

**Untersuchungen zur Darstellung von Iminozuckersystemen auf
Nojirimycinbasis über zentrale Bausteine**

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

vorgelegt von
Jens Ostrowski
aus Essen

2001

Eingereicht am: 14.12.2001

Tag der Prüfung: 25.01.2002

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. Th. Heinze

„Wer nichts als Chemie versteht, versteht auch die nicht recht.“

Georg Christoph Lichtenberg

Für Christina

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1997 bis Dezember 2001 im Fach Organische Chemie im Fachbereich 9, Naturwissenschaften II, der Bergischen Universität Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Mein besonderer und ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Altenbach für die interessante Aufgabenstellung, die intensive und freundliche Betreuung und die gewährten wissenschaftlichen Freiräume. Sein stetes Interesse und seine besondere Art, wissenschaftliche Problemstellungen zu betrachten und zu lösen, habe ich während dieser Zeit sehr zu schätzen gelernt.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Frau I. Polanz und Herrn Dr. C.M. Weisshuhn, Frau E. Smets, Frau Pongratz und Frau A. Kessler für die Messung der Massenspektren, Herrn R. Radon für die Anfertigung der Elementaranalysen und Herrn J. Doenecke für die Messung der HPLC-Proben. Ferner gilt mein Dank Herrn Dr. S. Allerheiligen von der Bayer AG (Wuppertal-Aprath) für die Messung der hochauflösenden Massenspektren und meinem Forschungspraktikanten Frank Meier.

Für das angenehme Arbeitsklima gilt mein Dank allen Kollegen innerhalb und außerhalb meines Arbeitskreises, insbesondere meinen Laborkollegen Oliver Plettenburg, Thomas Hardenburg, Frank P. Ritter und Jürgen Meyer. Herrn Prof. Dr. David J. Brauer danke ich für die Anfertigung der Röntgenstrukturen sowie zahlreiche Korrekturen in englischer Sprache. Außerdem möchte ich Herrn Markus Roggel für die Korrektur von Teilen der Arbeit danken. Mein besonderer Dank geht an Oliver Block, Michael Podeschwa, Thomas Hinnen, Helmut Tölle und Axel Figge für ihre besondere Unterstützung immer dann, wenn nichts so lief wie es sollte und für sehr, sehr viel Spaß während der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Th. Heinze danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Abstract

As carbohydrates are important for a large variety of biological functions, the development of specific inhibitors of glycosidases and glycosyl transferases has become a major field for synthetic organic chemists. One group of these inhibitors is known as iminosugars. These resemble normal sugar molecules, except that the ring oxygen is replaced by nitrogen.

In this thesis the bicyclic compound “Aza-*iso*-levoglucosenone” **42** is envisioned as a flexible key compound that offers the opportunity to synthesize a large variety of polyhydroxylated piperidines of the nojirimycin type. The structure of **42** is reminiscent of another “Building-Block” often used in the synthesis of natural products, the well-known *iso*-levoglucosenone. Its functionality is derived from a structurally biased rigid bicyclic framework. The 1,6-anhydro bridge supersedes the necessity for protecting groups at the anomeric carbon and the primary hydroxy group at C-6. Furthermore the β -D-face of the molecule is hindered. This selectivity, observed in *iso*-levoglucosenone, is also present in compound **42** and augments its great potential as a versatile key compound.

42 was synthesized by a novel route starting from furyl glycine which gave access to the molecule in large quantities. **42** could be functionalized by several transformations of the carbonyl group and the double bond as well. From these reactions a large number of precursors for iminosugars could be obtained.

In the second part, several routes were developed to known and unknown iminosugars of the nojirimycin type. The first synthesis demonstrates the application of **42** to the facile preparation of the known 1-deoxygulonojirimycin in only eight steps which is one of shortest synthesis ever published.

In the second preparation racemic **143** is obtained in only three steps from **42**. This molecule represents a new potential glycosidase inhibitor with an interesting substitution pattern at C-4 and is the first member of a new family of nojirimycin derivatives.

Finally the first synthesis of enantiopure (+)-**148** is developed. The key step is a stereoselective addition of benzyl alcohol to the double bond. Reduction and deprotection led to (+)-1,3-dideoxygulonojirimycin **148** in only five steps. Potentially this reaction sequence could be modified to enable the synthesis of all four isomers of this class.

