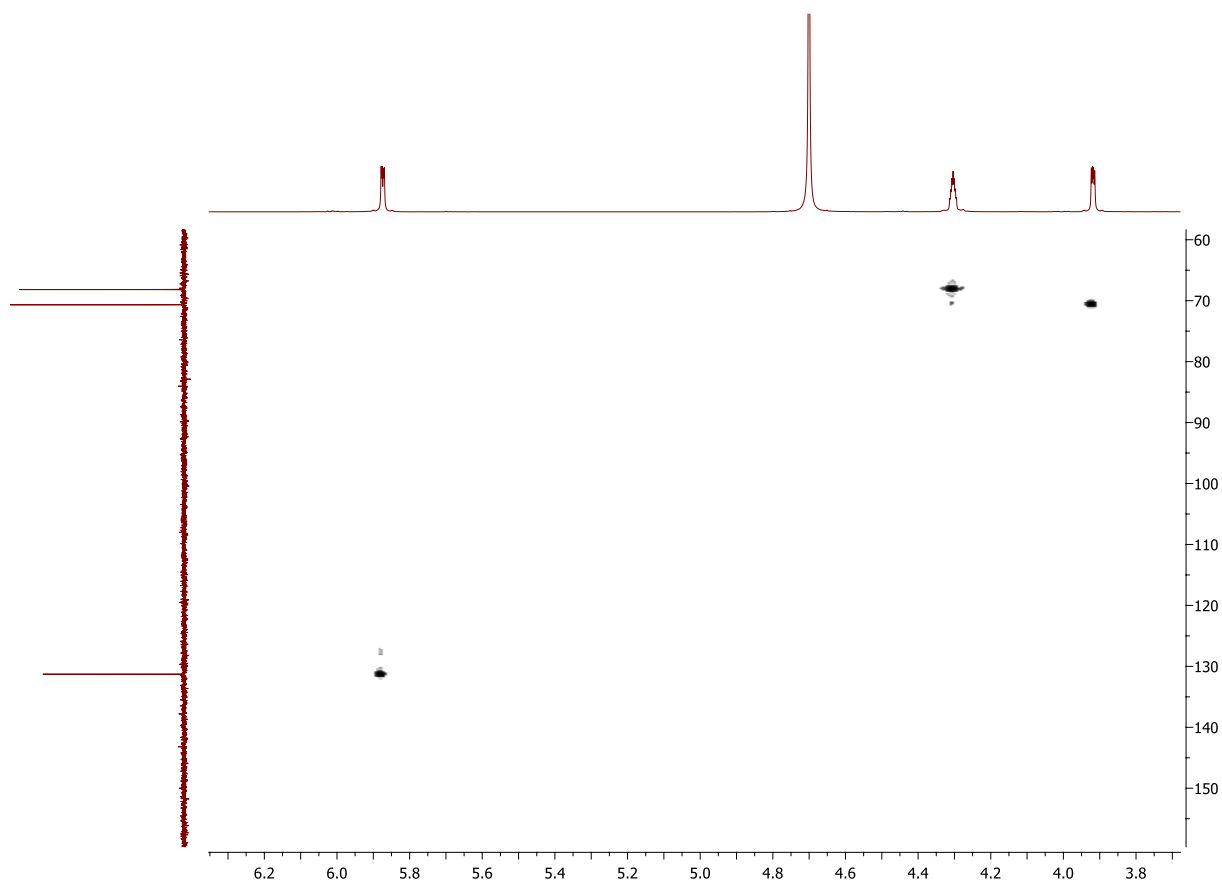
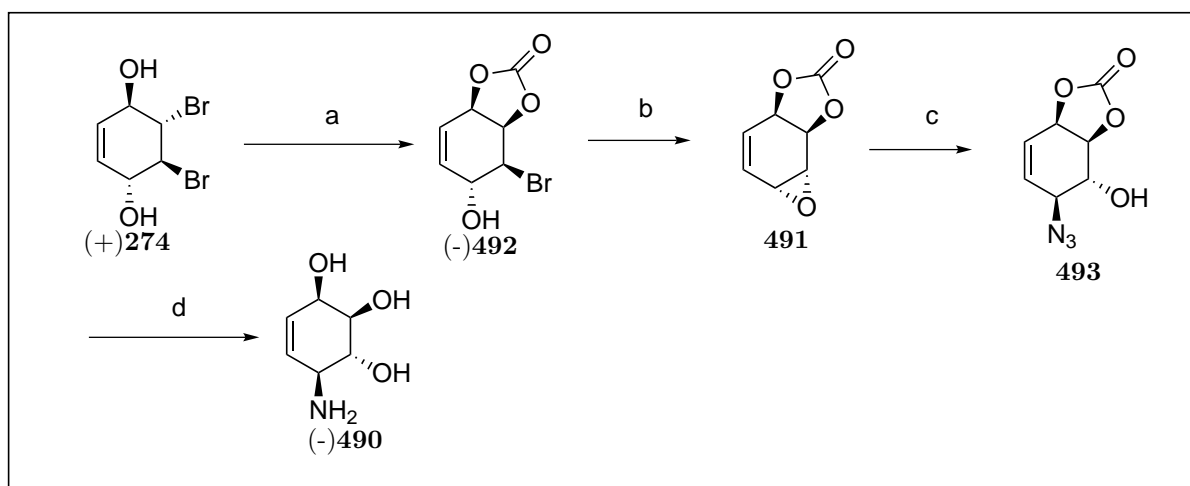


Abbildung 99: ^1H - ^{13}C -HMQC-NMR-Spektrum von Aminokonduritol E-2 **485**

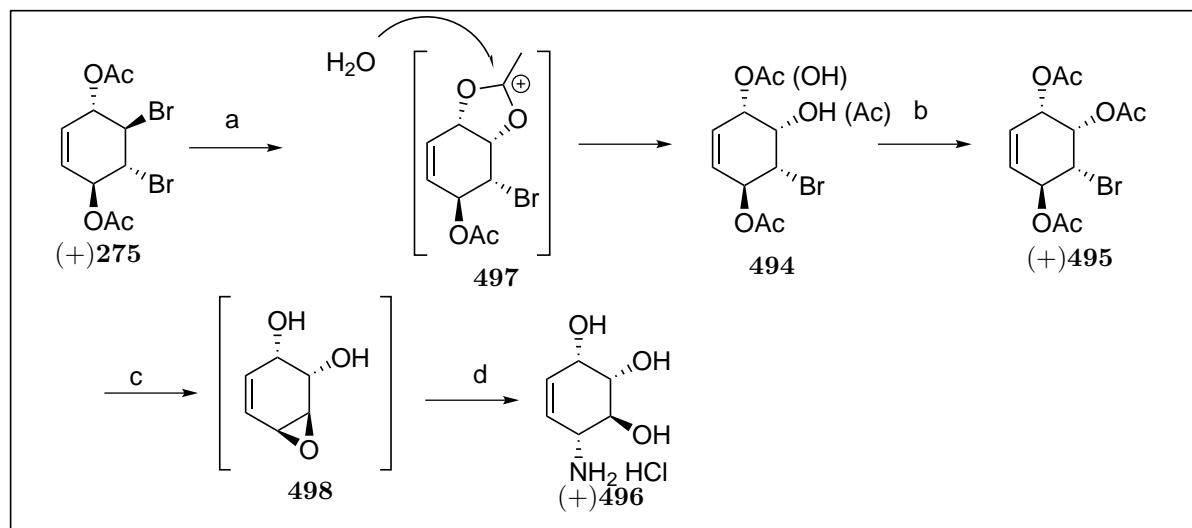


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) CO_2 , DBU, THF; (b) KH, THF; (c) NaN_3 ; (d) PPh_3 , NH_3 , MeOH; (e) CH_3COOH , KOOCH_3 , 24 h

Schema 77: Darstellung von Aminokonduritol F-4 (-)**490** nach Bien

Konduritols E- lediglich ein Konduritols C-Derivat **494** isoliert werden kann (Schema 78). Aufbauend auf diesen Arbeiten ließ sich durch Optimieren der Reaktionsbedingungen eine

konstruktive Synthese von Konduritol C (+)**495** bewerkstelligen, welche für die Darstellung von (+)**496** eingesetzt werden konnte (Schema 78). Durch Erhöhen der Reaktionszeit auf 5 d bei einer Temperatur von 130 °C konnte nach Aufarbeitung und direkter Peracetylierung in einer Mischung bestehend aus Essigsäureanhydrid und Dimethylaminopyridin (DMAP) in Dichlormethan ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 90% erhalten werden. Das dargestellte ¹H-NMR-Spektrum beweist, daß das C Isomer des Konduritol



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) (CH₃COOH, KOOCH₃, 130°C, 5 d; (b) Ac₂O, DMAP (kat.), CH₂Cl₂ [85%]; (c) 25% aq. NH₃; (d) 2 M HCl [96%]

Schema 78: Darstellung von Aminokonduritol F-4 (+)**496**

vorliegt. Bestätigt wird dieses aus der exakten Analyse des Protonenspektrums. Die drei Acetylerster geben drei Singulets bei 2.00 ppm, 2.11 ppm und 2.13 ppm mit einem Gesamtintegral von neun, was auch den Verlust eines Bromatoms bestätigt. Das Ringproton, welches relativ hochfeldverschoben erscheint, verkörpert H-3 bei 4.23 ppm als Dublett von Dublett. Mit dem ebenfalls axialen Ringproton H-4 wird eine große Kopplungskonstante von $^3J = 9.0$ Hz beobachtet. Die kleine Kopplungskonstante von $^3J = 2.0$ Hz steht für die Wechselwirkung zum benachbarten äquatorialen H-2. H-1 zeigt von der Multiplizität her ein Dublett von Dublett von Dublett (ddd) mit $^3J = 3.5$ Hz und $^3J = 2.0$ Hz findet sich bei 5.60 ppm. Letzteres zeigt die Interaktion zum H-6, welches ebenfalls als ddd bei 5.64 ppm erscheint. Die Kopplungskonstante zwischen den beiden cis ständigen olefinischen Ringprotonen von $^3J = 10.4$ Hz ist Folge der unterschiedlichen Absorption von H-5 und H-6. Das allylischen Proton H-5 weist ein Dublett von Triplet bei 5.79 ppm auf, dessen zweite kleinere Kopplungskonstante von $^3J = 2.4$ Hz ebenso im H-4 enthalten. Das H-4 Ringproton tritt als dublettiertes Dublett von Dublett (ddd) bei 5.70 ppm auf und bekräftigt die Nachbarstellung zu H-3 durch $^3J = 9.0$ Hz. H-2 erscheint bei 5.23 ppm als Dublett von Triplet mit $^3J = 3.7$ Hz und $^3J = 1.8$ Hz durch Kopplung mit den beiden

angrenzenden axialen Protonen, dokumentiert durch eine kleine J_{ae} Kopplungskonstante. Die drei Methylester führen zu dominanten Signalen bei 20.41 ppm, 20.49 ppm und 20.71 ppm. Die dazu gehörenden Carbonylkohlenstoffatome bei 169.64 ppm, 169.86 ppm und 169.96 ppm belegen den Verlust eines Bromatoms. Das Ringkohlenstoffatom C-3 bei 47.26 ppm zeigt ein analoges Verhalten, wie aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu entnehmen ist. Die relevanten olefinischen Kohlenstoffatome finden sich bei 126.65 ppm für C-6 und 128.30 ppm für C-5. Der Allylkohlenstoff C-1 zeigt sich bei 67.66 ppm. Die anderen allylischen Kohlenstoffatom C-2 und C-4 lassen sich bei 72.11 ppm und 72.14 ppm detektieren. Das ESI-HRMS-Spektrum liefert die erwartete Masse mit $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335.0125$.

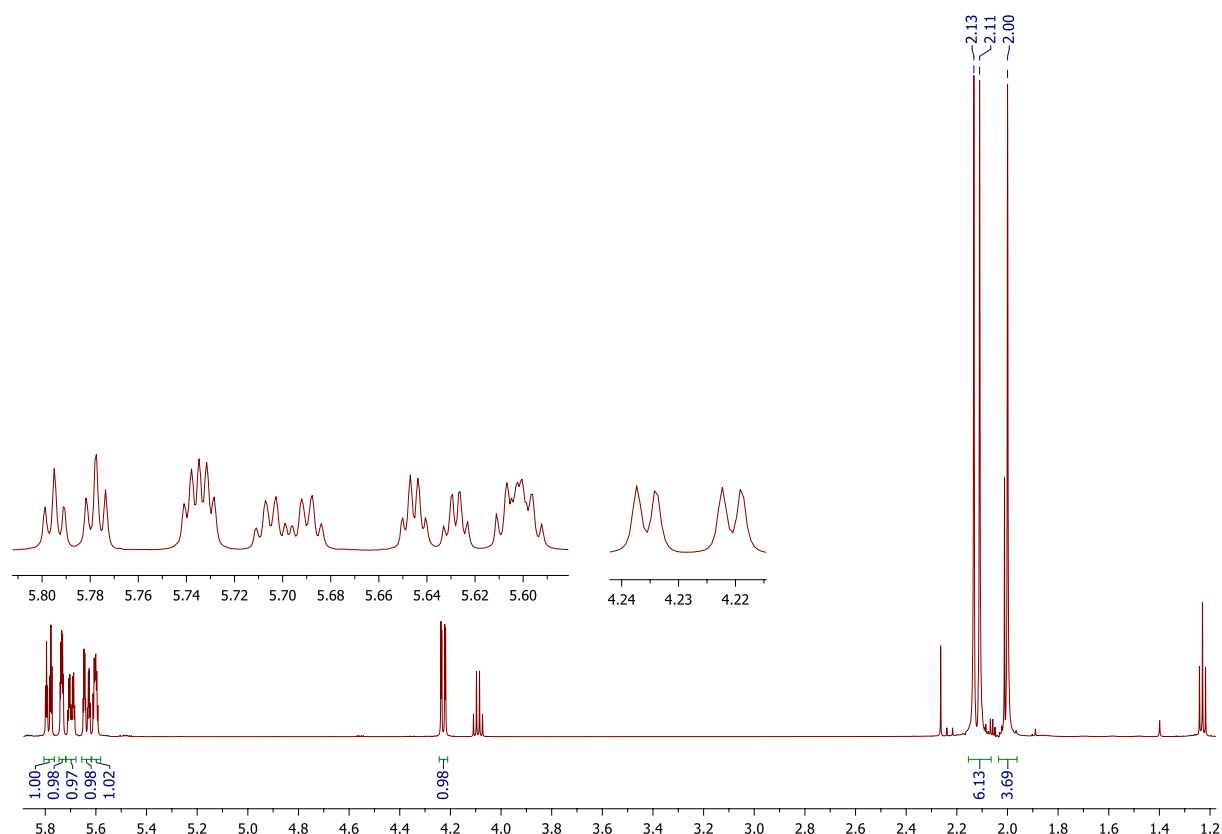


Abbildung 100: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung (+)495

Klassische Aminokonduritolsynthesen verlaufen meist über Epoxidzwischenstufen und deren Ringöffnung mit Azid gefolgt von einer Reduktion oder einer direkten Öffnung mit Hilfe von Ammoniak-gesättigter Methanollösung. In dieser Arbeit ist bereits die Epoxidöffnung im wässrigem Medium mit Ammoniak erfolgreich beschrieben worden. Mit der Erfahrung, daß sich Bromhydrine sowohl in basisch organischen als auch basisch wässrigen Medien zum Epoxid umsetzen lassen, kann die Synthese verkürzt werden. Suspendieren des Bromhydrinacetats (+)495 in einer 25%iger wässrigen Ammoniak-Lösung für 24 h bei Raumtemperatur und anschließende Behandlung des Rückstandes nach Entfernung der ammoniakalischen Lösung am Rotationsverdampfer mit Salzsäure, liefert nach erneutem Abziehen der wässrigen Lösung und nach einer Umkristallisierung aus Ethanol

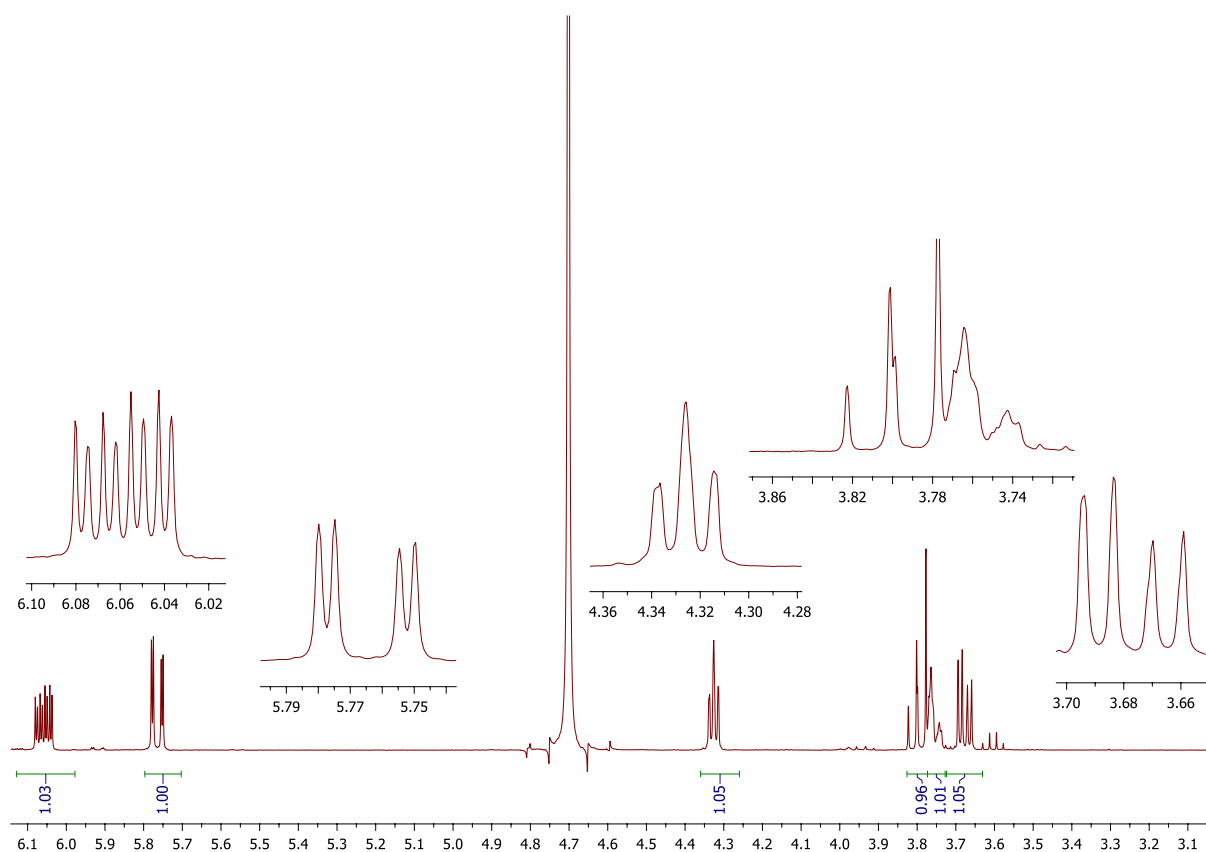


Abbildung 101: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung (+)**496**

das Hydrochlorid des Aminokonduritols mit F (+)**496** als farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 90%. Die Verbindung (+)**496** erzeugt das in Abbildung 101 dargestellte ^1H -NMR-Spektrum. Die asymmetrische Struktur des Aminokonduritols zeigt sich deutlich an den unterschiedlichen olefinischen Ringprotonen, die sich verhältnismäßig bei tieferem Feld positionieren. Das Dublett von Dublett von Dublett bei 6.06 ppm weist zudem auch Kopplungskonstanten von $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz und $^3J = 2.3$ Hz auf. Ein Dublett von Dublett bei 5.76 ppm kennzeichnet H-5 mit $^3J = 10.1$ Hz und $^3J = 2.0$ Hz. H-1 nimmt eine äquatoriale Stellung an und zeigt eine kleine Kopplung zu H-2 mit $^3J = 4.5$ Hz in Form eines Triplets bei 4.33 ppm. Das H-2 Proton mit axialer Anordnung läßt sich durch die kleine Kopplungskonstante von $^3J = 4.3$ Hz erkennen und liegt als Dublett von Dublett bei 3.68 ppm, das mit dem Proton H-3 bei 3.80 ppm mit $^3J = 9.7$ Hz koppelt, vor. Das H-4 erscheint als Dublett von Triplet bei 3.75 ppm mit einer relativ großen axial-axial Kopplungskonstanten von $^3J = 8.7$ Hz und einer zusätzlichen kleinen Kopplung von $^3J = 2.0$ Hz und belegt die Nachbarschaft zu H-3 und zu H-5. H-3 ist gekennzeichnet durch zwei große Kopplungskonstanten, von der die erste mit $^3J = 9.6$ Hz sowohl die Korrelation zu H-2 als auch die axiale Konfiguration beweist. Die zweite mit $^3J = 8.6$ Hz bestätigt die Wechselwirkung zu H-4. Über das ^1H - ^{13}C -HMQC-Spektrum konnten die Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum zugeordnet werden. Erwartungsgemäß erscheinen die olefinischen

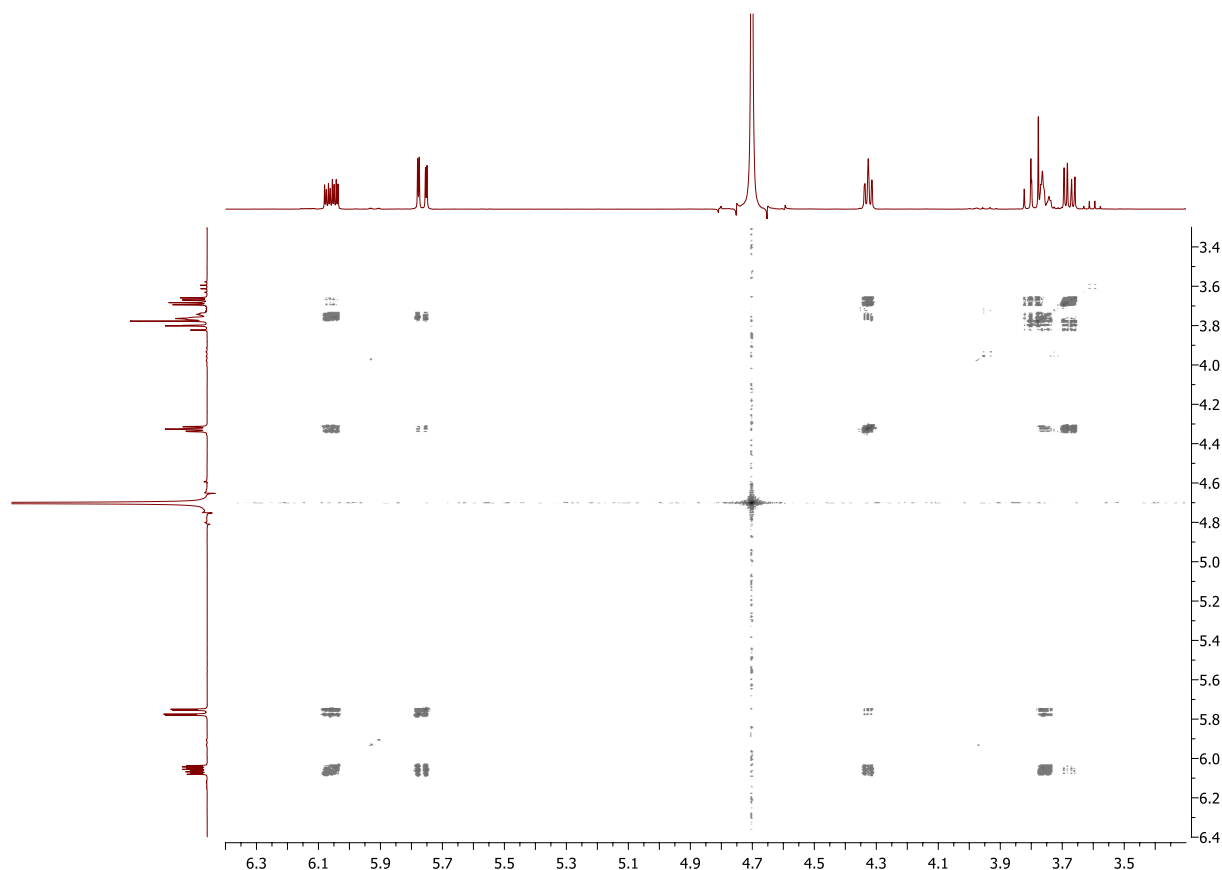


Abbildung 102: ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum der Verbindung (+)**496**

Kohlenstoffatome bei tieferem Feld: Das heist C-6 befindet sich bei 133.01 ppm und C-5 bei 126.28 ppm. Die restlichen Kohlenstoffatome lassen sich wie folgt mit abnehmender Verschiebung eingliedern: C-2 liegt bei 72.54 ppm, C-3 bei 70.13 ppm, C-1 bei 67.72 ppm und C-4 bei 55.71 ppm. Im hochauflösenden Massenspektrum ESI wurde eine Masse von $M+\text{Na} = 146.0811$ gefunden, was die Einführung der Aminfunktion bestätigt.

In der letzten Dekade konnten sich zwei Methoden etablieren, mit deren Hilfe man Reaktionen atomökonomisch und -ökologisch durchführen konnte. Durch sog. Dominoreaktionen können möglichst viele Reaktionsschritte unter einer Reaktionsbedingung sukzessiv stattfinden und somit die Isolierung der Zwischenverbindungen umgangen werden. Zur zweiten Methode gehören die „Clickreaktionen“, die sich als einfache Umsetzung, effektiv mit hohen Ausbeuten und möglichst nebenproduktfrei in umweltfreundlichen Lösungsmitteln wie Wasser charakterisieren lassen. Im Sinne einer solchen Betrachtung kann der letzte Schritt in dieser Aminokonduritol synthese, bei der ein Epoxidringschluss gefolgt von einer stereoselektiven Ringöffnung in Wasser als Lösungsmittel erfolgt, als „Domino-Click-Reaktion“ angesehen werden. Zu den zwei folgenden Abschnitten werden weitere Anwendungen gezeigt, bei der diese „Domino-Click-Reaktion“ für andere Aminokonduritol synthesen eingesetzt wurden.

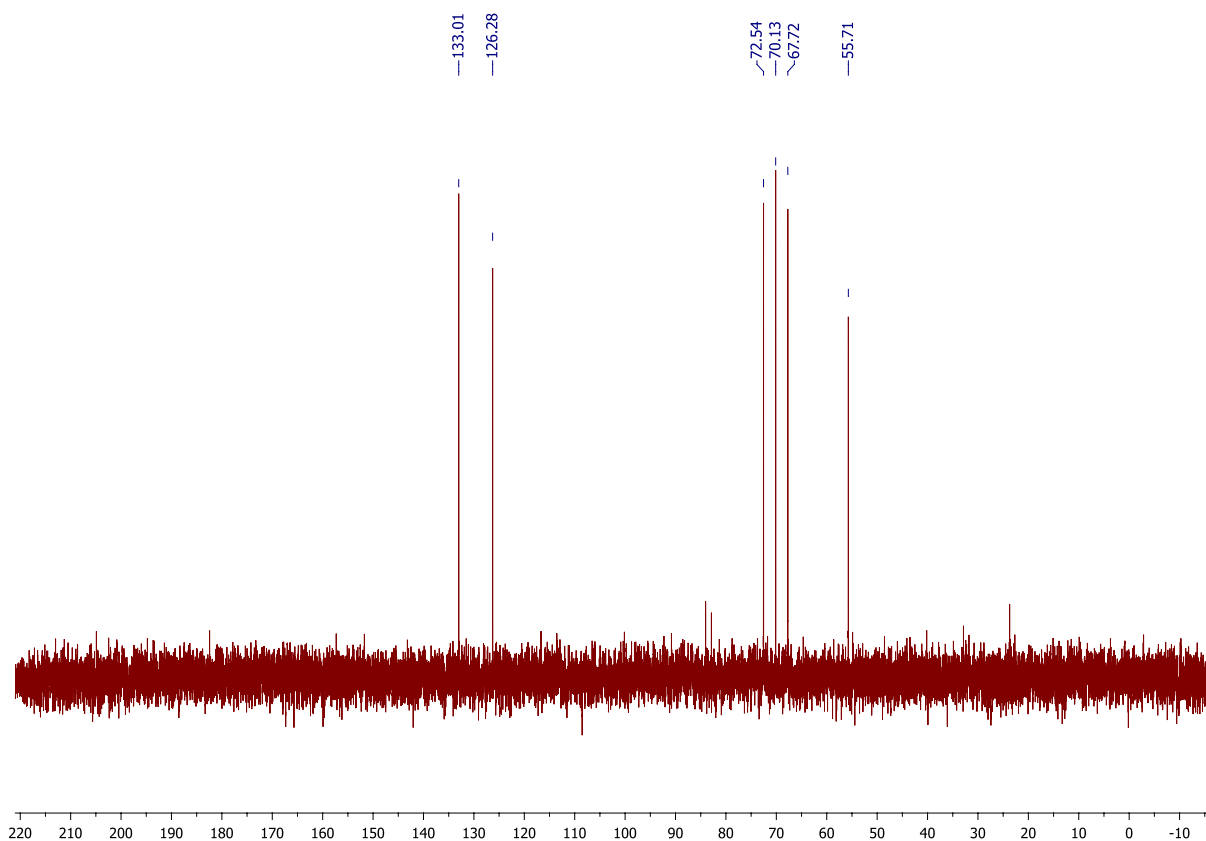
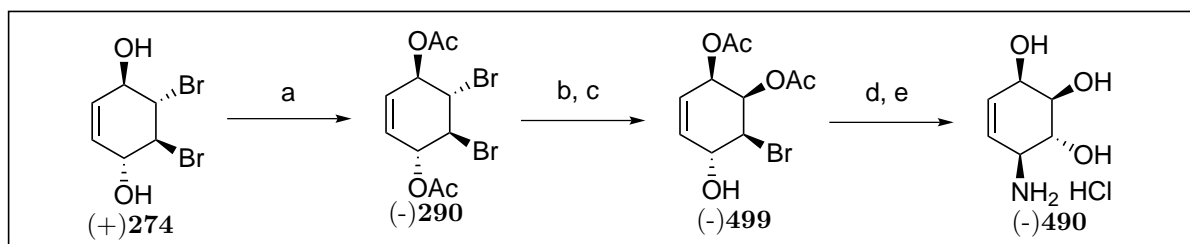


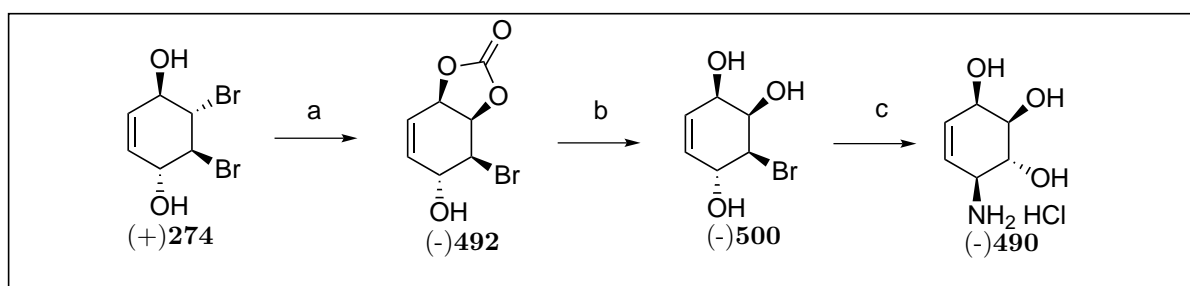
Abbildung 103: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung (+)496

Für das andere Enantiomer (-)490 wurde die Verbindung (-)499, das aus Dibromdiacetat (-)290 zugänglich ist, mit gleicher Reaktionssequenz hergestellt (vgl. Schema 79). Wesentlich verkürzt in Bezug auf die Reaktionszeit konnte ebenfalls mit dem Diol (+)274 über ein cyclisches Karbonat (-)492 das Triol (-)500 gewonnen werden (Schema 80). Mit der Umsetzung dieses Diols (+)274 mit festem Trockeneis in THF in Gegenwart von DBU bei einer Temperatur von -45 bis -65 °C konnte ein farbloser Feststoff erhalten werden, dessen Struktur mit dem Konduritol-Derivat (-)492 übereinstimmt. Das Ringproton H-4 am Bromatom zeigt sich hochfeldverschoben mit einem Multipllett bei 4.26 ppm, dem Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 1.9$ Hz zu entnehmen sind. In gleicher Region erscheint das H-3 bei 4.32 ppm als Dublett von Dublett mit $^3\text{J} = 8.7$ Hz und $^3\text{J} = 2.5$ Hz. Ein Dublett von Dublett von Dublett bei 5.3 ppm lässt sich dem H-2 Ringproton zuordnen, mit Kopplungskonstanten $^3\text{J} = 6.5$ Hz, $^3\text{J} = 2.3$ Hz und $^3\text{J} = 1.3$ Hz. Bei 5.35 ppm tritt ein weiteres Dublett von Dublett von Dublett auf, dessen Kopplungskonstanten dem H-1 von $^3\text{J} = 6.5$ Hz, und $^3\text{J} = 2.3$ Hz entsprechen. Das Dublett von Triplet mit $^3\text{J} = 10.2$ Hz, $^3\text{J} = 2.3$ Hz und $^3\text{J} = 1.3$ Hz erscheint bei 5.84 ppm und steht für H-6. Bei 5.94 ppm tritt die austauschbare Hydroxylgruppe als Dublett auf und bringt eine Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 6.6$ Hz hervor. Das zweite allylische Ringproton H-5 tritt als Dublett von Dublett mit $^3\text{J} = 10.3$ Hz und $^3\text{J} = 1.9$ Hz bei 6.10 ppm auf. Im nicht gezeigten ^{13}C -NMR-Spektrum dieser Verbindung erstrecken die Signale sich in der Reihenfolge: C-3, C-4, C-2, C-1, C-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Ac_2O , DMAP (kat.), CH_2Cl_2 [85%]; (b) (CH_3COOH , KOOCH_3 , 130°C , 5 d; (c) Ac_2O , DMAP (kat.), CH_2Cl_2 [85%]; (d) 25% aq. NH_3 ; (e) 2 M HCl [96%]

Schema 79: Darstellung von Aminokonduritol F-4 (-)490



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) CO_2 , DBU, THF [90%]; (b) Pyridin, H_2O [99%]; (c) 1. 25% aq. NH_3 2. 2 M HCl [96%]

Schema 80: Darstellung von Aminokonduritol F-4 (-)490

6, C-5 und C-(C=O) bei Verschiebungen von 52.09 ppm, 65.96 ppm, 73.20 ppm, 77.95 ppm, 121.69 ppm, 137.41 ppm und 153.19 ppm. Nach einem quantitativen Abspalten der Carbonylgruppe in wässrigem Pyridin läßt sich das dabei entstehende Triol (-)500 der Domino-Kaskaden-Reaktion mit wässriger Ammoniak-Lösung unterziehen, wobei das entsprechende Aminokonduritol F-4 Hydrochlorid (-)490 erhalten wird.

3.5.1.4 Darstellung von Aminokonduritol B-1 (-)502 und (+)501

Mit der im vorherigen Kapitel dargelegten Umwandlung von einem 1,2-Bromhydrin zu einem 1,2-Aminoalkohol in Wasser ist eine nützliche und effektive Methode entwickelt worden, die auch für eine Synthese von Aminokonduritol B-1 (+)501 oder (-)502 eingesetzt werden kann. Nimmt man das Epoxid (-)309 oder (+)310 als Ausgangspunkt, besteht die Möglichkeit, durch zwei sequentiell durchgeführte Reaktionen in Wasser zum Aminokonduritol B-1 zu gelangen (vgl. Schema 81). Das Triol (+)503 ist schon aus den Arbeiten von Block^[67] seit 2000 und seit 1985 von Aleksejczyk^[107] bekannt. Auch existiert eine Röntgenkristallstruktur dieser Verbindung.^[108] Dabei konnte das Epoxid (+)310 oder (-)309

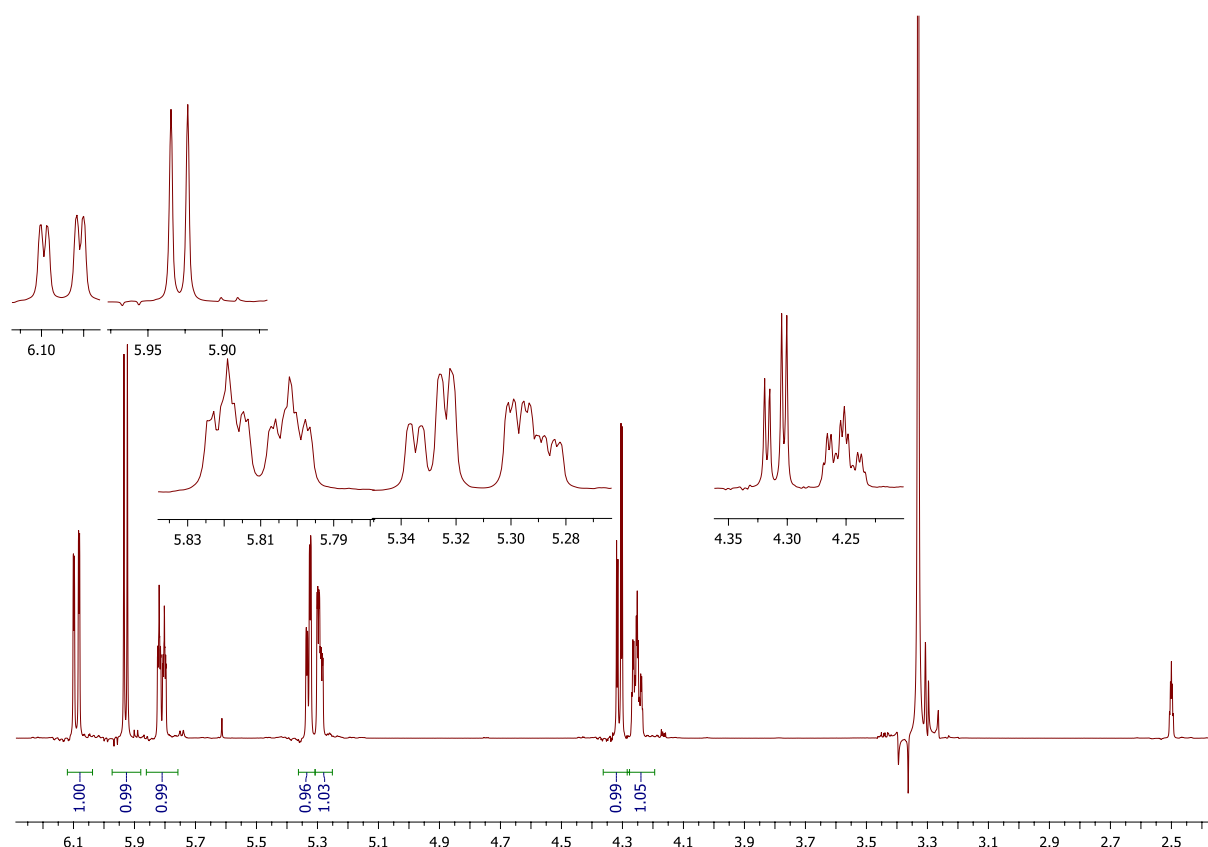
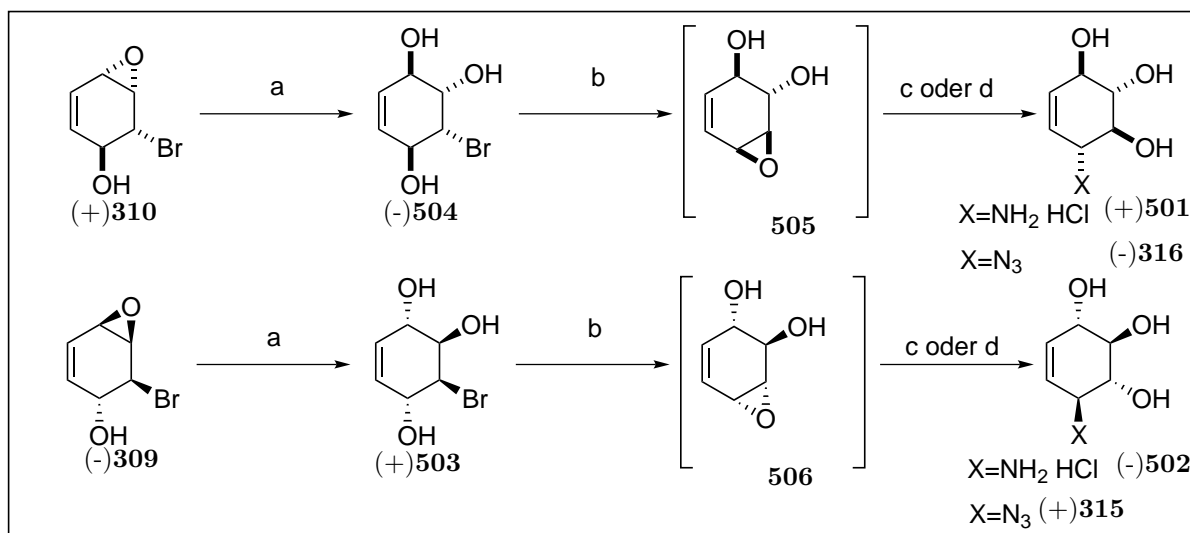


Abbildung 104: $^1\text{H-NMR}$ von (-)-**492**

unter Zuhilfenahme von katalytischen Mengen der *para*-Toluolsulfonsäure (PPTS) erfolgreich mit Wasser geöffnet werden. Leermann^[109] konnte unter ähnlichen Bedingungen eine weitere bekannte Methode, die von Yadav^[110] entwickelt worden ist, auf das Epoxid (+)-**310** übertragen. Durch Suspendieren des Epoxides (+)-**310** oder (-)-**309** in Wasser und Zusatz von katalytischen Mengen von Tetrabromkohlenstoff CBr_4 wird nach Erhitzen für eine Zeit von 18 h bei 50°C nach Aufarbeitung ein farbloser Feststoff in 90%iger Ausbeute erhalten, der sich als Triol (+)-**503** bzw. (-)-**504** herausstellte (Schema 81). Eine Analyse des Protonen NMR-Spektrums zeigt die relevanten Signale Abbildung 105. Die olefinischen Protonen H-5 und H-6 erzeugen ein Triplett mit $^3J = 1.6$ Hz bei 5.61 ppm, deren Integral auf zwei Protonen hinweist. Das Allylproton H-1 tritt bei 3.92 ppm als Dublett von Triplett hervor und bestätigt die äquatoriale Anordnung mit $^3J = 5.2$ ppm. Eine weitere Kopplung zum homoallylischen H-4 wird mit $^3J = 2.4$ Hz sichtbar. Die kleine Kopplungskonstante $^3J = 1.1$ Hz steht für die Wechselwirkung zum angrenzenden Olefinproton H-5. Eine Kopplung zum H-1 ist beim Dublett von Dublett bei 3.73 ppm durch $^3J = 5.2$ Hz gegeben, welches H-2 zugeordnet werden kann. Mit einer weiteren Kopplung $^3J = 2.3$ Hz lässt sich die Wechselwirkung zu H-3 aufzeigen. Das andere Dublett von Dublett bei 4.21 ppm entspricht dem H-3 mit Kopplungskonstanten von $^3J = 2.3$ Hz und $^3J = 5.6$ Hz. Die letztgenannte Kopplungskonstante bezeugt die Wechselwirkung zu H-4. Das zweite Signal mit Dublett von Triplett als Aufspaltungsmuster bei 4.24 ppm kennzeichnet



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) CBr_4 , H_2O , 50°C [91%]; (b) 25% aq. NH_3 ; (c) 2M HCl [96 %]; (d) NaN_3 , H_2O [95%]

Schema 81: Darstellung von Aminokonduritol B-1 Hydrochlorid (+)-**501** und (-)-**502**

sich als Allylproton H-4 mit $^3J = 5.9 \text{ Hz}$ (zu H-3), $^3J = 2.2 \text{ Hz}$ (homoallylisch zu H-1) und $^3J = 1.3 \text{ Hz}$ (zu H-5 und / oder H-6). Die Zuordnung im ^{13}C -NMR-Spektrum geschieht

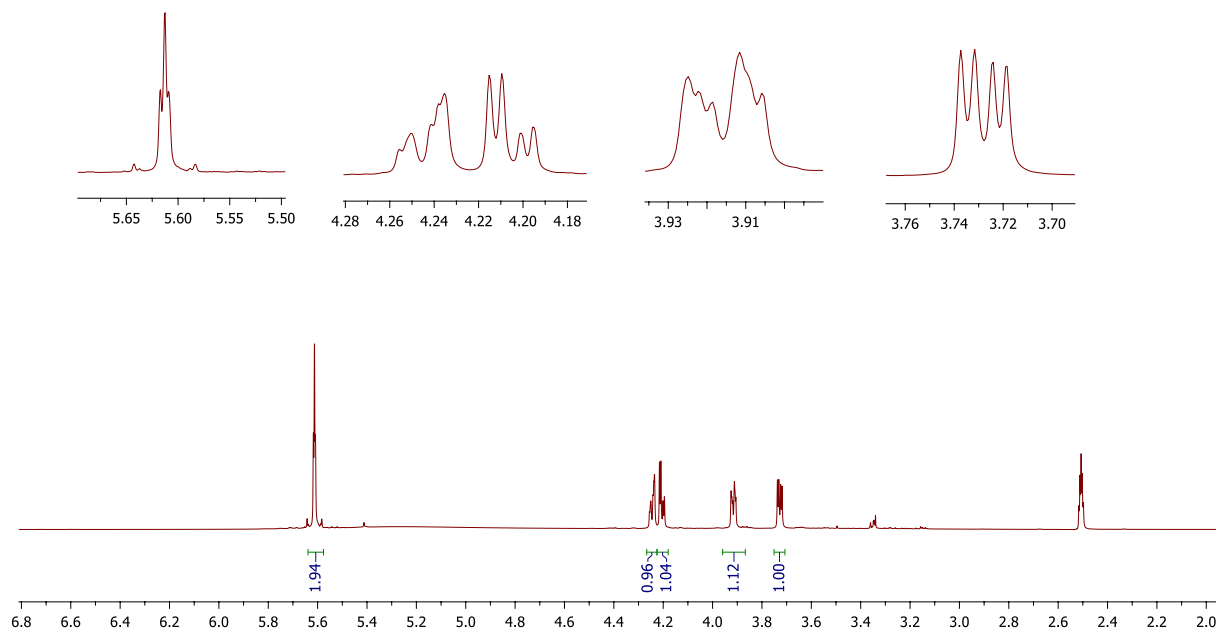


Abbildung 105: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung (+)-**503** und (-)-**504**

mit Hilfe von ^1H - ^{13}C -HMQC-Spektrum. Wie zu erwarten tritt der Peak C-3 bei 60.44 ppm relativ hochfeldverschoben auf. Die allylischen Kohlenstoffatome mit ähnlicher Verschiebung lassen sich dem C-4 Kohlenstoffatom bei 69.15 ppm und dem C-1 Kohlenstoffatom bei 69.32 ppm zuordnen. C-2 zeigt Resonanz bei 71.85 ppm. Die olefinischen Protonen

lassen sich aus dem HMBC-Spektrum zuordnen: C-5 lokalisiert sich bei 129.00 ppm und C-6 bei 129.81 ppm. Die ESI HRMS-Analyse liefert die erwartete Masse von $[M-H]^- = 208.9805$.

Das nun lösliche Triol (+)**503** oder (-)**504** wird für eine Zeit von 12 h in eine wässrige 25 %ige Ammoniaklösung gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen und Überführen in das Hydrochlorid (+)**501** oder (-)**502** durch Behandeln mit Salzsäure, gefolgt von einer Umkristallisation aus Ethanol, ergibt sich ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 96%. Im Gegensatz zum Aminokonduritol E-2 zeigt das ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum deutlich zu unterscheidende Signale, wie es bei dieser Verbindung auch zu erwarten ist. So zeigt H-2 ein Signal bei 3.54 ppm als Dublett von Dublett mit Kopplungs-

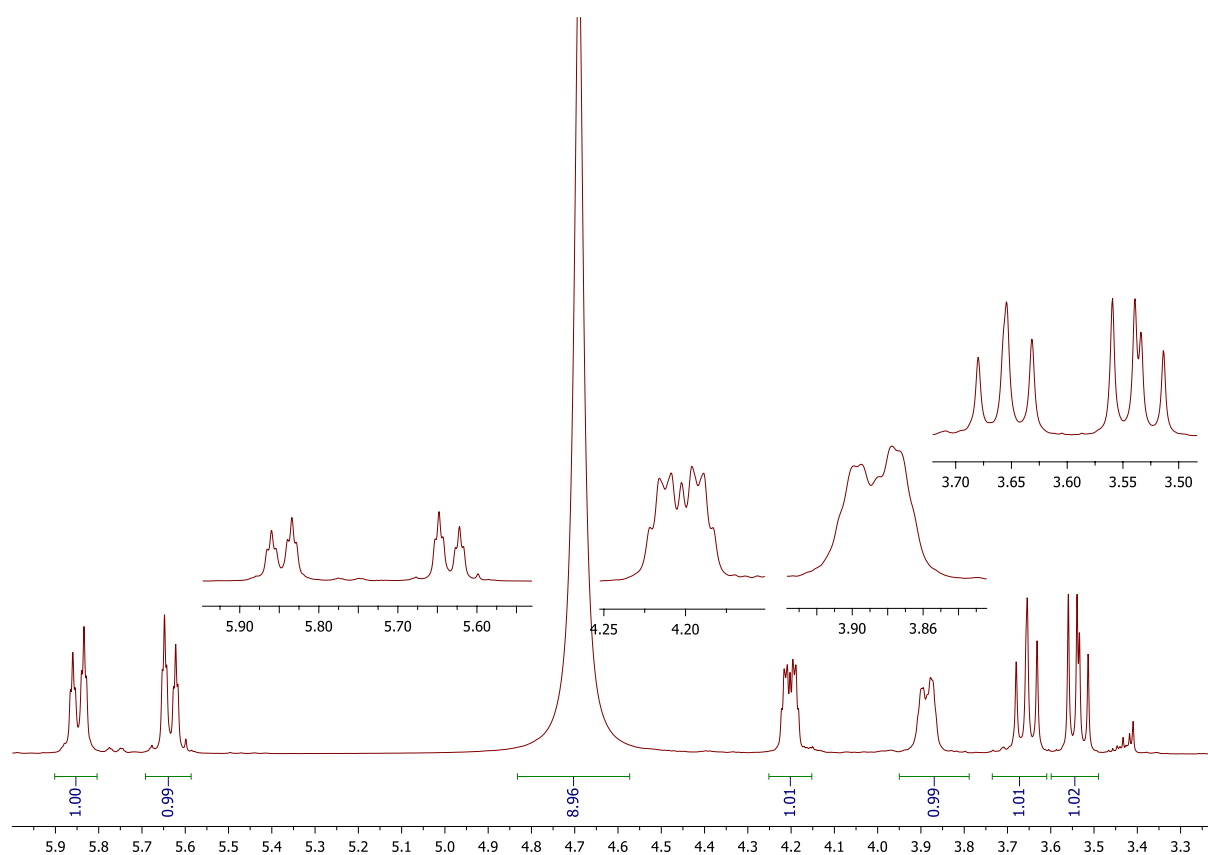


Abbildung 106: ^1H -NMR-Spektrum von (+)**501** und (-)**502**

konstanten von $^3\text{J} = 10.2$ Hz und $^3\text{J} = 8.1$ Hz. Das Triplet mit einer Verschiebung von 3.66 steht für H-3 mit einer Kopplungskonstante von $^3\text{J} = 9.6$ Hz. Ein weiteres Dublett von Dublett stammt von H-4 mit Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 8.5$ Hz und $^3\text{J} = 1.6$ Hz. Ein Dublett von Dublett von Dublett System ergibt sich für H-1 mit drei unterschiedlichen Kopplungskonstanten von $^3\text{J} = 7.6$ Hz, $^3\text{J} = 5.1$ Hz und $^3\text{J} = 2.3$ Hz. Die beiden olefinischen Ringprotonen erscheinen jeweils als Dublett von Triplet bei einer Verschiebung von 5.63 ppm mit $^3\text{J} = 10.4$ Hz und $^3\text{J} = 1.9$ Hz sowie 5.85 $^3\text{J} = 10.3$ Hz und $^3\text{J} = 2.1$ Hz. Das in Abbildung 107 gezeigte Spektrum bestätigt die unsymmetrische Struktur auf-

grund der unterschiedlichen Ringkohlenstoffatome. Deutlich hochfeldverschoben erscheint das C-1 am Hydrochlorid bei einer Verschiebung von 55.85 ppm. Ringkohlenstoff C-2 und C-3 liegen recht nahe beieinander bei 73.24 ppm und 73.31 ppm. Das zweite allylische Ringkohlenstoffatom C-4 tritt bei 77.10 ppm in Erscheinung. Die olefinischen Ringkohlenstoffatome C-5 und C-6 absorbieren bei 123.54 ppm und 135.25 ppm. Auf gleichem Wege konnten die Azidokonduritole (+)**315** und (-)**316** in einer Ausbeute von 95% zugänglich gemacht werden.

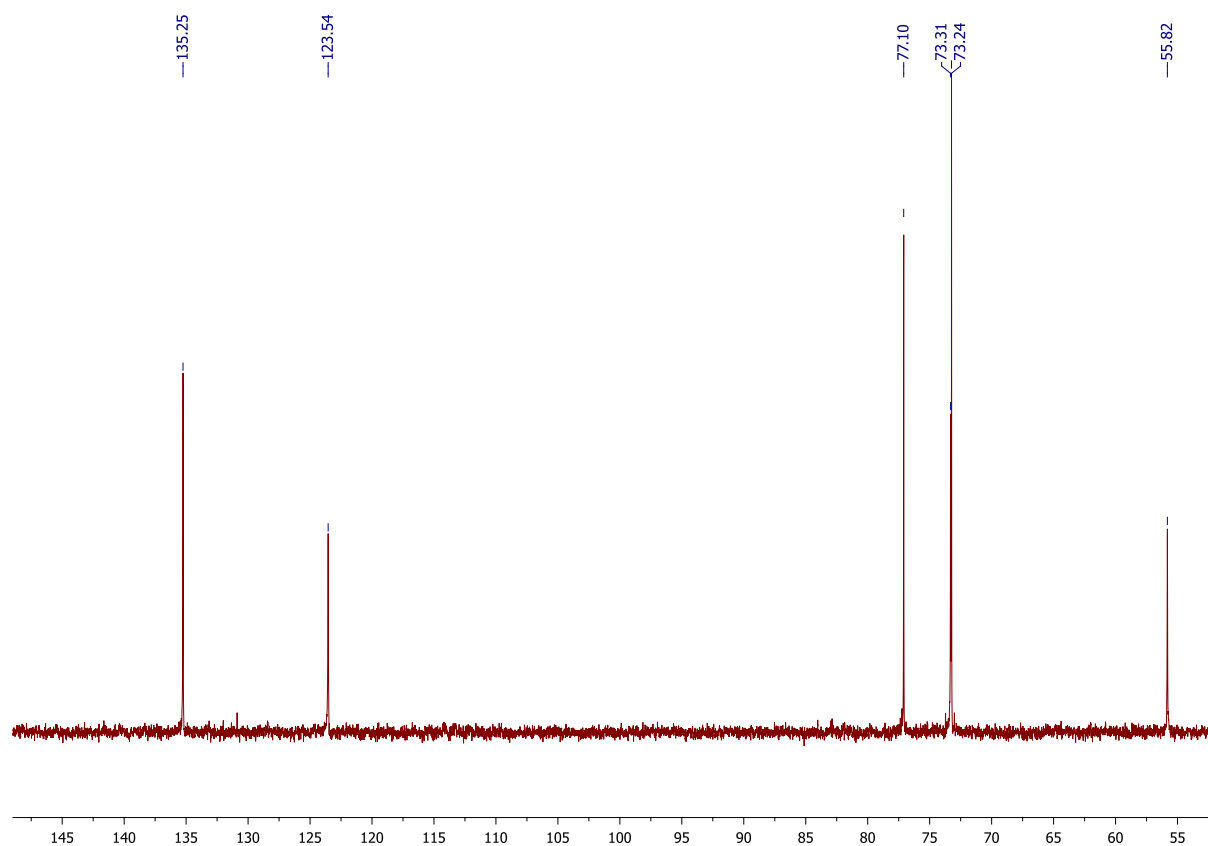
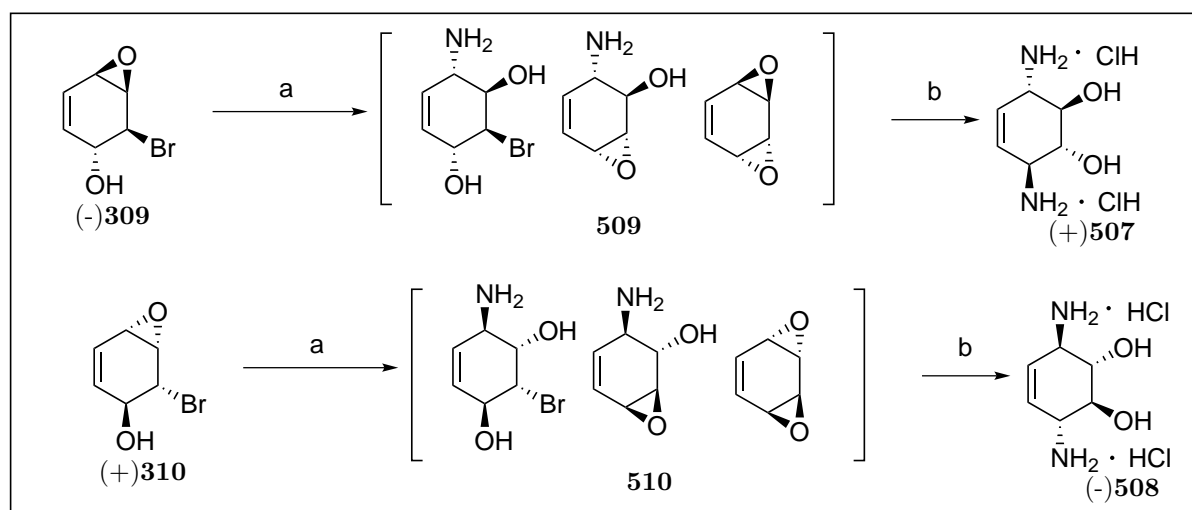


Abbildung 107: ^{13}C -NMR-Spektrum des Aminokonduritols B-1 (+)**501** und (-)**502**

3.5.1.5 Darstellung von Aminokonduritول B-1,4 (+)**507** und (-)**508**

Mit der „Domino-Click-Reaktion“ besteht auch die Möglichkeit, eine alternative Aminokonduritول B-1,4-Synthese zu realisieren. Durch Kombinieren der zuvor vorgestellten Epoxidöffnung in Wasser („Click-Reaktion“) mit der Umwandlung des Bromhydrin zum 1,2 Aminoalkohol lässt sich eine doppelte Amineinführung realisieren. Suspendieren des (-)**309** oder (+)**310** in einer 25%igen Ammoniak-Lösung für 12 h, liefert nach Evaporieren der wässrigen Lösung am Rotationsverdampfer und nachfolgender Behandlung mit 2 N Salzsäure nach anschließender Umkristallisation aus Ethanol in quantitativer Ausbeute das Aminokonduritول B-1,4 Dihydrochlorid (+)**507** oder (-)**508**. Dieses Hydro-



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 25% aq. NH₃; (b) 6M HCl [92%]

Schema 82: Darstellung von Aminokonduritols B-1,4 Hydrochlorid (+)**507** und (-)**508**

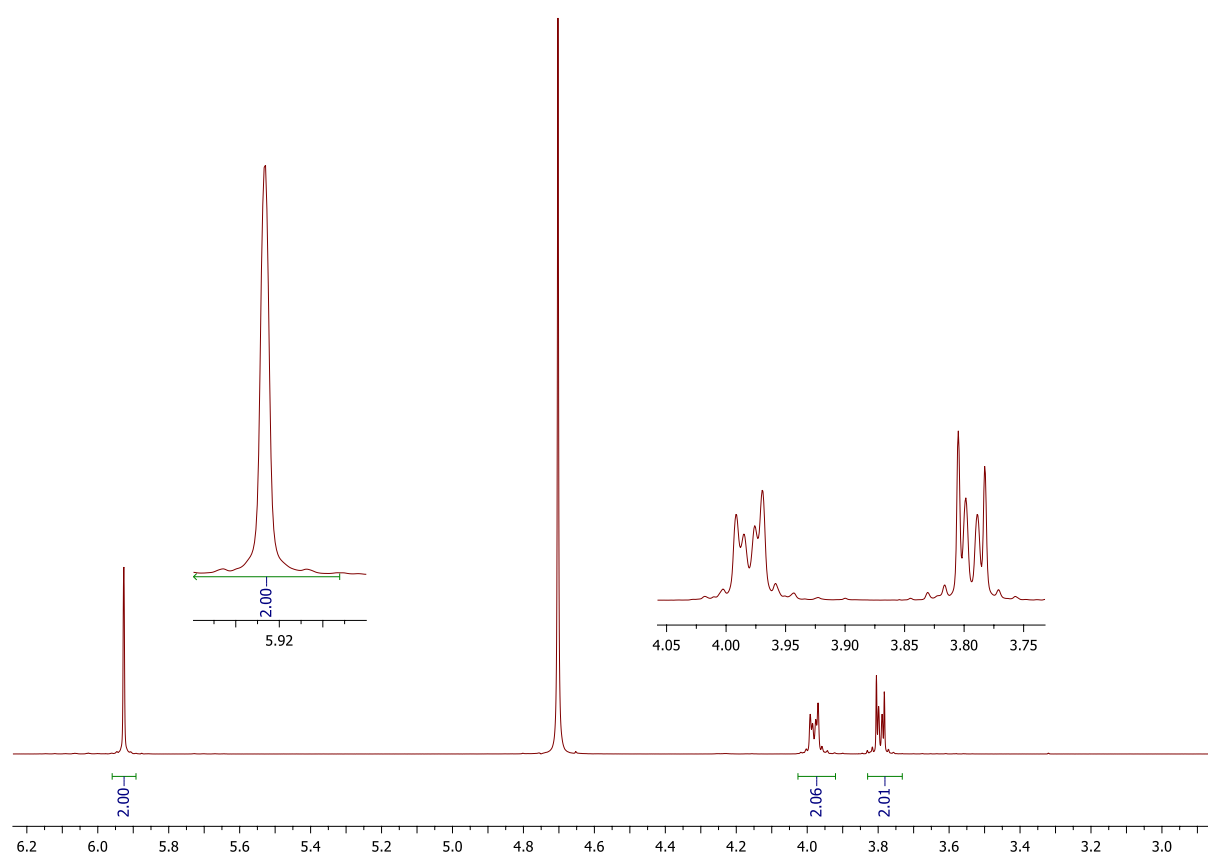


Abbildung 108: ¹H-NMR des Aminokonduritols B-1,4 (+)**507** und (-)**508**

chlorid zeigt einen unterschiedlichen Habitus im Vergleich zum Diamin **511**, wie in Abbildung 108 dargestellt, was die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums vereinfacht. Aufgrund der C₂-Symmetrie der Verbindung erscheinen die olefinischen Protonen H-5 und H-6 bei

5.92 ppm als Pseudosingulett. Die anderen Ringprotonenpaare zeigen relativ hochfeldverschoben gut voneinander unterscheidbare Signale. Das Dublett von Dublett bei 3.98 ppm besitzt zwei Kopplungskonstanten mit ${}^3J = 6.2$ Hz und ${}^3J = 2.5$ Hz und stammt von H-1 und H-4. Die größere Kopplungskonstante steht für die Wechselwirkung der beiden axial angeordneten Protonen. Die beiden Protonen H-2 und H-3 dokumentieren sich ebenfalls als Dublett von Dublett mit ähnlich großen Kopplungskonstanten von ${}^3J = 6.5$ Hz und ${}^3J = 2.6$ Hz bei einer Verschiebung von 3.79 ppm. Der Struktur entsprechend finden sich im ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nur 3 Signale (vgl. Abbildung 109). Die Kohlenstoffpaare bei 127.95 ppm stehen für die olefinischen Kohlenstoffatome C-5 und C-6. Bei 73.14 ppm sind die Signale der allylischen Kohlenstoffatome C-1 und C-4 und bei 55.13 ppm die der Kohlenstoffatome C-2 und C-3 wiederzuerkennen. Das Massenspektrum bestätigt die Masse eines Diaminokonduritols mit $[\text{M}+\text{Na}]^+$ bei $m/z = 167.0791$. Vergleicht man das

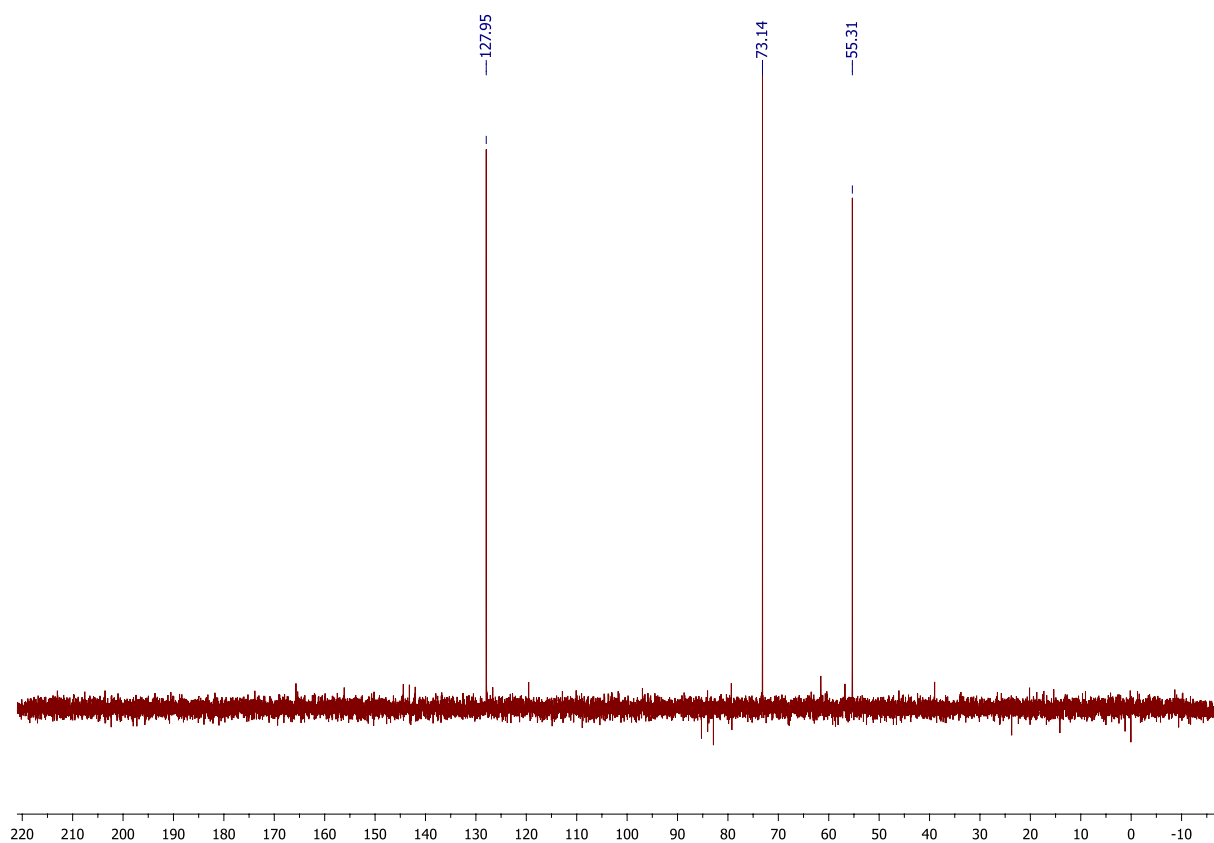
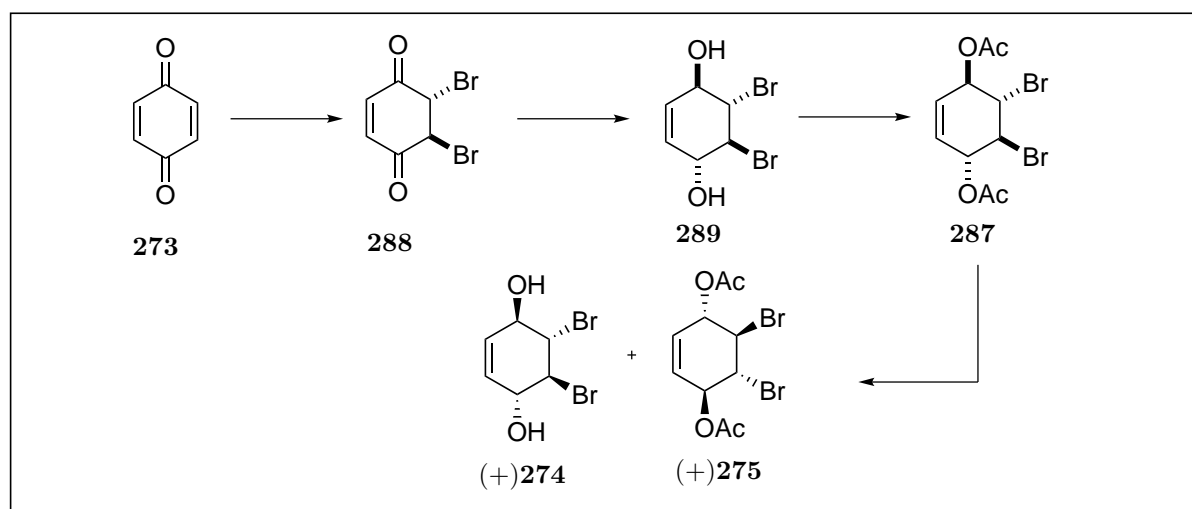


Abbildung 109: ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aminokonduritols B-1,4 (+)**507** und (-)**508**

in Abschnitt 3.3.2 hergestellte Diaminokonduritols **405** B-1,4 nach Überführen ins Dihydrochlorid (+)**507**, so zeigt sich wie erwartet eine identische Verschiebung im ${}^1\text{H}$ - und ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum. Mechanistisch erklärt sich die Entstehung dieses Aminokonduritols aus den möglichen Zwischenprodukten **509** die in Abbildung 109 dargestellt sind. Das entsprechende Enantiomer (-)**508** erhält man durch Einsatz von (+)**310**.

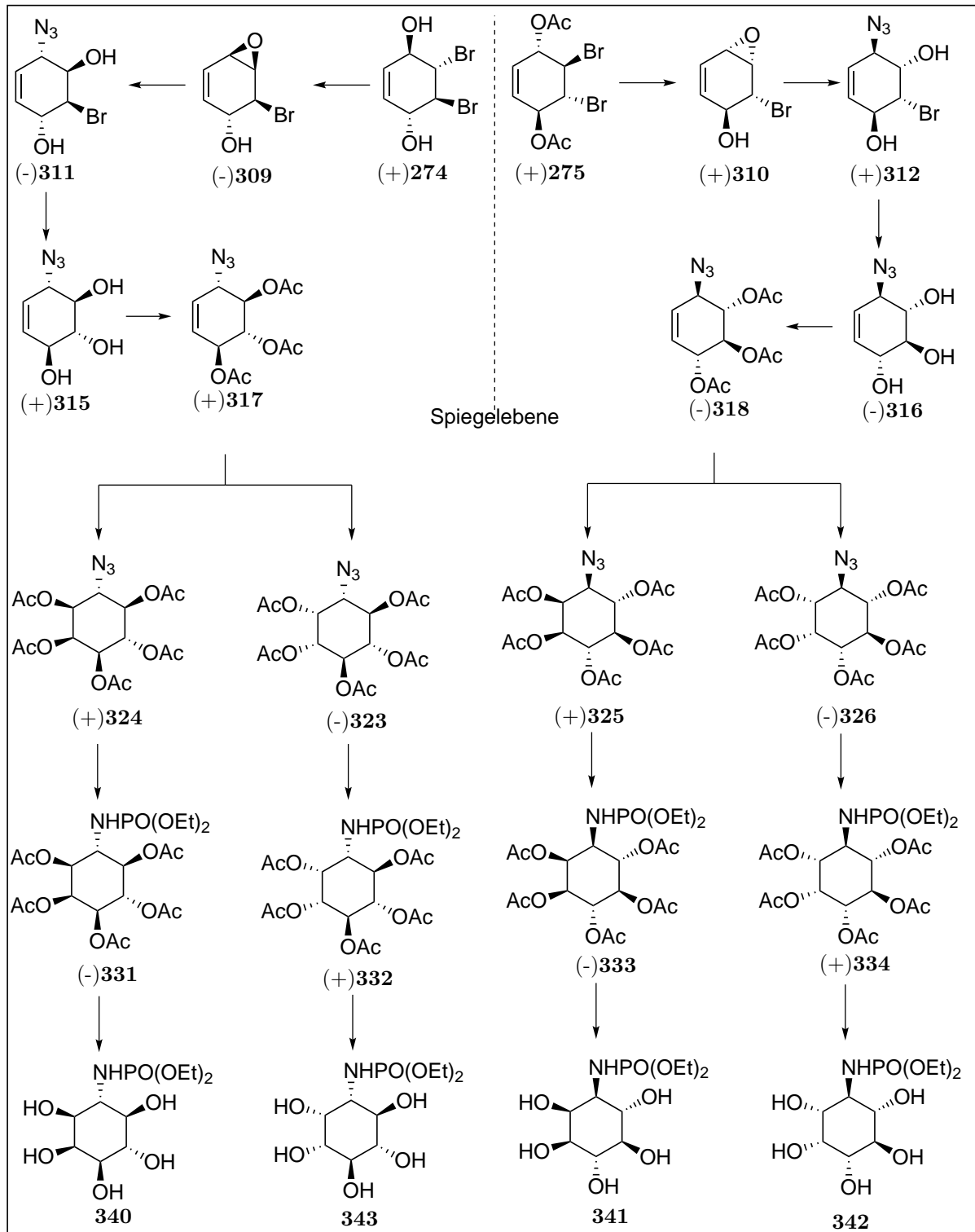
4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, auf einfache Weise substituierte Konduritole, Inositole und insbesondere neuartige Inositolphosphat-Analoga zu synthetisieren. Dabei lag der Schwerpunkt dieser Arbeit darin, die zentralen enantiomerenreinen Schlüsselbausteine (+)**274** und (+)**275**, die in wenigen Stufen aus *p*-Benzochinon **273** in großer Menge darstellbar sind, einzusetzen. Des Weiteren wurde als Ergänzung zu diesem Ansatz eine Syntheseroute verfolgt, die es möglich macht, direkt aus dem in größeren Mengen zu Verfügung stehenden *myo*-Inositol die erwünschten Sechsringverbindungen zu generieren. Auf dem Weg zu den zentralen Bausteinen konnte durch eine Röntgenstruktur-Analyse



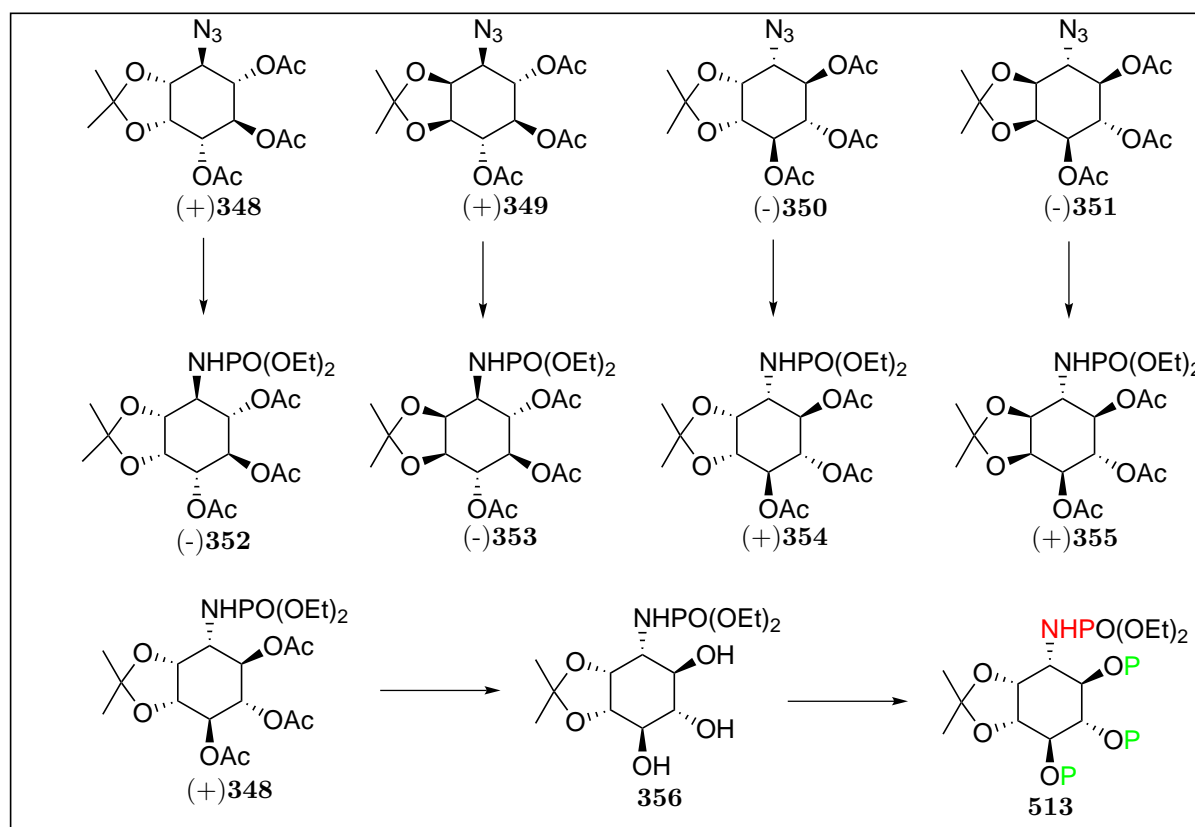
Schema 83: Darstellung der enantiomerenreinen Bausteine „Building Block“

die absolute Konfiguration der Verbindung **288** ermittelt werden, mit der man nun den Verlauf der Reduktion aufklären konnte. Mit der sogenannten Unsymmetrische Route ist es gelungen, zunächst vier der sechs Monophosphorylamino-*myo*-Inositol zu synthetisieren. Dazu wurden zunächst die entsprechenden Azido-Konduritole (+)**317** und (-)**318** und Azido *myo*-Inositole (-)**323**, (+)**324**, (+)**325** und (-)**326** erzeugt und mittels einer Staudinger-Phosphit-Reaktion zu den Phosphorylamine (-)**331**, (+)**332**, (-)**333** und (+)**334** umgewandelt. Für den Einsatz als Prodrug wurden diese geschützten Phosphorylamine zu **340**, **341**, **342** und **343** deacetyliert (Vgl. Schema 84).



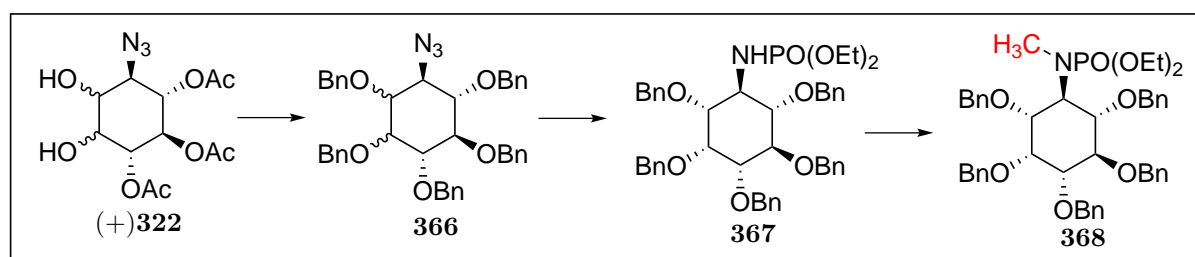
Schema 84: Zusammenfassung der unsymmetrischen Konzeption

Mit der erweiterten unsymmetrischen Route ist ein Konzept erarbeitet worden, mit dem es gelungen ist, Phosphorylamino-inositol-Vorstufen zu synthetisieren, die zur Darstellung von sog. gemischten Phosphorylamino-inositolen genutzt werden könnten.



Schema 85: Zusammenfassung der erweiterten unsymmetrischen Konzeption

Die Synthese eines Methyl-substituierten Phosphorylamino-*myo*-Inositol **368** verlief unproblematisch und stellt somit ein weiteres neues Phosphorylamino-Inositol dar.

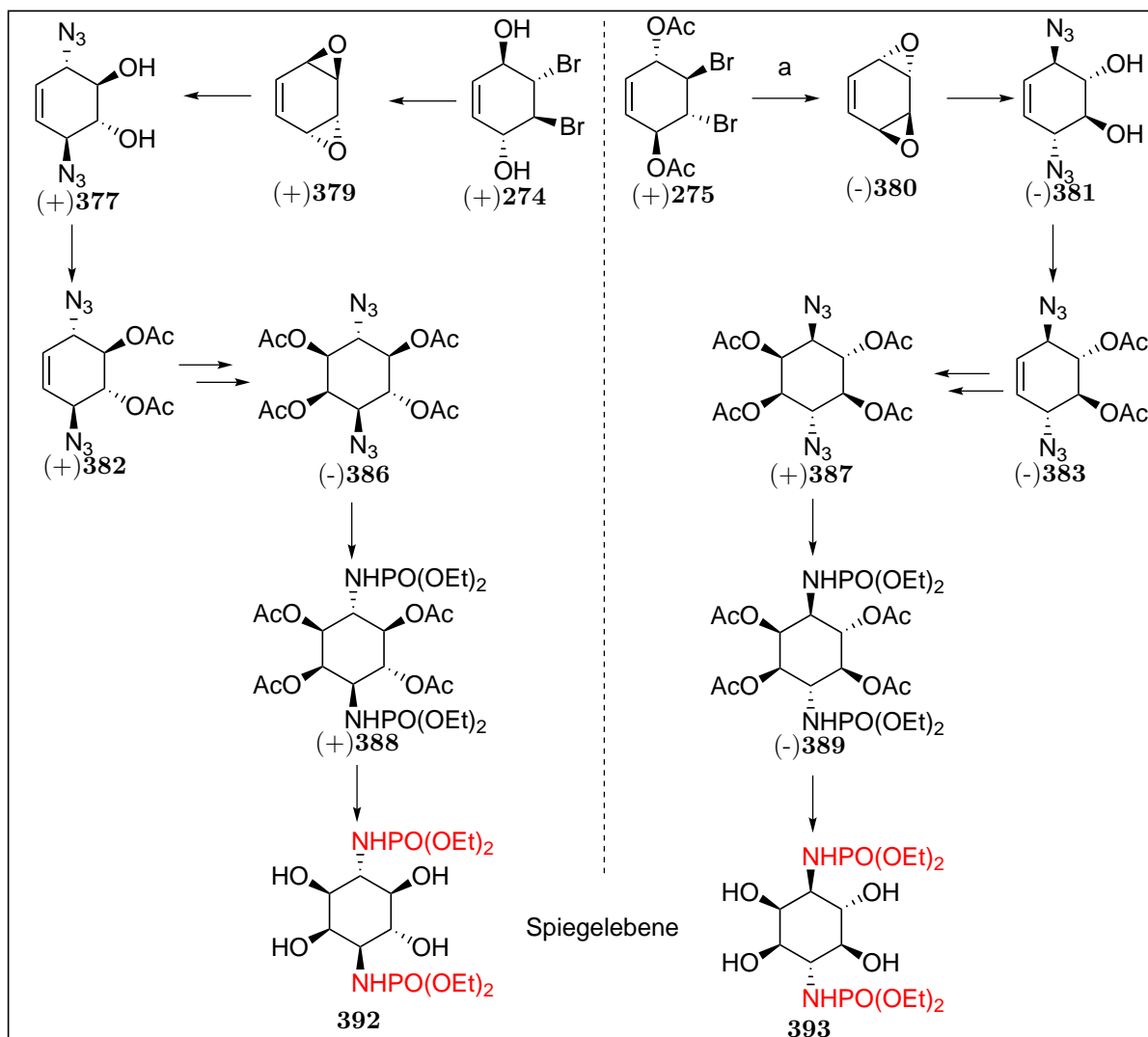


Schema 86: Synthese von Methylsubstituierten Phosphoamino-*myo*-Inositol **368**

Die Nutzung dieser erweiterten unsymmetrische Konzeption zur Darstellung von Trinositol-Analoga erwies sich als schwierig, da es nicht gelungen ist, in dem bereits einfach mit Azid substituierten Inositol-Derivat zwei weitere Azidgruppen einzufügen. Problematisch verlief auch der Versuch, das Dinositolmonophosphorylamino des DIP-Analogs darzustellen.

Mit Hilfe einer symmetrischen Konzeption war es möglich, problemlos disubstituierte Phosphorylamino-Inositole in enantiomerreiner Form darzustellen, ohne einen zusätzlichen Schritt bezüglich der Trennung aufzubringen. Dabei ist es gelungen, das Diazidokonduritol

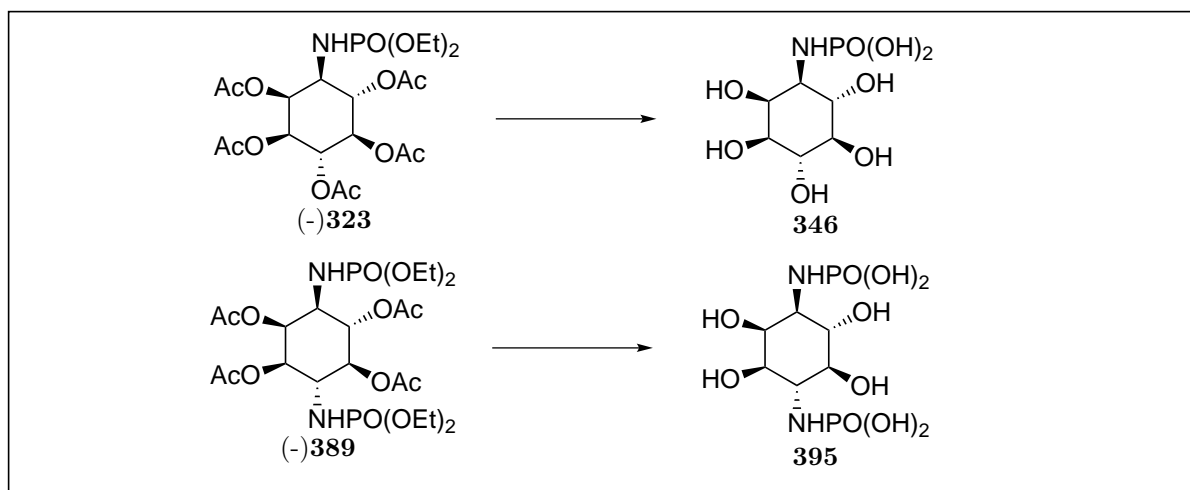
B (+)**377** und (-)**381** erstmals in einer Kaskadenreaktion mit Bedingungen der Click-Reaktion (in Wasser) nach Sharpless mit einer exzellenten Ausbeute aus den Epoxiden (+)**379** und (-)**380** ohne Aufreinigung in größerer Menge herzustellen. Auch konnte durch diese Kaskadenreaktion die Zahl der Synthesestufen und die Reaktionszeit signifikant reduziert werden.



Schema 87: Symmetrische Konzeption zur Darstellung von **392** und **393**

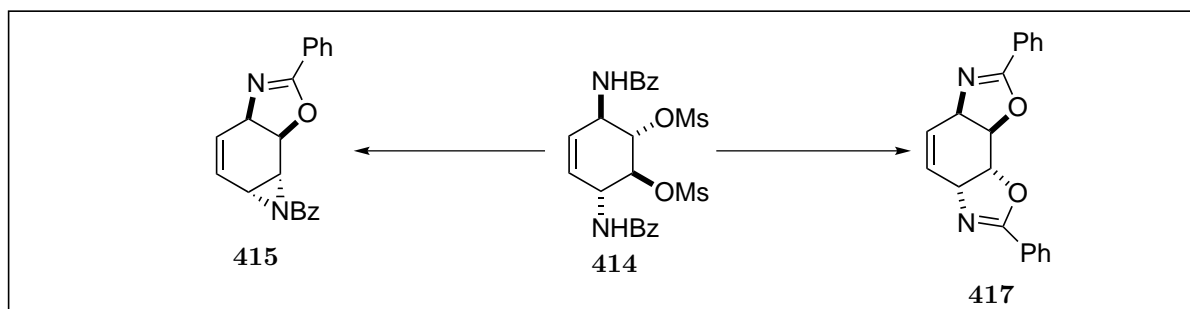
Die so erhaltenen disubstituierten Diphosphorylamino-*myo*-Inositole wurden, entsprechend ihrer monosubstituierten Analoga, erfolgreich zu Verbindungen mit Prodrugpotential überführt.

Ferner ist es im Rahmen dieser Arbeit gelungen, ein Verfahren zu entwickeln, mit der nur die Ethylgruppen entfernt werden konnte, ohne das Phosphorylamin dabei zu spalten. Mit einer solchen selten beschriebenen Methode konnte die angestrebte Komplettfreisetzung der isosteren Phosphorylamine **346** und **395** realisiert werden (vgl. Schema 88).



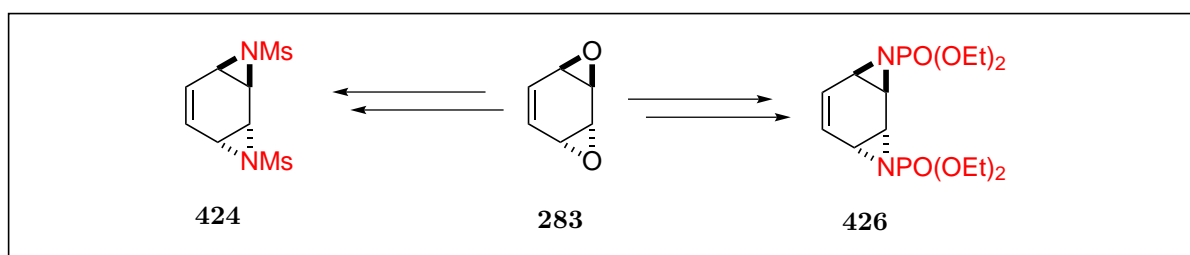
Schema 88: Chemoselektive Freisetzung zum Phosphorylamin-Isoster wie **346** und **395**

Im Zuge der symmetrischen Route konnten auch zwei weitere bisher nicht bekannte Hetero-Tricyclen **415** und **417** hergestellt werden.



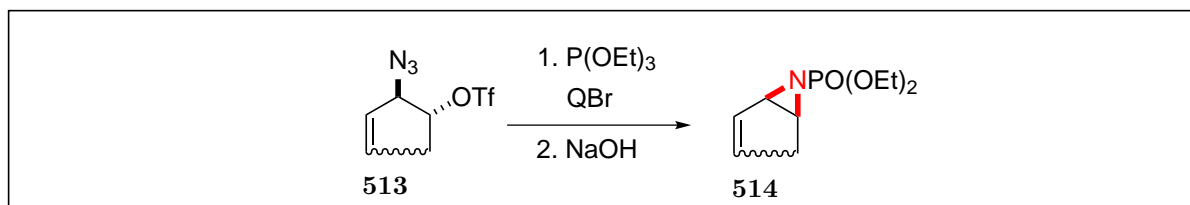
Schema 89: Hergestellte Oxazolin-Heterocyclen **415** und **417**

Bei dieser Route konnte zudem die Darstellung des bis dato noch nicht bekannten Isosters des *anti*-Benzoldioxids in Form der *anti*-Benzolbisimin-Derivate realisiert werden. Es konnte dadurch ihre Stabilität unter Beweis gestellt, ihre chemischen Eigenschaften bestimmt und Strukturverhältnisse im Pseudosessel erschlossen werden.



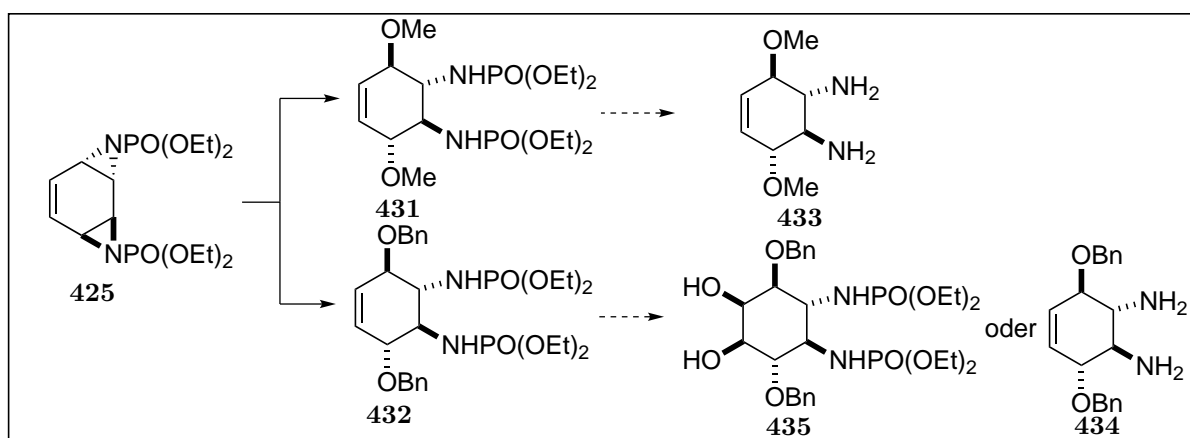
Schema 90: Darstellung von zwei *anti*-Benzolbisimin-Derivaten **424** und **426** aus *anti*-Benzoldioxid **283**

Im Zusammenhang mit der Synthese der Phosphoryl-substituierten Bisimin-Derivate sei bemerkt, daß für die Darstellung dieser Verbindung eine Ringschlußreaktion entwickelt werden konnte, die über einen Kaskadenprozeß verläuft und eine Cyclisierung unter milden Bedingungen für sterisch anspruchsvolle Systeme erlaubt (Schema 91).