In summary it could be shown that **42** provides multiple paths to hydroxylated piperidine compounds of nojirimycin type.

Abkürzungen

Abb	Abbildung
abs	absolut
Ac	Acetyl
aliph	aliphatisch
arom	aromatisch
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cerammoniumnitrat
COSY	Coupled Spectroscopy
cp	Cyclopentadien
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung (ppm)
DC	Dünnschichtchromatogramm
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
ges	gesättigt
h	Stunde
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Lsm.	Lösungsmittel
m	Multipllett
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl

min.	Minute
mL	Milliliter
MTBE	Methyl-tert.-Butylether
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ppm	parts per million
Pr	Propyl
q	Quartett
R_f	Ratio of Front
Rflß.	Rückfluß
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosyl

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	DURCHFÜHRUNG	14
2.1	Exposé der Arbeit	14
2.2	Synthese der Zentralbausteine 42 und 45	17
2.2.1	Resumée	29
2.3	Modifikation des Bausteins 45	30
2.3.1	Modifikation der Doppelbindung	30
2.3.2	Reduktion der Carbonylgruppe	35
2.3.3	Reaktionen an 71	37
2.3.4	Cis-Dihydroxylierung der geschützten Allylkohole 75 und 76	40
2.3.5	Alternative Methoden zur Epoxidation von 71	43
2.3.6	Einführung von Aminogruppen in 71	46
2.3.7	Versuch der Racematspaltung an 71	49
2.3.8	Resumée	52
2.4	Untersuchungen zur flexiblen Nutzung von 42	53
2.4.1	Vorüberlegungen	53
2.4.2	Untersuchungen zur Reaktivität der Carbonylfunktion	54
2.4.2.1	Reduktion zum Allylkohol	54
2.4.2.2	Schützung des Allylkohols 95	58
2.4.2.3	Wittigreaktion	60
2.4.2.4	Darstellung eines spiro-Epoxids	61
2.4.2.5	Versuche zur Umsetzung von 42 und 95 mit DAST	63
2.4.3	Untersuchungen zur Reaktivität der Doppelbindung	65
2.4.3.1	Bromierung der Doppelbindung	65
2.4.3.2	Cis-Dihydroxylierung der Doppelbindung	66
2.4.3.3	Epoxidierung der Doppelbindung	67
2.4.3.4	Michael-Addition	71
2.4.4	Spezielle Folgereaktionen am modifizierten Zentralbaustein 42	73
2.4.4.1	Folgereaktionen am spiro-Epoxid	73
2.4.4.1.1	Cis-Dihydroxylierung der Doppelbindung	73
2.4.4.1.2	Epoxidöffnung	75
2.4.4.2	Folgereaktionen am Michael-Addukt 120	76
2.4.4.2.1	Generierung eines spiro-Epoxids	77
2.4.4.2.2	Wittigreaktion	78

2.4.4.3	Folgereaktionen am Epoxid 116 und 117	79
2.4.4.3.1	Öffnung des Epoxids 116	79
2.4.4.3.2	Synthese des Epoxids 129	80
2.4.5	Resumée	81
2.5	Synthese und Freisetzung von Iminozuckern	83
2.5.1	Darstellung von 1-Desoxygulonojirimycin 52	83
2.5.2	Darstellung von 2,3-Bis-hydroxymethyl-piperidin-3,4,5-triol 143	89
2.5.3	Darstellung von enantiomerenreinen 1,3-Didesoxyiminozuckern	94
2.5.4	Diskussion zur Nutzung der 1,3-Didesoxyjirimycine	100
3	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	102
4	EXPERIMENTELLER TEIL	112
4.1	Allgemeiner experimenteller Teil	112
4.2	Substanzverzeichnis	116
4.3	Synthese der Vorstufen	119
4.4	Synthese der Zielsysteme	133
5	LITERATURVERZEICHNIS	249

1 EINLEITUNG

Je mehr das Verständnis über Mechanismen der Aktivierung und Regulation von Biosyntheseprozessen wächst und je umfangreicher das Wissen um das Zusammenspiel dieser Vorgänge im Organismus wird, desto wichtiger werden jene Gebiete der Chemie, welche ihr Ziel darin sehen, Naturstoffe wie Kohlenhydrate, Aminosäuren oder Proteine zu synthetisieren bzw. durch gezielte Variation der von der Natur vorgegebenen Strukturen Derivate dieser Verbindungsklassen zu entwickeln.

Besonderes Augenmerk liegt dabei in dieser Arbeit auf den Kohlenhydraten bzw. ihren Agglomeraten. Diese, auch als Glycokonjugate bezeichnete Gruppe von Verbindungen, umfasst alle Substanzen, in denen Kohlenhydratkomponenten kovalent an andere Naturstoffe gebunden sind. Hier sind insbesondere die Konjugate mit Lipiden und Proteinen von Interesse.¹ Sie dienen sowohl als Edukte für eine Reihe von Verbindungen, die direkt mit dem Zellstoffwechsel verbunden sind, als auch als Energiequelle.² Darüber hinaus werden auch zahlreiche Aufbau- und Regulationsprozesse von ihnen kontrolliert.³

Der außergewöhnliche Stellenwert dieser Verbindungsklassen wurde relativ spät erkannt, da erst seit den letzten zwanzig Jahren die Analysetechnik so fortgeschritten war, dass die Glycokonjugate überhaupt detektiert werden konnten. Die zentrale Rolle, die die Glycosylierung von Proteinen und Lipiden in nahezu allen Organismen, besonders in denen der Säugetiere einnimmt, konnte so aufgeklärt werden.

Der Aufbau der Glycoproteine gestaltet sich komplex.⁴ Die Kohlenhydratkomponente ist entweder *O*-glycosidisch mit der Hydroxyfunktion eines Serins oder Threonins (beispielsweise in Blutgruppen-Antigenen) oder aber *N*-glycosidisch mit der Aminofunktion eines Asparaginrestes verknüpft⁵ (beispielsweise in Immunglobulinen). Sie sind hauptsächlich in der Zellmembran lokalisiert. Membranglycoproteine sitzen immer auf der extrazellulären Seite der Membran und spielen eine wichtige Rolle bei der Zell-Zell-Kommunikation und bei Transportvorgängen. Darüber hinaus erfüllen sie zentrale Aufgaben bei der Immunabwehr der Zelle, da weitere Glycosylierung der oben genannten „Core-Einheiten“ zur Ausbildung hoch spezifischer Rezeptorsysteme führt, was durch die zahlreichen Verknüpfungsvarianten der Zucker bewirkt wird. Tatsächlich können sich aus vier Zuckern erheblich mehr unterschiedliche Oligosaccharide bilden als Oligopeptide aus vier Aminosäuren.¹ Diese komplexen Strukturen können mit Enzymen, Antikörpern, Viren

und Zellsystemen wie zum Beispiel Bakterien selektiv in Wechselwirkung treten und nehmen somit Einfluss auf Infektionen, Entzündungsprozesse und Metastasenentwicklung.⁶

Bedeutende Vertreter der in der Zellmembran lokalisierten Glycolipide sind die Glycosphingolipide. Diese bestehen aus dem Aminoalkohol Sphingosin und einem Kohlenhydratrest. Zu ihnen sind unter anderen die Cerebroside und Ganglioside zu zählen, welche hauptsächlich in Nervenzellen und im Gehirn vorkommen. Durch das Fehlen des Enzyms, welches für die Abspaltung der endständigen Zucker zuständig ist, kommt es zu Störungen im Katabolismus dieser Verbindungen. Dies führt zu einer Anreicherung vor allem im neuronalen Gewebe, das besonders reich an Glycosphingolipiden ist, und zum Ausbruch der Tay-Sachs'schen Krankheit.⁷ Darüber hinaus hat die Glycosylierung natürlich auch Einfluss auf physikalische Parameter wie Viskosität und Löslichkeit.