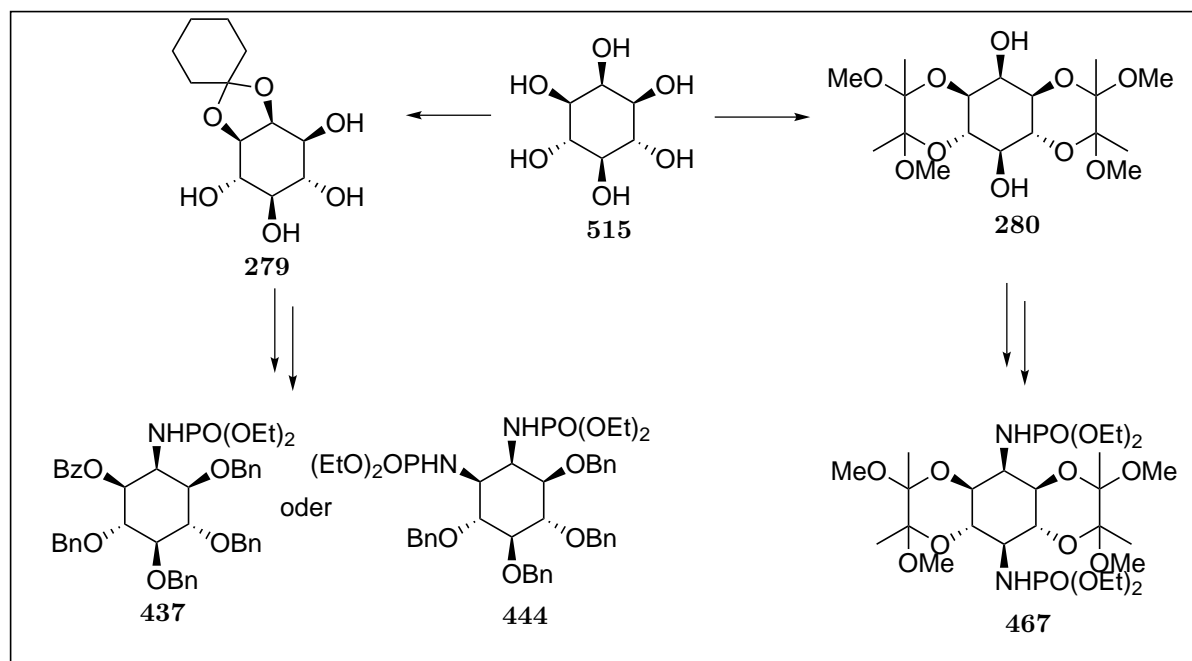
Schema 91: Ringschlußreaktion zu phosphorylsubstituierten Aziridinen

Mit der Erweiterung des symmetrischen Konzepts ist es gelungen, Verbindungen **431** und **432** zu synthetisieren, die potenziell schwierig zugängliche 4,5-substituierte Inositolphosphat-Analoga hervorbringen könnten. Bisherige Versuche verliefen allerdings erfolglos. Es konnten aber neue 2,3-Diaminokonduritole mit unterschiedlichen Substituenten zugänglich gemacht werden.



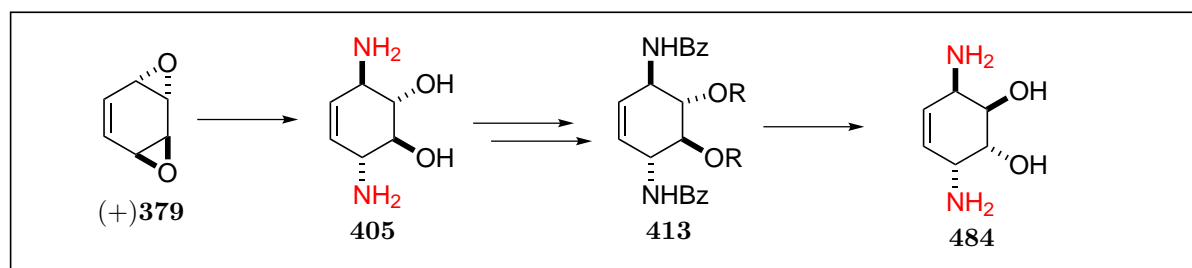
Schema 92: Erweitertes symmetrisches Konzept zur Darstellung von 4,5-Diphosphorylamino-*myo*-inositol **435** und 2,3-Aminokonduritol **434**

Weitere Inositolphosphat-Analoga konnten mit *myo*-Inositol als Ausgangsmaterial zugänglich gemacht werden. Hierzu wurden zwei unterschiedliche Acetalschützungen eingeführt. Dabei konnten links das 2-Phosphorylamino-*myo*-Inositol und das 1,2-Bisphosphorylamino-*myo*-Inositol über sind Monoacetalgeschützte Route dargestellt werden, wohingegen die Diacetalroute, die zum 2,5-Bisphosphorylamino-*myo*-Inositol führte im Schema 93 rechts, dargestellt ist.



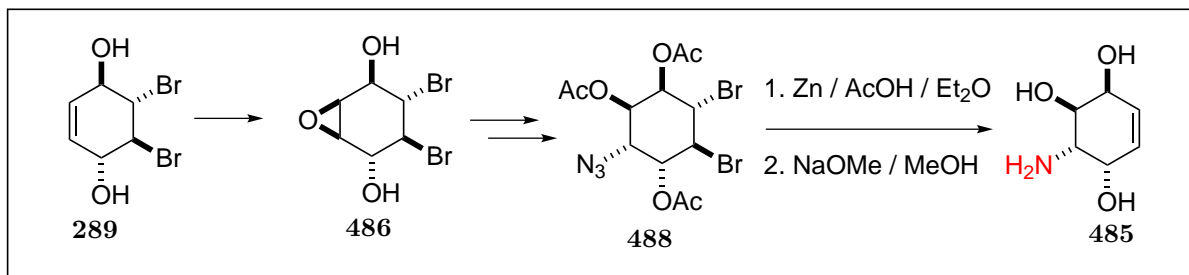
Schema 93: Darstellung von Phosphorylamino-*myo*-Inositolen über Acetalgeschützte *myo*-Inositol-Zwischenstufen

In dieser Arbeit ist es auch gelungen, aus den synthetisierten Zwischenstufen sowohl unbekannte als auch bekannte Aminokonduritole und Diaminokonduritole darzustellen. Dieses erfolgte im Sinne einer neuartigen Click-Reaktion ohne Katalyse in Wasser. Hierbei wird die C_2 -Symmetrie erhalten und es konnten 1,4-Diaminokonduritol B und 1,4-Diaminokonduritol E zugänglich gemacht werden.



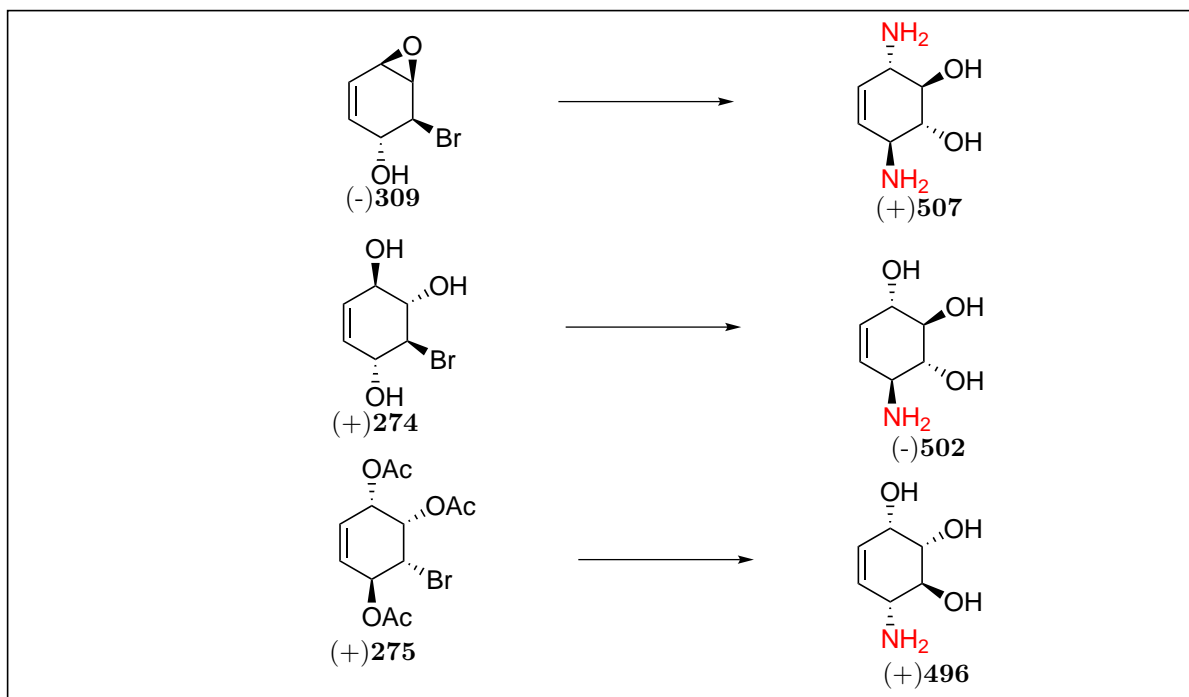
Schema 94: Darstellung der Diaminokonduritole B **405** und E **484**

Ein Aminokonduritol mit der Substitution an der 2-Position, das bisher selten beschrieben worden ist, konnte ebenfalls über die zentralen Building Blocks (+)**274** und (+)**275** dargestellt werden, wobei die Konfiguration eines Konduritol E gebildet wird.



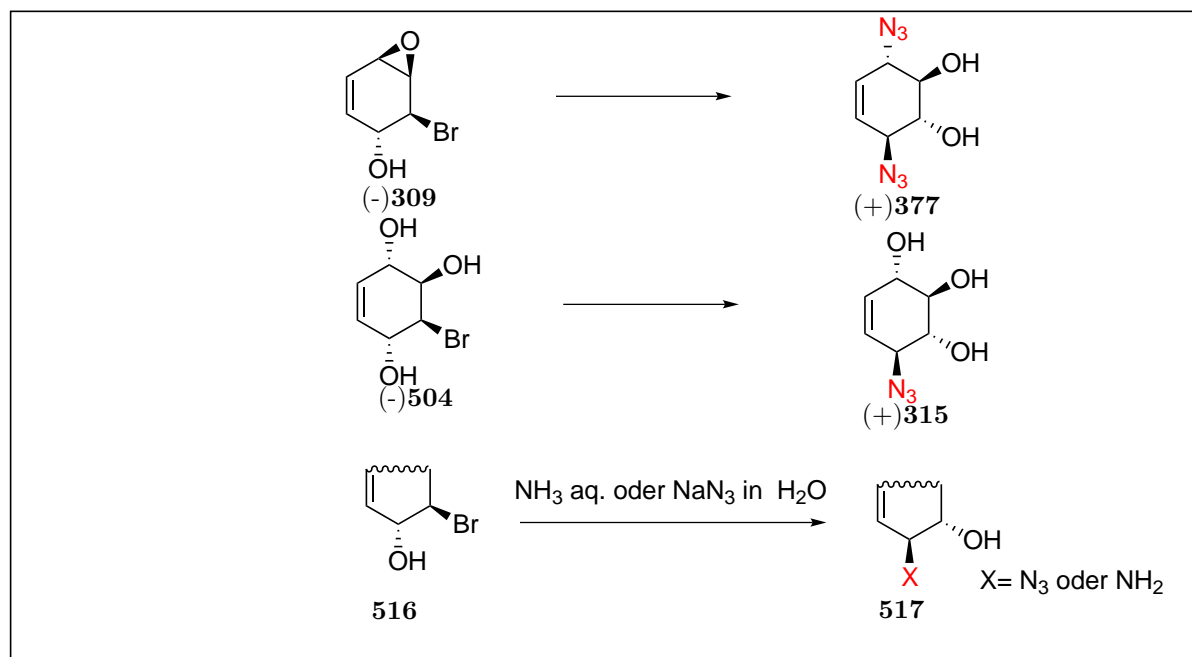
Schema 95: Darstellung von Aminokonduritole E-2 **485**

Auch ist es gelungen, durch eine gezielte Synthese von Bausteinen mittels der entwickelten Kaskadenreaktion unter Click-Bedingungen die Aminokonduritole B-1 und F-4 sowie das Diaminokonduritol B-1,4 in enantiomerenreinen Form zu erhalten.



Schema 96: „Kaskaden-Click-Reaktion“ mittels wässriger Ammoniak-Lösung

In gleicher Weise konnte gezeigt werden, daß die „Kaskaden-Click-Reaktion“ auch mit einer wässrigen Natriumazid-Lösung durchgeführt werden kann und die Schlüsselverbindungen, wie die des Azidokonduritol B-1 (+)**315** sowie des Diazidokonduritol B-1,4 (+)**377**, unter sicheren und einfachen Bedingungen zu erzeugen sind. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte eine allgemein anwendbare „Kaskaden-Click-Reaktion“ mit stereoselektivem Verlauf ausgearbeitet werden, die in vielen anderen Synthesen eine Rolle spielen könnte, ganz gleich, ob es sich um eine „on water“ oder „in water“-Reaktion handelt.



Schema 97: „Kaskaden-Click-Reaktion“

Resümee: Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Synthesen ausgehend von *p*-Benzoquinon nicht nur für die Inositolphosphate einen attraktiven und flexiblen Zugang bietet, sondern auch für die Darstellung von neuartigen Phosphorylamino-*myo*-Inositole geeignet sind. Durch die Erweiterung des symmetrischen und unsymmetrischen Konzepts besteht die Möglichkeit, weitere sog. gemischte Phosphorylamino-*myo*-Inositole zu erzeugen und weitere Aminokunduritole auch in grosser Menge verfügbar zu machen.

Teile dieser Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht bzw. befinden sich in Vorbereitung:

1. Ümit Gün, Gongkun Tang, Sukhendu Nandi and Hans-Josef Altenbach; *Anti-Benzenbisimine - a flexible Scaffold for the Synthesis of 2,3-condurdiamines*; *Organic Letters* **2015**.
2. Ümit Gün and Hans-Josef Altenbach; *A "Domino-Click"-Reaction for the Easy Synthesis of Optically Pure Aminokunduritol in Water*; *Tetrahedron Letters* **2015**, in preparation.
3. Ümit Gün and Hans-Josef Altenbach; *First Synthesis of a novel Aminokunduritol E-2*; *Tetrahedron Letters* **2015**, in preparation.
4. Ümit Gün and Hans-Josef Altenbach; *Synthesis of new Inositolphosphate-Analogs* *Tetrahedron Letters* **2015**, in preparation.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken, Meßmethoden und verwendete Geräte

Dünnschichtchromatographie (DC):

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden fertige Aluminiumfolien der Firma Merck, welche mit Kieselgel 60 F₂₅₀ beschichtet, verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung des Indikators im UV-Licht bei 254 nm und anschließendem Eintauchen in eine Lösung, bestehend aus Vanilin und Schwefelsäure in Ethanol (0.3 g : 4 ml : 25 ml), oder durch Eintauchen in eine Lösung, bestehend aus 5% iger Ammoniummolybdophosphorsäure in Ethanol und durch anschließendem Erwärmen mit einem Heißluftföhn visualisiert .

Säulenchromatographie:

Für die präparative Flash-Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-65 μm , 230-400 mesh ASTM) der Firma Merck eingesetzt. Je nach Trennproblem lag das Massenverhältnis zwischen dem zu trennenden Substanzgemisch und des Absorptionsmittels etwa bei 1:30 bis 1:100.

IR-Spektroskopie:

Die Aufnahmen der IR-Spektren wurden an einem Gerät der Firma JASCO des Typs FT/IR-4200 (Attenuated total reflectance (ATR) durchgeführt. Sowohl flüssige als auch ölige und feststoff wurde direkt verwendet. Die Intensitäten der beobachteten Absorptionen werden in folgende Gruppen klassifiziert: stark (s), mittel (m) und wenig intensiv (w). Breite Banden erhalten den Zusatz (br).

Kernresonanzspektroskopie:

Die Aufnahme der Kernresonanzspektroskopie wurde an einem Gerät der Firma Bruker des Typs AVANCE 400 oder AVACE III 600 durchgeführt. Zur eindeutigen Charakterisierung der Verbindungen wurden neben den ^1H und ^{13}C einschließlich der DEPT-Spektren auch 2D Spektren wie COSY, HMBC und HMQC herangezogen. Zum Nachweis der Heteroatome wurden die ^{31}P - und ^{19}F -NMR-Spektren hinzugenommen. Die chemischen Verschiebungen aller Spektren sind in δ -Werten angegeben und werden auf das verwendete Lösungsmittel als interner Standard bezogen. Die ^{31}P -Spektren beziehen sich auf eine 85%ige Phosphorsäure als externer Standard. Zur deutung der Signalmultiplizität werden folgende Symbole verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), qui (Quintett), sxt (Sextett), sep (Septett), br (breit), m (Multipllett). Um die Überlagerung mehrerer Signale zu einem scheinbar einfacheren Aufspaltungsmuster anzudeuten, wird ein Präfix Ψ (Pseudo-) vorangestellt.

Optische Rotation:

Die Bestimmung der Drehwerte erfolgte an einem Polarimeter der Firma Perking-Elmer 241 Polarimeter, dessen thermostatisierte Quarzküvette einen Probenvolumen von 1 ml entspricht und eine Länge von 10 cm besitzt. Die gemessenen Drehwerte wurden nach Gleichung 5.1 errechnet:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \alpha \frac{100}{c \cdot l} \quad (5.1)$$

$[\alpha]_{\lambda}^T$ = Spezifischer Drehwert [10^{-1} Grad $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$]

T = Temperatur [°C]

λ = Wellenlänge [nm], hier: D-Linie der Natriumlampe verwendet

α = Drehwert [10^{-1} Grad]

l = Schichtdicke [dm]

c = Konzentration [[g/100 ml]-Lösung]

Massenspektroskopie:

Hochauflösende Massen: Die Hochauflösenden Massen wurden mit einem microTOF der Firma Bruker aufgenommen. Als Ionisationsmethode wurde die Elektronenspray-Ionisation (ESI) eingesetzt (positiv und negativ)

Röntgenstruktur:

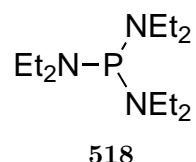
Die Röntgenstrukturanalyse wurde bei tiefen Temperaturen mit einem Oxford Diffraction Gemini E Ultra Diffraktometer [Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)], ausgestattet mit einem EOS CCD Flächendetektor und einem Vier-Kreis-Kappa-Goniometer, durchgeführt. Datenintegration, Skalierung und empirische Absorptionskorrektur wurden mit dem Programm CrysAlis Pro^[111] vorgenommen. Die Strukturlösung erfolgte mit einer Direkten Methode und wurde nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2 verfeinert. Alle Atome außer den Wasserstoffatomen wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatomlagen wurden aus der Geometrie der Umgebung berechnet und bei jedem Verfeinerungszyklus neu angepasst. Alle Berechnungen wurden mit dem Programm Olex2^[112] durchgeführt.

5.2 Vorschriften der eingesetzten Reagenzien

5.2.1 Vorschriften der Phosphorylierungsreagenzien und anderer Reagenzien

5.2.1.1 Darstellung von Tris(diethylamino)phosphit 518

Zu einer Lösung von 700 ml (6.74 mol) Diethylamin in 800 ml Petrolether werden bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ 92.4 ml (1.06 mol) Phosphortrichlorid (PCl_3) tropfenweise hinzugegeben. Nach der Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Entfernung der Ammoniumsalze zweimal mit 200 ml Wasser versetzt. Nach Entfernen der wässrigen Phase wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Destillation des erhaltenen Öls erhält man 210 g (80 %) einer farblosen Flüssigkeit von **518** dessen mit bei Sdp. $88\text{-}90 \text{ }^\circ\text{C}$ (0.8 mbar) lag.



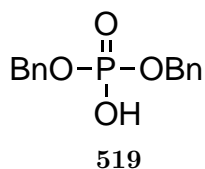
$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 2.86 (Ψ quint., 12 H, CH_2 , $^3J_{\text{H,H}} = 7.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{P,H}} = 8.4 \text{ Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 0.93 (t, 18 H, CH_3 , $^3J_{\text{P,H}} = 7.2 \text{ Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 100 MHz): δ [ppm] = 14.07 (d, CH_3 , $^3J_{\text{C,P}} = 3.4 \text{ Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 39.31 (d, CH_2 , $^3J_{\text{C,P}} = 22.5 \text{ Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (C_6D_6 , 162 MHz): δ [ppm] = 118.23

5.2.1.2 Darstellung von Dibenzylphosphat 519

Zu einer Lösung bestehend aus 50 ml 1,4 Dioxan und 50 ml Wasser werden 27.6 g (100 mmol) 95%ige Dibenzylphosphit vorgelegt. Danach werden 3 g (34 mmol) Natriumhydrogencarbonat hinzugegeben. Zu dieser Reaktionsmischung folgt unter starkem Rühren innerhalb von 1 h die Zugabe einer Kaliumpermanganat-Lösung (10.5 g, 64 mmol in 150 Wasser). Dabei wird die entstehende Reaktionswärme durch ein Wasserbad abgeführt. Anschließend wird die Suspension für 2 h bei Raumtemperatur weiter gerührt. Nachfolgend wird die Suspension über Nacht sedimentiert, um dann den entstandenen Braunstein abzufiltrieren. Dieser Braunstein wird mehrfach mit Dichlormethan und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die so erhaltene schwach gelbe Reaktionslösung wird mit 2N Salzsäure auf pH 2 eingestellt und mehrfach mit 200 ml Dichlormethan extrahiert. Zwischen den Extraktionen stellt man unter Zugabe von Salzsäure den pH auf 2. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Evaporieren der Lösemittel am Rotationsverdampfer konnte das Produkt **519** mit einer Ausbeute von 75% erhalten werden.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ_{ppm}] = 7.33 (m, 5 H, Ph); 5.02 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,P}} = 7.6$, O-CH₂-PH)

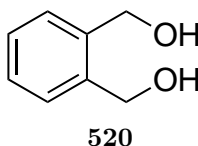
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ_{ppm}] = 135.81, 135.74 ($\text{C}_{\text{quaternär}}$, C₆H₆); 128.49, 128.38, 127.80 (CH, C₆H₅); 69.14 (d, CH₂, $^2J_{\text{C,P}} = 3.9$, CH₂)

$^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ -NMR (C₆D₆, 162 MHz): δ_{ppm}] = 1.3

5.2.1.3 Darstellung von 1,2-Bis(hydroxymethyl)benzol 520

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Suspension aus 10.45 g (275 mmol) Lithiumaluminiumhydrid LiAlH₄ in 425 ml absolutem Diethylether, bestückt mit einem Rückflusskühler, wird unter Argonatmosphäre und starkem Rühren eine Lösung aus 10.45 ml (11.6 g, 52.2 mmol) Phthalsäurediethylester, gelöst in absolutem Tetrahydrofuran, über einen Zeitraum von 1.5 h hinzugetropfelt. Dabei ist es wichtig, die Reaktion unter gelindem Sieden zu halten. Nach der vollständigen Hinzugabe folgt ein 1.5 stündiges Erhitzen unter Rückfluß. Anschließend wird die Reaktionslösung mittels Eiswassergemisch auf 0 °C gekühlt. Zum Quenchen werden vorsichtig sequenziell 10 ml Wasser, 10 ml 15% Kaliumhydroxid gefolgt von erneutem Zusatz von 31 ml Wasser hinzugegeben. Die Reaktionsmi-

schung wird nun für 30 Minuten bei 0 °C gehalten und auf Raumtemperatur aufgetaut. Der nun erhaltene weiße Feststoff wird abgesaugt und mehrfach mit 500 ml Diethylether portionsweise gewaschen. Durch Einengen des Filtrates am Rotationsverdampfer wird ein weißer Feststoff erhalten (Ausbeute bei 89% 6.4 g, 46 mmol).

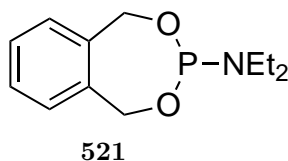


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.29$ (m, 4H, Ph-aromatisch); 4.63 (s, 4H, CH_2); 3.69 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 63.86$ ($2 \times \text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 128.42, 128.58 ($4 \times \text{CH}$, C_6H_5); 139.31 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quaternär}}$)

5.2.1.4 Darstellung von o-Xyliden-N,N-diethylamino-phosphit 521

In einer trockenen, inertisierten Destillationsapparatur mit Mikrobrücke werden 39 ml (0,17 mol) Tris(diethylamino)phosphit **518** und 14 g (0.1 mol) 1,2-Bis(hydroxymethyl)benzol **520** vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird auf ca. 70 °C Badtemperatur erwärmt, dabei entsteht eine klare Lösung. Durch Anlegen eines leichten Vakuums (ca. 500 mbar) wird Diethylamin aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Nach ca. 2 h ist die Reaktion beendet. Durch anschließende Destillation im Hochvakuum erhält man in der dritten Fraktion 13.8 g (58 mmol, 58 %) einer farblose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 110-115 °C bei 0.1 mbar. Das Produkt **521** kann sich bei längerem Stehenlassen gelblich verfärben.



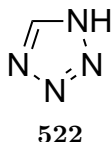
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.22\text{-}7.15$ (m, 4 H, Ph); 5.16-4.84 (m, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$); 3.15 (dq, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{P,H}} = 10.0$ Hz); 1.09 (t, 6 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 138.11$ ($\text{C}_{\text{quaternär}}$), 127.95, 127.69 ($\text{C}_{\text{aromatisch}}$); 65.61 (d, $2 \times \text{CH}_3$, $^3J_{\text{C,P}} = 10.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 38.48 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 20.8$ Hz, N-CH_2); 14.92 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 3.1$ Hz, CH_3)

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 147.6$

5.2.1.5 Synthese von Tetrazol 522

Zu einem Reaktionslösung bestehend aus 3.75 g (570 mmol) Natriumazid, 2.3 g (430 mmol) Ammoniumchlorid und 13.1 ml (780 mmol) Triethylorthoformiat werden 15 ml Eisessig portionsweise hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird anschließend für 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur werden 1.2 ml konzentrierte Salzsäure hinzugegeben. Der Niederschlag aus Natriumchlorid wird abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der zurückgebliebene Rückstand wird in 10 ml siedendem Ethanol aufgenommen und heiß filtriert. Die erkalte Lösung wird anschließend zur Kristallisation für 24 h in den Kühlschrank gestellt. Das dann auskristallisierte Produkt **522** wird nach einer Umkristallisation aus Aceton erhalten.

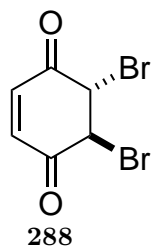


5.3 Vorschriften der Ausgangsmaterialien und enantiomerenreinen Bausteine

5.3.1 Vorschriften der enantiomerenreinen Bausteine (+)274 und (+)275

5.3.1.1 Synthese von (5R,S),(6R,S)-5,6-Dibrom-2-cyclohexen-1,4-dion 288

Zu einer Lösung von 282 g (2 mol) *p*-Benzochinon **273**, gelöst in 3,5 l Chloroform oder Dichlormethan wird, unter Rühren und Eiskühlung bei einer Temperatur von 5 °C - 10 °C innerhalb von 2 h eine Lösung, bestehend aus 419.91 g (138.97 ml, 2.61 mol) Brom gelöst in 0.5 l Chloroform oder Dichlormethan, tropfenweise hinzugegeben. Nach Zugabe wird durch Entfernen der Eiskühlung die Reaktion für weitere 2 h bei Raumtemperatur gehalten. Zur Beendigung der Reaktion wird zunächst über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt. Durch Trocknen im Hochvakuum wird ein gelbbrauner Feststoff erhalten. Eine anschließende Filtration über Kieselgel unter Benutzung von reinem Dichlormethan führt zu einem gelben kristallinen Feststoff. Eine Aufreinigung ist notwendig, um überschüssiges Brom zu entfernen. Man erhält 603 g eines gelben Feststoffes, welches einer Ausbeute von 86% entspricht. Für das Produkt konnte eine Röntgenstruktur ermittelt werden.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 4.79$ (Ψt , 2 H, $^3J \approx 0.7$ Hz, H-5 und H-6);
6.71 (Ψt , 1 H, $^3J \approx 0.7$ Hz, H-2 und H-3)

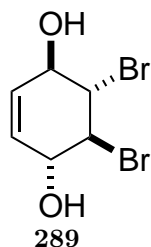
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 46.19$ ($2 \times \text{C}$, C-2 und C-3); 137.66 ($2 \times \text{C}$, C-5 und C-6)

$\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}_2$: ($M = 191.02$ g/mol)

R_f -Wert: 0.46 (Dichlormethan)

5.3.1.2 Synthese von (1R,S),(2S,R),(3S,R),(4R,S)-2,3-Dibromcyclohex-5-en-1,4-diol 289

Zur Reduktion werden 200 g (1 mol) 5r,6t-Dibrom-2-cyclohexen-1,4-dion in *tert*-Butyl-ether unter starkem Rühren mittels eines KPG-Rührers gelöst und unter Eiskühlung auf 5 °C gekühlt. Zu dieser Reaktionsmischung wird eine Suspension von 85 g (2.2 mol) Natriumborhydrid in 1.2 l Wasser langsam hinzugegeben. Dabei wird die Temperatur unter 10 °C gehalten. Anschließend wird die Reaktionsmischung für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die nahezu farblose zweiphasige Reaktionsmischung wird getrennt. Es folgt eine fünfmalige Extraktion mittels *tert*-Butylmethyl-ether, nachdem die wässrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt worden ist. Die vereinte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Trocknen an Hochvakuum wird ein farbloser Feststoff erhalten, dessen Isomerenreinheit bei über >80% liegt. Man erhält 225 g, welches einer Ausbeute von 87% beträgt.



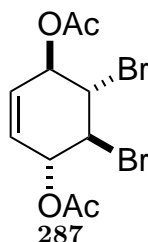
Smp.: 125 °C - 130 °C

Literatur: Smp.: 125 °C - 130 °C

NMR-spektroskopische Daten sind identisch mit den enantiomerenreinen Verbindungen siehe (5.3.1.4).

5.3.1.3 Synthese von (1R,S),(2S,R),(3S,R),(4R,S)-1,4-Di-O-acetoxy-2,3-dibromcyclohex-5-en **287**

200 g (0.73 mol) Dibromdiol **289** werden in 200 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung werden nun innerhalb von 1 Stunde 200 ml (2.1 mol) Essigsäureanhydrid bei einer Temperatur zwischen 5 °C und 10 °C unter starkem Rühren zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 20 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung erneut gekühlt, in 300 ml Eiswasser vorsichtig hydrolysiert und mit 300 ml Dichlormethan versetzt. Nach Phasentrennung, gefolgt von viermaligem Extrahieren der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen zur Entfernung des Pyridins fünfmal mit je 450 ml einer 15%igen Salzsäure-Lösung gewaschen. Zur Entfernung der überschüssigen Säure wird dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und danach mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der zurückgebliebene ölige Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird aus ca. 100 ml Ethanol umkristallisiert, im Wasserstrahlvakuum abgesaugt sowie mit wenig kaltem Ethanol nachgewachsen. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 193 g der farblosen Kristalle von ?? in einer Ausbeute von 73%.



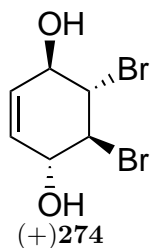
Smp.: 92 °C

Literatur: Smp.: 94 °C

NMR spektroskopische Daten sind identisch mit den enantiomerenreinen Verbindungen siehe (5.3.1.4).

5.3.1.4 Synthese von (+)-(1R),(2S),(3S),(4R)-2,3-Dibromcyclohex-5-en-1,4-diol (+)274 und (+)-(1S),(2R),(3R),(4S)-1,4-Diacetoxy-2,3-dibromcyclohex-5-en (+)275

Zur Synthese von (+)-(1R,2S,3S,4R)-2,3-Dibromcyclohex-5-en-1,4-diol (+)274 und (+)-(1S, 2R, 3R, 4S)-1,4-Diacetoxy-2,3-dibromcyclohex-5-en (+)275 werden zunächst 96 g (0.27 mol) fein gemörstertes 1,4-Diacetoxy-2,3-dibromcyclohex-5-en **287** in 2.2 l Natriumphosphat-Puffer (pH = 7.0, c = 0.1 mol) suspendiert. Zu dieser Suspension werden 500 ml Diethylether sowie 70 g Pig Pancreas Lipase II (PPL) hinzugegeben und gut verschlossen. Es wird anschließend für 14 d bei Raumtemperatur gut gerührt. Zur Aufarbeitung werden 500 ml Essigsäureethylester zugesetzt und das Gemisch über eine mit Kieselgur bedeckte Fritte im Wasserstahlvakuum abgesaugt. Der Rückstand wird sechsmal mit einem Gemisch bestehend aus 200 ml Essigsäureethylester und 200 ml destilliertem Wasser, aufgenommen, in einem 1 l Kolben 20 min. lang stark gerührt und danach abfiltriert. Die beiden Phasen des Filtrats werden getrennt; die vereinigte wässrige Phase wird viermal mit je 600 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen im Hochvakuum bleibt ein Feststoff mit einer Masse von 81.1 g, der für 2 h in 690 ml Dichlormethan digeriert wird. Hierbei bleibt das Diol (+)274 als farbloser Feststoff zurück, während das Diacetat (+)275 mit rot-brauner Färbung in Lösung geht. Die Lösung wird im Wasserstrahlvakuum abgesaugt und mit wenig Dichlormethan nachgewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel bis zur Trockene abdestilliert. Beide Verbindungen werden im Hochvakuum getrocknet. Das Diacetat (+)275 muß zur Reinigung noch aus wenig Ethanol umkristallisiert werden, während das Diol (+)274 bereits analysenrein anfällt.



Ausbeute: 28.3 g (38.6%) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400.13 MHz): δ [ppm] = 4.10 (AA', 2 H, H-2 und H-3); 4.41 (BB', 2 H, H-1 und H-4); 4.72 (s, 2 H, OH); 5.70 (s, XX', 2 H, H-5 und H-6)

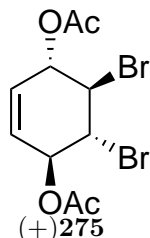
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 61.2 (C-2 und C-3), 74.2 (C-1 und C-4); 131.39 (C-5 und C-6)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +40.5^\circ$ (c = 4.73, CH_2Cl_2)

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +39.8^\circ$ ($c = 4.95$, CH_2Cl_2)

C₆H₈Br₂O₂: ($M = 271.93$ g/mol)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3309 (s, br, $\nu[\text{OH}^1]$); 1035 (s, ν [C-O])



Ausbeute: 39.7 g (41.4%) farbloser Kristalle

¹H-NMR (CD₃OD, 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.13 (s, 2× 3H, OCH₃); 4.27 (XX', 2 H, H-2 und H-3); 5.68 (BB', 2 H, H-1 und H-4); 5.74 (s, XX', 2 H, H-5 und H-6)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 20.8 (CH₃); 52.8 (C-2 und C-3), 73.5 (C-1 und C-4); 128.3 (C-5 und C-6); 169.7 (2×C, C = O)

C₁₀H₁₂Br₂O₄: ($M = 356.01$ g/mol)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 13.9^\circ$ ($c = 4.57$, CH_2Cl_2)

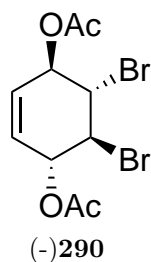
Literatur: $[\alpha]_D^{20} = 13.0^\circ$ ($c = 4.95$, CH_2Cl_2)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3025 (w, $\nu[\text{CH}_{\text{olef}}]$); 1719 (s, ν [C = O]); 1640 (w, ν [C = C]); 1350 (s, δ_s [CH₃])

5.3.1.5 Synthese von 1,4-Diacetoxy-2,3-dibromcyclohex-5-en (-)290

5 g (18.3 mmol) 2,3-Dibromcyclohex-5-en-1,4-diol (+)274 werden in 100 ml Dichlormethan suspendiert und vorsichtig mit 8 ml (55.19 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Zugabe von 1.9 ml (20.32 mmol) Essigsäureanhydrid wird bei 0 °C 0.224 g (1.84 mmol) Dimethylaminopyridin (DMAP) hinzugegeben und für weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird zweimal mit jeweils 100 ml verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abziehen der Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand wird aus wenig Ethanol umkristallisiert. Man erhält 5.4 g (15.2 mmol) eines farblosen Feststoffes, welches einer Ausbeute von 81% entspricht.

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.13 (s, 2× 3H, OCH₃); 4.27 (XX', 2 H, H-2 und H-3); 5.68 (BB', 2 H, H-1 und H-4); 5.74 (s, XX', 2 H, H-5 und H-6)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 20.8$ (CH_3); 52.8 (C-2 und C-3), 73.5 (C-1 und C-4); 128.3 (C-5 und C-6); 169.7 ($2\times\text{C}$, C = O)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrO}_2\text{O}_4$: ($M = 365.01$ g/mol)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ ($c = 4.97$, CH_2Cl_2)

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = -12.6^\circ$ ($c = 5.0$, CH_2Cl_2)

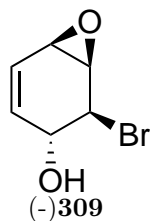
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3025$ (w, $\nu[\text{CH}_{\text{olef}}]$); 1719 (s, $\nu[\text{C} = \text{O}]$); 1640 (w, $\nu[\text{C} = \text{C}]$); 1350 (s, $\delta_s[\text{CH}_3]$)

5.4 Vorschriften der asymmetrischen Route

5.4.1 Vorschriften der einfachen asymmetrischen Route

5.4.1.1 Synthese von (1R,2S,3R,6R)-2-Brom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (-)309 und (1S,2R,3S,6S)-2-Brom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (+)310

27.2 g (0.1 mol) 2,3-Dibromcyclohex-5-en-1,4-diol (+)274 werden in eine Lösung bestehend aus 600 ml Diethylether und 300 ml Methanol gelöst. Dabei wird die Reaktionsmischung im Eisbad gekühlt. Bei einer Temperatur von 0°C erfolgt eine anschließende Zugabe von 5.4 g (0.225 mol) Lithiumhydroxyd (98%). Nach weiteren 2 h werden 400 ml Wasser zugegeben und die dabei entstehenden zwei Phasen getrennt. Nach dreimaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit jeweils 250 ml Diethylether und einer darauf folgenden Extraktion der kombinierten organischen Phase mit 150 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Durch Entfernen der organischen Lösung am Rotationsverdampfer wird das erhaltene Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 19.1 g (99%, 0.1 mol) eines farblosen Feststoff mit einer Reinheit von 90%. Das so erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt eingesetzt werden. Für analytische Vorhaben kann das Rohprodukt chromatografisch mit (Cyclohexan : Ethylacetat (3:2)) aufgereinigt werden.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.63 (s, br, OH); 3.53 (d Ψ t, 1 H, $^3J = 3.9$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, H-6); 3.77 (dd, 1 H, $^3J = 3.9$ Hz, $^3J = 0.7$ Hz, H-1); 4.07 (Ψ dd, 1 H, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, H-2); 4.51 (d, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, H-3); 5.95 (d Ψ t, 1 H, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz H-5); 6.08 (d Ψ t, 1 H, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 3.1$ -3.6 Hz H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 51.74 (CH, C-6); 55.43 (CH, C-1); 55.75 (CH, C-2); 71.39 (CH, C-3); 123.64 (CH, C-4); 134.8 (CH, C-5)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3349 (s, br, ν [OH]); 3050 (w, ν [$\text{CH}_{\text{Epoxyd}}$]); 3019 (w, ν [$\text{CH}_{\text{olefin}}$]); 2960 (w, ν [$\text{CH}_{\text{ali.}}$]); 1650 (w, ν [C = C]); 1080 (s, ν [$\text{CO}_{\text{Epoxyd}}$]); 650 (s, ν [C-Br])

$\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}_2$: (M = 191.02 g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z, [M+H]): für $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrO}_2$ berechnet = 190.9708; gefunden = 190.9701

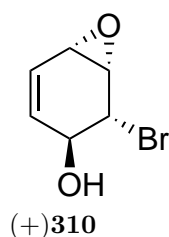
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -171^\circ$ (c = 0.37, CDCl_3)

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = -170^\circ$ (c = 0.4, CDCl_3)

R_f -Wert: 0.37 (Cyclohexan : Ethylacetat (3:2))

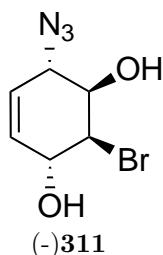
(1S,2R,3S,6S)-2-Brom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (+)310: Das Enantiomer (+)275 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (-)309 beschrieben ist, umgesetzt. Man erhält (+)310 mit $[\alpha]_D^{20} = +176^\circ$ (c = 0.45, CDCl_3), dessen $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ Daten identisch mit den wie bei (-)309 sind.

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = +171^\circ$ (c = 0.7, CDCl_3)



5.4.1.2 Synthese von (1R,2S,3R,6R)-6-Azido-2-brom-cyclohex-4-en-1,3-diol (-)311 und (1S,2R,3S,6R)-6-Azido-2-brom-cyclohex-4-en-1,3-diol (+)312

Bei einer Temperatur von 0 °C werden 19 g (100 mmol) Epoxid (-)309 in eine Mischung bestehend aus 200 ml 1,2 Dimethoxyethan, 130 ml Wasser und 130 ml Ethanol gelöst. Bei Beibehaltung der Temperatur werden im Anschluss 26 g (0.4 mol) Natriumazid und 21.3 g (0.4 mol) Ammoniumchlorid hinzugegeben und für weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird am Rotationverdampfer das Reaktionsgemisch bei einer Badtemperatur von 40 °C und einem Druck von 50 mbar eingengt. Die so erhaltene wässrige Phase wird viermal mit jeweils 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel am Rotationverdampfer destillativ befreit. Man erhält 21 g eines gelben Öls, welches für analytische Zwecke durch Eluieren mit Cyclohexan : Ethylacetat (3:2) chromatographiert werden kann. Die so erhaltene Ausbeute liegt dabei bei 95% (22 g, 94 mmol) und liefert einen farblosen Feststoff.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 4.02 (m, 1 H, H-1); 4.12 (m, 1 H, H-6); 4.28 (Ψt, 1 H, ³J = 2-4 Hz, H-2); 4.49 (m, 1 H, H-3); 4.79 (d, 1 H, ³J = 6.1 Hz, H-3-OH); 4.88 (d, 1 H, ³J = 5.4 Hz, H-1-OH); 5.72 (dd, 1 H, ³J = 10.1 Hz, ³J = 2.5 Hz H-5); 5.91 (dddd, 1 H, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.9 Hz, ³J = 1.7 Hz, ³J = 1.0 Hz H-4)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 58.01 (CH, C-2); 61.28 (CH, C-6); 70.31 (CH, C-3); 71.35 (CH, C-3); 125.62 (CH, C-5); 130.37 (CH, C-4)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3310 (s, br, ν [OH]); 2880 (m, ν [CH_{al.}]); 2105 (s, ν [N₃]); 1002 (m, ν [C-O]); 696 (m, ν [C-Br])

C₆H₈BrN₃O₂: (M = 234.05 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₆H₉BrN₃O₂ berechnet = 233.9873; gefunden = 233.9871

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +219^\circ$ (c = 0.60, CDCl₃)

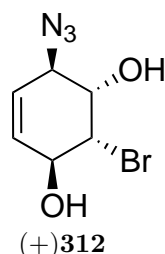
Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = +220^\circ$ (c = 0.66, CDCl₃)

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = +144^\circ$ (c = 1.4, Aceton)

R_F-Wert: 0.35 (Cyclohexan : Ethylacetat (1:1))

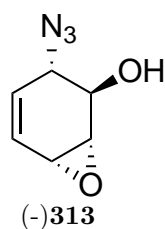
(1S,2R,3S,6R)-6-Azido-2-brom-cyclohex-4-en-1,3-diol (+)312: Das Enantiomer (+)310 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (-)311 beschrieben ist, umgesetzt. Man erhält (+)312 mit $[\alpha]_D^{20} = -210^\circ$ ($c = 0.5$, CDCl_3), dessen $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ Daten identisch mit den wie bei (-)311 sind.

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = -212^\circ$ ($c = 0.5$, CDCl_3)



5.4.1.3 Synthese von (1S,2R,3S,6R)-3-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-ol (-)313 und (1R,2S,3R,6S)-3-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-ol (+)314

20 g (85.5 mmol) Bromhydrin (-)311 werden in 430 ml Diethylether und 210 ml Methanol im Eisbad gelöst. Bei einer Temperatur von 0°C werden 4.3 g (180 mmol) Lithiumhydroxid vorsichtig hinzugegeben und die Reaktionslösung für weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die nun gelbe Reaktionslösung wird mit 250 ml Wasser versetzt. Anschließend werden die entstandenen zwei Phasen getrennt. Nach viermaligem Extrahieren der wässrigen Phase jeweils mit 200 ml Diethylether werden die organischen Phasen kombiniert. Für die Entfernung der Methanolreste wird die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gegengeschüttelt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingedunstet. Der zurückbleibende Rückstand ergibt ein gelbliches Öl. Nach kurzem Trocknen an Hochvakuum wird die Ausbeute in Höhe von 92% (12.1 g, 79.0 mmol) ermittelt. Das so entstandene Öl ist rein genug, um für die Folgereaktion eingesetzt werden zu können. Die Analysedaten des $^1\text{H-}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sind aus der Dissertation von Bien^[66] entnommen.

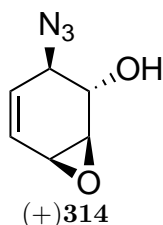


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 6.48, 5.92$ (m, 2 H, $J = 9.85, 5.36, 3.66$ Hz, H-1 und H-2); 4.26 (s, 1 H, H-6); 3.91 (d, 1 H, H-3); 3.60 (m, 2 H, H-4 und H-5); 2.38 (s, 1 H, H-5-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 130.2, 127.1$ (t, C-1 und C-2); 68.2 (CH, C-5); 56.4 (t, C-4); 46.0 (t, C-6); 59.8 (t, C-3)

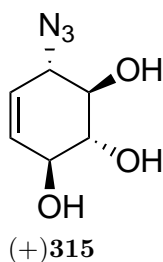
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3400$ (s, br, ν [OH]); 2920 (m, ν [$\text{CH}_{\text{al.}}$]); 2100 (s, ν [N_3]); 1050 (m, ν [C-O]); 860 (m, δ ([$\text{CH}_{\text{olef.}}$]))

(1R,2S,3R,6S)-3-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-ol (+)314 : Das Enantiomer (+)312 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (-)313 beschrieben ist, umgesetzt. Man erhält (+)314, dessen $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten identisch mit den wie bei (-)313 sind.



5.4.1.4 Synthese von (1S,2R,3R,6S)-1-Azido-konduritol B (+)315 und (1R,2S,3S,6R)-1-Azido-konduritol B (-)316

11 g (78.8 mmol) (-)313 wird in 130 ml Wasser emulgiert und mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach Rühren für eine Reaktionszeit von 48 Stunden wird das Wasser durch Lyophilisieren entfernt. Der rotbraune Rückstand liefert nach einer Umkristallisierung aus 50 ml Ethylacetat farblose Kristalle mit einer Ausbeute von 45%. Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute ergibt sich nach einer chromatographischen Reinigung, wobei als Eluat Methanol : Ethylacetat (1:9) herangezogen wurde. Dadurch erhöht sich die Ausbeute auf 90% (11.1 g, 64.3 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.63$ (Ψdd , 1 H, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, H-3); 3.71 (Ψt , 1 H, $^3J = 10.3$ Hz, H-2); 4.20 (Ψdd , 1 H, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz,

H-1); 4.30 (Ψ dd, 1 H, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, H-4); 4.66 (s, 3H, OH); 5.61 (d, 1 H, $^3J = 10.3$ Hz, H-5); 5.71 (d), 1 H $^3J = 10.3$ Hz, H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 66.27 (CHN_3 , C-1); 73.86 (CH, C-4); 76.08 (CH, C-2); 77.7 (CH, C-3); 127.12 (CH, C-5); 133.42 (CH, C-6)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3383 (s, br, ν [OH]); 2889 (m, ν [$\text{CH}_{\text{al.}}$]); 2104 (s, ν [N_3]); 1630 (w, ν [$\text{C} = \text{C}_{\text{olef.}}$])

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$: (M = 171.15 g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z, [M+H]): für $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{H}_3$ berechnet = 172.0717; gefunden = 172.0710

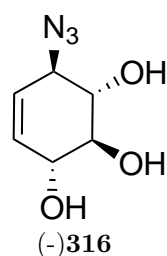
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +240^\circ$ (c = 0.9, H_2O)

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +239^\circ$ (c = 0.85, H_2O)

R_f -Wert: 0.3 (Methanol : Ethylacetat (1:9))

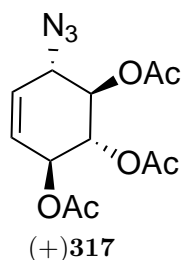
(1R,2S,3S,6R)-1-Azido-konduritol B (-)316 : Das Enantiomer (+)314 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (+)315 beschrieben ist, acetyliert. Man erhält (-)316 mit $[\alpha]_D^{20} = -240^\circ$ (c = 0.91, CDCl_3), dessen $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten identisch mit den wie bei (+)315 sind.

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = -238^\circ$ (c = 0.36, H_2O)



5.4.1.5 Synthese von (1S,2R,3R,4S)-2,3,4-Tri-O-acetyl-1-azido-konduritol B (+)317 und (1R,2S,3S,4R)-2,3,4-Tri-O-acetyl-1-azido-konduritol B (-)318

Es werden 5 g (29.2 mmol) Konduritol (+)315 in 50 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Bei dieser Temperatur werden nun 50 ml vorgekühltes Essigsäureanhydrid vorsichtig hinzugegossen. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Für das Abtrennen von Spuren an Pyridin wird zweimal mit Toluol am Rotationverdampfer coevaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt kann nun aus Ethanol umkristallisiert werden und man erhält einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 99% (8.6 g, 29.1 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 2.05, 2.07, 2.12$ (s, 9 H, $3 \times \text{CH}_3$); 4.22 (dd, 1 H, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, H-1); 5.27 (dd, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, H-2); 5.32 (dd, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, H-3); 5.59 (dd, 1 H, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, H-4); 5.76 (s, 2 H, H-5 und H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 20.56, 20.56, 20.79$ (CH_3 , OAc); 60.99 (CH, C-1); 71.30 (CH, C-2); 71.45 (CH, C-4); 71.77 (CH, C-3); 127.94, 126.74 (CH, C-5 und C-6); 169.59, 169.97, 170.10 ($3 \times \text{C}=\text{O}$, OAc)

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2989$ (w, ν ($\text{CH}_{\text{ali.}}$)); 2100 (s, ν [N_3]); 1770 (s, ν ($\text{C}=\text{O}$)); 1630 (w, ν ($\text{C}=\text{C}_{\text{olef.}}$)); 1002 ν ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$: ($M = 297.26$ g/mol)

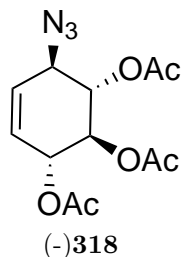
HR-MS (ESI^+ , m/z, $[\text{M}+\text{H}]$): für $\text{C}_2\text{H}_3\text{C}_2\text{H}_3$ berechnet = 298.1034; gefunden = 298.1029

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +238^\circ$ ($c = 0.6$, CDCl_3)

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +240^\circ$ ($c = 0.72$, CDCl_3)

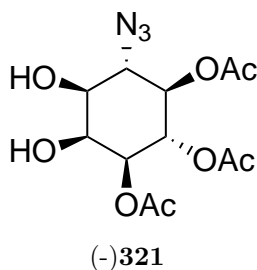
(1R,2S,3S,4R)-2,3,4-Tri-O-acetyl-1-azido-konduritol B (-)-318: Das Enantiomer (-)**316** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (+)**317** beschrieben ist, acetyliert. Man erhält (-)**318** mit $[\alpha]_D^{20} = +225^\circ$ ($c = 1.1$, CDCl_3) dessen $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ Daten identisch mit den wie bei (+)**317** sind.

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +233^\circ$ ($c = 1.25$, CDCl_3)



5.4.1.6 Synthese von 3,4,5-Tri-O-acetyl-6-desoxy-6-azido-*myo*-inositol (-)321 und 4,5,6-Tri-O-acetyl-3-desoxy-3-azido-*myo*-inositol (+)319

Es werden 4.5 g (15.2 mmol) Triol (+)317 in 220 ml Acetonitril mit HPLC-Qualität gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Eine zweite Lösung, bestehend aus 4.7 g (22 mmol, 1.5 eq) Natriummetaperiodat gelöst in 33 ml Wasser, wird mit 290 mg (1.1 mmol) katalytischer Menge von Rutheniumtrichloridtrihydrat versetzt und färbt sich augenblicklich braun. Diese zweite Lösung wird anschließend tropfenweise zum bereits vorgelegten Alken zugegeben. Dabei wird die Temperatur bei ca. 10 °C beibehalten. Nach acht Minuten und Überprüfung durch Dünnschichtchromatographie wird die komplette Lösung des Rutheniumkomplexes zum Quenchen auf eine 300 ml 20%-ige Natriumsulfatlösung gegeben. In der Folge wird viermal mit jeweils 200 ml destilliertem Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein fast farbloser Schaum erhalten. Das Diastereomeregemisch liegt im Verhältnis 3:2 vor und liefert eine Gesamtmasse von 4.6 g, was einer Ausbeute von 91% entspricht. Das Rohprodukt wird in 25 ml Chloroform digeriert und löst das 6-Azido-*myo*-Inositol. Der nicht lösliche Feststoff wird abgesaugt und liefert nach Trocknen im Hochvakuum 2.0 g (40 %) reines 3-Azido-*myo*-Inositol. Nach Einengen des Filtrates am Rotationsverdampfer erhält man 2.5 g (50%) des 6-Azido-*myo*-Inositol als einen weißen Schaum mit einer Reinheit von >90%.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.99, 2.08, 2.08, (s, 9H, 3×CH₃, OAc); 3.26 (s, br, 2 H, OH); 3.65 (dd, 1 H, ³J = 10.1 Hz, ³J = 2.4 Hz, H-1); 3.91 (Ψt, 1 H, ³J = 10.2 Hz, H-6); 4.26 (Ψt, 1 H, ³J = 2.7 Hz, H-2); 4.88 (dd, 1 H, ³J = 10.4 Hz, ³J = 2.5 Hz, H-3); 4.97 (Ψt, 1 H, ³J = 10.0 Hz, H-5); 5.49 (Ψt, 1 H, ³J = 10.1 Hz, H-4)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 20.67, 20.71, 20.83 (CH₃, OAc); 63.46 (CHN₃, C-6); 69.91 (CH, C-4); 70.07 (CH, C-2); 70.54 (CH, C-1); 71.17 (CH, C-3); 71.52 (CH, C-5) 170.10, 170.28, (3×C = O, OAc)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3430 (s, br, ν [OH]); 2906 (w, ν (CH_{ali.})); 2120 (s, ν [N₃]); 1725 (s, ν (C = O)); 1028 ν (C = O)

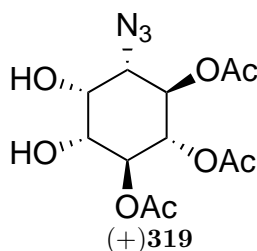
C₁₂H₁₇N₃O₈: (M = 331.28 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₁₂H₁₈N₃O₈ berechnet = 332.1089; gefunden = 332.1081

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (c = 1.20, CDCl₃)

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = -20.1^\circ$ (c = 1.27, CDCl₃)

R_F-Wert: 0.13 (Cyclohexan : Ethylacetat (1:1))



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.92, 1.96, 2.01, (s, 9H, 3×CH₃, OAc); 3.67 (ddd, 1 H, ³J = 10.7 Hz, ³J = 5.8 Hz, ³J = 2.5 Hz, H-1); ; 3.68 (dd, 1 H, ³J = 10.9 Hz, ³J = 2.1 Hz, H-3); 3.99 (dΨt, 1 H, ³J = 4.6 Hz, ³J = 2.3 Hz, H-2); 5.06 (Ψt, 1 H, ³J = 9.7 Hz, H-5); 5.15 (Ψt, 1 H, ³J = 9.8 Hz, H-6); 5.29 (d, 1 H, ³J = 5.2 Hz, C-1-OH); 5.31 (Ψt, 1 H, ³J = 9.9 Hz, H-4); 5.82 (d, 1 H, ³J = 4.5 Hz, C-2-OH)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 20.28, 20.41, 20.71 (CH₃, OAc); 60.09 (CHN₃, C-3); 69.02 (CH, C-1); 70.08 (CH, C-4); 71.36 (CH, C-2); 71.60 (CH, C-5); 72.03 (CH, C-6) 170.10, 170.28, (3×C = O, OAc)

C₁₂H₁₇N₃O₈: (M = 331.28 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₁₂H₁₈N₃O₈ berechnet = 332.1089; gefunden = 332.1081

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃)

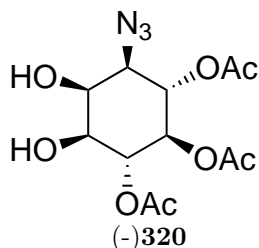
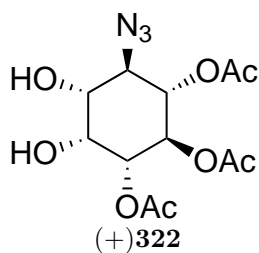
Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +21.8^\circ$ (c = 0.38, Aceton)

R_F-Wert: 0.13 (Cyclohexan : Ethylacetat (1:1))

1,5,6-Tri-O-acetyl-4-desoxy-4-azido-*myo*-inositol (-)320 und 4,5,6-Tri-O-acetyl-1-desoxy-1-azido-*myo*-inositol (+)322 : Die Enantiomere (-)**320** und (+)**322** werden unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (+)**319** und (-)**321** beschrieben ist, cis-Hydroxiliert. Man erhält (-)**320** mit $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ (c = 0.9, CDCl₃) und (+)**322** mit $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c = 0.72, Aceton), dessen ¹H-NMR und ¹³C-NMR Daten identisch mit den wie bei (+)**319** und (-)**321** sind.

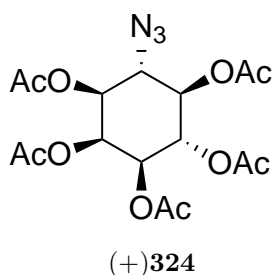
Literatur: für (+)**322** $[\alpha]_D^{20} = +22.3^\circ$ (c = 0.82, CHCl₃)

Literatur: für (-)**320** $[\alpha]_D^{20} = -22.2^\circ$ (c = 0.77, Aceton)



5.4.1.7 Synthese von 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6-desoxy-6-azido-*myo*-inositol (+)**324** und 1,2,3,5,6-Penta-O-acetyl-4-desoxy-4-azido-*myo*-inositol (-)**326**

Es werden 1 g (3 mmol) Diol (+)**319** in 10 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Bei dieser Temperatur wird dann 10 ml vorgekühltes Essigsäureanhydrid vorsichtig hinzugegossen. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Für die Entfernung von Spuren an Pyridin wird zweimal mit Toluol am Rotationsverdampfer coevaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt wird nun aus Ethanol umkristallisiert und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 99% (1.25 g, 3 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.21, 2.11, 2.08, 2.01, 1.99 (s, 15 H, 5×CH₃, OAc); 3.99 (Ψt, 1 H, ³J = 10.5 Hz, H-6); 4.95 (dd, 1 H, ³J = 10.8 Hz, ³J = 2.8 Hz, H-1); 5.05 (Ψt, 1 H, ³J = 10.0 Hz, H-5); 5.08 (dd, 1 H, ³J = 10.5 Hz, ³J = 2.9 Hz, H-3); 5.42 (Ψt, 1 H, ³J = 10.2 Hz, H-4); 5.59 (Ψt, 1 H, ³J = 2.8 Hz, H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 20.67, 20.71, 20.83 (CH₃, OAc); 60.90 (CHN, C-6); 68.25 (CH, C-3); 68.32 (CH, C-2); 69.14 (CH, C-1); 69.71 (CH, C-3); 71.04 (CH, C-5) 169.91, 169.54, 169.35, 169.25, 169.11 (3×C =O, OAc)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2920 + 2850 (m, ν [CH_{al.}]); 2100 (m, ν [N₃]); 1750 (s, ν [C=O])

C₁₂H₂₁N₃O₁₀: (M = 415.35 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₁₆H₂₂N₃O₁₀ berechnet = 416.1300; gefunden = 416.1291

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +16.5^\circ$ (c = 0.5, CDCl₃)

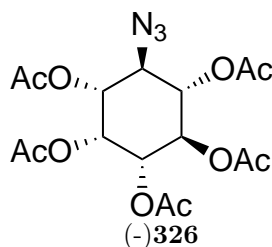
Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = +16.5^\circ$ (c = 0.47, CDCl₃)

Literatur^[113]: $[\alpha]_D^{20} = +14.3^\circ$ (c = 0.4, CDCl₃)

R_F-Wert: 0.5 (Cyclohexan : Ethylacetat (1:1))

1,2,3,5,6-Penta-O-acetyl-4-desoxy-4-azido-*myo*-inositol (-)326: Das Enantiomer (+)322 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (+)324 beschrieben ist, acetyliert. Man erhält (-)326 mit $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (c = 0.4, CDCl₃) dessen ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten identisch mit den wie bei (+)324 sind.

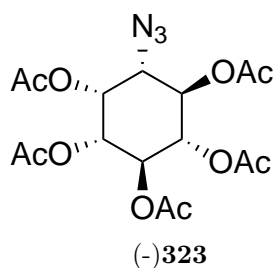
Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (c = 0.45, CDCl₃)



5.4.1.8 Synthese von 1,2,4,5,6-Penta-O-acetyl-3-desoxy-3-azido-*myo*-inositol (-)323 und 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-1-desoxy-1-azido-*myo*-inositol (+)325

Es werden 1 g (3 mmol) Diol (+)319 in 10 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Bei dieser Temperatur wird dann 10 ml vorgekühltes Essigsäureanhydrid vorsichtig hinzugegotropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Für die Entfernung von Spuren an Pyridin wird zweimal mit Toluol am Rotationsverdampfer coevaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 99% (1.25 g, 3 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.99, 2.02, 2.03, 2.10, 2.20 (s, 5× 3H, 3×CH₃, OAc); 3.69 (dd, 1 H, ³J = 10.7 Hz, ³J = 2.7 Hz, H-3); 4.98 (dd, 1 H, ³J = 10.6 Hz, ³J = 2.8 Hz, H-1); 5.17 (Ψt, 1 H, ³J = 9.9 Hz, H-5); 5.44 (Ψt, 1 H, ³J = 10.2 Hz, H-4); 5.45 (Ψt, 1 H, ³J = 10.2 Hz, H-6); 5.66 (Ψt, 1 H, ³J = 2.7 Hz, H-2)



^{13}C -NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 20.38 (2×C), 20.45, 20.51, 20.62 (CH₃); 59.12 (C-3); 68.46 (C-2); 68.97 (C-6); 69.42 (C-1); 70.51 (C-4); 71.46 (C-5); 169.48, 169.50, 169.54 (C = O), 169.76 (2×C, C = O)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2920 + 2850 (m, ν [CH_{al.}]); 2100 (m, ν [N₃]); 1750 (s, ν [C = O])

C₁₂H₂₁N₃O₁₀: (M = 415.35 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₁₆H₂₂N₃O₁₀ berechnet = 416.1300; gefunden = 416.1291

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.3^\circ$ (c = 1.3, CDCl₃)

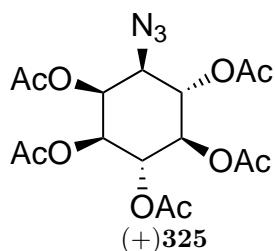
Literatur: $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$ (c = 1.09, CDCl₃)

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = -3.5^\circ$ (c = 2.9, CDCl₃)

R_F-Wert: 0.5 (Cyclohexan : Ethylacetat (1:1))

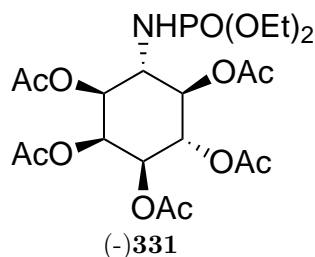
2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-1-desoxy-1-azido-*myo*-inositol (+)325: Das Enantiomer (-)**320** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (-)**323** beschrieben ist, acetyliert. Man erhält (+)**325** mit $[\alpha]_D^{20} = +1.3^\circ$ (c = 2.7, CDCl₃), dessen ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten identisch mit den wie bei (-)**323** sind.

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$ (c = 2.81, CDCl₃)



5.4.1.9 Synthese von 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6-desoxy-6-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-*myo*-inositol (-)**331** und 1,2,3,5,6-Penta-O-acetyl-4-desoxy-4-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-*myo*-inositol (+)**334**

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 1 g (2.4 mmol) Azid (+)**324** wird in 30 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wird 0.4 ml (2.41 mmol) Triethylphosphit hinzugegeben. Nach einigen Minuten kommt es zu einer exothermen Reaktion, bei der Stickstoff freigesetzt wird. Bestückt mit einem Blasenähler wird die Reaktion für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Imin wird ohne Isolierung durch Zugabe von Wasser für weitere 12 h gerührt und dadurch zum Amid umgesetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 30 ml Wasser und ges. Natriumchlorid Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der zurückbleibende Rückstand wird nun in wenig Dichlormethan gelöst und durch Zugabe von Cyclohexan auskristallisiert. Erneutes Abfiltrieren und Trocknen im HV führt zum farblosen Feststoff (-)**331** mit einer Ausbeute von 95% (1.2 g, 2.3 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.29 (dt, 2× 3 H, ³*J* = 7.1 Hz, 2×CH₃); 2.20, 2.11, 2.07, 2.07, 1.97 (s, 15 H, 5×CH₃); 3.01 (t, 1 H, ³*J* = 10.4 Hz, NH); 3.84 (ddd, 1 H, ³*J* = 10.7 Hz, H-6); 4.00 (m, 4 H, ³*J* = 7.1 Hz, 2×CH₂); 4.97 (dd, 1 H, ³*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 2.7 Hz, H-1); 5.03 (dd, 1 H, ³*J* = 10.6 Hz, ³*J* = 2.9 Hz, H-3); 5.07 (Ψt, 1 H, ³*J* = 10.2 Hz, H-5); 5.48 (Ψt, 1 H, ³*J* = 10.2 Hz, H-4); 5.53 (Ψt, 1 H, ³*J* = 2.8 Hz, H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 16.13 (d), 16.09 (d), (2× CH₃, OEt); 20.40, 20.37, 20.70, 20.75, 20.80 (5×, CH₃, OAc); 53.09 (CHNH, C-6); 62.72 (d), 62.66 (d) (CH₂, OEt); 68.50 (CH, C-2); 68.89 (CH, C-3); 69.46 (d, CH, C-1); 69.73 (CH, C-4); 72.21 (d, CH, C-5); 170.95, 170.21, 169.91, 169.66, 169.63 (5×C=O, OAc)

³¹P-¹H-NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ [ppm] = 7.73

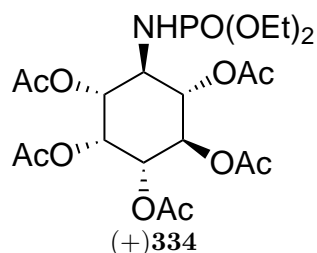
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3370 (m, ν [NH_{Amid}]); 2920 + 2850 (m, ν [CH_{al.}]); 1750 (s, ν [C = O]); 1261 (m, ν [P = O_{Amid}]); 1028 (m, ν [P-O-C_{Amid}])

C₂₀H₃₂NO₁₃P: (M = 525.44 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₂₀H₃₃NO₁₃P berechnet = 525.1611; gefunden = 525.1609

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5.43^\circ$ (c = 0.35, CDCl₃)

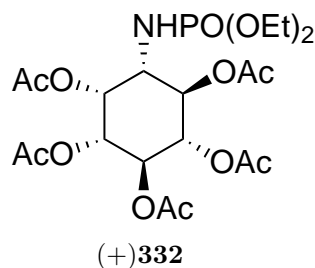
1,2,3,5,6-Penta-O-acetyl-4-desoxy-4-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-myo-inositol (+)334 (+)334 : Das Enantiomer (+)324 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (-)331 beschrieben ist, amidiert. Man erhält (+)332 mit $[\alpha]_D^{20} = +5.48^\circ$ (c = 0.31, CDCl₃), dessen ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und ³¹P-{¹H}-NMR-Daten identisch mit den wie bei (-)331 sind.



5.4.1.10 Synthese von 1,2,4,5,6-Penta-O-acetyl-3-desoxy-3-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-myo-inositol (+)332 und 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-1-desoxy-1-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-myo-inositol (-)333

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.5 g (1.2 mmol) Azid (+)325 wird in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wird 0.25 ml (1.44 mmol) Triethylphosphit hinzuge tropft. Nach einigen Minuten kommt es zu einer exothermen Reaktion, bei der Stickstoff freigesetzt wird. Bestückt mit einem Blasenähler wird die Reaktion für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Imin wird ohne Isolierung durch Zugabe von Wasser für weitere 12 h gerührt und dadurch zum Amid umgesetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der zurückbleibende Rückstand wird nun in wenig Dichlormethan gelöst und durch Zugabe von Cyclohexan auskristallisiert. Erneutes Abfiltrieren und Trocknen im HV führt zum farblosen Feststoff mit einer Ausbeute 79% (0.502 g, 1.44 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.32 (t, 6 H, ³J = 7.1 Hz, 2×CH₃); 1.99, 2.03, 2.03, 2.09, 2.22 (s, 15 H, 2×CH₃); 2.83 (Ψt, 1 H, ³J = 10.5 Hz, NH); 3.53 (ddd, 1 H, ³J = 10.6 Hz, ³J = 2.9 Hz, ³J = 2.0 Hz, H-3); 4.03 (m, 4 H, (³J = 7.1 Hz, 2×CH₂); 5.00 (dd, 1 H, ³J = 10.6 Hz, ³J = 2.9 Hz, H-1); 5.18 (Ψt, 1 H, ³J = 9.6 Hz, H-5); 5.23 (Ψt, 1



H, $^3J = 10.1$ Hz, H-4); 5.41 (dd, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 9.7$ Hz, H-6); 5.53 (Ψ t, 1 H, $^3J = 2.9$ Hz, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 16.13 (d), 16.07 (d), (CH_3 , OEt); 20.43 ($2\times\text{C}$), 20.52, 20.69, 20.75 (CH_3 , OAc); 52.13 (CHNH, C-3); 63.03 (d), 62.73 (d) (CH_2 , OEt); 69.25 (CH, C-6); 69.79 (CH, C-1); 70.72 (d, CH, C-4); 70.79 (CH, C-2); 71.28 (CH, C-5); 169.70, 169.79, 169.84, 170.80 ($5\times\text{C}=\text{O}$, OAc)

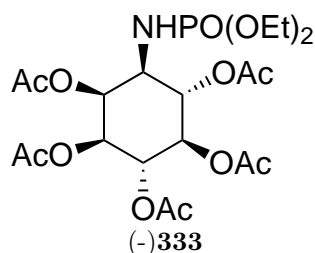
$^{31}\text{P-}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ [ppm] = 6.28

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3370 (m, ν [NH_{Amid}]); 2920 + 2850 (m, ν [$\text{CH}_{\text{al.}}$]); 1750 (s, ν [$\text{C}=\text{O}$]); 1261 (m, ν [$\text{P}=\text{O}_{\text{Amid}}$]); 1028 (m, ν [$\text{P-O-C}_{\text{Amid}}$])

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_{13}\text{P}$: ($M = 525.44$ g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z , [$\text{M}+\text{H}$]): für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_{13}\text{P}$ berechnet = 525.1611; gefunden = 525.1609 Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +3.9^\circ$ ($c = 0.33$, CDCl_3)

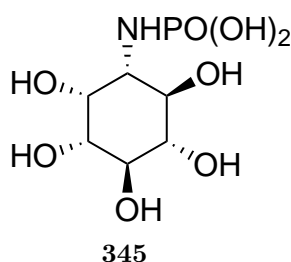
2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-1-desoxy-1-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-*myo*-inositol (-)-333 : Das Enantiomer (-)**326** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (+)**334** beschrieben ist, amidiert. Man erhält (-)**333** mit $[\alpha]_D^{20} = -5.0^\circ$ ($c = 0.28$, CDCl_3), dessen $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ und $^{31}\text{P-}\{^1\text{H}\}$ -NMR Daten identisch mit den wie bei (+)**334** sind.



5.4.1.11 Synthese von 6-Desoxy-6-N-[phosphorylamino]-*myo*-inositol 345

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.1 g (0.19 mmol) Diphosphorylamin (+)**332**

wird in 5 ml abs. THF gelöst. Diese Lösung wird bei 0 °C in eine Reaktionsmischung bestehend aus flüssigem Ammoniak versetzt mit Kalium unter Beibehalten der Blauen Farbe tropfenweise vorsichtig hinzugegeben. Bei dieser Temperatur wird je nach bedarf portionsweise Kalium hinzugegeben und für eine Zeit von 30 Minuten gerührt. Nach Ablauf dieser Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung mit wenig Wasser vorsichtig gequenchet und auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem der dabei entweichende Ammoniak verflüchtigt ist, wird das restliche Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der so zurückgebliebene Rückstand wird zur Abtrennung von Acetamid in Ethanol aufgenommen und abfiltriert. Eine anschließende Chromatographie mit dem zurückgebliebenen Rest über DOWEX-Ionenaustauscher (H⁺-Form) ergab nach Lyophilisieren der wässrigen Eluenten eine Ausbeute von 25% (12 mg).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 1.29 (dt, 2× 3 H, ³J = 7.1 Hz, 2×CH₃); 2.20, 2.11, 2.07, 2.07, 1.97 (s, 15 H, 5×CH₃); 3.01 (t, 1 H, ³J = 10.4 Hz, NH); 3.84 (ddd, 1 H, ³J = 10.7 Hz, H-6); 4.00 (m, 4 H, ³J = 7.1 Hz, 2×CH₂); 4.97 (dd, 1 H, ³J = 10.9 Hz, ³J = 2.7 Hz, H-1); 5.03 (dd, 1 H, ³J = 10.6 Hz, ³J = 2.9 Hz, H-3); 5.07 (Ψt, 1 H, ³J = 10.2 Hz, H-5); 5.48 (Ψt, 1 H, ³J = 10.2 Hz, H-4); 5.53 (Ψt, 1 H, ³J = 2.8 Hz, H-2)

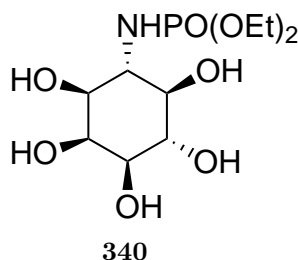
³¹P-{¹H}-NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ[ppm] = 0.05

C₂₀H₃₂NO₁₃P: (M = 259.15 g/mol)

5.4.1.12 Synthese von 6-Desoxy-6-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-myo-inositol 340 und 4-Desoxy-4-[(diethyl)-phosphorylamino]-myo-inositol 342

0.1 g (0.19 mmol) (-)**331** wird in 5 ml Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze NaHCO₃ und lässt die Reaktion für 12h bei Raumtemperatur. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird das überschüssige Salz filtrativ entfernt und mittels DOWEX H⁺ sauer gestellt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und des Harzes bleibt ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 95% (57 mg) übrig.

¹H-NMR (MeOD, 400.13 MHz): δ[ppm] = 1.32 (dt, 6H, ³J = 7.1 Hz, 2×CH₃); 3.27 (Ψt, 1 H, ³J = 9.4 Hz, H-5); 3.44 (dd, 1H, ³J = 10.2 Hz, ³J = 2.9 Hz, H-3); 3.53-3.6 (m, 2H, H-6 und H-1); 3.63 (Ψt, 1H, ³J = 9.7 Hz, H-4); 4.02 (m, 5H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 2.3 Hz, (2×CH₂) und H-2)



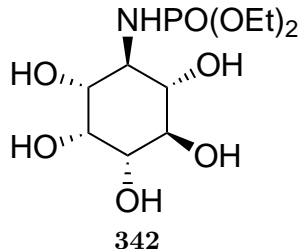
^{13}C -NMR (MeOD, 101 MHz): δ [ppm] = 16.27 (d), 16.23 (d), (CH₃, OEt); 54.6 (CH, CHNHP(OEt)₂), H-6; 62.8 (d), 63.2 (d) (CH₂, OEt); 69.8 (C-1); 71.2 (C-3); 72.2 (C-2); 72.6 (C-4); 73.5 (C-5)

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ [ppm] = 6.3

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{P}$: (M = 315.1083 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₁₀H₂₃NO₈P berechnet = 316.1156; gefunden = 316.1151

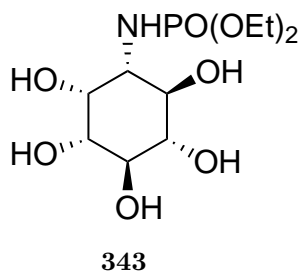
4-Desoxy-4-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-*myo*-inositol 342: Das Enantiomer (+)**334** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von **340** beschrieben ist, umgesetzt. Man erhält **342**, dessen ^1H -NMR, ^{13}C -NMR und ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR Daten identisch mit den wie bei **340** sind.



5.4.1.13 Synthese von 3-Desoxy-3-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-*myo*-inositol 343 und 1-Desoxy-1-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-*myo*-inositol 341

0.1 g (0.19 mmol) (-)**331** wird in 5 ml Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze NaHCO₃ und lässt die Reaktion für 12h bei Raumtemperatur. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird das überschüssige Salz filtrativ entfernt und mittels DOWEX H⁺ sauer gestellt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und des Harzes bleibt ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 95% (57 mg) übrig.

^1H -NMR (MeOD, 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.32 (dt, 6H, $^3J = 7.1$ Hz, 2×CH₃); 3.29 (Ψt, 1 H, $^3J = 9.2$ Hz, H-5); 3.4 (dd, 1H, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, H-3); 3.5 (dd, 2H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, H-1); 3.56 (Ψt, 1H, $^3J = 9.7$ Hz, H-6); 3.70 (Ψt, 1H, $^3J = 9.8$ Hz, H-4); 4.00-4.13 (m, 5H, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, (2×CH₂) und H-2)



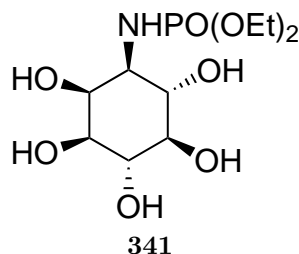
$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD, 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 16.3$ (d), 16.2 (d), (CH_3 , OEt); 54.8 (CH, $\text{CHNHP}(\text{OEt})_2$), H-3; 62.9 (d), 63.5 (d) (CH_2 , OEt); 71.1 (C-2); 71.5 (C-4); 71.6 (C-1); 72.4 (C-6); 74.5 (C-5)

$^{31}\text{P-}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.72$

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{P}$: ($M = 315.1083$ g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z , $[\text{M}+\text{H}]$): für $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{P}$ berechnet = 316.1156; gefunden = 316.1151

1-Desoxy-1-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-*myo*-inositol 341: Das Enantiomer (-)**333** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von **343** beschrieben ist, umgesetzt. Man erhält **341**, dessen $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ und $^{31}\text{P-}\{^1\text{H}\}$ -NMR Daten identisch mit den wie bei **343** sind.

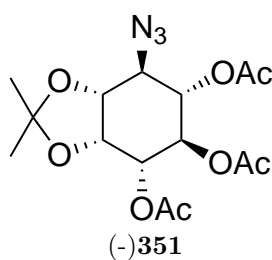


5.4.2 Vorschriften der erweiterten asymmetrischen Route

5.4.2.1 Synthese von 4-Desoxy-4-azido-2,3-isopropyliden-1,5,6-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (-)**351** und 6-Desoxy-6-azido-1,2-isopropyliden-3,4,5-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (+)**348**

0.5 g (1.5 mmol) (+)**322** werden in einem Gemisch bestehend aus 14 ml 2,2-Dimethoxypropan und 7 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von einigen Kristallen *para*-Toluolsulfonsäure (PPTS) wird die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingedunstet und der zurückgebliebene Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen. Eine anschließende Extraktion mit ge-

sättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung zur Entfernung von PPTS, erneutes Ausschüteln mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer ergibt das Rohprodukt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat (4:6)) liefert ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 79% (0.45 g, 1.2 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.43 (Ψt , 1 H, $^3J = 8.9$ Hz, H-4); 5.21 (dd, 1 H, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, H-3); 4.94 (dd, 1 H, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, H-5); 4.51 (dd, 1 H, $^3J = 5.2$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, H-2); 4.12 (dd, 1 H, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, H-1); 3.82 (dd, 1 H, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, H-6); 2.14, 2.12, 2.05, (s), $3\times\text{H}$, $2\times\text{CH}_3$); 1.61, ($2\times 3\text{H}$, $2\times\text{CH}_3$ Isopropylgruppe)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 169.73, 169.51, 169.49 ($\text{C}_{\text{quaternär}}$, OAc); 111.14 ($\text{C}_{\text{quaternär}}$, isopropyliden); 76.67, 73.27, 71.09, 69.98, 68.83 (C-1, C-2, C-3, C-5, C-6); 64.27 (C-4); 27.88, 25.55 ($2\times\text{CH}_3$, CH_2CH_3 , $3\times\text{CH}_3$, OAc); 20.70, 20.54, 20.50 ($3\times\text{CH}_3$, OAc)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1769 (s, ν [C = O])

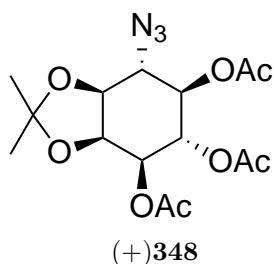
$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8$: ($M = 371.34$ g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z , [M+Na]): für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_8$ berechnet = 372.1402; gefunden = 372.1400

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -3.3^\circ$ ($c = 0.04$, CDCl_3)

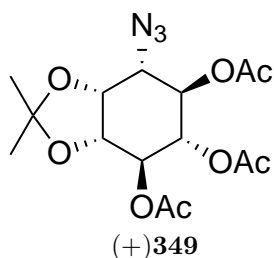
R_f -Wert: 0.3 (Cyclohexan : Ethylacetat (4:6))

6-Desoxy-6-azido-1,2-isopropyliden-3,4,5-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (+)348: Das Enantiomer (-)**321** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (-)**351** beschrieben ist, umgesetzt. Man erhält (+)**348** mit $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ ($c = 0.44$, CDCl_3), dessen $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten identisch mit den wie bei (-)**351** sind.



5.4.2.2 Synthese von 3-Desoxy-3-azido-1,2-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (+)**349** und 1-Desoxy-1-azido-2,3-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (-)**350**

0.5 g (1.5 mmol) (+)**319** werden in einem Gemisch bestehend aus 14 ml 2,2-Dimethoxypropan und 7 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von einigen Kristallen *para*-Toluolsulfonsäure (PPTS) wird die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und der zurückgebliebene Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen. Eine anschließende Extraktion mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zur Entfernung von PPTS, erneutes Ausschütteln mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer ergibt das Rohprodukt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat (4:6)) liefert ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 82% (0.46 g, 1.24 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.49 (dd, 1 H, ³*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 8.5 Hz, H-4); 5.28 (dd, 1 H, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, H-6); 5.03 (Ψ t), 1 H, ³*J* = 8.5 Hz, H-5); 4.53 (dd, 1 H, ³*J* = 5.5 Hz, ³*J* = 3.9 Hz, H-2); 4.23 (dd, 1 H, ³*J* = 6.3 Hz, ³*J* = 5.9 Hz, H-1); 3.74 (dd, 1 H, ³*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, H-3); 2.12, 2.09, 2.05 (s, 3 \times 3 H, 2 \times CH₃, OAc); 1.63, 1.40 (2 \times 3H, 2 \times CH₃, Isopropyliden))

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 169.82, 169.31, 169.21 (C_{quaternär}, OAc); 111.19 (C_{quaternär}, isopropyliden); 75.75, 74.63, 72.17, 71.63, 70.40, 58.82 (C-3); 27.03, 25.47 (2 \times CH₃); 20.71, 20.60, 20.52 (3 \times CH₃, OAc)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2989 (w, ν (CH_{ali.})); 2100 (s, ν [N₃]); 1770 (s, ν (C = O)); 1630 (w, ν (C = C_{olef.})); 1002 ν (C = O)

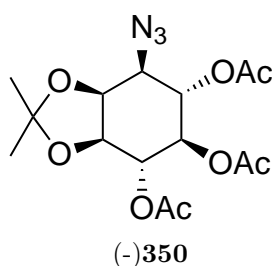
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +6.4^\circ$ ($c = 0.5$, CDCl_3)

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8$: ($M = 371.34$ g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{Na}]$): für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_8$ berechnet = 372.1402; gefunden = 372.1400

R_f -Wert: 0.3 (Cyclohexan : Ethylacetat (4:6))

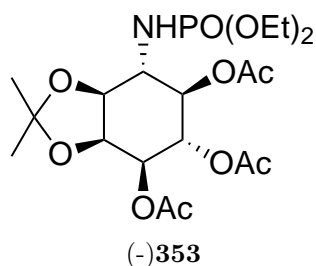
1-Desoxy-1-azido-2,3-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (-)350: Das Enantiomer (-)320 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (+)349 beschrieben ist, isopropyliert. Man erhält (-)350 mit $[\alpha]_D^{20} = -7.2^\circ$ ($c = 0.47$, CDCl_3) dessen ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten identisch mit den wie bei (+)349 sind.



5.4.2.3 Synthese von 6-Desoxy-6-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2-isopropyliden-3,4,5-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (-)353 und 4-Desoxy-4-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-2,3-isopropyliden-1,5,6-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (+)355

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.2 g (0.54 mmol) Azid (+)348 wird in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wird 0.095 ml (0.54 mmol) Triethylphosphit hinzugegeben. Nach einigen Minuten kommt es zu einer exothermen Reaktion, bei der Stickstoff freigesetzt wird. Bestückt mit einem Blasenähler wird die Reaktion für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Imin wird ohne Isolierung durch Zugabe von Wasser für weitere 12 h gerührt und dadurch zum Amid umgesetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 5 ml Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der zurückbleibende Rückstand wird nun in wenig Dichlormethan gelöst und durch Zugabe von Cyclohexan auskristallisiert. Erneutes Abfiltrieren und Trocknen im HV führt zum farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 97% (0.251g, 0.52 mmol).

¹H-NMR (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.48 (Ψ t, 1 H, $^3J = 9.5$ Hz, H-4); 5.19 (dd, 1 H, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, H-3); 4.84 (dd, 1 H, $^3J = 11.1$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, H-5); 4.45 (Ψ t, 1 H, $^3J = 4.4$ Hz, H-2); 4.1 (m, 4 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2); 4.00 (dd, 1 H, $^3J =$



8.4 Hz, $^3J = 4.8$ Hz, H-1); 3.58 (ddd, 1 H, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, H-6); 2.71 (t, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, NH); 2.13, 2.09, 2.03 (s, $3 \times 3\text{H}$, $3 \times \text{CH}_3$, OAc); 1.62, 1.33 (s, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{CH}_3$, Isopropylgruppe); 1.32 (dt, 2×3 H, $^3J = 7.0$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 170.81, 170.04, 169.30 ($\text{C}_{\text{quaternär}}$, OAc); 110.72 ($\text{C}_{\text{quaternär}}$, isopropyliden); 78.65 (C-1); 73.44 (C-2); 71.28 (d) (C-5); 70.00 (C-4); 69.26 (C-3); 62.66 (d), 62.56 (d) ($2 \times \text{CH}_2$); 55.99 (C-6); 27.79, 26.02 ($2 \times \text{CH}_3$, Isopropyliden); 20.81, 20.75, 20.54 ($3 \times \text{CH}_3$, OAc); 16.18 (d), 16.11 (d) ($2 \times \text{CH}_3$, CH_2CH_3)

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ [ppm] = 7.45

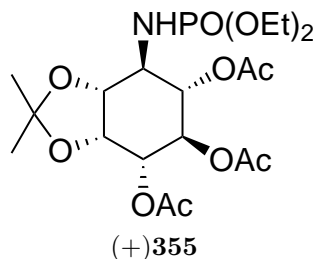
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3365 (m, ν [NH_{Amid}]); 2920 (m, ν [CH_{al}]); 1739 (s, ν [$\text{C} = \text{O}$]); 1249 (m, ν [$\text{P} = \text{O}_{\text{Amid}}$]); 1031 (m, ν [$\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{Amid}}$])

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_{11}\text{P}$: (M = 481.43 g/mol)

HR-MS (ESI $^+$, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_{11}\text{P}$ berechnet = 482.1786; gefunden = 482.1779

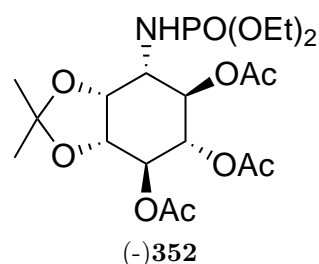
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -13.9^\circ$ (c = 0.27, CDCl_3)

4-Desoxy-4-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-2,3-isopropyliden-1,5,6-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (+)355**** : Das Enantiomer (+)**355** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (-)**353** beschrieben ist, amidiert. Man erhält (+)**355** mit $[\alpha]_D^{20} = +15.1^\circ$ (c = 0.31, CDCl_3), dessen ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR-Daten identisch mit den wie bei (+)**355** sind.



5.4.2.4 Synthese von 3-Desoxy-3-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (-)352 und 1-Desoxy-1-[(diethylester)-phosphorylamino]-2,3-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (+)354

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.2 g (0.54 mmol) Azid (-)323 wird in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wird 0.093 ml (0.54 mmol) Triethylphosphit hinzugegeben. Nach einigen Minuten kommt es zu einer exothermen, Reaktion bei der Stickstoff freigesetzt wird. Bestückt mit einem Blasenähler wird die Reaktion für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Imin wird ohne Isolierung durch Zugabe von Wasser für weitere 12 h gerührt und somit zum Amid umgesetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 5 ml Wasser und ges. Natriumchlorid Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der zurückbleibende Rückstand wird nun in wenig Dichlormethan gelöst und durch Zugabe von Cyclohexan auskristallisiert. Erneutes Abfiltrieren und Trocknen im HV führt zum farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 97% (0.51 g, 0.54 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.26 (Ψ t, 1 H, $^3J = 9.8$ Hz, H-4); 5.22 (dd, 1 H, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, H-6); 5.01 (t, 1 H, $^3J = 9.3$ Hz, H-6); 4.41 (Ψ t, 1 H, $^3J = 4.6$ Hz, H-2); 4.17 (dd, 4H, $^3J = 6.8$ Hz, H-1); 4.06 (m, 4 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂CH₃); 3.65 (ddd, 1 H, $^3J = 20.7$ Hz, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, H-3); 2.98 (t, 1 H, $^3J = 10.5$ Hz, NH); 2.06, 2.07, 2.01 (s, 3×3 H, 2×CH₃); 1.59, 1.36 (2× 3H, 2×CH₃, Isopropylgruppe); 1.32 (dt, 2× 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, 2×CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 170.45, 169.64, 169.45 C_{quaternär}, OAc); 110.31 (C_{quaternär}, Isopropyliden); 76.09 (C-1 oder C-2); 75.86 (C-2 oder C-1); 72.65 (C-5 oder C-6); 71.17 (C-5 oder C-6); 70.51 (d) (C-4); 62.82 (d), 62.61 (d) (2×CH₂); 51.80 (C-3); 27.39, 26.63 (2×CH₃, Isopropyliden); 20.79, 20.72, 20.50 (3×CH₃, OAc); 16.18 (d), 16.12 (d) (2×CH₃, CH₂CH₃)

³¹P-¹H-NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ [ppm] = 7.37

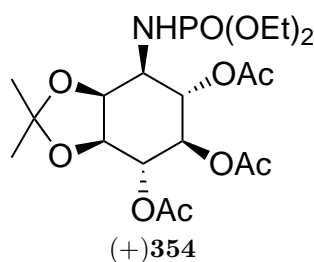
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3370 (m, ν [NH_{Amid}]); 2920 + 2850 (m, ν [CH_{al}.]); 1750 (s, ν [C = O]); 1261 (m, ν [P = O_{Amid}]); 1028 (m, ν [P-O-C_{Amid}])

$C_{19}H_{32}NO_{11}P$: (M = 481.43 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $C_{19}H_{33}NO_{11}P$ berechnet = 482.1786; gefunden = 482.1779

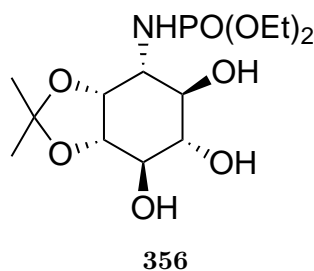
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -10.9^\circ$ (c = 0.32, $CDCl_3$)

1-Desoxy-1-[(diethylester)-phosphorylamino]-2,3-isopropyliden-4,5,6-tri-O-acetyl-*myo*-inositol (+)354: Das Enantiomer (+)325 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für die Synthese von (-)352 beschrieben ist, amidiert. Man erhält (+)354 mit $[\alpha]_D^{20} = -12.2^\circ$ (c = 0.35, $CDCl_3$), dessen ¹H-NMR, ¹³C-NMR und ³¹P-¹H-NMR Daten identisch mit den wie bei (-)352 sind.



5.4.2.5 Synthese von 3-Desoxy-3-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2-isopropyliden-*myo*-inositol 356

0.2 g (0.54 mmol) (-)352 wird in Dichlormethan gelöst und mit einer 10% igen Natronlauge mehrfach extrahiert. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird die organische Phase getrennt und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach erneuter Aufnahme in Ethylacetat wird diese Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumchlorid Lösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 99% (0.132 g, 0.54 mmol) übrig.



¹H-NMR ($CDCl_3$, 400.13 MHz): δ [ppm] = 4.29 (Ψ t, 1 H, ³J = 4.5 Hz, H-2); 4.09 (m, 4 H, ³J = 7.0 Hz, CH_2); 4.01 (dd, 1 H, ³J = 7.5 Hz, ³J = 5.1 Hz, H-1); 3.57 (dd, 1 H, ³J = 10.0 Hz, ³J = 7.6 Hz, H-6); 3.54 (Ψ t, 1 H, ³J = 9.3 Hz, H-4); 3.36 (ddd, 1 H, H-3); 3.31 (t, 1 H, ³J = 9.7 Hz, H-5); 1.49, 1.33 (s, 2 × 3 H, 2 × CH_3 , Isopropyliden); 1.31 (dt, 2 × 3 H, ³J = 7.1 Hz, 2 × CH_3)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 109.28 (C_{quaternär}, Isopropyliden); 78.84 (C-2); 76.30 (C-3); 74.98 (C-1 oder C-6); 74.07 (C-6 oder C1); 72.03 (d) (C-5) 62.92 (d), 62.74 (d) (CH₂, OEt); 53.87 (C-4); 28.40 (d), 26.14 (d) (2×CH₃, Isopropyliden); 16.29 (d), 16.23 (d) (2× CH₃, OEt)

^{31}P -{ ^1H }-NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ [ppm] = 8.57

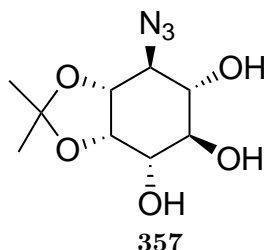
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3370 (m, ν [NH_{Amid}] + s, br, [OH]); 2918 (m, ν [CH_{al.}]); 1261 (m, ν [P = O_{Amid}]); 1028 (m, ν [P-O-C_{Amid}])

C₁₃H₂₆NO₈P: (M = 355.32 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₁₃H₂₇NO₈P berechnet = 356.1469; gefunden = 356.1658

5.4.2.6 Synthese von 4-Desoxy-4-azido-2,3-isopropyliden-*myo*-inositol 357

0.2 g (0.54 mmol) (-)**351** wird in Dichlormethan gelöst und mit einer 10% igen Natronlauge mehrfach extrahiert. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird die organische Phase getrennt und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach erneuter Aufnahme in Ethylacetat wird diese Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumchlorid Lösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 99% (0.31 g, 0.54 mmol) übrig.