Der gezielte Eingriff in die Biosynthese von Glycoproteinen und -lipiden bietet ein außerordentliches therapeutisches Potenzial, da die „targets“ sich auf bestimmte Regionen des Organismus beschränken und hochspezialisiert sind. Als konkretes Beispiel können hier Glycosidasen und Glycosyltransferasen herangezogen werden. Diesen Enzymen kommt die Aufgabe der spezifischen Modifizierung des Saccharidteils zu; das macht sie zu einem zentralen Angriffspunkt für die medizinische Chemie.⁸ Aus diesem Grund wird bereits seit einiger Zeit der Einsatz von selektiven und reversiblen Inhibitoren dieser Enzymsysteme für medizinische Zwecke untersucht. Diese sind im allgemeinen besser geeignet als die kovalent ans Enzym bindenden, irreversiblen Inhibitoren. Von besonderem Interesse sind dabei ihre antivirale⁹ und antibakterielle¹⁰ Aktivität. Darüber hinaus wird der Einsatz bei der Bekämpfung von Tumorzellen,¹¹ von Stoffwechselkrankheiten wie z.B. Diabetes mellitus¹² und den bereits oben angeführten Speicherkrankheiten wie der Tay-Sachs'schen Krankheit intensiv untersucht. Erste Erfolge zeigten sich bereits 1987. Durch selektive Hemmung der α -Glucosidase I, welche den Oligosaccharidteil von Glycoproteinen modifiziert, konnten Anzeichen für die Bekämpfung von HIV festgestellt werden.¹³ Im Bereich der Krebsforschung wurden ermutigende Ergebnisse bei Verhinderung der Ausbildung von Sekundärtumoren¹⁴ und der Angiogenese¹⁵ erzielt. In bezug auf die Diabetes-Therapie konnte sogar schon 1990 mit dem Tetrasaccharid Acarbose (Handelsname Glucobay[®]) ein marktreifes Medikament entwickelt werden, welches mittlerweile in mehr als 40 Ländern zugelassen ist.¹⁶

Glycosidspaltung

Glycosidasen lassen sich zum einen in *endo*- und *exo*-Glycosidasen einteilen, je nachdem ob die Modifikation an endständigen oder internen Zuckern stattfinden, und zum anderen in α - und β -Glycosidasen, je nach der bevorzugten Konformation am anomeren Zentrum.¹⁷ Sie katalysieren auf den ersten Blick eine simple Reaktion, nämlich die Hydrolyse eines Glycosids in eine Kohlenhydrat- und eine Alkoholkomponente bzw. die Rückreaktion, den Aufbau der glycosidischen Bindung. Die glycosidische Verknüpfung gilt jedoch als die stärkste Bindung der natürlich vorkommenden Polymere. Ihre Halbwertszeit beträgt ungefähr fünf Millionen Jahre.¹⁸ Glycosidasen haben hochspezifische aktive Zentren zur Stabilisierung des Übergangszustands der Spaltungsreaktion gebildet. Durch sie wird die Hydrolyse des Acetals um ungefähr den Faktor 10^7 beschleunigt.

Von entscheidender Bedeutung für eine effiziente Inhibierung der Spaltung ist die genaue Kenntnis des Übergangszustands,¹⁹ da nach einer Hypothese von Linus Pauling²⁰ die evolutionäre Entwicklung der Enzyme so verlaufen ist, dass das aktive Zentrum der Struktur des Übergangszustandes und nicht der des Substrats komplementär ist. Dies lässt den Schluss zu, dass Verbindungen, welche dem Übergangszustand strukturell nahe kommen, bessere Inhibitorsysteme darstellen als diejenigen, die Analoga des Substrats darstellen,²¹ da sie wesentlich fester an das Enzym gebunden werden sollten. Nachfolgend soll der momentan allgemein akzeptierte Mechanismus der Glycosidspaltung erläutert werden (Abbildung 1).²²

Bei α -Glycosidasen wird eine nach E2 verlaufende Eliminierung postuliert.²³ Sie wird durch das zum protonierten Aglycon antiperiplanar stehende freie Elektronenpaar begünstigt²⁴ (Zwischenstufe **a- α**). Über den Übergangszustand **b- α** entsteht so das Oxoniumkation **c- α** . Es hat eine abgeflachte Sechsring-Struktur und eine positive Teilladung am Ringsauerstoff. Bei den β -Glycosidasen könnte die E2-Eliminierung nur über den stark gespannten Übergangszustand **a- β** verlaufen.^{23,25} Seit einiger Zeit wird deshalb ein E1-artiger Mechanismus diskutiert, der über **b- β** hin zur Zwischenstufe **c- β** führt. Die positive Teilladung sitzt hier am anomeren Zentrum.²⁶