^1H -NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 4.41 (Ψ t, 1 H, 3J = 4.2 Hz, H-2); 4.04 (dd, 1 H, 3J = 7.1 Hz, 3J = 5.1 Hz, H-3); 3.86 (t, 1 H, 3J = 9.6 Hz, H-5); 3.63 (m, 2 H, H-4 und H-6); 3.36 (t, 1 H, 3J = 9.6 Hz, H-4); 1.55, 1.41 (s, 2× 3H, 2×CH₃ Isopropyliden)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 110.54 (CH_{quaternär}, Isopropyliden); 79.00, 75.01, 74.90, 73.62 (C-1, C-2, C-3, C-5 und C-6); 71.55 (C-4); 28.18, 26.04 (2×CH₃ Isopropyliden)

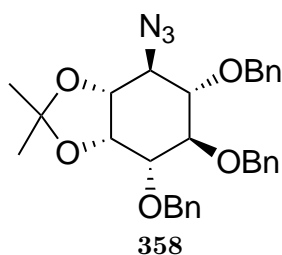
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3349 s, br, ν [OH]; 2946 (w, ν [CH_{ali.}]); 2107 (s, ν [N₃])

C₉H₁₅N₃O₅: (M = 245.23 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₉H₁₅N₃O₅ berechnet = 246.1085; gefunden = 246.1084

5.4.2.7 Synthese von 4-Desoxy-4-azido-2,3-isopropyliden-1,5,6-tri-O-benzyl-*myo*-inositol 358

Zu einer Lösung bestehend aus 0.35 g (1.4 mmol) Triol **357** in 10 ml Dimethylformamid werden 0.33 g (8.3 mmol) 60% Natriumhydrid bei einer Temperatur von 0 °C hinzugegeben. Nach 30 Minuten wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wird zur entstandenen Suspension 1 ml (1.46 g, 8.6 mmol) Benzylbromid tropfenweise hinzugegeben und bei dieser Temperatur für 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird unter Kühlen mit Methanol gequentscht und die Reaktionsmischung vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Einengen liefert eine anschließende Säulenchromatografie ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 46% (0.35 g, 0.67 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.43-7.25 (m, 15 H, Ph aromatisch); 4.92-4.70 (m, 6 H, CH₂); 4.46 (dd, 1 H, ³J = 5.8 Hz, ³J = 3.9 Hz, H-3); 4.28 (t, 1 H, ³J = 6.0 Hz, H-2); 3.94 (dd, 1 H, ³J = 9.7 Hz, ³J = 8.1 Hz, H-5); 3.82 (dd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ³J = 6.3 Hz, H-1); 3.78 (dd, 1 H, ³J = 9.7 Hz, ³J = 3.8 Hz, H-4); 3.57 (t, 1 H, ³J = 8.1 Hz, H-6); 1.55, 1.42 (2× s, 2× 3 H, 2×CH₃ Isopropyliden)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 138.20, 138.10, 137.75 (C_{quaternär}, Ph aromatisch); 128.41-127.70 (Ph aromatisch); 110.16 (C_{quaternär}, Isopropyliden); 82.80, 81.51, 79.64, 78.50, 74.89 (C-1, C-2, C-3, C-5 und C-6); 75.12, 74.76, 73.65 (2×CH₂, Benzylgruppe); 60.97 (C-4); 27.33, 25.53 (2×CH₃ Isopropyliden)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2946 (w, ν [CH_{ali.}]); 2100 (s, ν [N₃]); 700 + 740 w, ν [C = C_{arom.}]

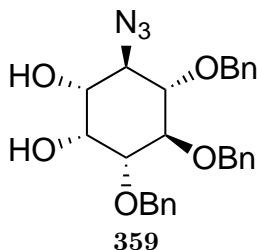
C₃₀H₃₃N₃O₅: (M = 515.60 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+Na]): für C₃₀H₃₄N₃O₅ berechnet = 516.2493; gefunden = 516.2489

R_F-Wert: 0.7 (Ethylacetat : Hexan (1:1))

5.4.2.8 Synthese 4-Desoxy-4-azido-1,5,6-tri-O-benzyl-*myo*-inositol 359

0.266 g (0.5 mmol) **358** wird in 20 ml Eisessig gelöst und zusätzlich mit 2.5 ml Wasser versetzt. Das Erhitzen unter Rückfluss dieser Reaktionslösung für 2 h gefolgt durch eine azeotropischen Entfernung der überschüssigen Essigsäure durch codestillieren mit Toluol, ergibt das Diol. Das Produkt wird durch Chromatographieren an Flash-Kieselgel (Ethylacetat : Hexan(1:1)) des so erhaltenen Rohproduktes erhalten und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 99% (0.244 g, 0.52 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 7.43-7.25 (m, 15 H, Ph aromatisch); 4.92-4.70 (m, 6 H, CH₂); 4.40 (dd, 1 H, ³J = 5.8 Hz, ³J = 4.0 Hz, H-3); 4.3 (t, 1 H, ³J = 5.1 Hz, H-2); 3.96 (dd, 1 H, ³J = 9.7 Hz, ³J = 7.9 Hz, H-5); 3.80 (dd, 1 H, ³J = 8.2 Hz, ³J = 6.2 Hz, H-1); 3.8 (dd, 1 H, ³J = 9.6 Hz, ³J = 3.8 Hz, H-4); 3.54 (t, 1 H, ³J = 7.9 Hz, H-6)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 138.19, 138.11, 137.72 (C_{quaternär}, Ph aromatisch); 128.4-127.55 (Ph, aromatisch); 79.63, 78.91, 74.72, 72.33, 69.03 (C-1, C-2, C-3, C-5 und C-6); 75.14, 74.73, 73.61 (2×CH₂, Benzylgruppe); 60.92 (C-4)

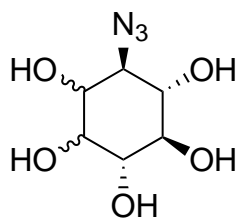
C₂₇H₂₉N₃O₅: (M = 475.54 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₂₇H₃₀N₃O₅ berechnet = 476.2180; gefunden = 476.2175

R_F-Wert: 0.3 (Ethylacetat : Hexan(1:1))

5.4.2.9 Synthese 4-Desoxy-4-azido-*myo*-inositol 365

0.2 g (0.6 mmol) (+)**322** wird in 20 ml Methanol gelöst. Anschließend werden unter Kühlen einige Kristalle von Natriummethanolat hinzugegeben. Nach Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 12 h ist ein vollständiger Umsatz durch eine DC-Kontrolle erkennbar. Nach einer Neutralisation durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher (Dowex 50-X) wird das Harz abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Durch Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknen des Rückstandes in Hochvacuum bleibt ein farbloser Schaum mit einer Ausbeute von 99% (0.123 g, 4.4 mmol) übrig.



365

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 3.27 (Ψt), 1 H, $^3J = 9.4$ Hz, H-5); 3.50 (dd, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, H-3); 3.52-3.56 (m, 2 H, H-1 und H-6); 3.62 (Ψt), 1 H, $^3J = 9.7$ Hz, H-4); 4.02 (Ψt), 1 H, $^3J = 2.3$, H-2); 3.30 (Ψt), 1H, $^3J = 9.4$ Hz, H-1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 65.9 (C-6); 70.3 (C-1); 71.0 (C-3); 72.3 (C-2); 72.7 (C-4); 73.4 (C-5)

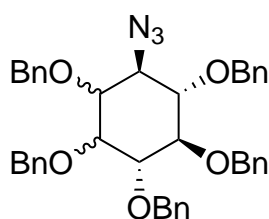
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3370 (s, br, ν [OH]); 2108 (s, ν [N_3])

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$: (M = 205.17 g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z, [M+H]): für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ berechnet = 206.0771; gefunden = 206.0768

5.4.2.10 Synthese von 4-Desoxy-4-azido-1,2,3,5,6-O-benzyl-myoinositol 366

Zu einer Lösung von 0.244 g (6.4 mmol) **365** in 50 ml Dimethylformamid werden 0.3 g (7.5 mmol) 60% Natriumhydrid bei einer Temperatur von 0 °C hinzugegeben. Nach 30 Minuten wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wird zur entstandenen Suspension 0.88 ml (7.4 mmol) Benzylbromid tropfenweise hinzugegeben und bei dieser Temperatur für 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird unter Kühlen mit Methanol gequench und die Reaktionsmischung vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 30 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Einengen liefert eine anschließende Säulenchromatografie ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 65% (0.5 g, 0.7 mmol).



366

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.46-7.28 (m, 25 H, aromatisch); 4.99-4.69 (m, 5×2 H, CH_2); 4.10 (Ψt , 1 H, $^3J = 8.8$ Hz, H-5 oder H-6); 4.05 (Ψt , 1 H, $^3J = 8.8$ Hz, H-5 oder H-6); 4.03 (Ψt , 1 H, $^3J = 2.4$ Hz, H-2); 3.57 (Ψt , 1 H, $^3J = 9.2$ Hz, H-4); 3.47 (dd, 1 H, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, H-1); 3.29 (dd, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 138.55, 138.48, 138.26, 138.07, 137.98 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 128.45-127.57 (aromatische Ph); 84.43, 81.51, 81.48, 80.18, 76.38 (C-1, C-3, C-4, C-5, C-6); 75.92, 75.86, 75.62, 74.91, 73.09 ($4 \times \text{CH}_2$); 63.50 (C-2)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2110 (s, ν [N_3]); 672 + 722 w, ν [$\text{C} = \text{C}_{\text{arom.}}$]

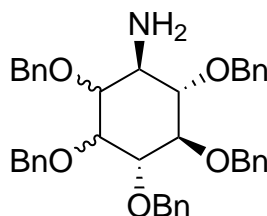
$\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$: ($M = 655.78$ g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z , [$\text{M}+\text{H}$]): für $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5$ berechnet = 656.3119; gefunden = 656.3111

R_f -Wert: 0.3 (Cyclohexan : Ethylacetat (8:2))

5.4.2.11 Synthese von 4-Desoxy-4-amino-1,2,3,5,6-O-benzyl-*myo*-inositol 372

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. In einen inertisierten Kolben bestückt mit einem Blasenähler werden 44 mg (0.17 mmol) LiAlH_4 in 5 ml abs. THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Suspension wird nun eine Lösung bestehend aus 0.1 g (0.152 mmol) Azid **366** in 3 ml absolutem THF vorsichtig hinzugegeben. Dabei ist darauf zu achten, dass die Temperatur zwischen 0°C - 4°C zu halten ist. Nach einer Reaktionszeit von 2 h werden zur Aufarbeitung zunächst mit Wasser gequenchet und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der zurückbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhält einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 78% (75 mg, 0.119 mmol).



372

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.47-7.28 (m, 25 H, aromatisch); 5.01-4.69 (m, 5×2 H, CH_2); 4.09 (Ψt , 1 H, $^3J = 9$ Hz, H-5 oder H-6); 4.05 (Ψt , 1 H, $^3J = 9$ Hz, H-5 oder H-6); 4.02 (Ψt , 1 H, $^3J = 2.6$ Hz, H-2); 3.55 (Ψt , 1 H, $^3J = 9.1$ Hz, H-4); 3.46 (dd, 1 H, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, H-1); 3.29 (dd, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 138.57, 138.59, 138.27, 138.11, 137.97$ ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 128.45-127.57 (aromatisch); 84.43, 81.51, 81.48, 80.18, 76.38 (C-1, C-3, C-4, C-5, C-6); 75.90, 75.84, 75.66, 74.96, 73.11 ($4 \times \text{CH}_2$); 63.45 (C-2)

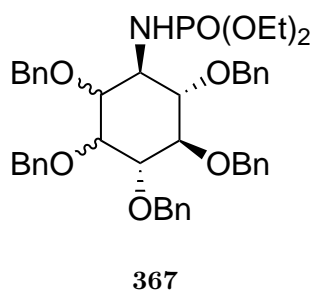
$\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$: ($M = 629.7838$ g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z , $[\text{M}+\text{H}]$): für $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_5$ berechnet = 630.3214; gefunden = 630.3209

R_f -Wert: 0.3 (Cyclohexan : Ethylacetat (8:2))

5.4.2.12 Synthese von 4-Desoxy-4-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2,3,5,6-O-benzyl-*myo*-inositol **367**

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. In einen inertisierten Kolben bestückt mit einem Rückflusskühler und Blasenähler wird 0.1 g (0.15 mmol) **366** in 5 ml absolutem Dichlormethan vorgelegt. Es wird anschließend die äquivalente Menge von 0.026 ml (0.152 mmol) Triethylphosphit langsam bei Raumtemperatur hinzugegeben. Dabei ist eine baldige Stickstoffbildung zuerkennen. Nach Abklingen der Stickstoffbildung nach etwa 15 Minuten wird die Reaktionslösung auf Rückfluss für 24 h erhitzt. Anschließend werden etwa 1 ml Wasser bei Raumtemperatur zugesetzt und für weitere 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 5 ml Wasser und 5 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der zurückbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie aufgereinigt. Man erhält einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute an **367** von 96 % (0.112 mg, 146 μmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.43\text{-}7.23$ (m, 5×5 H, aromatisch); 5.19-4.59 (m, 5×2 H, CH_2 -Benzylgruppe); 4.07 (Ψt , 1 H, $^3J = 2.1$ Hz, H-2); 4.11 (Ψt), 2 H, $^3J = 7.8$ Hz, Ringprotonen); 4.01-3.86 (m, 4 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2); 3.62 (Ψt , 1 H, $^3J = 9.7$ Hz, Ringprotonen); 3.53 (m, 2 H, Ringprotonen); 3.12 (qp, $^3J = 10.0$ Hz, $^{\hat{3}}J = 2.6$ Hz); 2.92 (d, 1 H, NH); 1.9 (dtd, 6H, $2 \times \text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 138.78, 138.71, 138.65, 138.54, 138.32$ ($\text{C}_{\text{quaternär}}$, Ph aromatisch); 128.42-127.53 (Ph aromatisch); 84.49, 82.14, 81.50, 80.09, 78.49 (C-1, C-2, C-3, C-5, C-6); 75.89, 75.89, 75.51, 75.19, 73.33 ($5 \times \text{CH}_2$, Benzylgruppe); 62.50 (d), 62.41 (d) ($2 \times \text{CH}_2$, OEt); 54.89 (C-4); 16.16 (d) 16.05 (d) (CH_3 , OEt)

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 8.09$

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3365$ (m, ν [NH_{Amid}]); 2918 (m, ν [$\text{CH}_{\text{al.}}$]); 1261 (m, ν [$\text{P} = \text{O}_{\text{Amid}}$]); 1028 (m, ν [$\text{P-O-C}_{\text{Amid}}$]); 685 + 725 w, ν [$\text{C} = \text{C}_{\text{arom.}}$]

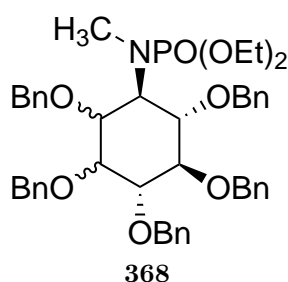
$\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{NO}_8\text{P}$: (M = 765.87 g/mol)

HR-MS (ESI $^+$, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{NO}_8\text{P}$ berechnet = 766.3504; gefunden = 766.3501

R_f -Wert: 0.3 (Ethylacetat)

5.4.2.13 Synthese 4-Desoxy-4-N-Methyl-[(diethyl)-phosphorylamino]-1,2,3,5,6-O-benzyl-*myo*-inositol 368

Das perbenzylierte Phosphorylamin **367** wird in 5 ml Lösungsmittel gelöst und vorsichtig bei einer Temperatur von 0 °C mit 2.6 mg (109.68 μmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wurde 12.97 mg (91.4 μmol) Methyljodid hinzugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend belässt man die Reaktionsmischung für eine Zeit von 12 h bei dieser Temperatur. Für die Aufarbeitung wird zunächst mit Methanol gequench und das Lösungsmittel komplett abgezogen. Erneutes Aufnehmen in Ethylacetat und sukzessives Extrahieren mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gefolgt von Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren liefert nach säulenchromatografischer Reinigung ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 65% (46 mg).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.46\text{-}7.18$ (m, $5 \times 5\text{H}$, aromatisch); 5.21-4.50 (m, $5 \times 2\text{H}$, CH_2 Bn); 4.15 (Ψt , 1 H, $^3J = 2.1\text{ Hz}$, H-2); 4.11 (Ψt), 2 H, $^3J = 9.6\text{ Hz}$, Ringprotonen); 4.03-3.73 (m, 4H, $^3J = 7.0\text{ Hz}$, CH_2); 3.67 (Ψt , 1 H, $^3J = 9.0\text{ Hz}$, Ringproton); 3.64-3.67 (m, 2 H, Ringprotonen); 2.77 (d, 3H, $^3J = 9.6\text{ Hz}$, NCH_3); 1.30, 1.08 (td, 6H, $2 \times ^3J = 7.1\text{ Hz}$, $^3J = 0.6\text{ Hz}$, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 138.74, 138.70, 138.58, 138.41$ ($\text{C}_{\text{quaternär-Bn}}$); 128.35-127.27 ($\text{C}_{\text{aromatisch-Bn}}$); 85.61, 82.50, 81.71, 80.13, 76.15 (d) (C-1, C-2, C-3, C-5, C-6); 75.71, 75.66, 74.65, 74.98, 73.18 ($5 \times \text{CH}_2, \text{OCH}_2 \text{ Bn}$); 62.11 (d), 62.05 (d) ($4 \times \text{CH}_2, \text{OEt}$); 56.58 (d) (C-4); 30.07 (d) (CH_3N); 16.20 (d), 15.91 (d) ($4 \times \text{CH}_3, \text{OEt}$)

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 10.41$

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2921$ (m, $\nu [\text{CH}_{\text{al.}}]$); 1246 (m, $\nu [\text{P} = \text{O}_{\text{Amid}}]$); 1028 (m, $\nu [\text{P-O-C}_{\text{Amid}}]$); 690 + 728 w, $\nu [\text{C} = \text{C}_{\text{arom.}}]$

$\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{NO}_8\text{P}$: (M = 779.89 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ berechnet = 780.3660; gefunden = 780.3654

R_F-Wert: 0.3 (Ethylacetat)

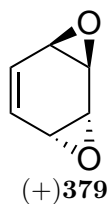
5.5 Vorschriften der symmetrische Route

5.5.1 Vorschriften zur einfachen symmetrische Route

5.5.1.1 Synthese von (+)- und (-)-anti-Benzodioxid (+)379 und (-)380

Zu einer Lösung bestehend aus 8.4 g (30.9 mmol) (+)274 in 400 ml absolutem THF gibt man bei einer Temperatur von 0-5 °C in mehreren Portionen unter starkem Rühren innerhalb von 15 Minuten eine Mischung aus frisch pulverisiertem KOH (23 g) und gepulvertem Molsieb 3Å (18 g) hinzu. Dabei ist zu beachten, daß die Reaktionstemperatur nicht über 10 °C steigt. Gleichzeitig ist eine Verfärbung zu dunkelgrün ersichtlich. Nach 30 min. lässt man die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Für die Vervollständigung der Reaktion wird zusätzlich ein Gemisch von 4 g KOH und 4 g Molsieb hinzugegeben und für eine weitere Stunde nachrühren lassen. Man versetzt die Lösung mit 400 ml Diethylether und saugt den Feststoff ab. Den restlichen Filterkuchen wäscht man mehrfach mit Diethylether gründlich nach. Die vereinten organischen Phasen werden nach Trocknen über Natriumsulfat am Rotationverdampfer eingengt. Man erhält einen farblosen Feststoff, der das erwünschte Produkt mit einer Ausbeute von 82% (2.8 g, 25.4 mmol) darstellt. Auf eine Sublimation wird verzichtet, da die Verbindung eine ausreichende Reinheit besitzt. Für analytische Zwecke kann im Hochvakuum bei einer Temperatur von 50 °C sublimiert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 6.03$ (m, 2 H, H-1 und H-2); 3.71 (m, 2 H, H-4 und H-5); 3.05 (m, 2 H, H-3 und H-6)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 46.88$ ($2\times\text{C}$, C-3 und C-6), 54.13 ($2\times\text{C}$, C-4 und C-5); 129.97 ($2\times\text{C}$, C-1 und C-2),

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -320.3^\circ$ ($c = 1.44$, CDCl_3)

Literatur^[65]: $[\alpha]_D^{20} = -324.6^\circ$ ($c = 0.75$, CDCl_3)

Literatur^[114]: $[\alpha]_D^{20} = -324.6^\circ$ ($c = 0.75$, CDCl_3)

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$: ($M = 110.11$ g/mol)

Zur Synthese des anderen Enantiomer (-)**380** wird das aus der Racematspaltung erhaltene Diacetat (+)**275** eingesetzt. 11.3 g (31.7 mmol) Diacetat (+)**275** werden zunächst in absolutem THF gelöst. Die Lösung wird ebenfalls im Eisbad auf ca. 0°C gekühlt. Nach portionsweiser Zugabe eines Gemisches bestehend aus 23 g pulverisiertem KOH und 18 g Molsieb (Pulver) 3\AA unter Erhalt der Temperatur bei 5°C wird nun zu der Reaktionsmischung langsam 2 ml absolutes Methanol zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 30 Minuten rühren lassen. Zur Vervollständigung des Umsatzes wird die Lösung für weitere 2 h nachgerührt. Eine ähnliche Aufarbeitung wie beim zuvor beschriebenen Enantiomer (-)**380** ergibt das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 89% (3.1 g, 28.15 mmol).



Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +320.3^\circ$ ($c = 1.44$, CDCl_3)

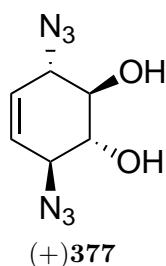
Literatur^[65]: $[\alpha]_D^{20} = +320.0^\circ$ ($c = 1.44$, CDCl_3)

Literatur^[114]: $[\alpha]_D^{20} = +170.3^\circ$ ($c = 0.3$, CDCl_3)

5.5.1.2 Synthese von (1S,2R,3R,4S)-1,4-Di-azido-Konduritol B (+)**377** und (1R,2S,3S,4R)-1,4-Di-azido-konduritol B (-)**381**

1 g (9.1 mmol) *anti*-Benzoldioxid (+)**379** wird zur Ringöffnung in eine mit Natriumazid gesättigte Wasserlösung mit einem Volumen von 20 ml suspendiert. Nach wenigen Mi-

nuten bei Raumtemperatur ändert sich die farblose Suspension zu einer dunkelbraunen Lösung, wobei sich das *anti*-Benzoldioxid vollständig auflöst. Für die Gewährleistung der vollständigen Umsetzung wird für weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird lediglich die wässrige Phase dreimal mit jeweils 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigtem Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Eine anschließende Trocknung über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein farbloses Öl, welches im Kühlschrank zu einem farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 89% (1.6 g, 8.2 mmol) kristallisiert. Eine weitere Aufreinigung ist nicht notwendig.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 3.69 (AA', 2 H, H-2 und H-3); 3.89 (s, 2 H, OH); 4.04 (MM', 2 H, H-1 und H-4); 5.69 (s, 2 H, H-5 und H-6)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 63.42 (2C, C-1 und C-4), 74.40 (2C, C-2 und C-3); 127.24 (2C, C-5 und C-6)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3383 (s, br, ν [OH]); 2889 (m, ν [CH_{al.}]); 2104 (s, ν [N₃]); 1630 (w, ν [C = C_{olef.}])

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -339^\circ$ (c = 0.55, CDCl₃)

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = +341^\circ$ (c = 0.55, CDCl₃)

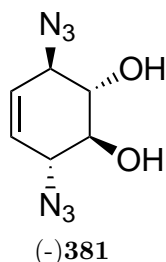
R_f-Wert: 0.22 (Ethylacetat)

C₆H₈N₆O₂: (M = 196.16 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₆H₈N₆O₂ berechnet = 196.0782; gefunden = 196.0779

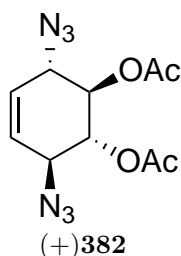
(1R,2S,3S,4R)-1,4-Di-azido-konduritol B (-)381 : Das Enantiomer (-)**380** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für die Synthese von (+)**377** beschrieben sind, umgesetzt. Man erhält (-)**381** mit $[\alpha]_D^{20} = -325^\circ$ (c = 0.55, CDCl₃), dessen ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten identisch mit der wie bei (+)**377** sind.

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = -320^\circ$ (c = 0.6, CDCl₃)



5.5.1.3 Synthese von (1S,2R,3R,4S)-2,3-Di-O-acetyl-1,4-di-azido-konduritol B (+)382 und (1R,2S,3S,4R)-2,3-Di-O-acetyl-1,4-di-azido-konduritol B (-)383

Es werden 1 g (5.1 mmol) (+)377 in 10 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Bei dieser Temperatur werden nun 10 ml vorgekühltes Essigsäureanhydrid vorsichtig hinzugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Für die Abtrennung von Spuren an Pyridin wird zweimal mit Toluol am Rotationverdampfer coevaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 91% (1.3 g, 4.6 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.10 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 4.20 (AA', 2 H, H-1 und H-4); 5.21 (MM', 2 H, H-2 und H-3); 5.77 (s, 2 H, H-5 und H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 20.51 (2C, $2 \times \text{CH}_3$), 60.84 (2C, C-1 und C-4); 71.71 (2C, C-2 und C-3); 127.12 (2C, C-5 und C-6); 169.63 (2C, $2 \times \text{C} = \text{O}$)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2989 (w, ν ($\text{CH}_{\text{ali.}}$)); 2100 (s, ν [N_3]); 1770 (s, ν ($\text{C} = \text{O}$)); 1630 (w, ν ($\text{C} = \text{C}_{\text{olef.}}$)); 1002 ν ($\text{C} = \text{O}$)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +319^\circ$ ($c = 0.28$, CDCl_3)

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +324^\circ$ ($c = 0.29$, CDCl_3)

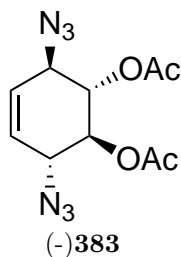
R_F-Wert: 0.7 (Ethylacetat)

C₁₀H₁₂N₆O₄: (M = 280.24 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₁₀H₁₃N₆O₄ berechnet = 281.0993; gefunden = 281.0991

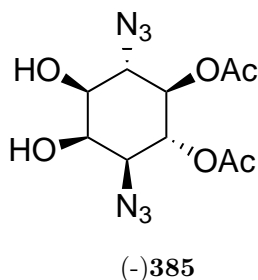
(1R,2S,3S,4R)-2,3-Di-O-acetyl-1,4-di-azido-konduritol B (-)383: Das Enantiomer (-)381 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (+)382 beschrieben ist, acetyliert. Man erhält (-)383 mit $[\alpha]_D^{20} = -322^\circ$ (c = 0.50, CDCl₃), dessen ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten identisch mit der wie bei (+)382 sind.

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = -323^\circ$ (c = 0.53, CDCl₃)



5.5.1.4 Synthese von 4,5-Di-O-acetyl-3,6-di-desoxy-3,6-di-azido-*myo*-inositol (-)385 und 5,6-Di-O-acetyl-1,4-di-desoxy-1,4-di-azido-*myo*-inositol(+)384

1 g (3.9 mmol) (-)383 wird in 60 ml Acetonitril gelöst und in einem Eisbad auf 5 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird bei dieser Temperatur eine Mischung, bestehend aus 1.1 g (5.2 mmol) Natriummetaperiodat und 102 mg (0.39 mmol) Rutheniumtrichloridtrihydrat gelöst in 10 ml Wasser, hinzugegeben. Die Reaktionsmischung färbt sich dabei braun. Nach einer Reaktionszeit von 10 Minuten wird zur Aufarbeitung mit 50 ml einer 20%igen Natriumthiosulfat-Lösung das entstehende Rutheniumkomplex gequenchet. Anschließend wird viermal mit jeweils 100 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man einen farblosen Schaum mit einer Ausbeute von 96% (1.2 g, 3.9 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.08, 2.10 (s, 2× 3H, 2×CH₃); 3.15 (s,br, 2 H, OH); 3.52 (dd, 1 H, ³J = 10.5 Hz, J = 2.5 Hz, H-3); 3.55 (dd, 1 H, ³J = 10.1 Hz, J

= 2.6 Hz, H-1); 3.90 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, H-6); 4.24 (Ψ t, 1 H, $^3J = 2.5$ Hz, H-2); 4.97 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10$ Hz, H-5); 5.46 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 20.55, 20.59$ (2C, $2 \times \text{CH}_3$); 61.36 (C-3); 63.32 (C-6); 70.86 (C-2); 70.96 (C-4); 71.01 (C-1); 71.96 (C-5); 170.03 (2C, $2 \times \text{C} = \text{O}$)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3430 (s, br, ν [OH]); 2906 (w, ν ($\text{CH}_{\text{ali.}}$)); 2120 (s, ν [N_3]); 1725 (s, ν ($\text{C} = \text{O}$)); 1028 ν ($\text{C} = \text{O}$)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$ ($c = 0.35$, CDCl_3)

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = -48.3^\circ$ ($c = 0.4$, CDCl_3)

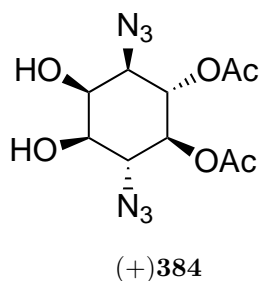
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_6$: ($M = 314.26$ g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z , $[\text{M}+\text{H}]$): für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_6$ berechnet = 315.1048; gefunden = 315.45

R_f-Wert: 0.3 (Cyclohexan : Ethylacetat (1:1))

5,6-Di-O-acetyl-1,4-di-desoxy-1,4-di-azido-*myo*-inositol(+)384**:** Das Enantiomer (+)**382** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für die Synthese von (-)**385** beschrieben ist, acetyliert. Man erhält (+)**384** mit $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ ($c = 0.39$, CDCl_3), dessen $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten identisch mit der bei (-)**385** sind.

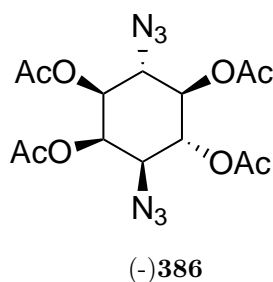
Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$ ($c = 0.4$, CDCl_3)



5.5.1.5 Synthese von 1,2,4,5-Tetra-o-acetyl-3,6-di-desoxy-3,6-di-azido-*myo*-inositol (+)**387** und 2,3,5,6-Tetra-o-acetyl-1,4-di-desoxy-1,4-di-azido-*myo*-inositol (-)**386**

Es werden 1 g (3.2 mmol) (-)**385** in 10 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Bei dieser Temperatur werden nun 10 ml vorgekühlte Essigsäureanhydrid vorsichtig hinzugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Für die Entfernung von Spuren an Pyridin wird zweimal mit Toluol am Rotationsverdampfer coevaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt wird nun aus Ethanol

umkristallisiert und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 99% (1.26 g, 3.2 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 2.07, 2.11, 2.13, 2.19$ (s, 4×3 H, $4 \times \text{CH}_3$); 3.66 (dd, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, $J = 2.8$ Hz, H-3); 3.96 (t, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, H-6); 4.82 (dd, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, H-1); 5.02 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10.0$ Hz, H-5); 5.38 (dd, 1 H, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 9.8$ Hz, H-4); 5.65 (Ψ t, 1 H, $^3J = 2.8$ Hz, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 20.47, 20.50, 20.54, 20.62$ (4C, $4 \times \text{CH}_3$); 59.01 (C-3); 60.57 (C-6); 68.53 (C-2); 70.19 (C-1); 70.79 (C-4); 71.58 (C-5); 169.36, 169.48, 169.51, 169.77 ($4 \times \text{C}$, $4 \times \text{C}=\text{O}$)

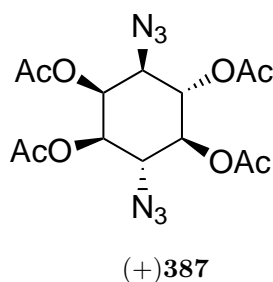
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2920 + 2850$ (m, $\nu [\text{CH}_{\text{al.}}]$); 2100 (m, $\nu [\text{N}_3]$); 1750 (s, $\nu [\text{C}=\text{O}]$)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -3.53^\circ$ ($c = 0.34$, CDCl_3)

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_8$: ($M = 398.33$ g/mol)

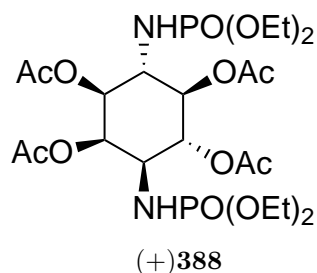
HR-MS (ESI^+ , m/z , $[\text{M}+\text{H}]$): für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_8$ berechnet = 399.1259; gefunden = 399.1255

2,3,5,6-terta-o-acetyl-1,4-di-desoxy-1,4-di-azido-*myo*-inositol (+)387**** : Das Enantiomer (+)**384** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (+)**387** beschrieben ist, acetyliert. Man erhält (+)**387** mit $[\alpha]_D^{20} = +4.2^\circ$ ($c = 0.37$, CDCl_3), dessen $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten identisch mit der wie bei (+)**387** sind.



5.5.1.6 Synthese von 1,2,4,5-Tetra-O-acetyl-3,6-di-desoxy-3,6-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]-*myo*-inositol (+)388 und 2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-1,4-di-desoxy-1,4-N-di-[(diethyl)phosphorylamino] -*myo*-inositol (-)389

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 1 g (2.51 mmol) Azid (-)386 wird in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wird 0.99 ml (5.8 mmol) Triethylphosphite hinzugegeben. Nach einigen Minuten kommt es zu einer exothermen Reaktion, bei der Stickstoff freigesetzt wird. Bestückt mit einem Blasenähler wird die Reaktion für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Imin wird ohne Isolierung durch Zugabe von Wasser für weitere 12 h gerührt und somit zum Amid umgesetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 5 ml Wasser und gesättigter Natriumchlorid Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der zurückbleibende Rückstand wird nun in wenig Dichlormethan gelöst und durch Zugabe von Cyclohexan auskristallisiert. Erneutes Abfiltrieren und Trocknen im HV führt zum farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 97% (1.5 g, 2.4 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.3 (dt, 4×3 H, 4×CH₃); 2.03, 2.06, 2.09, 2.19 (s, 4×3 H, 4×CH₃); 2.57 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, CH-6-NH); 2.81 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, CH-3-NH); 3.46 (ddd, 1 H, $^3J = 20.4$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, H-3); 3.70 (q, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, H-6); 3.99 (m, 4×2 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂); 4.38 (dd, 1 H, $^3J = 11$ Hz, $J = 2.8$ Hz, H-1); 4.93 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, H-5); 5.15 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, H-4); 5.45 (Ψ t, 1 H, $^3J = 2.8$ Hz, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 16.06, 16.13, 16.12, 16.19 (2×CH₃, OEt); 20.70, 20.72, 20.81, 20.82 (4×, CH₃, OAc); 52.29 (CHNH, C-3); 53.07 (CHNH, C-6); 62.68 (d), 62.74 (d) (d), 62.93, 62.98 (CH₂, OEt); 70.97 (d) (CHNH, C-1); 71.16 (d) (CHNH, C-4); 71.25 (CH, C-2); 72.32 (CH, C-5); 170.68, 170.62, 170.33, 169.71 (4×C=O, OAc)

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ [ppm] = 6.46, 7.55

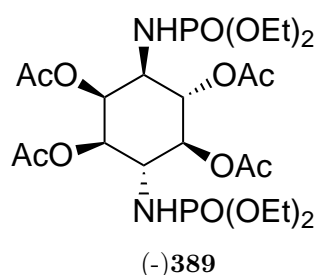
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3370 (m, ν [NH_{Amid}]); 2920 + 2850 (m, ν [CH_{al.}]); 1750 (s, ν [C=O]); 1261 (m, ν [P=O_{Amid}]); 1028 (m, ν [P-O-C_{Amid}])

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -28.4^\circ$ ($c = 0.28$, CDCl_3)

$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{14}$: ($M = 618.51$ g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{P}_2$ berechnet = 619.2028; gefunden = 619.2021

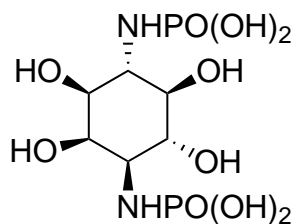
2,3,5,6-Terta-O-acetyl-1,4-di-desoxy-1,4-N-di-[(diethyl)phosphorylamino] -myo-inositol (-)389 : Das Enantiomer (+)387 wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für die Synthese von (+)388 beschrieben ist, acetyliert. Man erhält (-)389 mit $[\alpha]_D^{20} = -27.9^\circ$ ($c = 0.29$, CDCl_3) dessen $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten identisch mit der wie bei (+)388 sind.



5.5.1.7 Synthese von 3,6-Di-desoxy-3,6-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]-myo-inositol 394 und 1,4-Di-desoxy-1,4-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]-myo-inositol 395

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.1 g (0.161 mmol) Diphosphorylamin (+)388 wird in 5 ml abs. THF gelöst. Diese Lösung wird bei 0 °C in eine Reaktionsmischung bestehend aus flüssigem Ammoniak versetzt mit Kalium unter Beibehalten der Blauen Farbe tropfenweise vorsichtig hinzugegeben. Bei dieser Temperatur wird je nach Bedarf portionsweise Kalium hinzugegeben und für eine Zeit von 30 Minuten gerührt. Nach Ablauf dieser Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung mit wenig Wasser vorsichtig gequenchet und auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem der dabei entweichende Ammoniak verflüchtigt ist, wird das restliche Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der so zurückgebliebene Rückstand wird zur Abtrennung von Acetamid in Ethanol aufgenommen und abfiltriert. Eine anschließende Chromatographie mit dem zurückgebliebenen Rest über DOWEX-Ionenaustauscher (H^+ -Form) ergab nach Lyophilisieren der wässrigen Eluenten eine Ausbeute von 18%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.3 (dt, 4×3 H, 4× CH_3); 2.03, 2.06, 2.09, 2.19 (s, 4× 3 H, 4× CH_3); 2.57 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, CH-6-NH); 2.81 (Ψ t, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, CH-3-NH); 3.46 (ddd, 1 H, $^3J = 20.4$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, H-3); 3.70

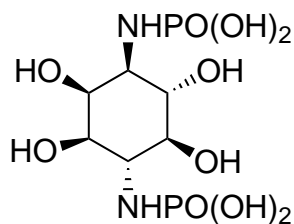


394

(q, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, H-6); 3.99 (m, 4×2 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂); 4.38 (dd, 1 H, $^3J = 11$ Hz, $J = 2.8$ Hz, H-1); 4.93 (Ψt, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, H-5); 5.15 (Ψt, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, H-4); 5.45 (Ψt, 1 H, $^3J = 2.8$ Hz, H-2)

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ [ppm] = 0.03, 0.05

1,4-Di-desoxy-1,4-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]-*myo*-inositol 395 : Das Enantiomer (-)**389** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von **395** beschrieben ist, freigesetzt. Man erhält **395**, dessen ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und ^{31}P -NMR-Daten identisch mit den wie bei **394** sind.

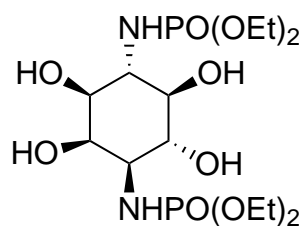


395

5.5.1.8 Synthese von 3,6-Didesoxy-3,6-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]-*myo*-inositol und 1,4-Didesoxy-1,4-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]-*myo*-inositol **392** und **393**

0.1 g (0.16 mmol) (-)**331** wird in 5 ml Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze NaHCO₃ und lässt die Reaktion für 12h bei Raumtemperatur. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird das überschüssige Salz filtrativ entfernt und mittels DOWEX H⁺ sauer gestellt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und des Harzes bleibt ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 54% (40 mg) übrig.

^1H -NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.3 (dt, 4×3 H, 4×CH₃); 3.12 (dd, 1 H, $^3J = 2.5$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, H-3); 3.71 (ψt, 1 H, $J = 9.4$ Hz, H-5); 3.99 (m, 4×2 H, 4×CH₂); 3.36 (dd, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H-1); 3.5 (Ψt, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, H-6); 3.78 (dd, 1 H, $^3J = 10.7$ Hz, H-4); 3.98 (Ψt, 1 H, $^3J = 2.4$ Hz, H-2)



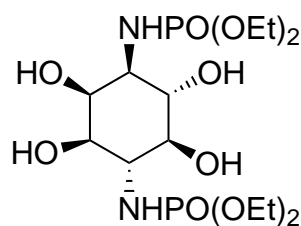
392

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 16.06, 16.13, 16.12, 16.19$ ($2 \times \text{CH}_3, \text{OEt}$); 62.68 (d), 62.74 (d) (d), 62.93, 62.98 (CH_2, OEt); 64.90 (C-3); 67.69 (C-6); 72.48 (C-1); 72.93 (C-4); 73.02 (C-2); 75.81 (C-5)

$\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2$: ($M = 450.15 \text{ g/mol}$)

HR-MS (ESI $^+$, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2$ berechnet = 450.1532; gefunden = 450.1529

1,4-Didesoxy-1,4-N-di-[(diethyl)phosphorylamino]-*myo*-inositol 393 : Das Enantiomer (-)**389** wird unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Synthese von (-)**386** beschrieben ist, deacetyliert. Man erhält **393** dessen ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und ^{31}P -NMR-Daten identisch mit der wie bei **392** sind.



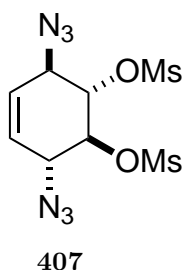
393

5.5.2 Vorschriften der erweiterten symmetrischen Route

5.5.2.1 Synthese von 2,3-Di-O-(methansulfonyl)-1,4-di-desoxy-1,4-di-azido-konduritol B 407

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 2 g (10.2 mmol) Diaziddiol **404** wird in 60 ml Ethylacetat gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.8 ml (23.45 mmol) Mesylchlorid hinzugegeben. Anschließend wurde tropfenweise innerhalb von 15 Minuten 3,25 ml (23,45 mmol) Triethylamin zugegeben. Dabei wurde die Temperatur zwischen 0 °C - 5 °C gehalten. Nach 1 h wurde die nun braune Suspension unter Kühlen filtriert. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit 0.5 M Schwefelsäure extrahiert. Nach

Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt ein gelblicher Feststoff in einer Ausbeute von 99% (3.59 g, 10.20 mmol) übrig. Für **407** konnte eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden.



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.18$ (s, 2 \times 3 H, SO_2CH_3); 4.21 (m, 2 H, H-1 und H-4); 4.67 (m, 2 H, H-2 und H-3); 5.80 (m, 2 H, H-5 und H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 39.28$ (2 \times C, SO_2CH_3); 61.64 (2 \times C, C-1 und C-4); 76.82 (2 \times C, C-2 und C-3); 126.79 (2 \times C, C-5 und C-6)

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2989$ (w, ν ($\text{CH}_{\text{ali.}}$)); 2100 (s, ν [N_3]); 1770 (s, ν ($\text{C} = \text{O}$)); 1630 (w, ν ($\text{C} = \text{C}_{\text{olef.}}$)); 1002 ν ($\text{C} = \text{O}$)

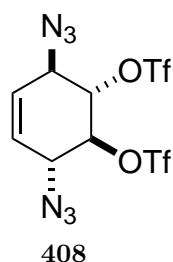
$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$: ($M = 352.03$ g/mol)

HR-MS (ESI^+ , m/z, $[\text{M} + \text{Na}]$): für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ berechnet = 353.0333; gefunden = 353.0329

5.5.2.2 Synthese von 2,3-Di-O-(trifluormethansulfonyl)-1,4-di-desoxy-1,4-diazido-konduritol B 408

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Lösung bestehend aus 2 g (10.20 mmol) Diaziddiol **404**, 10 ml Pyridin und 80 ml abs. Dichlormethan wird bei einer Temperatur zwischen $-50\text{ }^\circ\text{C}$ $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 4.28 ml (25.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 12 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationverdampfer entfernt und der zurückbleibende Rückstand in 100 ml Ethylacetat aufgenommen. Nach sukzessiven Waschen mit 100 ml Wasser, 100 ml verdünnte 1 N Salzsäure, 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Evaporation des Lösungsmittels und Chromatographieren an Kieselgel (Ethylacetat : Hexan(1:1)) des so erhaltenen Rohproduktes liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 83% (3.90 g, 8.4 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.3 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 4.34$ (AA', 2 H, H-1 und H-4); 4.88 (MM', 2 H, H-2 und H-3); 6.12 (s, 2 H, H-5 und H-6)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 60.95$ ($2\times\text{C}$, C-1 und C-4); 81.13 ($2\times\text{C}$, C-2 und C-3); 126.79 ($2\times\text{C}$, C-5 und C-6)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta[\text{ppm}] = -73.76$ (SO_2CF_3)

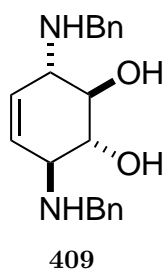
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2098$ (s, ν [N_3]); 1765 (s, ν (C=O)); 1630 (w, ν (C=C_{olef.})); 998 ν (C=O)

$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$: (M = 460.29 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ berechnet = 460.9768; gefunden = 460.9762

5.5.2.3 Synthese von 1,4-Di-desoxy-1,4-di-benzylamino-konduritol B 409

0.5 g (4.54 mmol) anti-Benzoldioxid **283** wird in 20 ml Methanol gelöst und bei einer Temperatur von 10 °C mit 2 ml (18.16 mmol) Benzylamin versetzt. Nach anschließenden Rühren bei Raumtemperatur für 18 h wird zur Aufarbeitung das Lösungsmittel entfernt. Durch Umkristallisieren aus Ethanol erhielt man einen farblosen Feststoff, dessen Ausbeute bei 88% lag (1.3 g).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.37$ (AA', m, 2 H, H-1 und H-4); 3.80 (m, 2×2 H, $2\times\text{H-2}$ und H-3); 3.88 (m, 2×2 H, $2\times\text{CH}_2$); 5.83 (MM', m, 2 H, H-5 und H-6); 7.32 (m, $2\times 5\text{H}$, $2\times\text{Ph}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 50.92$ ($2\times\text{C}$, $2\times\text{CH}_2$); 50.09 ($2\times\text{C}$, C-1 und C-4); 71.93 ($2\times\text{C}$, C-2 und C-3); 127.83 ($2\times\text{C}$, C-5 und C-6); 127.25 , 128.17 , 128.54 ($2\times 5\text{C}$, $2\times\text{Ph}$); 139.61 ($2\times\text{C}$, $2\times\text{C}_{\text{quaternär}}$)

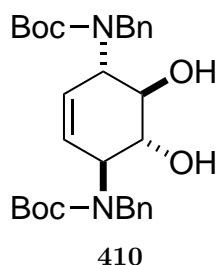
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3300$ (s, ν [NH]); 3125 (s, ν [OH])

$C_{20}H_{24}N_2O_6$: (M = 324.18 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $C_{20}H_{25}N_2O_6$ berechnet = 324.1838; gefunden = 324.1835

5.5.2.4 Synthese von 1,4-Di-desoxy-1,4-N-di-((*tert*-butyl)-aminobenzyl-carba)-konduritol B 410

0.5 g (1.54 mmol) **409** wird in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.77 g (3.54 mmol) (BOC)₂O bei Raumtemperatur versetzt. Nach 12 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende gelbliche Feststoff wird anschließend durch Chromatographieren an Kieselgel gereinigt. Es ergibt sich ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 62% (0.5 g, 0.95 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 1.5 (m, 18 H, 6× CH₃); 63.37 (AA', m, 2 H, H-1 und H-4); 3.82 (m, 2× 2 H, 2×H-2 und H-3); 3.91 (m, 2× 2 H, 2×CH₂); 5.85 (MM', m, 2 H, H-5 und H-6); 7.32 (m, 2× 5 H, 2×Ph)

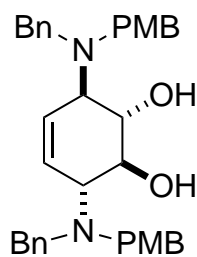
¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 29.16, 29.19, 29.89 (6× CH₃) 50.92 (2×C, 2× CH₂); 50.09 (2×C, C-1 und C-4); 69.95, 70.93 (C_{quaternär}); 72.01 (2×C, C-2 und C-3); 127.91 (2×C, C-5 und C-6); 127.30, 128.35, 128.61 (2× 5C, 2× Ph); 140.04 (2×C, 2×C_{quaternär}); 159.31, 159.29 (2× C=O)

$C_{30}H_{40}N_2O_6$: (M = 524.65 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]⁺): für $C_{30}H_{41}N_2O_6$ ber.: 525.2960; gef.: 525.2961

5.5.2.5 Synthese von 1,4-Di-desoxy-1,4-di-((*para*-methoxybenzyl)-benzyl-amino)-konduritol B 412

0.5 g (4.54 mmol) anti-Benzoldioxid **283** werden in 20 ml Methanol gelöst und bei einer Temperatur von 10 °C mit 2.37 g (10.44 mmol) *para*-Methoxybenzylbenzylamin versetzt. Nach anschließenden rühren bei Raumtemperatur für 18 h wird zur Aufarbeitung das Lösungsmittel entfernt. Durch Umkristallisieren aus Ethanol erhielt man ein farblosen Feststoff, dessen Ausbeute bei 74% (1.9 g, 3.4 mmol) lag.