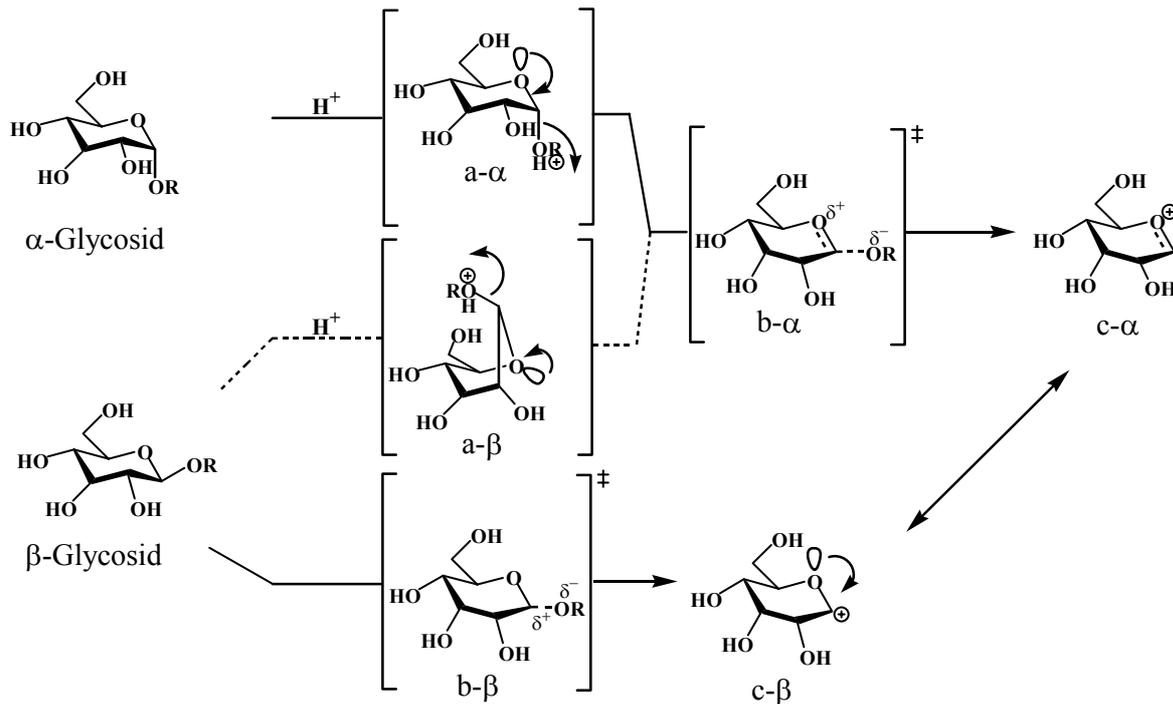


Abbildung 1: Mechanismus der Spaltung einer glycosidischen Bindung

Beiden Übergangszuständen gemein ist die positive Ladung bzw. Teilladung und der planarisierte Sechsring. Der postulierte Mechanismus wird belegt durch die Tatsache, dass Verbindungen mit sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen am anomeren Zentrum wie z.B. cyclische Lactame²⁷ und basische Substanzen wie Glycosylamine²⁸ und Stickstoffheterocyclen²⁹ eine in vielen Fällen überraschend hohe Inhibitorstärke aufweisen. Im Folgenden sollen nun Geschichte, Strukturen und Anwendung der Stickstoffheterocyclen näher beleuchtet werden.

Iminozucker als Glycosidase-Inhibitoren

In den sechziger Jahren wurde eine neue Klasse Kohlenhydrat-analoger Naturstoffe entdeckt, in denen der Ringsauerstoff gegen ein Stickstoffatom ausgetauscht war. Diese Gruppe von Verbindungen wurde in der Literatur über lange Jahre als Azazucker bezeichnet; mittlerweile setzt sich der in Anlehnung an die IUPAC-Nomenklatur korrektere Terminus Iminozucker für cyclische Zucker-Analoga immer mehr durch, die alte Bezeichnung sollte nicht mehr verwendet werden.³⁰

Der erste publizierte Repräsentant dieser Gruppe von Iminozuckern und Iminoalditolen wurde 1966 aus der Fermentationsbrühe von *Streptomyces lavaendulae* isoliert. Es

handelte sich um 5-Amino-5-desoxy-D-glucose **1**, welche von den japanischen Entdeckern Nojirimycin genannt wurde.³¹ Dieses Glucose-Analogon zeigte antibiotische Wirkung gegen *Shigella*, den Auslöser der Ruhr. Im gleichen Jahr schon veröffentlichten Paulsen *et al.*³² eine Synthese für 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol **2** aus 6-Aminodesoxy-D-fructose durch intramolekulare reduktive Aminierung. Auch die japanische Gruppe stellte diese Verbindung dar und nannte sie 1-Desoxynojirimycin. Einige Zeit später wurde **2** von Wissenschaftlern der Bayer AG aus der Fermentationsbrühe von *Bacillus* Stämmen isoliert.³³ Schnell wurde die starke Inhibierung von im Darm lokalisierten α -Amylasen entdeckt. Folgerichtig untersuchte man das pharmakologische Potenzial hinsichtlich der Anwendung bei Diabetes und konnte schließlich ein Derivat von **2**, das Miglitol™ **3** an den Arzneimittelmarkt bringen.³⁴

Mit dem 2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-mannitol **4** (auch: 2,5-Dihydroxymethyl-3,4-dihydroxypyrrolidin DMDP) wurde 1976 der erste natürlich vorkommende Fünfring-Vertreter der Iminozucker entdeckt.³⁵ 1-Desoxynojirimycin und DMDP bilden mittlerweile die Grundkörper einer Reihe von Derivaten mit ausgezeichneten Glycosidase-inhibierenden Eigenschaften.³⁶

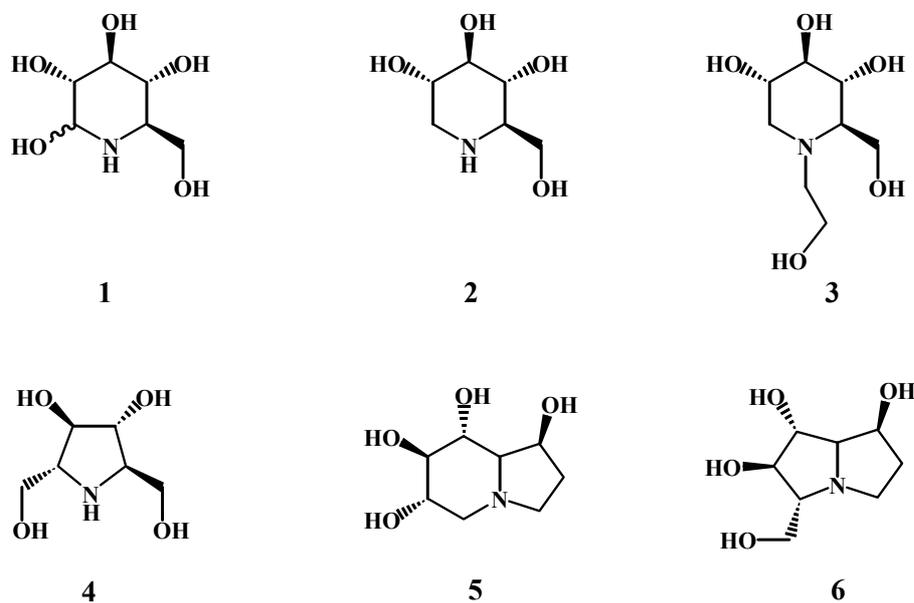


Abbildung 2: Natürlich vorkommende Iminozucker I

Im Jahr 1981 wurden die ersten bicyclischen Iminozucker aus den Samen des australischen Baumes *Castanospermum australe* isoliert.³⁷ Während das Indolizidin Castanospermin **5** sich als nahezu universeller Inhibitor von α -Glucosidasen erwies, zeigte das

korrespondierende Pyrrolizidin Australin **6** nur wenig Aktivität gegen diese Enzyme.³⁸ Mit Swainsonin **7** wurde ein weiteres biologisch aktives Indolizidin aus der Wilderbse *Swainsona canescens* isoliert.³⁹ Dieses erwies sich als sehr guter α -Mannosidase Inhibitor.⁴⁰

Sowohl Castanospermin⁴¹ als auch Swainsonin⁴² weisen Aktivität gegen durch Einzeller verursachte Krankheiten auf. **5** wirkt gegen von *Plasmodium falciparum* ausgelöste Malaria, **7** verhindert die Anbindung von *Trypanosoma cruzi*, dem Auslöser von „Chagas´ disease“, an Wirtszellen.