412

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 3.35 (AA', m, 2 H, H-1 und H-4); 3.5 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 3.71 (MM', m, 2 H, H-2 und H-3); 3.86 - 3.73 (m, 2×2 H, $2\times\text{CH}_2$); 3.81 (s, 2×3 H, $2\times \text{OCH}_3$, 5.89 (s, 2 H, H-5 und H-6); 6.86 - 7.33 (m, 2×5 H und 2×4 H, aromatisch)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 54.00, 54.41 ($4\times\text{C}$, CH_2 von Bn und PMB); 55.32 ($2\times\text{C}$, OCH_3 , PMB); 61.37 ($2\times\text{C}$, C-2 und C-3); 71.94 ($2\times\text{C}$, C-1 und C-4); 113.86 (C_{METHA} PMB); 127.11 (C-5 und C-6); 127.90 ($2\times\text{C}_{\text{PARA}}$ -Bn); 128.4, 128.81, 129.97 (12C , aromatisch); 131.49 ($1\times\text{C}_{\text{quaternär}}$ -Bn); 139.72 ($1\times\text{C}_{\text{quaternär}}$ -Bn); 158.80 ($1\times\text{C}_{\text{quaternär}}$ - OCH_3 PMB)

$\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$: (M = 564.71 g/mol)

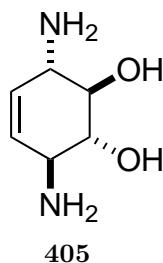
HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+Na]): für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ berechnet = 564.2988; gefunden = 564.2986

5.5.2.6 Synthese von Diaminokonduritol B-1,4 405 und dessen Hydrochlorid

Methode A (vgl. 5.7.1.1 Seite 271): 5 g (45.41 mmol) *anti*-Benzoldioxid **283** wird in 80 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst und bei Raumtemperatur für 15 h gerührt. Nach Evaporieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der zurückbleibende Rückstand in wenig heißem Methanol suspendiert. Nach Erkalten und Absaugen konnte ein fast farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 96% (6.3 g, 43.70 mmol) erhalten werden. Diese Verbindung wies für die folgenden Umsetzungen eine ausreichende Reinheit auf. Alternative Methoden mit Erhalt des Produktes als Hydrochlorid werden in Methode B und im Abschnitt 5.7.1.1 der Aminokonduritole beschrieben.

Methode B (vgl. 5.7.1.1 Seite 271): 5 g (45.41 mmol) *anti*-Benzoldioxid **283** wird in 100 ml einer 25%igen wässrigen Ammoniaklösung suspendiert und für 12 h bei Raumtemperatur belassen. Dabei färbt sich die Reaktionsmischung dunkelbraun und es ergibt sich eine klare Lösung. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das überschüssige Ammoniak zunächst mit einer Wasserstahlpumpe und anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Durch erneutes Auflösen des Rückstandes in einer 6 N HCl-Lösung und Belassen für 10 Minuten bei Raumtemperatur wird die nun saure Lösung mit Ethylacetat mehrfach extrahiert.

Nach erneutem Abziehen des Wassers am Rotationsvordampfer bleibt ein nahezu farblos-er Feststoff über. Das Hydrochlorid wird anschließend durch Suspendieren in heißem Methanol nach Abfiltrieren und Trocknen im Hochvakuum als ein farblosen Feststoff **405** mit einer Ausbeute von 96% (6.3 g, 43.70 mmol) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.36$ (m, 4H, H-1, H-2, H-3 und H-4); 5.53 (s, 2 H, H-5 und H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O} + \text{CD}_3\text{OD}$, 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 55.02$ (C-1 und C-4), 77.89 (C-2 und C-3); 130.15 (C-5 und C-6)

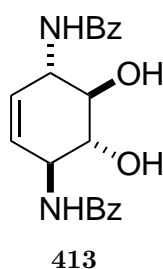
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3340$ (s, ν [NH]); 3115 (s, ν [OH])

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: (M = 144.17 g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{Na}]^+$) für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_2$: ber.: 167.0796; gef.: 167.0791

5.5.2.7 Synthese von 1,4-Di-(benzoylamido)-konduritol B-1,4 **413**

1.5 g (10.40 mmol) des Diaminokonduritol B-1,4 **405** wurden in 60 ml Ethanol suspendiert und bei Raumtemperatur mit 4.71 g (20.81 mmol) Benzoessäureanhydrid versetzt. Nach wenigen Minuten bildete sich eine klare farblose Lösung aus der sich im weiteren Reaktionsverlauf ein farbloser Feststoff bildete. Nach kontinuierlichem Rühren für 3 h konnte nach Absaugen das Rohprodukt erhalten werden. Durch Umkristallisieren aus sehr viel Methanol konnte das Diol mit einer Ausbeute von 85% (3.1 g, 8.8 mmol) als farblose Kristalle erhalten werden.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.71$ (m, 2 H, $^3J = 6.3$ Hz, H-2 und H-3); 4.57 (t, 2 H, H-1 und H-4); 5.03 (s, 2 H, $2 \times \text{OH}$, austauschbar mit D_2O); 5.48 (s, 2 H, H-5 und H-6); 7.40 - 7.90 (m, 10H, Ph); 8.49 (d, 2 H, $2 \times \text{NH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 53.21$ (C-1 und C-4); 73.40 (C-2 und C-3); 127.31 (C-5 und C-6); 128.11 (C-Ph); 128.67 (C-Ph); 131.04 (Ph); 134.56 ($\text{C}_{\text{quaternär}}$); 166.14 ($2 \times (\text{C} = \text{O})$)

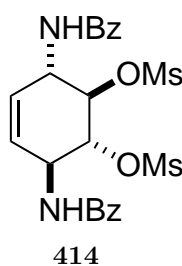
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3500$ (s, ν [NH]); 3200 (s, ν [OH]); 1635 (s, ν (C=O))

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: ($M = 352.38$ g/mol)

HR-MS (ESI $^+$, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ berechnet = 352.1315; gefunden = 352.1315

5.5.2.8 Synthese von 2,3-Di-*O*-(methansulfonyl)-Di-(benzoylamido)-konduritol B-1,4 **414**

Für die Mesylierung wird 1.7 g (4.82 mmol) **413** in 40 ml Pyridin gelöst und auf 5 °C gekühlt. Zu dieser Lösung werden tropfenweise 0.82 ml (0.82 g, 10.61 mmol) Methansulfonylchlorid hinzugegeben. Zur Komplettierung der Reaktion wurde diese Reaktionsmischung bei einer Temperatur von 5 °C für 20 h belassen. Für die anschließende Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf 50 ml Eiswasser gegeben. Das dabei entstandene Feststoff wurde abgesaugt und mit Wasser und wenig Ethanol und Diethylether gewaschen. Mit einer anschließenden Umkristallisation aus Methanol konnte nach Trocknen im Hochvakuum das Dimesylat **414** in einer Ausbeute von 93% (2.3 g, 4.52 mmol) erhalten werden.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.14$ (s, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{SO}_2\text{CH}_3$); 5.07 (m, 2×2 H, $2 \times$ H-1, H-2, H-3 und H-4); 5.61 (s, 2 H, H-5 und H-6); 7.48 - 7.89 (m, 10H, Ph); 8.83 (d, 2 H, $2 \times \text{NH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 38.58$ ($2 \times \text{C}$, $2 \times \text{SO}_2\text{CH}_3$); 50.78 ($2 \times \text{C}$, C-1 und C-4); 79.02 ($2 \times \text{C}$, C-2 und C-3); 127.32 ($2 \times \text{C}$, Ph); 128.00 ($2 \times \text{C}$, C-5 und C-6); 128.27 ($2 \times \text{C}$, Ph); 131.42 ($2 \times \text{C}$, Ph); 134.56 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quaternär}}$); 166.12 ($2 \times (\text{C} = \text{O})$)

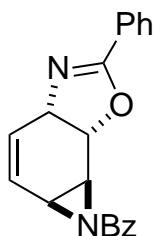
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3500$ (s, br, ν ([NH])); 3200 (s, br ν [[OH]]); 1633 (s, ν (C=O))

$C_{22}H_{24}N_2O_8S\{2$: (M = 508.56 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $C_{22}H_{25}N_2O_8S_2$ berechnet = 509.1052; gefunden = 509.1047

5.5.2.9 Synthese von Benzoylimino-oxazolin 415

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 1 g (1.98 mmol) Dibenzoat **414** werden in 25 ml absolutem Dimethylsulfoxid suspendiert und mittels Eisbad leicht gekühlt. Zu dieser Suspension werden vorsichtig 0.44 g (7.87 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid hinzugegeben. Dabei ist ein baldiges Lösen der Ausgangsverbindung zu beobachten. Nach 20 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion mittels Zugabe von 12 ml Wasser abgebrochen. Die nun trübe Reaktionsmischung wurde mehrfach mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach anschließendem Gegenschütteln mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach Evaporieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und nach folgender Umkristallisation des zurückbleibenden Rückstandes aus Diethylether : Pentan (3:1) konnte ein analysenreiner farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 86% (0.56 g, 1.68 mmol) erhalten werden.



415

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 4.61 (s, 1 H, H-3); 5.09 (d, 1H, ³J = 4.9 Hz, H-6); 5.22 (dd, 1 H, ³J = 8.7 Hz, ³J = 2.8 Hz, H-5); 5.43 (dd, 1H, ³J = 8.7 Hz, ³J = 2.8 Hz, H-4); 6.34 (Ψt, 1 H, ³J = 7.5 Hz, H-2); 6.7 (Ψt, 1H, ³J = 7.5 Hz, H-1); 8.03-7.41 (m, 10 H, Ph)

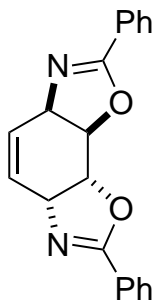
¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 49.85 (C-3); 69.57 (C-5); 72.38 (C-6); 78.67 (C-4); 128.57 (C-2); 132.04- 126.59 (C-Ph); 132.04 (C_{quaternär}); 137.40 (C-1); 165.77 (C_{äquaternär}-Oxazolin)

$C_{20}H_{16}N_2O_2$: (M = 316.36 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $C_{20}H_{16}N_2O_2$ berechnet = 317.1290; gefunden = 317.1285

5.5.2.10 Synthese von Bisoxazolin 417

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 1 g (1.97 mmol) Dibenzoat **415** werden in 25 ml absolutem Dimethylsulfoxid suspendiert und mittels eines Eisbads leicht gekühlt. Zu dieser Suspension wurden nun vorsichtig 4.3 ml (4.33 mmol, 1 M) Lithiumhexamehdisilazid (LiHMDS) vorsichtig versetzt. Dabei ist ein baldiges Auflösen der Ausgangsverbindung zu beobachten. Nach 30 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 100 ml Wasser abgebrochen. Die nun trübe Reaktionsmischung wurde mehrfach mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach anschließendem Gegenschütteln mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach Evaporieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und nachfolgendem Chromatographieren an Kieselgel konnte in quantitativer Ausbeute (99%, 0.65 g, 1.97 mmol) ein farbloser Feststoff erhalten werden.



417

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 4.79 (m, 2 H, H-2 und H-5); 5.22 (m, 2 H, H-3 und H-4); 5.99 (m, 2 H, H-1 und H-6); 7.40 - 8.00 (m, 10H, Ph)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 60.61 (2× C, C-2 und C-5); 76.32 (2×C, C-3 und C-4); 124.60 (2×C, C-1 und C-6); 127.13 (2×C, Ph); 128.54 (2×C, Ph); 128.62 (2×C, Ph); 132.11 (2×C, C_{quaternär}Ph); 163.91 (2×C, C-7 und C-8)

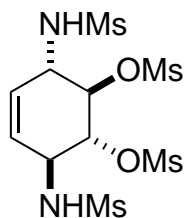
$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: (M = 316.36 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ berechnet = 317.1290; gefunden = 317.1285

5.5.2.11 Synthese von 2,3-Di-O-(methylsulfon)-1,4-di-N-(methylsulfonylamido)-diaminokonduritol B 423

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 4 g (27.74 mmol) Diaminokonduritol **405** werden in 200 ml Pyridin suspendiert und mittels eines Eisbads leicht gekühlt. Zu dieser

Suspension werden im Anschluss vorsichtig 10.74 ml (15.9 g, 10.74 mmol) Methansulfonchlorid tropfenweise hinzugefügt. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 15 h bei Raumtemperatur werden in zu dieser Reaktionsmischung 40 g Kieselgel hinzugegeben und das Lösungsmittel bis zur Trockne am Rotationsverdampfer eingeengt. Für die Entfernung von Spuren an Pyridin wird mehrmals mit Toluol coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Der übriggebliebene Rückstand wird zur Chromatografie auf eine Säule, die mit Kieselgel befüllt ist, beladen und mit reinem Aceton eluiert. Nach einem gelben Vorlauf konnte ein Produkt erhalten werden, welches nach Evaporieren des Lösungsmittels als gelblicher Feststoff anfiel. Zur weiteren Reinigung wurde dieser Feststoff anschließend in siedendem Methanol suspendiert und abfiltriert. Nach Trocknen in Hochvakuum konnte **423** ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 51% (6.5 g, 14.2 mmol) erhalten werden.

**423**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 3.00 (s, $2 \times 3\text{H}$, NHSO_2CH_3); 3.26 (s, $2 \times 3\text{H}$, OSO_2CH_3); 4.27 (m, 2 H, H-1 und H-4); 4.67 (m, 2 H, H-2 und H-3); 5.65 (s, 2 H, H-5 und H-6); 7.56 (d, 2 H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 39.55 (OSO_2CH_3); 41.80 (NHSO_2CH_3); 54.36 (C-1 und C-4); 79.36 (C-2 und C-4); 128.40 (C-5 und C-6)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3275 (w, ν ([NH])); 1320 (w, ν ([NSO_2])); 1360 (w, ν ([OSO_2]))

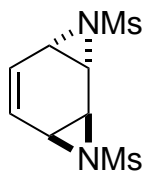
$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_4$: (M = 456.53 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+Na]): für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_{10}\text{S}_4$ berechnet = 478.9898; gefunden = 478.9893

5.5.2.12 Synthese von *anti*-Benzolbis-*N*-(methylsulfonamino)-imin **424**

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 1.5 g (3.3 mmol) Tetramesylat **423** wird in 30 ml absolutem Dimethylsulfoxid gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Zu dieser Lösung wird im Anschluss vorsichtig 0.737 g (13.1 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid hinzugegeben. Nach 5 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 50 ml Wasser abgebrochen. Die nun trübe Reaktionsmischung wird mehrfach

mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach anschließendem Gegenschütteln mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach Evaporieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und nachfolgendem Umkristallisieren des zurückbleibenden Rückstandes aus Dichlormethan : Diethylether (1:1) wird ein analysenreiner farbloser Feststoff (Blättchen) in einer Ausbeute von 92% (0.8 g, 3 mmol) erhalten.



424

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.02$ (m, 2 H, H-3 und H-6); 3.21 (m, 2H, NHSO_2CH_3); 3.57 (dd, 2 H, $^3J = 1.2$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, H-4 und H-5); 6.14 (t, 2 H, H-1 und H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 34.38$ (C-4 und C-5); 39.53 (NHSO_2CH_3); 39.69 (C-3 und C-6); 128.80 (C-1 und C-2)

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 1315$ (w, ν ($[\text{NSO}_2]$))

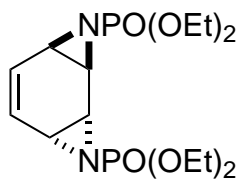
$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: (M = 264.32 g/mol)

HR-MS (ESI $^+$, m/z, $[\text{M}+\text{H}]$): für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ berechnet = 265.0317; gefunden = 265.0311

5.5.2.13 Synthese von *anti*-Benzolbis-*N*-((diethyl)phosphorylamino)-imin 426

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 1 g (2.2 mmol) Diazidodinitrat **408** und 1.4 g (4.4 mmol) Tetrabutylammoniumbromid TBAB werden in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit einem Blasenähler bestückt. Bei Raumtemperatur werden tropfenweise 0.86 ml (0.83 g, 5 mmol) Triethylphosphit hinzugegeben. Nach wenigen Minuten kommt es zu einer Gasentwicklung, die allmählich nachlässt. Zum vollständigen Umsatz wird die Reaktionsmischung für weitere 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingedampft. Der zurückgebliebene Rückstand wird in Benzol aufgenommen und mit 0.17 g (4.35 mmol) fein gepulvertem Natriumhydroxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von weiteren 12 h wird zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung Dichlormethan und Wasser hinzugegeben. Nach einer Phasentrennung und mehrfacher Extraktion der organischen Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird diese über Natriumsulfat getrocknet. Mittels Evaporieren des Lösungsmittels

am Rotationsverdampfer und nachfolgendem Chromatographieren an Kieselgel wird das Bisaziridin als ein braunes Öl in einer Ausbeute von 68% erhalten.



426

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.33 (Ψt , $4 \times 3\text{H}$, $^3J = 7.1$ Hz, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 2.67 (dddd, 2 H, $^3J_{\text{H-2;H-3}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3;H-4}}$, $^3J_{\text{H-3;P}} = 15$ Hz, H-3 und H-6); 3.23 (ddd, 2 H, $^3J_{\text{H-4;H-5}} = 1.0$ Hz, $^3J_{\text{H-4;H-3}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{H-4;P}} = 16$ Hz, H-4 und H-5); 4.15 (m, 4×2 H, $^3J = 7.0$ Hz, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 5.94 (Ψt , 2 H, $^3J_{\text{H-3;H-2}} = 2.4$ Hz, H-1 und H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 16.34 (q, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Hz, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 31.91 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Hz, C-3 und C-6); 37.33 (q, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Hz, C-4 und C-5); 63.80 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Hz, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 127.55 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5$ Hz, C-1 und C-2)

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ [ppm] = 11.36

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1260 ν [(P=O)]

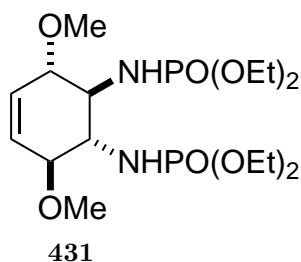
$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2$: (M = 380.31 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+Na]): für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2$ berechnet = 403.1164; gefunden = 403.1158

5.5.2.14 Synthese von Bis-1,4-O-Di-methoxy-2,3-di-N-((diethyl)phosphoryl-amino)-di-aminokonduritol B 431

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.3 g (0.79 mmol) Bisaziridin **426** wird in 10 ml Methanol gelöst und bei einer Temperatur zwischen 0 °C 5 °C mit 1 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 h bei dieser Reaktionstemperatur belassen. Nach Evaporieren des Lösungsmittels am Rotationverdampfer wird das Rohprodukt chromatografisch gereinigt und liefert das Öffnungsprodukt in einer Ausbeute von 71% (0.25 g, 0.56 mmol) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.33 (dt, $4 \times 3\text{H}$, $^3J = 7.0$ Hz, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 3.43 (s, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{OCH}_3$); 3.54 (d, 2 H, H-4 und H-5); 3.74 (s, 2 H, H-3 und H-6); 4.09 (ddd, 4×2 H, $^3J = 7.0$ Hz, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 6.02 (m, 2 H, H-1 und H-2)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 16.33$ (d, $4\times\text{C}$, $4\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 51.31 ($2\times\text{C}$, C-4 und C-5); 57.04 ($2\times$, $2\times\text{C}$, C-3 und C-6); 62.84 (d, $4\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 78.14 ($2\times\text{C}$, $2\times\text{OCH}_3$); 127.42 ($2\times\text{C}$, C-1 und C-2))

$^{31}\text{P-}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.37$

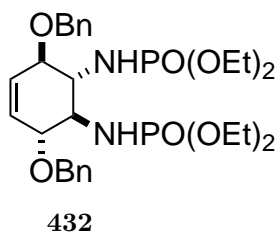
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3379$ (w, ν [NH]); 1261 (s, ν (P=O));

$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$: (M = 444.40 g/mol)

HR-MS (ESI $^+$, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$ berechnet = 445.1869; gefunden = 445.1863

5.5.2.15 Synthese von Bis-1,4-*O*-Di-benzyl-2,3-di-*N*-[(diethyl)phosphoryl-amino]-di-aminokonduritol 432

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.2 g (0.52 mmol) Bisaziridin **426** werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.13 ml (yymmol) Benzylalkohol und 38 mg (0.1 mmol) Kupfertriflat ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) versetzt. Nach Erhitzen der Reaktionsmischung für 16 h unter Rückfluss wird mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Eine anschließende Trocknung über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das rohe Öffnungsprodukt. Für eine analysenreine Verbindung wird nur ein geringer Anteil von 80 mg an einer präparativen HPLC Säule aufgereinigt. Aus dem Rohprodukt kann insgesamt nur durch mehrfache HPLC-Trennung das Öffnungsprodukt in einer Ausbeute von insgesamt 48% (150 mg, 0.25 mmol) als farbloses Öl erhalten werden.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 1.30$ (dt, $4 \times 3\text{H}$, $^3J = 7.0$ Hz, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 3.80 (m, $2 \text{H} + 2 \text{H}$, $2 \times \text{CHNHP} + \text{H-4}$ und H-5); $3.98\text{-}4.09$ (m, $4 \times 2 \text{H} + 2 \text{H}$, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 4.64 (d, 2H , $^3J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph); 4.75 (d, 2H , $^3J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph); 6.02 (s, 2H , H-1 und H-2); 7.37 (m, $2 \times 5\text{H}$, $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 16.14, 16.18, 16.22$ ($4 \times \text{C}$, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); $50.74, 50.79$ ($2 \times \text{C}$, C-4 und C-5); $62.57, 62.50, 62.47, 62.43$ ($4 \times \text{C}$, OCH_2CH_3); 71.27 ($2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$); 75.24 ($2 \times \text{C}$, $2 \times \text{C-3}$ und C-6); 127.48 ($2 \times \text{C}$, C-1 und C-2); $127.88, 128.45$ (CH_2Ph); 137.68 ($\text{C}_{\text{quaternär}}\text{Ph}$)

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.27$

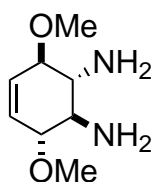
IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3385$ (w, ν [NH]); 1260 (s, ν [P=O])

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$: ($M = 596.59$ g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+Na]): für $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$ berechnet = 619.2314; gefunden = 619.2309

5.5.2.16 Synthese von Bis-3,6-O-Di-methoxy-4,5-aminokonduritol B 15 433

0.20 g (0.45 mmol) **431** werden in 7.5 ml Ethanol gelöst und mit 2.5 ml Schwefelsäure (96%) versetzt. Nach Erhitzen der Reaktionsmischung für 16 h unter Rückfluss wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erneutes Aufnehmen in 20 ml Ethylacetat und extrahieren mit 10 ml Wasser, 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und anschließende Trocknung über Natriumsulfat liefert nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer das rohe Öffnungsprodukt in einer Ausbeute von insgesamt 71% (55 mg, 0.31 mmol) als farbloses Öl erhalten werden.



433

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.03$ (m, 2H , $2 \times \text{H-4}$ und H-5); 3.39 (s, 6H , $2 \times \text{OCH}_3$); 3.75 (m, 2H , H-3 und H-6); 5.98 (m, 2H , H-1 und H-2)

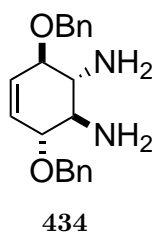
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 52.5$ (C-4 und C-5); 58.7 ($2 \times \text{OCH}_3$); 77.24 (C-3 und C-6); 128.8 (C-1 und C-2)

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: ($M = 172.1212$ g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ berechnet = 173.1285; gefunden = 173.1281

5.5.2.17 Synthese von Bis-3,6-O-Di-Benzyl-4,5-di-aminokonduritol B 434

50 mg (83.8 μmol) **432** werden in 7.5 ml Ethanol gelöst und mit 2.5 ml Schwefelsäure (96%) versetzt. Nach Erhitzen der Reaktionsmischung für 16 h unter Rückfluss wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erneutes Aufnehmen in 20 ml Ethylacetat und extrahieren mit 10 ml Wasser, 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und anschließende Trocknung über Natriumsulfat liefert nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer das rohe Öffnungsprodukt in einer Ausbeute von insgesamt 55% (15 mg, 46 μmol) als farbloses Öl erhalten werden.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.5$ (m, 2 H, H-4 und H-6); 4.2 (m, 2 H, H-3 und H-6); 4.64 (d, 2 H, $^3J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph); 4.5 (d, 2 H, $^3J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph); 5.9 (s, 2 H, H-1 und H-2); 7.37 (m, $2 \times 5\text{H}$, $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 49.6$ (C-4 und C-5); 71.27 ($2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$); 75.24 (C-3 und C-6); 127.48 (C-1 und C-2); 127.88 (CH_2Ph); 137.6 ($\text{C}_{\text{quarternär}}\text{Ph}$)

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$: (M = 324.19 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ berechnet = 325.1911; gefunden = 325.1901

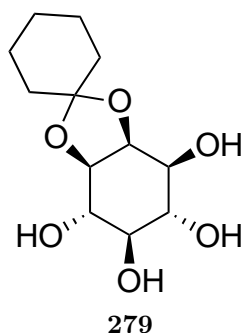
5.6 Vorschriften ausgehend von *myo*-Inositol

5.6.1 Darstellungen von *myo*-Inositolphosphat-Analoga über 1,2-Acetale

5.6.1.1 Synthese von 1,2-Cyclohexyliden-*myo*-inositol 279

10 g (55.5 mmol) *myo*-Inositol **452** wird in einen Gemisch, bestehend aus 100 ml Cyclohexanon, 50 ml Toluol und 10 ml Dimethylformamid, suspendiert. Diese Reaktionsmischung wird für 1 h in einer Dean-Stark Apparatur unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 0.075 g *para*-Toluolsulfonsäure wird für weitere 16 h erhitzt, bis kein Wasser mehr azeotropisch entfernt wird. Die klare Lösung wird auf 35 °C abgekühlt und mit 50 ml Toluol,

50 ml Petrolether und 25 ml Ethanol versetzt. Zu dieser Reaktionsmischung wird unter starkem Rühren weitere 0.6 g *para*-Toluolsulfonsäure hinzugegeben. Nach kurzer Zeit beginnt ein weißer Feststoff auszufallen. Diese Reaktionsmischung wird für 2 h bei 4 °C gehalten. Durch Neutralisieren der Säure und Zugabe von 0.6 ml Triethylamin wird die Reaktionslösung für weitere 24 h bei einer Temperatur von -20 °C aufbewahrt. Die gebildete Suspension wird abfiltriert. Die zurückbleibende Paste wird in 200 ml Ethanol erhitzt und nochmals mit 0.6 ml Triethylamin versetzt. Zuletzt wird die gekühlte Suspension filtriert und man erhält ein weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 71% (10.1 g, 39.19 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400.13 MHz): δ [ppm] = 4.42 (t, 1 H, $^3J = 4.5$ Hz, H-2); 4.00 (dd, 1 H, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, H-1); 3.79 (dd, 1 H, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, H-3); 3.60 (Ψ t, 1 H, $^3J_{3,4} = 10.1$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, H-4); 3.52 (dd, 1 H, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, H-6); 3.21 (Ψ t, 1 H, $^3J = 9.9$ Hz, H-5); 1.73-1.26 (m, 10H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{-CH}_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 101 MHz): δ [ppm] = 111.45 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{-C(OR)}_2$); 78.14 (C-1); 75.64 (C-2); 75.06 (C-6); 72.66 (C-5); 72.23 (C-4); 69.59 (C-3); 37.41, 34.55, 24.24, 23.54, 23.23 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{-CH}_2$)

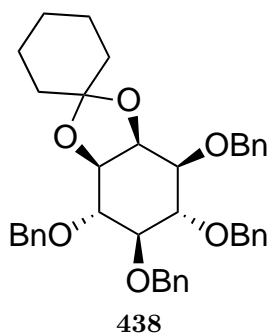
$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$: (M = 260.28 g/mol)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300 (s, br, ν [OH])

5.6.1.2 Synthese von 1,2-Cyclohexyliden-3,4,5,6-tetra-*O*-benzyl-*myo*-inositol 438

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 9 g (34.58 mmol) geschütztes *myo*-Inositol **279** wird in einem Teflon-Rundkolben in 80 ml Benzylbromid suspendiert. Zu dieser Mischung wird 47.6 g (85 mmol) fein pulverisiertes Kaliumhydroxid hinzugegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wird auf 150 °C für 16 h erhitzt. Nach Addition von 50 ml Toluol und 150 ml Wasser wird das Gemisch für 15 Minuten gerührt und die beiden Phasen getrennt. Anschließend erfolgt eine mehrfache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml

Toluol. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein farbloses Öl mit einem Umsatz von 89% (19.1 g, 30.77 mmol). Für analytische Zwecke wird ein Teil des Rohproduktes säulenchromatographisch an Flash-Kieselgel (Ethylacetat/ Petrolether 1:9) gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert.



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.45-7.26 (m, 4 \times 5H, CH_2Ph); 4.96-4.76 (m, 4 \times 2 H, CH_2Ph); 4.33 (dd, 1 H, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, H-2); 4.14 (t, 1 H, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, H-1); 3.97 (t, 1 H, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, H-4); 3.87 (dd, 1 H, $^3J_{6,5} = 9.6$ Hz, $^3J_{1,6} = 7.0$ Hz, H-6); 3.74 (dd, 1 H, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, H-3); 3.45 (dd, 1 H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, H-5); 1.86-1.37 (m, 10 H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{-CH}_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 101 MHz): δ [ppm] = 138.35, 138.65, 137.67, 137.73 (4 \times $\text{C}_{\text{quaternär}}$); 127.50-128.39 (4 \times 5C, CH_2Ph); 138.27, 138.25, 137.60, 137.37 (4 \times $\text{C}_{\text{quaternär}}$); 110.48 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{-C(OR)}_2$); 82.95 (C-6); 82.19 (C-5); 80.98 (C-4); 78.83 (C-1); 77.33 (C-3); 74.07 (C-2); 73.15, 73.99, 75.10, 75.26 (4 \times CH_2Ph); 37.43, 35.08, 25.11, 23.97, 23.71 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{-CH}_2$)

$\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_6$: (M = 620.77 g/mol)

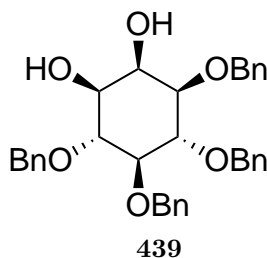
HR-MS (ESI $^+$, m/z, [M+H]): für $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{O}_6$ berechnet = 621.3211; gefunden = 621.3202

R_f -Wert: 0.63 (Ethylacetat:Hexan)

5.6.1.3 Synthese von 1,4,5,6-Tetra-O-benzyl-*myo*-inositol 439

Das Rohprodukt **438** zur Entfernung von polaren Verunreinigungen wurde durch Filtration an Flash-Kieselgel mit einem Eluenten, bestehend aus Ethylacetat und Petrolether (3:7), vorgereinigt. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das resultierende Öl in 120 ml Eisessig gelöst und zusätzlich mit 25 ml Wasser versetzt. Das Erhitzen dieser Reaktionslösung unter Rückfluss für 2 h, gefolgt durch azeotropes Abziehen der Essigsäure durch Coevaporieren mit Toluol, ergibt das Diol **439**. Das Produkt

wird durch Chromatographieren an Flash-Kieselgel (Ethylacetat : Hexan(1:1)) gereinigt und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 82% (14.3 g, 26.45 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.44\text{-}7.25$ (m, $4 \times 5\text{H}$, CH_2Ph); $4.84\text{-}4.68$ (m, $4 \times 2\text{H}$, CH_2Ph); 4.23 (t, 1 H, $^3J = 5.5\text{ Hz}$, H-2); 4.02 (t, 1 H, $^3J = 9.5\text{ Hz}$, H-4 oder H-6); 3.88 (t, 1 H, $^3J = 9.5\text{ Hz}$, H-4 oder H-6); 3.52 (m, 3H, H-1, H-3 und H-6); 2.0 (s, br, 2 H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 138.63$, 2×138.51 , 137.78 , 137.73 ($4 \times \text{C}_{\text{quaternär}}$); $127.50\text{-}128.39$ ($4 \times 20\text{C}$, CH_2Ph); 83.20 (C-6); 82.62 (C-5); 81.32 (C-4); 80.00 (C-1); 71.75 (C-1); 69.19 (C-3); 75.89 , 75.66 , 75.56 , 72.71 ($4 \times \text{CH}_2\text{Ph}$)

$\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_6$: ($M = 540.65\text{ g/mol}$)

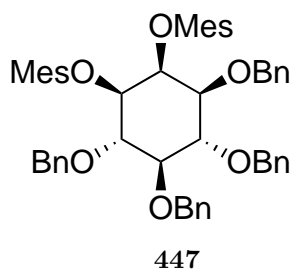
HR-MS (ESI $^+$, m/z , $[\text{M}+\text{H}]$): für $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{O}_6$ berechnet = 541.2585; gefunden = 541.2571

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3329$ (s, br, ν [OH])

5.6.1.4 Synthese von 1,4,5,6-Tetra-O-benzyl-1,2-di-(methylsulfon)-*myo*-inositol 447

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 3 g (5.55 mmol) **439** wird in 30 ml Pyridin gelöst und im Eisbad auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.3 ml (16.7 mmol) Mesylchlorid vorsichtig hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur für 16 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Rückstand wird nochmals in 10 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit 5 ml 2 N HCl-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum bleibt ein gelblicher Rückstand zurück, welcher nach Chromatographieren das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff **447** in einer Ausbeute von 62% (2.4 g, 3.4 mmol) liefert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.03$, 3.09 (s, $2 \times 3\text{H}$, SO_2CH_3); 3.57 (Ψt , 1 H, $^3J = 9.3\text{ Hz}$, H-5); 3.60 (dd, 1 H, $^3J = 9.9\text{ Hz}$, $^3J = 2.5\text{ Hz}$, H-1); 3.91 (Ψt , 1 H, 3J



= 9.6 Hz, H-4); 3.99 (Ψ t, 1 H, $^3J = 9.7$ Hz, H-6); 4.59 (dd, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, H-3); 4.72-4.92 (m, 4 \times 2 H, CH₂Ph); 5.40 (Ψ t, 1 H, $^3J = 2.6$ Hz, H-2); 7.27-7.40 (m, 4 \times 5H, CH₂Ph)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 38.97, 37.98 (SO₂CH₃); 73.39, 75.88 (2 \times C), 76.12 (4 \times CH₂Ph); 80.00, 80.18, 79.34, 78.23 (C-1, C-4, C-5, C-6); 81.38 (C-2); 83.93 (C-3); 127.59-128.62 (4 \times 5C, CH₂Ph); 138.27, 138.25, 137.60, 137.37 (4 \times C_{quaternär})

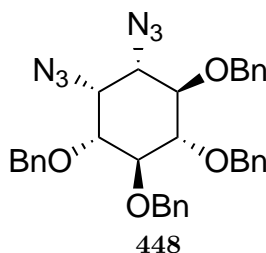
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2989 (w, ν (CH_{ali.})); 2100 (s, ν [N₃]); 1770 (s, ν (C = O)); 1630 (w, ν (C = C_{olef.})); 1002 ν (C = O)

C₃₆H₄₀O₁₀S₂: (M = 696.2063 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₃₆H₄₁O₁₀S₂ berechnet = 697.2136; gefunden = 697.2131

5.6.1.5 3,4,5,6-Tetra-O-benzyl-1,2-dideoxy-1,2-di-azido-*myo*-inositol 448

2.1 g (3 mmol) Mesylat **447** werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0.6 g (9.2 mmol) Natriumazid suspendiert und für 22 h auf 70 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird zunächst das Dimethylformamid unter vermindertem Druck entfernt. Der so zurückgebliebene Rückstand wird in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt erhalten, welches nach Chromatographieren das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 79% (1.4 g, 2.37 mmol) liefert.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.44-7.25 (m, 4 \times 5H, CH₂Ph); 4.84-4.68 (m, 4 \times 2 H, CH₂Ph); 4.00 (Ψ t, 1 H, $^3J = 3.1$ Hz, H-2); 3.93 (Ψ t, 1 H, $^3J = 9.5$ Hz, H-6);

3.84 (Ψ t, 1 H, $^3J = 9.7$ Hz, H-4); 3.59 (dd, 1 H, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, H-1); 3.50 (*Psit*, 1 H, $^3J = 9.4$ Hz, H-5); 3.40 (dd, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, H-3)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 138.27, 138.25, 137.60, 137.37$ ($4 \times \text{C}_{\text{quaternär}}$); 127.59-128.62 ($4 \times 5\text{C}$, CH_2Ph); 83.93, 81.38, 80.00, 80.18 (C-1, C-4, C-5 und C-6); 73.39, 75.88, 76.12 ($4 \times \text{CH}_2\text{Ph}$); 61.94, 61.99 (C-3 und C-2)

$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$: (M = 590.67 g/mol)

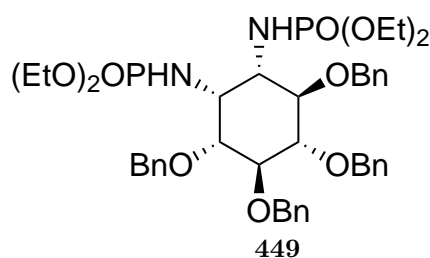
HR-MS (ESI $^+$, m/z, [M+Na]): für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ berechnet = 591.2715; gefunden = 591.2711

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2989$ (w, ν ($\text{CH}_{\text{ali.}}$)); 2100 (s, ν [N_3])

R_f -Wert: 0.48 (Ethylacetat : Hexan (1:5))

5.6.1.6 Synthese von 3,4,5,6-Tetra-O-benzyl-1,2-didesoxy-1,2-di-N-[(diethyl)-phosphorylamino]-*myo*-inositol 449

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. In einem inertisierten Kolben, bestückt mit einem Rückflusskühler und Blasenähler, werden 1.2 g (2.03 mmol) Diazid **448** in 20 ml abs. Dichlormethan vorgelegt. Es werden anschließend eine äquivalente Menge von 0.5 ml (4.5 mmol) Triethylphosphit langsam bei Raumtemperatur hinzugegeben. Dabei ist eine baldige Stickstoffbildung zuerkennen. Nach dem Abklingen der Stickstoffbildung nach etwa 2 h wird die Reaktionslösung nun unter Rückfluss für 12 h erhitzt. Anschließend werden etwa 3 ml Wasser bei Raumtemperatur zugesetzt und die Reaktionsmischung für weitere 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigtem Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Rückstand wird nun säulenchromatographisch aufgereinigt (Etylacetat : Methanol (9:1)). Man erhält ein farbloses Öl **449** mit einer Ausbeute von 67% (1.1 g, 1.36 mmol).



^1H -NMR (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.44$ -7.25 (m, $4 \times 5\text{H}$, CH_2Ph); 4.84-4.68 (m, 4×2 H, CH_2Ph); 4.24-3.88 (m, 10 H, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3 + 2$ Ringprotone); 3.80 (m, 2 H,

2 Ringprotonen); 3.73 (m, 1 H, Ringproton); 3.65 (t, 1 H, 1 Ringproton); 3.50 (*Psit*, 1 H, $^3J = 9.4$ Hz, H-5); 1.30 (m (m + dt + dt), 12 H, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 0.6$ Hz OCH₂CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 138.48, 138.21, 137.09, 137.63 (4× C_{quaternär}); 128.62-127.33 (4× 5C, CH₂Ph); 79.60, 79.55, 79.01, 78.97 (C-3, C-4, C-5 und C-6); 74.12, 73.88, 73.55, 72.33 (4× CH₂Ph); 62.45, 62.42, 62.39, 62.36 (4×C, 4× OCH₂CH₃); 54.23, 54.20 (C-1 und C-2); 16.22, 16.17, 16.11, 16.04 (4×C, 4× OCH₂CH₃)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3365 (m, ν [NH_{Amid}]); 2923 + 2832 (m, ν [CH_{al.}]); 1255 (m, ν [P = O_{Amid}]); 1031 (m, ν [P-O-C_{Amid}])

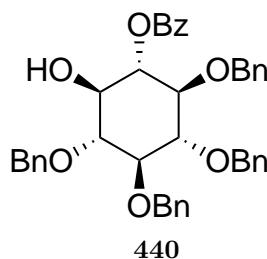
C₄₂H₅₆N₂O₁₀P₂: (M = 810.85 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₄₂H₅₇N₂O₁₀P₂ berechnet = 811.3483; gefunden = 811.3481

R_f-Wert: 0.3 (Etylacetat : Methanol (9:1))

5.6.1.7 Synthese von 1-O-Benzoyl-2,3,4,5-tetra-O-benzyl-*scyllo*-inositol 440

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 1.00 g (1.85 mmol) 1,4,5,6-Tetra-O-benzyl-*myo*-inositol **439**, 0.60 g (2.29 mmol) Triphenylphosphin, 0.28 g (2.29 mmol) Benzoesäure und 0.40 ml (2.42 mmol) Diethylazodicarboxylat (DEAD) werden in 10 ml Benzol mit Molsieb gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei 85 °C im Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die trübe Reaktionsmischung durch Filtration vom Molekularsieb befreit. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Etylacetat : Hexan (1:4)) und man erhält einen farblosen Feststoff **440** in einer Ausbeute von 73% (0.87 g, 1.35 mmol)



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 2.4 (s, 1 H, OH); 3.56-3.80 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5 und H-6); 4.65-4.98 (m, 4× 2 H, CH₂Ph); 5.34 (Ψt), 1 H, $^3J = 9.8$ Hz, H-1); 7.08-7.8 (m, 5× 5H, Ph)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 75.75, 75.78, 75.93, 75.75 (4×C, 4× CH₂Ph); 74.85, 75.55, 80.44, 82.59; 82.63, 83.02 (Inositolring); 127.57-138.26 (35×C, 4×CH₂Ph, 1×COPh, 5×C_{quaternär}, 5×5Ph); 166.13 (1×C = O)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300 (br, s, ν (OH))

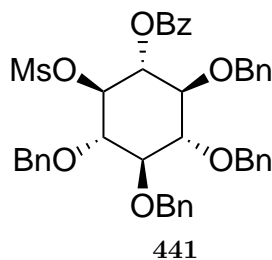
C₄₁H₄₀O₇: (M = 644.75 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₄₁H₄₀O₇ berechnet = 644.2774; gefunden = 644.2770

R_F-Wert: 0.38 (Ethylacetat : Hexan (1:4))

5.6.1.8 Synthese von 1-O-Benzoyl-2,3,4,5-tetra-O-benzyl-6-O-(methylsulfon)-*scyllo*-inositol **441**

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.8 g (1.24 mmol) des Alkohols **440** werden in 15 ml Pyridin gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.15 ml (1.9 mmol) Mesylchlorid vorsichtig hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur für 16 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Rückstand wird erneut in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit 20 ml 2 M HCl-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt ein gelblicher Rückstand zurück, welcher nach Chromatographieren (Ethylacetat : Hexan (1:4)) das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff **441** in einer Ausbeute von 95% (0.85 g, 1.24 mmol) liefert.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.74 (s, 3H, SO₂CH₃); 3.69-3.79 (m, 5H, H-3, H-4, H-5 und H-6); 4.62-4.96 (m, 4 × 2 H + 1 H, CH₂Ph + H-2); 5.52 (Ψ t, 1 H, ³J = 9.8 Hz, H-1); 7.04-8.08 (m, 5 × 5H, Ph)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 38.96 (SO₂CH₃); 71.88(C-1); 75.74, 75.89, 76.00, 76.02 (4 × C, 4 × CH₂Ph); 80.08 (C-6); 79.77, 79.81, 82.42, 82.52 (C-2, C-3, C-4 und C-5); 127.76-138.02 (35 × C, 4 × CH₂Ph, 1 × COPh, 5 × C_{quaternär}, 5 × 5Ph); 165.52 (1 × C = O)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2989 (w, ν (CH_{ali.})); 2100 (s, ν [N₃]); 1770 (s, ν (C = O)); 1630 (w, ν (C = C_{olef.})); 1002 ν (C = O)

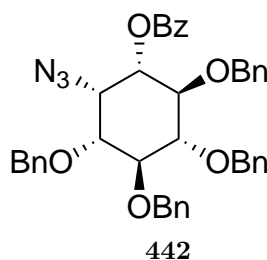
C₄₂H₄₂O₉S: (M = 722.84 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₄₂H₄₃O₉S berechnet = 722.2623; gefunden = 722.2619

R_F-Wert: 0.38 (Ethylacetat : Hexan (1:4))

5.6.1.9 Synthese von 3-O-Benzoyl-1,4,5,6-tetra-O-benzyl-2-desoxy-2-azido-myoinositol 442

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.8 g (1.11 mmol) **441** werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0.144 g (2.22 mmol) Natriumazid suspendiert und für 22 h auf 70 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird zunächst das Dimethylformamid unter verminderten Druck entfernt. Der so zurückgebliebene Rückstand wird in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und einengen am Rotationsverdampfer wird ein Rohprodukt erhalten, welches nach Chromatographieren (Ethylacetat : Hexan (1:4)) das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 96% (0.71 g, 1.1 mmol) liefert.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 3.62 (*Psit*, 1 H, ³*J* = 9.4 Hz, H-5); 3.77 (dd, 1 H, ³*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, H-1); 4.03 (*Psit*, 1 H, ³*J* = 9.5 Hz, H-4); 4.12 (*Psit*, 1 H, ³*J* = 9.7 Hz, H-6); 4.37 (*Psit*, 1 H, ³*J* = 3.2 Hz, H-2); 4.77-5.00 (m, 4 × 2 H, CH₂Ph); 5.18 (dd, 1 H, ³*J* = 10.1 kHz, ³*J* = 3.3 Hz, H-3); 7.16-8.13 (m, 5 × 5H, Ph)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 61.37 (C-2); 72.46 (C-1); 73.26, 75.88, 76.09, 76.12 (4 × C, 4 × CH₂Ph); 79.32 (C-6), 79.35 (C-3); 81.39 (C-4); 83.14 (C-5); 127.68-133.54 (30 × C, 4 × CH₂Ph, 1 × COPh); 137.47-138.50 (5 × C_{quarternär}, 5 × 5Ph); 165.77 (1 × C = O)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2989 (w, ν (CH_{ali.})); 2100 (s, ν [N₃]); 1770 (s, ν (C = O)); 1630 (w, ν (C = C_{olef.})); 1002 ν (C = O)

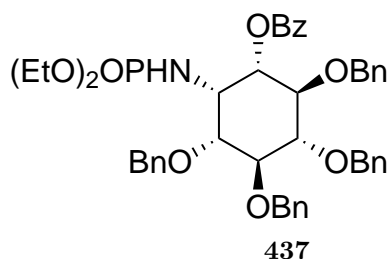
C₄₁H₃₉N₃O₆: (M = 669.76 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+H]): für C₄₁H₄₀N₃O₆ berechnet = 670.2912; gefunden = 670.2909

R_F-Wert: 0.4 (Ethylacetat : Hexan (1:4))

5.6.1.10 Synthese von 3-O-Benzoyl-1,4,5,6-tetra-O-benzyl-2-desoxy-2-N-[(diethyl)phosphorylamino]-*myo*-inositol 437

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. In einen inertisierten Kolben, bestückt mit einem Rückflusskühler und Blasenähler werden 0.7 g (1.1 mmol) Azid **450** in 15 ml abs. Dichlormethan vorgelegt. Es werden anschließend äquivalente Mengen 0.29 ml (1.7 mmol) Triethylphosphit langsam bei Raumtemperatur hinzugegeben. Dabei ist eine baldige Stickstoffbildung zu erkennen. Nach dem Abklingen der Stickstoffbildung nach etwa 15 Minuten wird die Reaktionslösung unter Rückfluss für 24 h erhitzt. Anschließend werden etwa 1 ml Wasser bei Raumtemperatur zugesetzt und für weitere 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 15 ml Wasser und 15 ml ges. Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und zuletzt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der zurückbleibende Rückstand wird nun säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat : Methanol (9:1)) aufgereinigt. Man erhält einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 83 % (0.68 g, 0.871 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 8.26-7.06 (m, 4× 5H + 5H, CH₂Ph, CH₂Bz); 5.11 (dd, 1 H, ³J = 9.1 Hz, ³J = 3.2 Hz, H-3); 5.01-4.53 (m, 4× 2 H, CH₂Ph); 4.21 (Ψ, 1 H, ³J = 2.5 Hz, H-2); 4.0 (t, 1 H, ³J = 8.8 Hz, H-6); 3.99-3.87 (m, 4H, ³J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃); 3.81 (t, 1 H, ³J = 8.9 Hz, H-4); 3.77 (dd, 1 H, ³J = 8.8 Hz, ³J = 3.2 Hz, H-1); 3.65 (t, 1 H, ³J = 8.8 Hz, H-5); 2.78 (s, br, 1 H, CHNHP); 1.14 (dt, 6H, ³J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 165.98 (1×C = O); 138.35, 138.31, 137.92, 137.70, 133.06 (5× C_{quaternär}); 128.36-127.64 (5× 5C, CH₂Ph + Bz); 82.59, 81.09, 79.35, 78.74 (C-3, C-4, C-5 und C-6); 75.75, 75.54, 75.12, 72.49 (4× CH₂Ph); 62.45, 62.42, 62.39, 62.36 (4×C, 4× OCH₂CH₃); 73.46 (C-1); 50.29 (C-2); 16.22, 16.17, 16.11, 16.04 (4×C, 4× OCH₂CH₃)

³¹P-¹H-NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ[ppm] = 8.31

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3365 (m, ν [NH_{Amid}]); 1770 (m, ν [C=O]); 1255 (m, ν [P = O_{Amid}]); 1031 (m, ν [P-O-C_{Amid}])

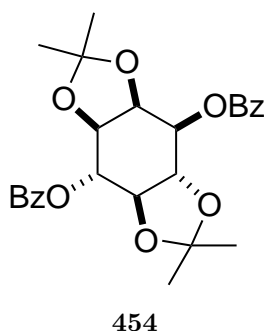
C₄₅H₅₀NO₉P: (M = 779.85 g/mol)

HR-MS (ESI⁺, m/z, [M+Na]): für C₄₅H₅₁NO₉P berechnet = 780.3301 gefunden = 780.3298

R_f-Wert: 0.25 (Ethylacetat : Methanol (9:1))

5.6.1.11 Synthese von 1,2:4,5-Di-O-isopropyliden-3,6-di-benzoyl-*myo*-inositol 454

Zu einer Suspension bestehend aus 8 g (44.4 mmol) *myo*-Inositol, 100 ml Dimethylformamid, 15 ml 2,2-Dimethoxypropan werden 0.5 g (3 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugegeben und für 2 h bei 100 °C erhitzt. Die im Anschluss nahezu klare Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und durch Zugabe von 1 ml Triethylamin neutralisiert. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert. Nach Zugabe von 2.5 ml Toluol wird das leicht flüchtige Lösemittel bei 40 °C Badtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt. Für die anschließende Benzoylierung werden 15 ml Pyridin und 20 ml (0.17 mmol) Benzoylchlorid unter Kühlung innerhalb von 15 Minuten tropfenweise hinzugegeben. Nach weiteren 2 h wird der nun entstandene Feststoff filtrativ abgetrennt und sukzessiv mit Pyridin, Wasser, Aceton und Diethylether gewaschen. Durch Trocknen am HV bleibt ein Rohprodukt von 4.2 g **454**, welches eine Ausbeute von 20% entspricht.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 8.22-8.0 (m, 4H, Ph); 7.68-7.39 (m, 6H, Ph); 5.63 (dd, 1 H, ³J = 11.1 Hz, ³J = 6.7 Hz, H-6); 5.45 (dd, 1 H, ³J = 10.6 Hz, ³J = 4.4 Hz, H-3); 4.41 (m, 2 H, H-1 und H-4); 3.75 (dd, 1 H, ³J = 11.0 Hz, ³J = 9.4 Hz, H-1); 1.66, 1.53, 1.46, 1.32 (4 × s, 4 × 3H, C(CH₃)₂)

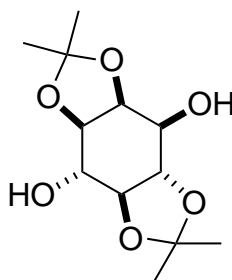
¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 75.75, 75.78, 75.93, 75.75 (4×C, 4× CH₂Ph); 74.85, 75.55, 80.44, 82.59; 82.63, 83.02 (Inositolring); 127.57-138.26 (35×C, 4×CH₂Ph, 1×COPh, 5×C_{quaternär}, 5×5Ph); 166.13 (1×C = O)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3605 (s, br, ν [OH]); 1730 (s, ν [C = O])

C₂₆H₂₈O₂₈: (M = 468.49 g/mol)

5.6.1.12 Synthese von 1,2:4,5-Di-O-isopropyliden-*myo*-inositol **453**

454 wird in 25 ml Methanol gelöst und mit 2 g Natriumhydroxyd versetzt. Nach Erhitzen unter Rückfluss für 1 h gibt man der klaren Reaktionsmischung nach Erkalten zur Neutralisierung festes Trockeneis hinzu. Anschließend wird 20 ml Wasser hinzugegeben und bis zum Trocknen eingeeengt. Der zurückbleibende Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und durch Abfiltrieren von den unlöslichen Bestandteilen abgetrennt. Erneutes Evaporieren des Lösungsmittels liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 30% (3.5 g, 13.45 mmol) bezogen auf *myo*-Inositol.

**453**

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 4.51 (t, 1 H, ³*J* = 4.8 Hz, H-2); 4.10 (t, 1 H, ³*J* = 5.7 Hz, H-2); 4.05 (dd, 1 H, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, H-3); 3.91 (dd, 1 H, ³*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, H-6); 3.84 (Ψ t, 1 H, ³*J* = 9.8 Hz, H-4); 3.33 (dd, 1 H, ³*J* = 10.6 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, H-5); 3.0 (s, br, OH); 2.74 (s, br, OH); 1.54, 1.49, 1.47, 1.39 (s, 4 × 3H, 2 × C(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 112.71, 110.27, (2 × C(CH₃)₂); 81.86, 78.01, 77.57, 77.21, 74.81, 69.78 (C-1-C-6); 28.06, 26.89, 26.89, 25.84 (2 × C(CH₃)₂)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3605 (s, br, ν [OH])

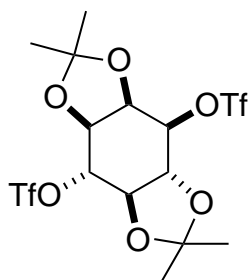
C₁₂H₂₀O₆: (M = 260.28 g/mol)

R_F-Wert: 0.5 (Ethylacetat)

5.6.1.13 Synthese von 3,6-Di-O-trifluoromethylsulfon-1,2:4,5-di-O-isopropyliden-*myo*-inositol **455**

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Suspension bestehend aus 2 g (7.7 mmol) Diol **453**, 10 ml Pyridin und 40 ml abs. Dichlormethan wird bei einer Temperatur von -20 °C 2.6 ml (4.34 g, 15.4 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird anschließend langsam auf Raumtemperatur

gebracht und für weitere 12 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende Rückstand in 50 ml Ethylacetat aufgenommen. Nach sukzessivem Waschen mit 50 ml Wasser, 50 ml verdünnte (1M) Salzsäure, 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Evaporation des Lösungsmittels und Chromatographieren an Kieselgel (Ethylacetat:Hexan(1:1)) liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 72 % (2.9 g, 5.5 mmol).



455

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.10 (dd, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, H-3); 4.90 (dd, 1 H, $^3J = 11.1$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz H-6); 4.62 (t, 1 H, $^3J = 4.6$ Hz, H-2); 4.38 (dd, 1 H, $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, H-1); 4.21 (Ψ t, 1 H, $^3J = 9.7$ Hz, H-4); 3.62 (dd, 1 H, $^3J = 11.1$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, H-5); 1.52, 1.49, 1.45, 1.43 (s, $4 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 118.43 (q, CF_3); 118.40 (q, CF_3); 114.75, 112.30, ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); 87.01 (C-6); 81.36 (C-3); 78.61 (C-1); 75.80 (C-2); 74.79 (C-5); 74.02 (C-5); 27.43, 26.91, 26.59, 25.55 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): δ [ppm] = -74.47 (CF_3), ^{13}C -Sateliten: -74.60 (d, $^1J_{\text{CF}} = 319.1$ Hz); -74.83 (CF_3), ^{13}C -Sateliten: -74.96 (d, $^1J_{\text{CF}} = 320.30$ Hz)

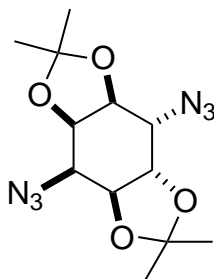
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$: (M = 524.41 g/mol)

R_f -Wert: 0.4 (Ethylacetat : Cyclohexan (1:9))

5.6.1.14 Synthese von 2,5-Didesoxy-2,5-di-azido-1,6:3,4-di-O-isopropyliden-*allo*-inositol 456

Diese Reaktion wird wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 2.5 g (4.8 mmol) des Triflates **455** werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0.775 g (11.9 mmol) Natriumazid suspendiert und für 22 h auf 70 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird zunächst das Dimethylformamid unter vermindertem Druck entfernt. Der so zurückgebliebene Rückstand wird in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit 50 ml Wasser und 50 ml ges.

Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Durch Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer wird ein Rohprodukt erhalten, welches nach Umkristallisieren aus Dichlormethan : Hexan das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 81% (1.2 g, 3.9 mmol) lieferte.



456

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 4.48 (dd, 1 H, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, H-5); 4.35 (t, 1 H, $^3J = 5.8$ Hz, H-3); 4.33 (t, 1 H, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, H-6); 4.28 (dd, 1 H, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, H-2); 4.18 (Ψ t, 1 H, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, H-4); 3.98 (dd, 1 H, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, H-1); 1.64, 1.53, 1.53, 1.1.38 (s, 4 \times 3H, 2 \times C(CH₃)₂)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 112.26, 110.77, (2 \times C(CH₃)₂); 77.40 (C-4); 74.33 (C-3); 72.64 (C-1); 72.42 (C-6); 60.60 (C-2); 57.26 (C-5); 27.43, 26.91, 26.59, 25.55 (2 \times C(CH₃)₂)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2101 (s, ν [N₃])

C₁₂H₁₈N₆O₄S₂: (M = 524.41 g/mol)

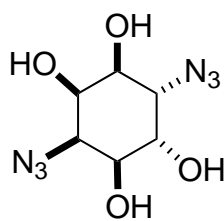
HRMS (ESI⁺, m/z , [M+H]⁺) für C₁₂H₁₉N₆O₄: ber.: 311.1468; gef.: 311.1463

5.6.1.15 Synthese von 2,5-Di-desoxy-2,5-di-azido-*allo*-inositol 457

1 g (3.22 mmol) des Azids **456** werden in 15 ml Trifluoressigsäure (aq. 50%) gelöst und bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird zunächst das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde anschließend mit Toluol zweimal coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das gewünschte Produkt wird als farbloser gummiartiger Feststoff in einer Ausbeute von 98% (0.73 g, 3.2 mmol) erhalten. Dieses Produkt wurde ohne weitere Behandlung für die nächste Umsetzung eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.93 (br. s, H-2) 2.99 (dd, 10.6, 2.77 Hz, H-5); 3.47 (dd, 10.5, 1.3 Hz, H-4); 3.74 (dd, 3.5, 1.6 Hz, H-1); 3.83 (dd, 1.3, 2.5 Hz, H-3); 3.89 (t, 3.50 Hz, H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 101 MHz): δ [ppm] = 47.5; 47.6; 71.0; 72.2; 74.3; 74.4



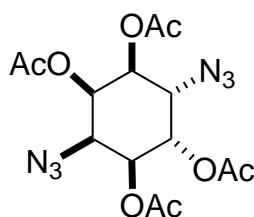
457

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2010 (s, ν [N₃])

C₆H₁₀N₆O₄: (M = 230.18 g/mol)

5.6.1.16 Synthese von Synthese von 2,5-Di-desoxy-2,5-di-azido-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-*allo*-inositol 458

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Es werden 0.3 g (3.2 mmol) Tetrol **457** in 10 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Bei dieser Temperatur wird 10 ml vorgekühltes Essigsäureanhydrid vorsichtig hinzuge tropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Für die Entfernung von Spuren an Pyridin wird zweimal mit Toluol am Rotationverdampfer coevaporiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das so erhaltene Rohprodukt in Ethanol umkristallisiert und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 87% (1.1 g, 3.2 mmol)



458

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.48 (dd, 2 H, ³J = 7.3 Hz, ³J = 3.3 Hz, H-3 und H-1); 5.35 (dd, 1 H, ³J = 7.3 Hz, ³J = 7.3 Hz, H-4); 5.29 (dd, 1 H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 3.7 Hz, H-6); 4.12 (dd, 1 H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 3.3 Hz H-5); 4.02 (s, br, H-2); 2.17, 2.16, 2.15, 2.15 (4 × 3H, 4 × CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 63.1, 65.2 (C-2 und C-5); 68.2, 72.4 (C-1, C-3, C-4 und C-6); 169.4, 169.5, 169.51, 169.77 (4 × C, 4 × C C=O)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2010 (s, ν [N₃]); 1765 (s, ν (C = O))

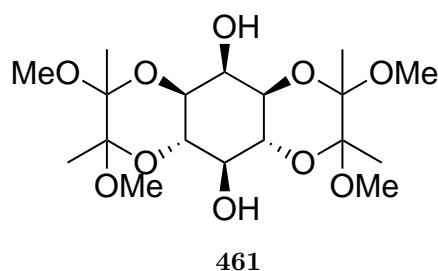
C₁₄H₁₈N₆O₈: (M = 398.33 g/mol)

HRMS (ESI⁺, *m/z*, [M+H]⁺) für C₁₄H₁₉N₆O₈: ber.: 399.1259; gef.: 399.1258

5.6.2 Darstellungen von *myo*-Inositolphosphat-Analoga über 1,2-Diacetale

5.6.2.1 Synthese 1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-*myo*-inositol **461**

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einem Gemisch aus 60 ml Methanol, 40 ml Trimethylorthoformiat, 6 ml (69 mmol) 2,3-Butandion und 0.1 g (0.43 mmol) Campher-sulfonsäure werden 5 g (27.8 mmol) *myo*-Inositol suspendiert. Nach Zugabe von einigen Tropfen Trifluormethansulfonsäure wird anschließend die Reaktionsmischung für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Die kirschrote Suspension wird anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und abfiltriert. Der zurückgebliebene Feststoff wird nacheinander mehrmals mit 50 ml Methanol und 50 ml Diethylether gewaschen. Das Trocknen am Hochvakuum liefert 3.1 g (27.4 mmol) des gewünschten Diols **461** als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 27%.



¹H-NMR (C₅D₅N, 400.13 MHz): δ[ppm] = 1.44 (s, 2× 3H, CH₃); 1.45, (s, 2× 3H, CH₃); 3.24 (s, 2× 3H, CH₃); 3.35 (s, 2× 3H, CH₃); 4.14 (dd, 2 H, ³J = 10.2 Hz, ³J = 2.4 Hz, H-1 und H-3); 4.26 (Ψt, 1 H, ³J = 9.3 Hz, H-5); 4.70 (Ψt, 1 H, ³J = 2.4 Hz, H-2); 4.79 (Ψt, 2 H, ³J = 9.8 Hz, H-4 und H-5)

¹³C-NMR (C₅D₅N, 101 MHz): δ[ppm] = 20.09, 20.04 (4× CH₃); 49.68, 49.59 (4× OCH₃); 72.87 (C-1, C-3, C-4 und C-6); 72.08 (C-4 und C-6); 101.56 (2×C_{quaternär}); 102.12 (2×C_{quaternär})

R_F-Wert: 0.3 (Ethylacetat)

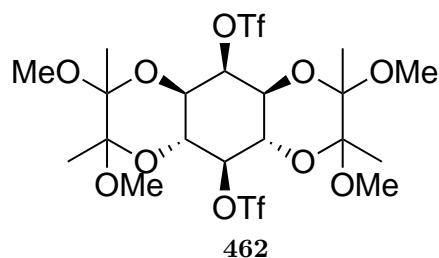
C₁₈H₃₂O₁₀: (M = 408.44 g/mol)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3383 (s, br, ν [OH])

HRMS (ESI⁺, *m/z*, [M+H]⁺) für C₁₈H₃₂O₁₀: ber.: 409.2069; gef.: 409.2024

5.6.2.2 Synthese von 1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diy)]-2,5-O-difluormethan-sulfonyl-*myo*-inositol 462

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Suspension bestehend aus 1 g (2.45 mmol) Diol **461**, 2 ml Pyridin und 20 ml abs. Dichlormethan wird bei einer Temperatur von -20 °C 1 ml (5.7 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise unter Argonatmosphäre hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 12 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationverdampfer entfernt und der zurückbleibende Rückstand in 40 ml Ethylacetat aufgenommen. Nach sukzessiven Waschen mit 40 ml Wasser, 40 ml verdünnter (1N) Salzsäure, 40 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 40 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Evaporation des Lösungsmittels und Chromatographieren (Ethylacetat : Hexan (1:1)) des so erhaltenen Rohproduktes an Kieselgel liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 94% (1.56 g, 2.3 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.32, 1.36 (s, 4× 3H, 4× CH₃); 3.27, 3.28 (s, 4× 3H, 4× OCH₃); 3.64 (dd, 2 H, ³J = 10.1 Hz, ³J = 2.6 Hz, H-1 und H-3); 4.08 (Ψt, 1 H, ³J = 2.5 Hz, H-2); 4.28 (Ψt, 2 H, ³J = 10.0 Hz, H-4 und H-6); 4.82 (Ψt, 1 H, ³J = 9.8 Hz, H-5)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 17.20, 17.02 (4× CH₃); 48.40, 48.13 (4× OCH₃); 65.55 (2×, C-4 und C-6); 66.10 (2× C, C-1 und C-3); 82.67 (C-2); 83.14 (C-5); 99.89 (2×C_{quaternär}); 100.63 (2×C_{quaternär}); 118.59 (q, J_{CF} = 319.5 Hz, SO₂CF₃)

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ [ppm] = -74.82 (CF₃) ¹³C-Sateliten: -74.91 (d, ¹J_{CF} = 321.3 Hz)

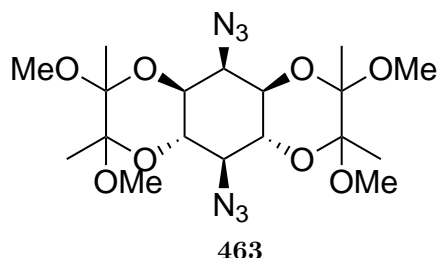
HRMS (ESI⁺, m/z, [M+H]⁺) für C₂₀H₃₁F₆O₁₄S₂: ber.: 673.1054; gef.: 673.1053

C₂₀H₃₀F₆O₁₄S₂: (M = 672.56 g/mol)

R_F-Wert: 0.63 (Ethylacetat:Hexan)

5.6.2.3 Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2,5-desoxy-2,5-O-diazido-*myo*-inositol 463

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 1.4 g (2.1 mmol) Ditriflat **462** werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0.3 g (4.78 mmol) Natriumazid suspendiert und für 22 h auf 70 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird zunächst das Dimethylformamid unter vermindertem Druck entfernt. Der so zurückgebliebene Rückstand wird in 60 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit 40 ml Wasser und 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Durch Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer wird ein Rohprodukt erhalten, welches nach Chromatographieren das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 95% (0.9 g, 1.98 mmol) liefert.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 1.33, 1.34 (s, 4× 3H, 4× CH₃); 3.29, 3.33 (s, 4× 3H, 4× OCH₃); 3.64 (Ψt, 1 H, ³J = 10.1 Hz, H-5); 3.70 (dd, 2 H, ³J = 10.0 Hz, ³J = 3.2 Hz, H-1 und H-3); 3.88 (Ψt, 1 H, ³J = 10.1 Hz, H-4 und H-6); 3.91 (Ψt, 1 H, ³J = 3.2 Hz, H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 17.39, 17.55 (4× CH₃); 48.03, 48.22 (4× OCH₃); 60.17 (C-2); 60.88 (C-5); 68.20 (2× C, C-1 und C-3); 68.36 (2× C, C-1 und C-3); 99.68 (2×C, C_{quaternär}); 100.16 (2×C, C_{quaternär})

HRMS (ESI⁺, m/z, [M+H]⁺) für C₁₈H₃₁N₆O₈: ber.: 459.2198; gef.: 459.2198

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2100 (w, ν [N₃])

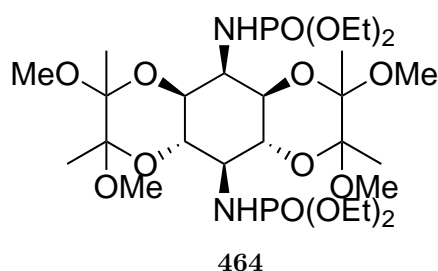
C₁₈H₃₀N₆O₈: (M = 458.46 g/mol)

R_F-Wert: 0.63 (Ethylacetat : Hexan)

5.6.2.4 Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2,5-desoxy-2,5-di-[(diethylester)phosphorylamino]-*myo*-inositol 464

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. In einen inertisierten Kolben, bestückt mit

einem Blasenähler, werden 0.8 g (1.74 mmol) Diazid **463** in 10 ml abs. Dichlormethan vorgelegt. Es werden anschließend äquivalente Mengen 0.7 ml (0.69 g, 4.2 mmol) Triethylphosphit langsam bei Raumtemperatur hinzugegeben. Dabei ist eine baldige Stickstoffbildung zu erkennen. Nach Weiterem Rühren bei Raumtemperatur für eine Zeit von 12 h werden etwa 1 ml Wasser zugesetzt und über Nacht für zusätzliche 12 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter Natriumchlorid Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der zurückbleibende Rückstand wird nun in wenig Dichlormethan gelöst und durch Zugabe von Cyclohexan auskristallisiert. Erneutes Abfiltrieren und Trocknen im HV führt zum farblosen Feststoff **464** mit einer Ausbeute 93% (1.1 g, 1.62 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 1.24, 1.25$ (s, $4 \times 3\text{H}$, $4 \times \text{CH}_3$); 1.31 (dd, 12H, $4 \times \text{CH}_3$, 2.65 (t, 2H, $^3J = 10.0$ Hz, NH); 3.1 (m, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, H-5); 3.24 (s, $4 \times 3\text{H}$, $4 \times \text{OCH}_3$); 3.61 (m, 5 H, H-1, H-2, H-3, H-4 und H-6); 4.32-4.04 (m, 8 H, CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 16.16, 16.18, 16.24, 16.26$ ($4 \times \text{C}$, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$) 17.36, 17.41 ($4 \times \text{CH}_3$); 47.85, 47.94 ($4 \times \text{OCH}_3$); 52.42 (C-5 oder C-2); 53.64 (C-2 oder C-5); 61.97, 62.01, 62.15, 62.20 ($4 \times \text{C}$, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$) 68.15, 68.18 ($2 \times \text{C}$, C-1 und C-3 oder C-4 und C-6); 68.87, 68.90 ($2 \times \text{C}$, C-1 und C-3 oder C-4 und C-5); 99.29 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quaternär}}$); 99.57 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quaternär}}$)

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 7.51, 8.33$ ($2 \times \text{NHP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$)

R_f -Wert: 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 12:65)

$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{P}_2$: ($M = 678.6$ g/mol)

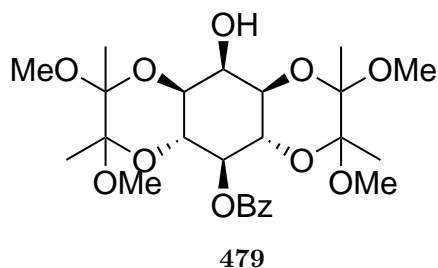
HRMS (ESI $^+$, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_{26}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{P}_2$: ber.: 678.2894; gef.: 678.2891

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3380$ (w, ν [NH]); 1261 (w, ν [P=O])

5.6.2.5 Synthese von 5-O-Benzoyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-myoinositol **479**

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Suspension bestehend aus 1 g (2.45

mmol) Diol **461**, 20 ml abs. Pyridin und 20 ml abs. Dichlormethan werden vorsichtig 0.3 ml (2.6 mmol) Benzoylchlorid tropfenweise bei einer Temperatur von 0 °C hinzugegeben. Zur Komplettierung der Reaktion wird die Mischung für weitere 14 h bei dieser Temperatur gehalten. Zur Aufarbeitung werden 80 ml Dichlormethan hinzugegeben und zweimal mit 70 ml 1M HCl und einmal mit 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Nach anschließender Trocknung über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Evaporieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt und man erhält einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 64% (0.8 g, 1.56 mmol).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.20 (s, 2× 3H, CH₃); 1.34, (s, 2× 3H, CH₃); 3.15 (s, 2× 3H, CH₃); 3.27 (s, 2× 3H, CH₃); 3.74 (dd, 1 H, ³J = 10.2 Hz, ³J = 2.6 Hz, H-1 und H-2); 4.12 (Ψt, 1 H, ³J = 2.6 Hz, H-2); 4.27 (Ψt, 1 H, ³J = 10.0 Hz, H-4 und H-6); 5.41 (Ψt, 1 H, ³J = 9.9 Hz, H-5); 7.45 (dd 1 H, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.4 Hz, Ph); 7.56 (Ψt, 1 H, ³J = 7.4 Hz, Ph); 8.08 (d, 1 H, ³J = 8.2 Hz, Ph)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 17.55, 17.59 (CH₃); 47.55, 47.97 (OCH₃); 67.20 (C-1); 68.54 (C-2); 68.86 (C-1); 70.85 (C-2); 99.27 (C-1); 100.05 (C-2); 128.4, 2× 129.54, 132.74 (C_{quaternär}); 165.08 (C = O)

R_f-Wert: 0.38 (Cy/EE 12:65)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1695 (w, ν [C=O]); 3375 (s, br, ν [OH])

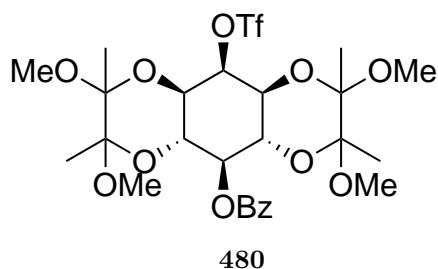
C₂₅H₃₆O₁₁: (M = 512.55 g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z, [M+H]⁺) für C₂₅H₃₇O₁₁: ber.: 513.2331; gef.: 513.2330

5.6.2.6 Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-O-trifluormethansulfonyl-5-O-benzoyl-*myo*-inositol **480**

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Lösung bestehend aus 2.5 g (4.9 mmol) der Verbindung **479**, 1.75 ml Pyridin und 30 ml abs. Dichlormethan wird bei einer Temperatur von -20 °C 1.75 ml (9.75 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise

hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 12 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationverdampfer entfernt und der zurückbleibende Rückstand in 150 ml Ethylacetat aufgenommen. Nach sukzessivem Waschen mit 100 ml Wasser, 100 ml verdünnte 1N Salzsäure, 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Evaporation des Lösungsmittels und Chromatographieren (Ethylacetat : Hexan (1:1)) des so erhaltenen Rohproduktes liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 70% (2.2 g, 4.88 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 1.20$ (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 1.30, (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.15 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.28 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.90 (dd, 2 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, H-1 und H-2); 4.16 (Ψt , 2 H, $^3J = 10.1$ Hz, H-1 und H-3); 5.11 (Ψt , 1 H, $^3J = 2.5$ Hz, H-2); 5.44 (Ψt , 1 H, $^3J = 10.0$ Hz, H-5); 7.45 (dd 1 H, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, Ph); 7.56 (Ψt , 1 H, $^3J = 7.4$ Hz, Ph); 8.08 (d, 1 H, $^3J = 8.2$ Hz, Ph)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 17.06, 17.45$ (CH_3); 47.75, 48.22 (OCH_3); 66.00 (C-1); 67.13 (C-2); 69.92 (C-1); 83.80 (C-2); 99.50 (C-1); 100.34 (C-2); 118.59 (q , $J_{\text{CF}} = 319.7$ Hz, SO_2CF_3); 128.43, $2 \times 129.61, 129.91, 132.99$ ($\text{C}_{\text{quaternär}}$); 165.15 (C = O)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta[\text{ppm}] = -74.13$ (CF_3) ^{13}C -Sateliten: -74.26 (d, $^1J_{\text{CF}} = 320.0$ Hz)

R_f -Wert: 0.38 (Cyclohexan : Ethylacetat (12:65))

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 1700$ (w, ν [C=O])

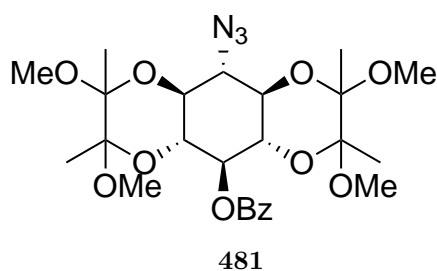
$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_{13}\text{S}$: (M = 644.61 g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{O}_{13}\text{S}$: ber.: 645.1824; gef.: 645.1824

5.6.2.7 Synthese von 5-O-Benzoyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido-*scyllo*-inositol 481

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 1 g (1.55 mmol) Azid **480** werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0.11 g (1.71 mmol) Natriumazid suspendiert und die Reaktionsmischung für 20 h auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird

zunächst das Dimethylformamid unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Rückstand wird in 30 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit 30 ml Wasser und 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Durch Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer wird ein Rohprodukt erhalten, welches nach Chromatographieren das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 90% (0.75 g, 1.4 mmol) liefert.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.22 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 1.34, (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.16 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.33 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.66 (m, 1 H + 2 H, H-4, H-3 und H-5); 3.85 (Ψt , 2 H, $^3J = 7.8$ Hz, H-1 und H-2); 5.39 (Ψt , 1 H, $^3J = 9.9$ Hz, H-2); 7.47 (dd 1 H, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, Ph); 7.59 (Ψt , 1 H, $^3J = 7.8$ Hz, Ph); 8.08 (d, 1 H, $^3J = 8.2$ Hz, Ph)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 17.42, 17.46 (CH_3); 47.70, 47.70 (OCH_3); 60.25 (C-5); 69.27 (C-4 und C-6); 69.54 (C-1 und C-2); 69.67 (C-5); 99.54 (C-1); 99.84 (C-2); 128.43, 2×129.61 , 130.04, 132.93 ($\text{C}_{\text{quaterär}}$); 164.96 (C = O)

R_f -Wert: 0.38 (Cyclohexan : Ethylacetat (12:65))

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}$: (M = 537.56 g/mol)

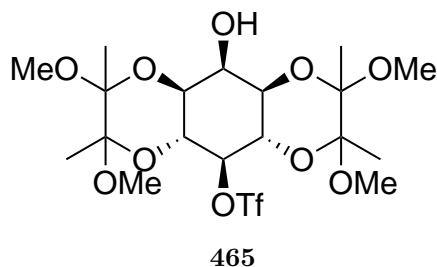
HRMS (ESI $^+$, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_{10}$: ber.: 538.2396; gef.: 538.2395

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1702 (w, ν [C=O])

5.6.2.8 Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-5-O-trifluoromethan-sulfonyl-*myo*-inositol 465

Die Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Suspension, bestehend aus 2.2 g (5.4 mmol) Diol **461**, 1.3 ml Pyridin und 15 ml abs. Dichlormethan, wird bei einer Temperatur von -20 °C 1.2 ml (1.98 g, 7 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise unter Argonatmosphäre hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 12 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende Rückstand in 50 ml

Ethylacetat aufgenommen. Nach sukzessivem Waschen mit 50 ml Wasser, 50 ml verdünnter 1 N Salzsäure, 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Evaporation des Lösungsmittels und Chromatographieren (Ethylacetat : Hexan (1:1)) des so erhaltenen Rohproduktes liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 69% (2 g, 3.7 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.32 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 1.36, (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.27 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.28 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.64 (dd, 2 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, H-1 und H3); 4.08 (Ψt , 2 H, $^3J = 2.5$ Hz, H-2); 4.28 (dd, 2 H, $^3J = 10.0$ Hz, H-4 und H-6; 4.28 (dd, 2 H, $^3J = 9.8$ Hz, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 17.35, 17.51 (CH_3); 47.95, 48.15 (OCH_3); 66.13 (C-4 und C-6); 68.04 (C-1 und C-2); 68.42 (C-5); 84.66 (C-5); 99.62 (C-1); 100.33 (C-2); 118.59 (q, $J_{\text{CF}} = 319.7$ Hz, SO_2CF_3)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): δ [ppm] = -74.85 (CF_3) ^{13}C -Sateliten: -74.95 (d, $^1J_{\text{CF}} = 319.5$ Hz)

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_{12}\text{S}$: (M = 540.50 g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{O}_{12}\text{S}$: ber.: 541.1562; gef.: 541.1561

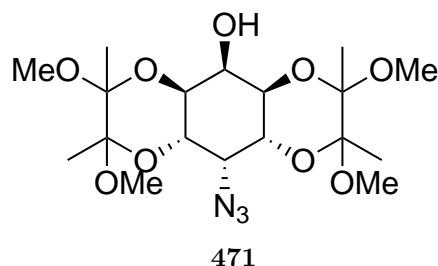
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3307 (s, br, ν [OH])

R_f -Wert: 0.38 (Cyclohexan : Ethylacetat (1:1))

5.6.2.9 Synthese von 1,6:3,4-Bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido-*neo*-inositol mono 471

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 2 g (3.7 mmol) **465** werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0.25 g (3.7 mmol) Natriumazid suspendiert und für 22 h auf 70 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird zunächst das Dimethylformamid unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Rückstand wird in 40 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert.

Durch Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt erhalten, welches nach Chromatographieren mit Flash-Kieselgel das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 94% (1.5 g, 3.7 mmol) liefert.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.33 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 1.34, (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 2.20 (br. s, 1 H, OH); 3.28 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.91 (dd, 2 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, H-1 und H3); 3.97 (Ψ t, 1 H, $^3J = 3.3$ Hz, H-2); 4.06 (dd, 1 H, $^3J = 2.7$ Hz, H-4 und H-6); 4.14 (dd, 2 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 17.56, 17.64 (CH_3); 48.05, ($4 \times \text{OCH}_3$); 60.78 (C-2); 66.05 (C-1 und C-3); 67.00 (C-4 und C-6); 68.84 (C-5); 99.84 ($4 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quaternär}}$)

$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$: ($M = 433.45$ g/mol)

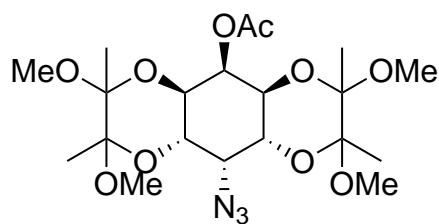
HRMS (ESI $^+$, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_9$: ber.: 434.2134; gef.: 434.2131

R_f -Wert: 0.58 Ethylacetat: Hexan (1:1))

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400 (w, ν [P = O]); 2098 (w, ν [N_3])

5.6.2.10 Synthese von 5-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido-*neo*-inositol 472

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Es werden 1 g (2.3 mmol) Alkohol **471** in 10 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Bei dieser Temperatur wird 10 ml vorgekühltes Essigsäureanhydrid vorsichtig hinzuge tropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Für die Entfernung von Spuren an Pyridin wird zweimal mit Toluol am Rotationsverdampfer coevaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt wird nun mit Flash-Kieselgel chromatographiert (Cyclohexan : Ethylacetat (1:1)) und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 99% (1.1 g, 2.31 mmol)



472

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.24 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 1.32, (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 2.21 (s, 1 H, OCH_3); 3.27 (s, $2 \times 3\text{H}$, OCH_3); 3.29 (s, $2 \times 3\text{H}$, OCH_3); 4.01 (m, 2 H + 2 H + 1 H, H-2, H-3, H-4, H-1 und H-3); 5.44 (Ψ , 1 H, $^3J = 2.4$ Hz, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 17.49, 17.54 (CH_3); 21.10 (CH_3 , OAc); 48.09, ($2 \times \text{OCH}_3$); 48.11, ($2 \times \text{OCH}_3$, OAc); 60.66 (C-N3); 65.51 (C-1 und C-2); 66.62 (C-4 und C-6); 69.31 (C-5C-OH); 99.60 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quaternär}}$); 99.86 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quaternär}}$); 170.34 (C = O)

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{10}$: (M = 475.49 g/mol)

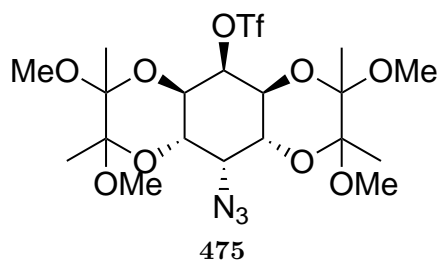
HRMS (ESI $^+$, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_{10}$: ber.: 476.2239; gef.: 476.2230

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2100 (w, ν [N_3]); 1749 (w, ν [C=O])

5.6.2.11 Synthese von 5-O-Trifluormethansulfonyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido-*neo*-inositol 475

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Suspension bestehend aus 1 g (2.31 mmol) Alkohol **471**, 1.5 ml Pyridin und 20 ml abs. Dichlormethan wird bei einer Temperatur von -20 °C 0.46 ml (0.78 g, 2.8 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 12 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende Rückstand in 50 ml Ethylacetat aufgenommen. Nach sukzessiven Waschen mit 50 ml Wasser, 50 ml verdünnter 1 N Salzsäure, 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Evaporation des Lösungsmittels und Chromatographieren (Ethylacetat/Hexan 1:1) des so erhaltenen Rohproduktes liefert ein farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 92% (1.2 g, 2.12 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 1.30 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 1.33 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.28 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.29 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.99 (Ψt , 1 H, $^3J = 2.9$ Hz, H-2); 4.03 (dd, 2 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, H-4 und H-6); 4.08 (dd, 2 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, H-1 und H-3); 5.06 (Ψt , 1 H, $^3J = 2.8$ Hz, H-5)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 17.15, 17.44$ ($4 \times \text{CH}_3$); 48.26 ($2 \times \text{OCH}_3$); 48.29 ($2 \times \text{OCH}_3$); 60.27 (C-2); 64.44 (C-1 und C-3); 66.07 (C-4 und C-6); 84.34 (C-5); 100.08 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quaternär}}$); 100.10 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quaternär}}$); $118.83, 118.53$ (q , $J_{\text{CF}} = 319.7$ Hz, SO_2CF_3); 170.24 (C = O)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta[\text{ppm}] = -74.23$ (CF_3) $^{13}\text{C-Satelliten}$: -74.57 (d, $^1J_{\text{CF}} = 319.5$ Hz)

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: ($M = 565.51$ g/mol)

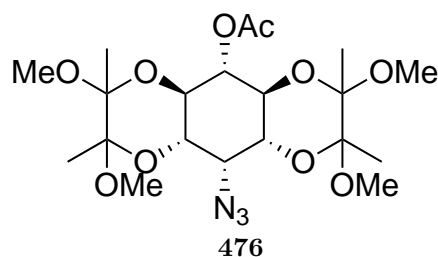
HRMS (ESI $^+$, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: ber.: 566.1626; gef.: 566.1621

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2065$ (w, ν [N_3])

R_f -Wert: 0.63 (Ethylacetat : Hexan (1:1))

5.6.2.12 Synthese von 5-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-[O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)]-2-desoxy-2-azido-*myo*-inositol 476

1 g (1.77 mmol) Triflat **475** werden in 15 ml Dimethylacetamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0.26 g (2.7 mmol) Kaliumacetat suspendiert und für 22 h auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird zunächst das Dimethylacetamid unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Rückstand wird in 30 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Durch Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer wird ein Rohprodukt erhalten, welches nach Chromatographieren das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 90% (0.75 g, 1.6 mmol) liefert.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 1.26$ (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 1.33 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 2.10 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3 , OAc); 3.25 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.27 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.74 (dd, 2 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, H-1 und H-3); 3.93 (Ψ , 2 H, $^3J = 2.9$ Hz, H-2); 4.00 (Ψ t, 2 H, $^3J = 10.0$ Hz, H-4 und H-6); 5.07 (Ψ t, 1 H, $^3J = 9.9$ Hz, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 16.42, 16.56$ ($4 \times \text{CH}_3$); 19.73 (CH_3 , OAc); 46.60 ($2 \times \text{OCH}_3$); 47.07 ($2 \times \text{OCH}_3$); 59.27 (C-2); 66.37 (C-1 und C-3); 66.88 (C-4 und C-6); 69.17 (C-5); 98.26 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quarternär}}$); 99.09 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}_{\text{quarternär}}$); 168.66 (C = O)

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{10}$: ($M = 475.49$ g/mol)

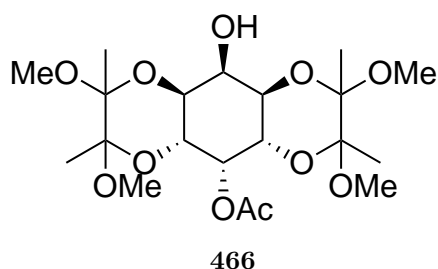
HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_{10}$: ber.: 476.2239; gef.: 476.2230

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2111$ (m, ν [N_3]); 1735 (m, ν [C=O])

R_f -Wert: 0.63 (Ethylacetat:Hexan (1:1))

5.6.2.13 Synthese von 2-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)-*neo*-inositol 466

1 g (1.9 mmol) **465** werden in 15 ml Dimethylacetamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0.27 g (2.8 mmol) Kaliumacetat suspendiert und für 22 h auf 80°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird zunächst das Dimethylacetamid unter vermindertem Druck entfernt. Der so zurückgebliebene Rückstand wird in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit 20 ml Wasser und 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Durch Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt erhalten, welches nach Chromatographieren das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 96% (0.8 g, 1.8 mmol) liefert.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 1.24$ (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 1.33 , (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 2.13 (s + br. s, $3\text{H} + 1\text{H}$, CH_3 , OAc, OH); 3.25 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.27 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.93 (dd, 1 H, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, H-4 und H-6); 4.11 (Ψ t, 1 H, $^3J = 2.8$ Hz, H-5); 4.12 (dd, 1 H, $^3J = 7.40$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, H-1 und H-3); 5.47 (Ψ t, 1 H, $^3J = 2.9$ Hz, H-2)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 17.56, 17.69$ ($4 \times \text{CH}_3$); 21.17 (CH_3 , OAc); 47.99 ($4 \times \text{OCH}_3$); 65.16 (C-1 und C-3); 67.19 (C-4 und C-6); 68.91 (C-5); 69.66 (C-2); 99.59 ($(2 \times \text{C}, \text{C}_{\text{quaternär}}$)); 99.88 ($(2 \times \text{C}, \text{C}_{\text{quaternär}}$)); 170.50 (C = O)

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$: ($M = 450.47$ g/mol)

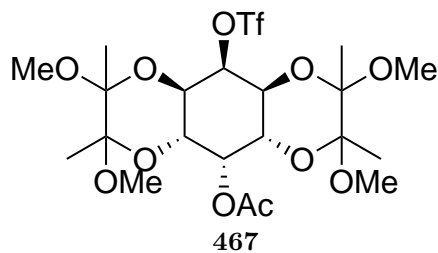
HRMS (ESI $^+$, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_{11}$: ber.: 451.2174; gef.: 451.2174

IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3405$ (s, br., ν [OH]); 1755 (m, ν [C=O])

R_f -Wert: 0.63 (Ethylacetat : Hexan (1:1))

5.6.2.14 Synthese von 2-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-diyl)-5-O-trifluormethansulfonyl-*neo*-inositol 467

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Lösung bestehend aus 0.8 g (1.8 mmol) Alkohol **466**, 2 ml Pyridin und 20 ml abs. Dichlormethan wird bei einer Temperatur von -20 °C 0.4 ml (0.65 g, 2.3 mmol) tropfenweise Trifluormethansulfonsäureanhydrid hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 12 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationverdampfer entfernt und der zurückbleibende Rückstand in 20 ml Ethylacetat aufgenommen. Nach sukzessivem Waschen mit 20 ml Wasser, 20 ml verdünnter (1M) Salzsäure, 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Evaporation des Lösungsmittels und Chromatographieren (Ethylacetat : Hexan (1:1)) des so erhaltenen Rohproduktes liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 77% (0.8 g, 1.4 mmol).



^1H -NMR (CDCl_3 , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 1.24$ (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 1.28 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 2.14 (s, 3H, CH_3 , OAc); 3.24 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 3.28 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3); 4.01 (dd, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, H-4 und H-6); 4.07 (dd, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, H-1 und H-3); 5.11 (Ψ t, 1 H, $^3J = 2.5$ Hz, H-5); 5.50 (Ψ t, 1 H, $^3J = 2.7$ Hz, H-2)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 17.18, 17.41$ ($4 \times \text{CH}_3$); 21.06 (CH_3 , OAc); 47.17 ($2 \times \text{OCH}_3$); 47.22 ($2 \times \text{OCH}_3$); 64.64 (C-1 und C-3); 65.18 (C-4 und C-6); 68.89 (C-1);

84.51 (C-2); 99.81 (2×C, C_{quarternär}); 100.12 (2×C, C_{quarternär}); 118.83 (118.56 (q, J_{CF} = 319.4 Hz, SO₂CF₃); 170.12 (C = O)

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ[ppm] = -74.27 (CF₃) ¹³C-Sateliten: -74.40 (d, $^1J_{CF}$ = 319.5 Hz)

HRMS (ESI⁺, m/z , [M+H]⁺) für C₂₁H₃₄F₃O₁₃S: ber.: 583.1667; gef.: 583.1663

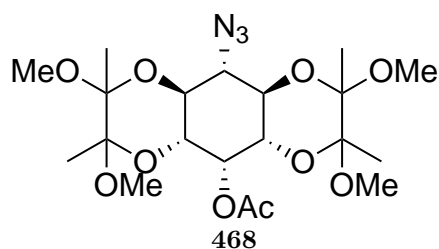
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2106 (m, ν [C=O])

C₂₁H₃₃F₃O₁₃S: (M = 582.54 g/mol)

R_F-Wert: 0.63 (Ethylacetat : Hexan (1:1))

5.6.2.15 Synthese 2-O-Acetyl-1,6:3,4-bis-O-(2,3-dimethoxybutan-2,3-- yl)-5-desoxy-5-azido-*neo*-inositol 468

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 0.8 g (1.4 mmol) von Triflat **467** werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0.1 g (1.5 mmol) Natriumazid suspendiert und für 22 h auf 70 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird zunächst das Dimethylformamid unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Rückstand wird in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und sukzessiv mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Durch Trocknen über Natriumsulfat, Abfiltrieren und Einengen am Rotationsverdampfer wird ein Rohprodukt erhalten, welches nach Chromatographieren das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 84% (0.55 g, 1.16 mmol) liefert.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ[ppm] = 1.25 (s, 2× 3H, CH₃); 1.32 (s, 2× 3H, CH₃); 2.14 (s, 3H, CH₃, OAc); 3.26 (s, 2× 3H, CH₃); 3.32 (s, 2× 3H, CH₃); 3.53 (Ψt, 1 H, 3J = 10.1 Hz, H-5); 3.68 (dd, 1 H, 3J = 10.1 Hz, 3J = 2.8 Hz, H-4 und H-6); 3.87 (Ψt, 1 H, 3J = 10.2 Hz, H-1 und H-3); 5.42 (Ψt, 1 H, 3J = 2.8 Hz, H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ[ppm] = 17.37, 17.59 (4× CH₃); 21.08 (CH₃, OAc); 47.98 (2×OCH₃); 48.14 (2×OCH₃); 60.98 (C-5); 67.48 (C-4 und C-6); 68.47 (C-1 und C-3); 68.90 (C-2); 99.69 (2×C, C_{quarternär}); 99.90 (2×C, C_{quarternär}); 118.83 (118.56 (q, J_{CF} = 319.4 Hz, SO₂CF₃); 170.24 (C = O)

$C_{20}H_{33}N_3O_{10}$: (M = 475.49 g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , [M+H]⁺) für $C_{20}H_{34}N_3O_{10}$: ber.: 476.2239; gef.: 476.2238

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2120 (m, ν [N₃]); 1751 (m, ν [C = O])

R_F-Wert: 0.63 (Ethylacetat : Hexan (1:1))

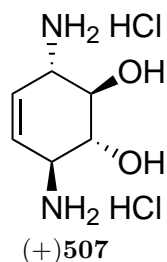
5.7 Vorschriften zur Darstellung der Aminokonduritole

5.7.1 Aminokonduritole und Diaminokonduritole

5.7.1.1 Synthese von Diaminokonduritol B-1,4 Dihydrochlorid (+)507 und (-)508

Methode C (vgl. 5.5.2.6 Seite 232): 1 g (3.7 mmol) (+)-2,3-Dibromcyclohex-5-en-1,4-diol (+)274 werden in 20 ml einer 25%igen wässrigen Ammoniaklösung suspendiert und für eine Zeit von 12 h bei Raumtemperatur belassen. Dabei färbt sich die Reaktionsmischung schwarz und es ergibt sich eine klare Lösung. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das überschüssige Ammoniak mit einer Wasserstrahlpumpe entfernt. Die zurückbleibende wässrige Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt. Durch erneutes Auflösen des Rückstandes in 10 ml 6 N HCl-Lösung und Belassen der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 10 Minuten wird die wässrige Lösung mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Nach erneutem Abziehen des Wassers am Rotationsverdampfer blieb ein dunkelbrauner Feststoff über. Suspendieren in heißem Methanol liefert nach Abfiltrieren und Trocknen im Hochvakuum einen dunkelbraunen Feststoff (+)507 mit einer Ausbeute von 42% (0.34 g, 1.6 mmol).

Methode D (vgl. 5.5.2.6 Seite 232): 1 g (5.3 mmol) (-)-(1R,2S,3R,6R)-2-Bromo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (-)309 werden in 20 ml einer 25%igen wässrigen Ammoniaklösung suspendiert und für eine Zeit von 12 h bei Raumtemperatur belassen. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das überschüssige Ammoniak zunächst mit einer Wasserstrahlpumpe entfernt. Die zurückbleibende wässrige Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt. Durch erneutes Auflösen des Rückstandes in einer 6 N HCl-Lösung und Belassen für 10 Minuten bei Raumtemperatur wird die nun wässrig saure Lösung mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Nach erneutem Abziehen des Wassers am Rotationsverdampfer bleibt ein nahezu farbloser Feststoff über. Das Hydrochlorid wird anschließend durch Suspendieren in heißem Methanol nach Abfiltrieren und Trocknen im Hochvakuum als ein farblose Feststoff (+)507 mit einer Ausbeute von 92% (1.1 g, 4.8 mmol) erhalten.



¹H-NMR (D₂O, 400.13 MHz): δ [ppm] = 3.79 (dd, 2 H, ³*J* = 6.4 Hz, ³*J* = 2.5 Hz, H-2 und H-3); 3.98 (dd, 2 H, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 2.6 Hz, H-1 und H-4); 5.93 (s, 2 H, H-5 und H-6)

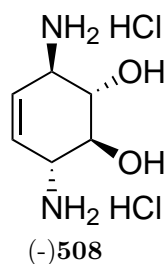
¹³C-NMR (D₂O, 101 MHz): δ [ppm] = 55.26 (C-2 und C-3), 73.13 (C-1 und C-4), 127.92 (C-5 und C-6)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +173^\circ$ (*c* = 0.19, D₂O)

C₆H₁₄Cl₂N₂O₂: (*M* = 217.09 g/mol)

HRMS (ESI⁺, *m/z*, [M+Na]⁺) für C₆H₁₂N₂NaO₂: ber.: 167.0796; gef.: 167.0791

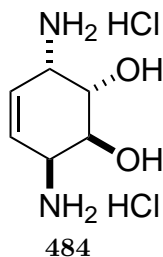
Diaminokonduritol B-1,4 Dihydrochlorid (-)508: (+)-1,4-Diacetoxy-2,3-dibromcyclohex-5-en (+)**275** wird unter den identischen Bedingungen nach Methode B, wie für (+)-2,3-Dibromcyclohex-5-en-1,4-diol (+)**274** beschrieben, umgesetzt. Für Methode D wird (+)**310** als Edukt eingesetzt. Mit beiden Methoden erhält man das Diaminokonduritol B-1,4 Dihydrochlorid (-)**508** mit $[\alpha]_D^{20} = -178^\circ$ (*c* = 0.18, D₂O) sowie identischen ¹H-NMR und ¹³C-NMR Spektren. Auch die HRMS (ESI⁺, *m/z*, [M+H]⁺) Masse stimmt überein.



5.7.1.2 Synthese von Diaminokonduritol E-1,4 Dihydrochlorid 484

0.25 g (0.790 mmol) Bisoxazolin **417** werden in 15 ml 6 N HCl-Lösung suspendiert und für eine Zeit von 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die wässrig saure Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Der zurückgebliebene Rückstand wird in 5 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 5 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach erneutem Entfernen der wässrigen Phase und einer Umkristallisation aus Ethanol wird das Diami-

nokonduritol B-1,4 Dihydrochlorid **484** in einer Ausbeute von 93% (0.160 g, 0.74 mmol) als beiger Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 5.91$ (t, 2 H, $^3J = 0.7$ Hz, H-5 und H-6); 4.29 (dd, 2 H, $^3J = 2.5$ Hz, $^3J = 0.9$ Hz, H-1 und H-4); 4.18 (d, 2 H, $^3J = 3.1$ Hz, H-2 und H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 48.83$ (C-2 und C-3), 68.40 (C-1 und C-4), 127.35 (C-5 und C-6)

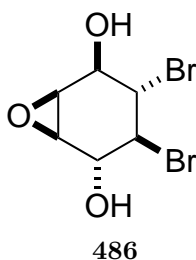
$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: (M = 217.09 g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{Na}]^+$) für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_2$: ber.: 167.0796; gef.: 167.0791

5.7.1.3 Synthese von (1t,2r,3t,4c,5t,6t)-3,4-Dibrom-7-oxabicyclo-[4.1.0]heptan-2,5-diol **486**

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Für die Darstellung von Trifluorperessigsäure werden 1.6 ml (48 mmol) 85%ige Wasserstoffperoxid-Lösung langsam in eine zuvor auf 0 °C gekühlte Lösung, bestehend aus 7.5 ml (11.4 g, 54 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid und 50 ml abs. Dichlormethan, tropfenweise hinzugegeben. Dabei ist zu beachten, daß die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über 5 °C steigt, um eine Zersetzung des Wasserstoffperoxids zu vermeiden, die sich durch eine starke Gasentwicklung bemerkbar macht. Durch langsames Erwärmen auf Raumtemperatur und anschließendem Rühren für weitere 2 h ist die Persäurelösung gebrauchsfertig. Zu einer Suspension aus dem Alken (Dibromdiol) (+)**274** (5.7 g, 20.8 mmol) in 100 ml Dichlormethan wird tropfenweise über einen Zeitraum von 2 h bei einer Temperatur von 0 °C die zuvor hergestellte Persäurelösung hinzugegeben und für weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Für die Aufarbeitung gibt man die Reaktionsmischung langsam in eine eisgekühlte Lösung bestehend aus 5 g Natriumhydrogencarbonat in 150 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 150 ml Ethylacetat. Nach Zugabe von festem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, gefolgt von einer Phasentrennung, wird die organische Phase jeweils mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung sukzessiv extrahiert.

Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhält man einen weißgrauen Feststoff **486** mit einer Ausbeute von 93% (5.6 g,) der für die weitere Umsetzung rein genug ist.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 3.20 (d, 1 H, $^3J = 3.8$ Hz, H-1); 3.31 (m, 1 H, $^3J = 1.4$ -3.6 Hz, H-6); 3.86 (dd, 1 H, $^3J = 11.7$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, H-4); 3.98 (Ψ t, 1 H, $^3J = 8.2$ Hz, H-2); 4.04 (dd, 1 H, $^3J = 11.7$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, H-3); 4.13 (dd, 1 H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ [ppm] = 56.91 (C-6); 57.04 (C-1); 57.51 (C-4); 60.18 (C-3); 71.73 (C-5); 72.19 (C-2)

$\text{C}_6\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_3$: (M = 287.93 g/mol)

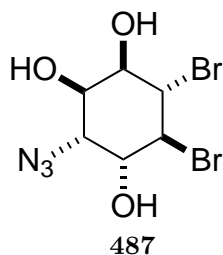
HRMS (ESI $^+$, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_6\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_3$: ber.: 288.8893; gef.: 288.8890

5.7.1.4 Synthese von (1r,2c,3t,4t,5c,6t)-3-Azido-5,6-dibrom-cyclohexan-1,2,4-triol **487**

Zu einer Lösung bestehend aus 2 g (6.9 mmol) Epoxid **486**, gelöst 28 ml eines Gemisches aus Methanol und H_2O (8:1) werden nacheinander 0.762 g (15.3 mmol) Ammoniumchlorid und 0.9 g (13.9 mmol) Natriumazid hinzugegeben und unter Rückfluss für 24 h erhitzt. Für die Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung zunächst auf ein geringes Volumen eingengt und mit Ethylacetat versetzt. Nach anschließendem Zusatz von gesättigter Natriumchlorid-Lösung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergibt sich ein gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 95% (2.2 g). Das Rohprodukt zeigt kein weiteres Isomer und kann ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 3.58 (m, 1 H); 3.80 (Ψ t, 1 H, $^3J = 7.0, 4.2$ Hz); 4.00 (Ψ t, 1 H, $^3J = 3.6$ Hz); 4.09-4.17 (m, 3 H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ [ppm] = 61.91; 65.50; 70.13; 71.11; 72.22 (C-1 bis C-6)

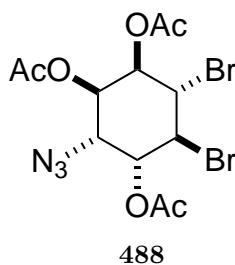


IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300 (s, br, ν [OH]); 2119 (s, ν [N_3])

$\text{C}_6\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_3$: (M = 330.96 g/mol)

5.7.1.5 Synthese von (1r,2c,3t,4t,5c,6t)-3-Azido-5,6-dibrom-1,2,5-tri-O-acetylcyclohexan 488

Es werden 2.2 g (6.6 mmol) Triol **487** in 10 ml Pyridin gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird 10 ml vorgekühlte Essigsäureanhydrid vorsichtig hinzugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Für die Entfernung von Spuren an Pyridin wird zweimal mit Toluol am Rotationverdampfer coevaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt kann nun aus Ethanol umkristallisiert werden und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeuten von 95% (2.9 g).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.07, 2.18, 2.23 (s, $3 \times 3\text{H}$, $3 \times \text{CH}_3$); 4.11 (Ψt , 1 H, $2 \times {}^3J = 3.8$ Hz, H-3); 4.24 (Ψt , 1 H, $2 \times {}^3J = 10.7$ Hz, H-6); 4.41 (Ψt , 1 H, $2 \times {}^3J = 10.6$ Hz, H-5); 5.31 (dd, 1 H, ${}^3J = 10.5$ Hz, ${}^3J = 3.1$ Hz, H-1); 5.39 (Ψt , 1 H, $2 \times {}^3J = 3.3$ Hz, H-2); 5.41 (dd, 1 H, ${}^3J = 10.4$ Hz, ${}^3J = 3.5$ Hz, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 20.42, 20.60, 22.08 ($3 \times \text{C}$, $3 \times \text{CH}_3$); 51.19, 51.37 (C-5 und C-6); 60.13 (C-3); 68.36 (C-2); 70.26 (C-1); 72.54 (C-4); 166.32, 168.76, 169.15 ($3 \times \text{C}$, $3 \times \text{C} = \text{O}$)

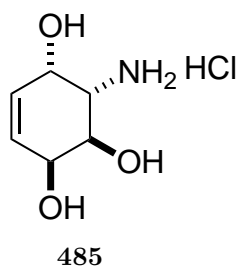
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2102 (m, ν [N_3]); 1750 (s, ν [$\text{C}=\text{O}$])

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_6$: (M = 457.07 g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , [M+H]⁺) für C₁₂H₁₆Br₂N₃O₆: ber.: 457.9380; gef.: 457.9375

5.7.1.6 Synthese von Diaminokonduritol E-2 Hydrochlorid 485

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Für die Reduktion und Debromierung in einem Reaktionsschritt wird 2.9 g (6.3 mmol) des Azids **488** in einem Gemisch, bestehend aus 30 ml abs. Diethylether und 3 ml Eisessig, gelöst. Zu dieser Lösung werden 3 g (46 mmol) Zinkstaub suspendiert und die Lösung für 3 h intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Anschließende Filtration entfernt die metallischen Materialien. Die klare Lösung wird im Anschluß mittels einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung vorsichtig extraktiv neutralisiert. Eine folgende Extraktion der organischen Phase durch Natriumchlorid, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen liefert ein farbloses Öl. Durch Lösen in abs. Methanol und Zugabe von katalytischen Menge von Natriummethanolat für eine Reaktionszeit von 12 h bei Raumtemperatur wird die Veresterung vollzogen. Dies basische Lösung wird nun mittels 6 N Salzsäure neutral gestellt. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der zurückbleibende Rückstand in einer 6 N Salzsäurelösung aufgenommen und am Rotationverdampfer eingengt. Eine Umkristallisation aus Ethanol liefert das Hydrochlorid **485** in einer Ausbeute von 76% (0.88 g).



¹H-NMR (D₂O, 400.13 MHz): δ [ppm] = 3.92 (dd, 2 H, ³J = 2.4 Hz, ³J = 1.3 Hz, H-2 und H-3); 4.30 (ddd, 2 H, ³J = 3.6 Hz, ³J = 2.4 Hz, ³J = 1.2 Hz, H-1 und H-4); 5.87 (dd, 2 H, ³J = 2.5 Hz, ³J = 1.1 Hz, H-5 und H-6)

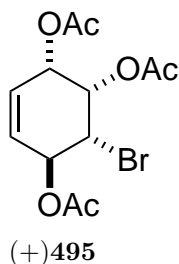
¹³C-NMR (D₂O, 101 MHz): δ [ppm] = 68.17 (C-1 und C-6); 70.68 (C-2 und C-3); 131.23 (C-5 und C-6)

C₆H₁₂ClNO₃: (M = 181.62 g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , [M+Na]⁺) für C₆H₁₁NaNO₃: ber.: 146.0812; gef.: 146.0811

5.7.1.7 Synthese von (1S,2S,3R,4S)-1,2,4-Triacetoxy-3-bromcyclohex-5-en (+)495 und (1R,2R,3S,4R)-1,2,4-Triacetoxy-3-bromcyclohex-5-en (-)499

5 g (14.04 mmol) Dibromdiacetat (+)275 wird in eine Lösung bestehend aus 50 ml Essigsäure (95%) mit 5 g (50.9 mmol) wasserfreiem Kaliumacetat bei einer Temperatur von 70 °C hinzugegeben. Nach der Zugabe wird das Reaktionsgemisch bei einer Temperatur von 110 °C für 3 d erhitzt. Nach Erkalten wird das Lösungsmittel am Rotationverdampfer entfernt und der zurückbleibende Rückstand wird zweimal mit Toluol coevaporiert, um Spuren an Essigsäure zu entfernen. Durch anschließende Trocknung im Hochvakuum erhält man einen Feststoff, der in Dichlormethan digeriert und mit 15 ml Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin (DMAP) versetzt wird. Die Reaktionsmischung wird im Anschluss für 12 h bei Raumtemperatur belassen. Für die Aufarbeitung werden 8 g Natriumhydrogencarbonat und 50 ml Wasser hinzugegeben. Nach der Trennung der Phase wird die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organischen Phasen werden über Flash-Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt und liefert ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 85% (4.0 g).



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 2.00, 2.11, 2.13 (s, 3× 3H, 3×CH₃); 4.23 (dd, 1 H, ³J = 9.0 Hz, ³J = 2.0 Hz, H-3); 5.60 (m, 1 H, ³J_≈ 3.7 Hz, ³J_≈ 1.8 Hz, H-2); 5.23 (dt, 1 H, ³J_≈ 3.5 Hz, ³J_≈ 2.0 Hz, H-1); 5.64 (ddd, 1 H, ³J = 10.4 Hz, ³J = 2.0 Hz, H-6); 5.70 (ddd, 1 H, ³J = 9.0 Hz, ³J = 2.5 Hz, H-4); 5.73 (m, 1 H, ³J_≈3.7 Hz, ³J_≈1.8 Hz, H-2); 5.79 (dt, 1 H, ³J = 10.4, ³J = 2.4 Hz, H-5)

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ [ppm] = 20.41, 20.49, 20.71 (3×C, 3× CH₃); 47.26 (C-3); 67.66 (C-1); 72.11, 72.14 (C-2 und C-4); 126.65 (C-6); 128.30 (C-5); 169.64, 169.86, 169.96 (3×C = O, OAc)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2990, 2938 (w, ν [CH_{al.}]); 1749 (s, ν [C=O]); 1039 (s, ν [C-O])

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

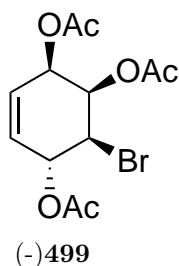
Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃)

C₁₂H₁₅BrO₆: (M = 335.15 g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , [M+H]⁺) für C₁₂H₁₆BrO₆: ber.: 335.0125; gef.: 335.0125

R_F-Wert: 0.5 (Cyclohexan / Ethylacetat 3:2)

(1R,2R,3S,4R)-1,2,4-Triacetoxy-3-bromcyclohex-5-en (-)499: (-)290 wird unter den identischen Bedingungen wie für (+)275 beschrieben umgesetzt. Man erhält (-)499 mit identischen ¹H-NMR und ¹³C-NMR Spektren. Auch die HRMS (ESI⁺, m/z , [M+H]⁺) Masse stimmt überein.

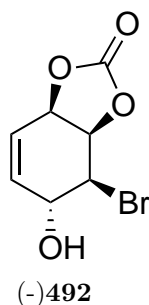


Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -102^\circ$ (c = 0.85, CHCl₃)

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃)

5.7.1.8 Synthese des 1,2-Carbonat des (1R,2R,3S,4R)-1,2,4-Hydroxy-3-brom-5-cyclohexen namens (3aR,4S,5R,7aR)-4-Brom-5-hydroxy-3a,4,5,7a-tetrahydrobenzo[1,3]dioxol-2-on oder (1R,2R,3R,4R)-3-Brom-1,2-carbonat-konduritol C (-)492

Diese Reaktion wird mit wasserfreien Lösungsmitteln und in einer Inertgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. 5 g (18.4 mmol) (+)275 werden in einem Dreihalskolben, bestückt mit einem Innenthermometer und einem Blasenähler in 100 ml abs. THF gelöst und mit einem Löffel Natriumsulfat versetzt. Nach Kühlen auf -45 bis -65 °C wird kontinuierlich für 1 h Kohlendioxid CO₂ in die Reaktionsmischung eingeleitet. Durch langsames Hinzugeben von 8 ml (8.14 g, 53 mmol) DBU wird die Reaktion gestartet. Nach anschließendem weiteren Einleiten von CO₂ für 2 h wird die Reaktionslösung allmählich auf Raumtemperatur aufgetaut. Für die Aufarbeitung werden 150 ml 5%ige wässrige HCl-Lösung zugegeben. Diese wässrig organische Reaktionsmischung wird viermal mit 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wird zweimal mit je 100 ml einer 5%igen HCl-Lösung gegengeschüttelt. Nach Neutralisieren durch erneutes Extrahieren mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Vortrocknen mittels 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationverdampfer entfernt und liefert einen farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 90% (3.9 g).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 4.26 (m, 1 H, $^3J = 1.9$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, H-4); 4.32 (dd, 1 H, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, H-3); 5.3 (ddd, 1 H, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, H-2); 5.34 (ddd, 1 H, $^3J = 6.5$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, H-1); 5.82 (d Ψ t, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, H-6); 5.94 (d, 1 H, $^3J = 6.6$ Hz, OH); 6.10 (dd, 1 H, $^3J = 10.3$, $^3J = 1.9$ Hz, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ [ppm] = 52.09 (C-3); 65.96 (C-4); 73.20 (C-2); 77.95 (C-1); 121.65 (C-6); 137.39 (C-5); 153.19 (C=O)

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400 (w, ν [OH]); 1770 (s, ν [C=O]); 1130, 1150 (s, ν [C-O])

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -139^\circ$ (c = 1.2, CHCl_3)

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = -144^\circ$ (c = 1.47, CHCl_3)

$\text{C}_7\text{H}_7\text{BrO}_2$: (M = 235.03 g/mol)

HRMS (ESI $^+$, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrO}_4$: ber.: 234.9601; gef.: 234.9605

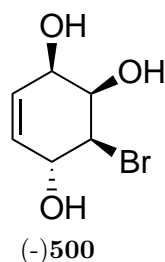
R_f -Wert: 0.4 (Ethylacetat / Cyclohexnan 1:1)

5.7.1.9 Synthese von (-)-(1r,2R,3S,4R)-3-Brom-konduritol C (-)500

3.8 g (16.1 mmol) (-)**492** werden in eine Lösung bestehend aus 75 ml Pyridin und 75 ml Wasser gelöst und für eine Zeit von 12 h auf 50 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst das Lösungsmittel abgezogen und mehrfach mit Toluol coevaporiert. Nach Trocknen im Hochvakuum wird ein braunes Öl erhalten, dessen Ausbeute bei 99% (3.4 g) lag. Dieses Rohprodukt ist rein genug um die Folgereaktionen durchzuführen. Für analytische Zwecke kann die Verbindung mittels Chromatographieren an Flashkieselgel (EE:CH/ 3:1) aufgereinigt werden und ist dann als ein farbloser Feststoff erhältlich.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_3$, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.67 (dd, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, H-5); 5.58 (d Ψ t, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, H-6); 4.48 (d, 1 H, $^3J = 8.4$ Hz, H-4); 4.30 (Ψ s, 1 H, H-1); 4.23 (Ψ s, 1 H, H-2); 4.04 (d, 1 H, $^3J = 8.7$, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_3$, 101 MHz): δ [ppm] = 59.5 (C-3); 69.47 (C-1); 71.01 (C-4); 75.90 (C-2); 130.30 (C-6); 131.22 (C-5)



Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -121^\circ$ ($c = 1.6$, MeOH)

Literatur^[70]: $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$ ($c = 1.8$, MeOH)

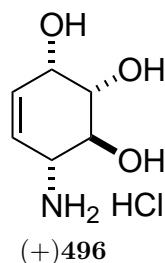
C₆H₉BrO₃: ($M = 209.04$ g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , $[M+H]^+$) für C₆H₁₀BrO₃: ber.: 208.9808; gef.: 208.9805

R_F-Wert: 0.18 (Ethylacetat / Cyclohexan 3:1)

5.7.1.10 Synthese von Aminokonduritol F-4 (+)496 und (-)490

3.1 g (14.8 mmol) Triacetatkonduritol C-Derivat (+)495 wird in 50 ml einer 25%igen wässrigen Ammoniaklösung suspendiert und für eine Zeit von 12 h bei Raumtemperatur belassen. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das überschüssige Ammoniak zunächst mit einer Wasserstahlpumpe entfernt. Die zurückgebliebene wässrige Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Durch erneutem Auflösen des Rückstandes in einer 6 N HCl-Lösung und Belassen der Reaktionmischung für 10 Minuten bei Raumtemperatur wird die nun wässrig saure Lösung mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Nach erneutem Abziehen des Wassers am Rotationsvordampfer blieb ein fast farbloser Feststoff über. Das Hydrochlorid wird anschließend durch Suspendieren in heißem Ethanol nach Abfiltrieren und Trocknen im Hochvakuum als ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 96% (2.6 g) erhalten.



¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 6.06 (ddd, 1 H, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, H-6); 5.76 (dd, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, H-5); 4.33 (Ψ t, 1 H, $^3J = 4.5$ Hz, H-1); 3.80 (dd, 1 H, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, H-3); 3.75 (d, 1 H, $^3J = 8.7$ Hz, H-4); 3.68 (dd, 1 H, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, H-2)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 55.71$ (C-4), 67.72 (C-1); 70.13 (C-3), 72.54 (C-2); 126.28 (C-5), 133.01 (C-6)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$ ($c = 0.4$, D_2O)

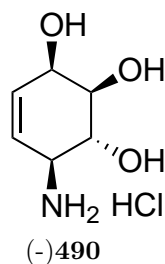
Literatur^[115]: $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ ($c = 0.7$, D_2O)

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$: ($M = 181.62$ g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{Na}]^+$) für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NaNO}_3$: ber.: 146.0812; gef.: 146.0811

Aminokonduritol (-)-F-4 Hydrochlorid (-)490: Triol (-)500 oder Triacetatconduritol C (-)499 wird unter den identischen Bedingungen nach Methode B, wie für (+)495 beschrieben, umgesetzt. Aus Beiden Edukten erhält man (-)490 mit $[\alpha]_D^{20} = -49^\circ$ ($c = 0.32$, MeOH) (nach Eluieren mit NH_4OH über DOWEX H^+ -Ionenaustauschchromatographie), dessen ^1H -NMR und ^{13}C -NMR Spektren identisch mit denen von (+)496 sind. Auch die HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masse stimmt überein.

Literatur^[113]: $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 0.3$, MeOH)

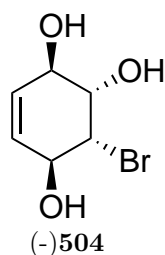


5.7.1.11 Synthese von (1R,2S,3R,4S)-3-Brom-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (-)504 und (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (+)503

Zu einer Suspension bestehend aus 5 g (26.18 mmol) Epoxid (-)309 in 50 ml Wasser wird 1 g (3 mmol) Tetrabromkohlenstoff hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird für 12 h auf 50 °C erwärmt. Die entstehende klare wässrige Lösung wird zweimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird zunächst am Rotationverdampfer eingengt und zur vollständigen Entfernung des Wassers am Hochvakuum angeschlossen. Das fast farblose Öl kristallisiert nach einiger Zeit und liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 5 g (23.9 mmol) 91%.

^1H -NMR (D_2O , 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.73$ (dd, 1 H, $^3J = 5.2$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, H-2); 3.92 (m, 1 H, $^3J \approx 5.2$ Hz, $^3J \approx 2.4$ Hz, H-1); 4.21 (dd, 1 H, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, H-3); 4.25 (m, 1 H, $^3J \approx 5.9$ Hz, $^3J \approx 2.2$ Hz, H-4); 5.62 (Ψ t, 2 H, $^3J = 1.8$ Hz, H-5 und H-6)

^{13}C -NMR (D_2O , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 60.44$ (C-3); 69.18 (C-4); 69.29 (C-1); 71.85 (C-2); 128.97 (C-5 oder C-6); 129.76 (C-5 oder C-6)



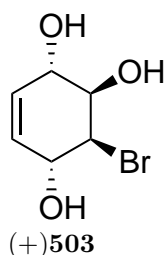
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.8^\circ$ ($c = 0.39$, CDCl_3)

R_f-Wert: 0.2 (Ethylacetat / Cyclohexan 1:1)

C₆H₉BrO₃: ($M = 209.04$ g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) für C₆H₁₀BrO₃: ber.: 208.9808; gef.: 208.9805

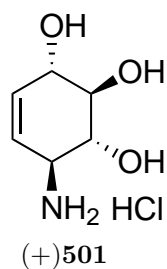
(1S,2R,3S,4R)-3-Brom-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (+)503: Das Enantiomer (+)503 wird unter den gleichen Bedingungen nach Methode B, wie sie für Synthese von (-)504 beschrieben ist, umgesetzt. Man erhält (+)503 mit $[\alpha]_D^{20} = +3.4^\circ$ ($c = 0.41$, CDCl_3), dessen ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten identisch mit denen von (-)504 sind.



5.7.1.12 Synthese von Aminokonduritol B-1 Hydrochlorid (+)501 und (-)502

3 g (14.3 mmol) (+)503 wird in 50 ml einer 25%igen wässrigen Ammoniaklösung suspendiert und für eine Zeit von 12 h bei Raumtemperatur belassen. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das überschüssige Ammoniak zunächst mit einer Wasserstahlpumpe entfernt. Die zurückgebliebene wässrige Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt. Durch erneutes Auflösen des Rückstandes in einer 6 N HCl-Lösung und Belassen der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 10 Minuten wird die nun wässrig saure Lösung mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Nach erneutem Abziehen des Wassers am Rotationsvordampfer blieb ein fast farbloser Feststoff über. Das Hydrochlorid wird anschließend durch Suspendieren in heißem Ethanol nach Abfiltrieren und Trocknen am Hochvakuum als ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 96% (2.5 g) erhalten.

¹H-NMR (D₂O, 400.13 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 3.54$ (dd, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, H-2); 3.66 (Ψ t, 1 H, $^3J = 9.6$ Hz, H-3); 3.89 (dd, 1 H, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 1.6$ Hz, H-4);



4.20 (ddd, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, H-1); 5.63 (dt, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, H-5); 5.85 (dt, 1 H, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 101 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 55.85$ (C-1), 73.24 (C-2); 73.31 (C-1), 77.10 (C-4); 123.54 (C-5), 135.29 (C-6)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +165^\circ$ ($c = 0.32$ MeOH) (nach Eluieren mit NH_4OH über DOWEX H^+ -Ionenaustauschchromatographie)

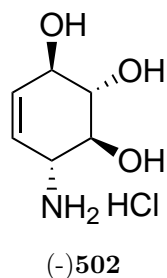
Literatur^[116]: $[\alpha]_D^{20} = +173^\circ$ ($c = 0.29$, MeOH)

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$: ($M = 181.62$ g/mol)

HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{Na}]^+$) für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NaNO}_3$: ber.: 146.0812; gef.: 146.0811

Aminokonduritol B-1 Hydrochlorid (-)502: Das Enantiomer (-)502 wird unter den gleichen Bedingungen nach Methode B, wie sie für Synthese von (+)501 beschrieben ist, umgesetzt. Man erhält (-)502 mit $[\alpha]_D^{20} = -175^\circ$ ($c = 0.33$, MeOH)(nach Eluieren mit NH_4OH über DOWEX H^+ -Ionenaustauschchromatographie), dessen $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten identisch mit denen von (+)501 sind. Auch die HRMS (ESI⁺, m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masse stimmt überein.

Literatur^[116]: $[\alpha]_D^{20} = -173^\circ$ ($c = 0.29$, MeOH)



6 Literaturverzeichnis

- [1] K. Kubler, *Archiv der Pharmazie* **1908**, 246(6-9), 620–660.
- [2] G. Dangschat, H. Fischer, *Naturwissenschaften* **1939**, 27(45), 756–757.
- [3] M. Balci, Y. Sütbeyaz, H. Secen, *Tetrahedron* **1990**, 46(11), 3715 – 3742.
- [4] N. Chida, K. Yamada, S. Ogawa, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1991**, 588–590.
- [5] M. Balci, *Pure and Applied Chemistry* **1997**, 69(1).
- [6] J. Scherer, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, 73(3), 322–328.
- [7] M. Maquenne, *Annales de chimie et de physique* **1887**, 12, 80.
- [8] S. Posternak, T. Posternak, *Helvetica Chimica Acta* **1929**, 12(1), 1165–1181.
- [9] T. Posternak, *Helvetica Chimica Acta* **1942**, 25(4), 746–752.
- [10] G. Dangschat, *Die Naturwissenschaften* **1942**, 30(9-10), 146–147.
- [11] H. Wieland, R. S. Wishart, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1914**, 47(2), 2082–2085.
- [12] B. M. Iselin, *Journal of the American Chemical Society* **1949**, 71(11), 3822–3825.
- [13] P. Fleury, A. Desjobert, J. Lecocq, *Bulletin de la Societe de Chimie Biologique* **1954**, 36, 1301–10.
- [14] D. M. Brown, G. E. Hall, *Journal of the Chemical Society* **1959**, 357–359.
- [15] F. L. Pizer, C. E. Ballou, *Journal of the American Chemical Society* **1959**, 81(4), 915–921.
- [16] D. C. Billington, *The Inositol Phosphates Significance: Chemical Synthesis and Biological Significance*, Wiley-VCH, **1992**.
- [17] R. F. Irvine, M. J. Schell, *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* **2001**, 2(5), 327–338.

-
- [18] I. Bosanac, J.-R. Alattia, T. K. Mal, J. Chan, S. Talarico, F. K. Tong, K. I. Tong, F. Yoshikawa, T. Furuichi, M. Iwai, T. Michikawa, K. Mikoshiba, M. Ikura, *Nature* **2002**, *420*(6916), 696–700.
- [19] D. Bello, T. Aslam, G. Bultynck, A. M. Z. Slawin, H. L. Roderick, M. D. Bootman, S. J. Conway, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*(15), 5647–5659.
- [20] S. J. Conway, G. J. Miller, *Natural Product Reports* **2007**, *24*, 687–707.
- [21] B. Kilbas, M. Balci, *Tetrahedron* **2011**, *67*(13), 2355 – 2389.
- [22] J. Duchek, D. R. Adams, T. Hudlicky, *Chemical Reviews* **2011**, *111*(7), 4223–4258.
- [23] I. Langmuir, *Journal of the American Chemical Society* **1919**, *41*(10), 1543–1559.
- [24] H. G. Grimm, *Angewandte Chemie* **1934**, *47*(34), 594–601.
- [25] H. G. Grimm, *Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie* **1928**, *34*(9), 430–437.
- [26] H. G. Grimm, *Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie* *Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie* **1925**, *31*(9), 474–480.
- [27] H. Erlenmeyer, M. Leo, *Helvetica Chimica Acta* **1932**, *15*(1), 1171–1186.
- [28] H. Friedman, *NAS-NRS, Washington, DC* **1951**, 295–362.
- [29] C. W. Thornber, *Chemical Society Reviews* **1979**, *8*, 563–580.
- [30] G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chemical Reviews* **1996**, *96*(8), 3147–3176.
- [31] A. Albert, *Nature* **1958**, *182*(4633), 421–423.
- [32] P. K.-L. H. Bundgaard, *Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers;, **1991**, 113–191.
- [33] W. Li, C. Schultz, J. Llopis, R. Y. Tsien, *Tetrahedron* **1997**, *53*(35), 12017 – 12040.
- [34] T. Jiang, *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*(18), 11017–11024.
- [35] M. Nakajima, A. Hasegawa, N. Kurihara, *Chemische Berichte* **1962**, *95*(11), 2708–2713.
- [36] H. Paulsen, F. R. Heiker, *Liebigs Annalen der Chemie* **1981**, *1981*(12), 2180–2203.
- [37] A. Bellomo, C. Giacomini, B. Brena, G. Seoane, D. Gonzalez, *Synthetic Communications* **2007**, *37*(20), 3509–3518.

- [38] G. Pandey, K. N. Tiwari, V. G. Puranik, *Organic Letters* **2008**, *10*(16), 3611–3614.
- [39] P.-H. Lu, C.-S. Yang, B. Devendar, C.-C. Liao, *Organic Letters* **2010**, *12*(11), 2642–2645.
- [40] D. Chappell, M. G. B. Drew, S. Gibson, L. M. Harwood, A. T. Russell, *Synlett* **2010**, *2010*(4), 517–520.
- [41] C. K. Jana, S. Grimme, A. Studer, *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*(36), 9078–9084.
- [42] S. Norsikian, J.-F. Soule, A. Cannillo, R. Guillot, M.-E. Tran Huu Dau, J.-M. Beau, *Organic Letters* **2012**, *14*(2), 544–547.
- [43] P. Ghosal, A. K. Shaw, *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*(17), 7627–7632.
- [44] D. Spielvogel, J. Kammerer, M. Keller, H. Prinzbach, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*(41), 7863 – 7867.
- [45] A. Rajender, B. V. Rao, *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*(19), 2329 – 2331.
- [46] R. Leung-Toung, Y. Liu, J. M. Muchowski, Y.-L. Wu, *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*(10), 3235–3250.
- [47] S. R. Rajski, R. M. Williams, *Chemical Reviews* **1998**, *98*(8), 2723–2796.
- [48] E. R. Jamieson, S. J. Lippard, *Chemical Reviews* **1999**, *99*(9), 2467–2498.
- [49] G. Chuanzhu, X. Gang, G. Shaohua, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*(21), 6386 – 6388.
- [50] H.-J. Altenbach, H. Stegelmeier, M. Wilhelm, B. Voss, J. Lex, E. Vogel, *Angewandte Chemie International Edition* **1979**, *18*(12), 962–964.
- [51] B. Zipperer, K.-H. Müller, B. Gallenkamp, R. Hildebrand, M. Fletschinger, D. Burger, M. Pillat, D. Hunkler, L. Knothe, H. Fritz, H. Prinzbach, *Chemische Berichte* **1988**, *121*(4), 757–780.
- [52] G. Kresze, M. M. Weiß, M. M., W. Dittel, *Liebigs Annalen der Chemie* **1984**, *1984*(2), 203–212.
- [53] C. Kuo, N. Wendler, *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*(22), 2291 – 2294.
- [54] D. H. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*(19), 3901 – 3924.

-
- [55] V. Cerè, F. Peri, S. Pollicino, A. Ricci, *Synlett* **1998**, 1998(11), 1197–1198.
- [56] A. Arcelli, V. Cerè, F. Peri, S. Pollicino, A. Ricci, *Tetrahedron* **2001**, 57(16), 3439 – 3444.
- [57] S. Grilli, G. Martelli, D. Savoia, C. Zazzetta, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, 344(10), 1068–1072.
- [58] G. Alvaro, F. Grepioni, S. Grilli, L. Maini, G. Martelli, D. Savoia, *Synthesis* **2000**, 2000(4), 581–587.
- [59] Z. Ekmekci, M. Balci, *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2012(26), 4988–4995.
- [60] N. C. of the International Union of Biochemistry, *Biochem.* **1989**, 258, 1–2.
- [61] R. Parthasarathy, F. Eisenberg, *Biochemical Journal* **1986**, 235(2), 313–322.
- [62] IUPAC, *Inf. Bull.* **1968**, 52, 51.
- [63] B. Klyashchitskii, V. Shvets, N. Preobrazhenskii, *Chemistry and Physics of Lipids* **1969**, 3(4), 393 – 400.
- [64] H. G. Fletcher, L. Anderson, H. A. Lardy, *The Journal of Organic Chemistry* **1951**, 16(8), 1238–1246.
- [65] G. Klein, Dissertation, Bergische Universität-Gesamtschule Paderborn, **1992**.
- [66] D. Bien, Dissertation, Bergische Universität-Gesamtschule Wuppertal, **1995**.
- [67] O. Block, Dissertation, Bergische Universität-Gesamtschule Wuppertal, **2000**.
- [68] F. Ritter, P., Dissertation, Bergische Universität-Gesamtschule Wuppertal, **1997**.
- [69] O. Plettenburg, Dissertation, Bergische Universität-Gesamtschule Wuppertal, **2000**.
- [70] M. A. L. Podeschwa, Dissertation, Bergische Universität-Gesamtschule Wuppertal, **2003**.
- [71] H. Stegelmeier, Dissertation, Universität Köln, **1979**.
- [72] R. Norris, S. Sternhell, *Australian Journal of Chemistry* **1966**, 19(4), 617–627.
- [73] A. Kaffee, Dissertation, Bergische Universität-Gesamtschule Wuppertal, **1995**.
- [74] M. Caron, K. B. Sharpless, *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50(9), 1557–1560.

- [75] C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, M.-C. McKenna, *Tetrahedron Letters* **1977**, 18(2), 155 – 158.
- [76] C. J. Salomon, E. Breuer, *Tetrahedron Letters* **1995**, 36(37), 6759 – 6760.
- [77] G. K. Kumar, D. Saenz, G. Lokesh, A. Natarajan, *Tetrahedron Letters* **2006**, 47(35), 6281 – 6284.
- [78] Y. Xu, X. hui Liu, G. D. Prestwich, *Tetrahedron Letters* **2005**, 46(48), 8311 – 8314.
- [79] J. M. Swarbrick, P. R. J. Gaffney, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, 75(13), 4376–4386.
- [80] L. Chen, E. T. Spiliotis, M. F. Roberts, *Journal of Bacteriology* **1998**, 180(15), 3785–3792.
- [81] C. Longo, Y. Wei, M. Roberts, S. Miller, *Angewandte Chemie* **2009**, 121(23), 4222–4225.
- [82] Y.-K. Chang, H.-J. Lo, T.-H. Yan, *Organic Letters* **2009**, 11(19), 4278–4281.
- [83] J. Lehmann, B. Rob, *Carbohydrate Research* **1995**, 276(1), 199 – 208.
- [84] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie* **2001**, 113(11), 2056–2075.
- [85] T. K. Shing, in *Comprehensive Organic Synthesis*, (Herausgegeben von B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 703 – 716.
- [86] T. K. M. Shing, V. W.-F. Tai, E. K. W. Tam, *Angewandte Chemie* **1994**, 106(22), 2408–2409.
- [87] T. K. M. Shing, E. K. W. Tam, V. W.-F. Tai, I. H. F. Chung, Q. Jiang, *Chemistry - A European Journal* **1996**, 2(1), 50–57.
- [88] C. Boga, C. Fiorelli, D. Savoia, *Synthesis* **2006**, 2006(2), 285–292.
- [89] M. Weitzberg, Z. Aizenshtat, P. Jerushalmy, J. Blum, *The Journal of Organic Chemistry* **1980**, 45(21), 4252–4254.
- [90] P. Serrano, A. Llebaria, A. Delgado, *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70(20), 7829–7840.
- [91] T.-H. Chuang, K. B. Sharpless, *Organic Letters* **2000**, 2(23), 3555–3557.
- [92] Y.-Y. Yeung, X. Gao, E. J. Corey, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128(30), 9644–9645.

-
- [93] T. Katoh, Y. Nagata, T. Yoshino, S. Nakatani, S. Terashima, *Tetrahedron* **1997**, *53*(30), 10253 – 10270.
- [94] A. Hassner, J. E. Galle, *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*(12), 3733–3739.
- [95] M. Karpf, R. Trussardi, *Angewandte Chemie* **2009**, *121*(31), 5871–5873.
- [96] H.-J. Altenbach, Dissertation, Universität Köln, **1973**.
- [97] F. S. Mortimer, *Journal of Molecular Spectroscopy* **1961**, *5*(1–6), 199 – 205.
- [98] X. Hu, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*(30), 5315–5318.
- [99] J. P. Guidot, T. L. Gall, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*(29), 4647 – 4650, the International Journal for the Rapid Publication of Preliminary.
- [100] S.-K. Chung, Y.-U. Kwon, Y.-T. Chang, K.-H. Sohn, J.-H. Shin, K.-H. Park, B.-J. Hong, I.-H. Chung, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1999**, *7*(11), 2577 – 2589.
- [101] K. M. Sureshan, K. Ikeda, N. Asano, Y. Watanabe, *Tetrahedron* **2008**, *64*(18), 4072–4080.
- [102] J.-L. Montchamp, F. Tian, M. E. Hart, J. W. Frost, *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*(11), 3897–3899.
- [103] A. M. Riley, D. J. Jenkins, B. V. Potter, *Carbohydrate Research* **1998**, *314*, 277 – 281.
- [104] S. Allemann, P. Vogel, *Helvetica Chimica Acta* **1994**, *77*(1), 1–9.
- [105] C. R. Johnson, M. W. Miller, *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*(21), 6674–6675.
- [106] A. H. Haines, A. S. King, J. R. Knight, V.-A. Nguyen, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*(24), 4393 – 4396.
- [107] R. A. Aleksejczyk, G. A. Berchtold, A. G. Braun, *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*(8), 2554–2555.
- [108] J. C. Dewan, *Acta Crystallographica Section C* **1986**, *42*(4), 507–508.
- [109] T. Leermann, Dissertation, Bergische Universität-Gesamtschule Wuppertal, **2008**.
- [110] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Harikishan, C. Madan, A. V. Narsaiah, *Synthesis* **2005**, *2005*(17), 2897–2900.

- [111] O. D. L. CrysAlis Pro version 171.33.42, *Oxford Diffraction Ltd.* **2009**.
- [112] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *Journal of Applied Crystallography* **2009**, *42*(2), 339–341.
- [113] C. Sanfilippo, A. Patti, M. Piattelli, G. Nicolosi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*(10), 1569–1573.
- [114] M. Koreeda, M. Yoshihara, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1981**, 974–976.
- [115] N. Chida, N. Sakata, K. Murai, T. Tobe, T. Nagase, S. Ogawa, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1998**, *71*(1), 259–272.
- [116] R. Lysek, C. Schütz, P. Vogel, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*(12), 3071–3075.