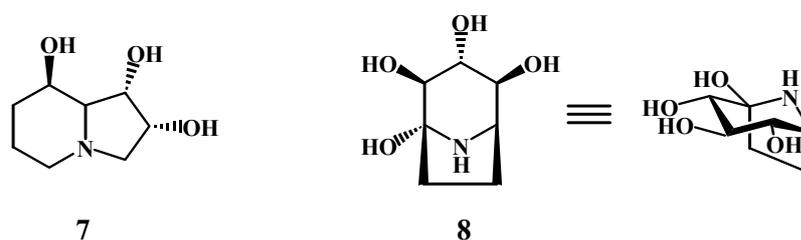


Abbildung 3: Natürlich vorkommende Iminozucker II

Ein weiterer Typ von Iminozuckern wurde im gemeinen Heckenrandgras *Calystegia sepium* gefunden.⁴³ Die, nach der Pflanze benannten Calystegine wie z.B. Calystegin B₂ **8** haben ein Nortropangerüst als Gemeinsamkeit und zeigen durchweg gute Glycosidaseinhibierung.⁴⁴

Durch die Entdeckung⁴⁵ der ausgesprochen hohen Konzentration von Iminozuckern, und hier besonders der Calystegine, in Paprika, Kartoffeln und Auberginen von bis zu 100 mg/kg Trockenmasse konnten Rückschlüsse auf die Funktion dieser Verbindungen in der Pflanze gezogen werden. Es wird ein Einsatz als Antifraßmittel postuliert,⁴⁶ da sich die entsprechenden Substanzen hauptsächlich in der Schale finden.

Die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der oben genannten Verbindungen begründen das starke Interesse an effizienten Synthesen für Iminozucker. Im folgenden Abschnitt sollen deshalb einige exemplarische Darstellungen vorgestellt werden.

Synthese-Strategien für Iminozucker

Effiziente, flexible Synthesen stellen die Grundvoraussetzung für die Entwicklung von Glycosidaseinhibitoren auf der Basis von Iminozuckern dar. Dementsprechend sind im

Verlauf der letzten drei Dekaden eine nahezu unüberschaubare Anzahl von Darstellungen polyhydroxylierter Pyrrolidine⁴⁷, Piperidine⁴⁸ und Indolizidine⁴⁹ publiziert worden.

Grundsätzlich sind zwei Herangehensweisen zu unterscheiden: der „*chiral-pool-approach*“ und die „*de novo*“-Synthese.

Chiral-pool Synthesen finden sich in einer Vielzahl von Veröffentlichungen. Dabei wurde in der Hauptsache auf Aminosäuren⁵⁰ und Kohlenhydrate⁵¹ für den gezielten Aufbau von Iminozuckern zurückgegriffen. Als Beispiel soll hier eine Arbeit von Lopes *et al.* dienen, die Synthese von Desoxynojirimycin **2** ausgehend von käuflicher 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -glucopyranose.⁵²

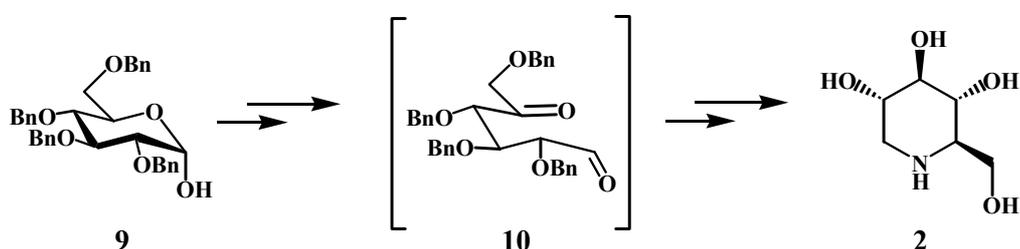


Abbildung 4: 1-Desoxynojirimycin-Synthese nach Lopes *et al.*

Die Reduktion des Halbacetals **9**, gefolgt von einer doppelten Pfitzner-Moffat Oxidation ergibt **10**, welches durch stereokontrollierte reduktive Aminierung und anschließende Entschützung den Iminozucker **2** liefert.

Als weiteres Beispiel sei hier eine Synthese aus der eigenen Arbeitsgruppe angeführt. Ausgehend von *L*-Serin stellte Himmeldirk gemäß folgender Reaktionssequenz (*S*)-1-Desoxyallonojirimycin her.^{48f} Nach Überführung des Edukts in **12**, partieller Hydrierung, Entfernung der säurelabilen Schutzgruppen und Cyclisierung erhält man den Baustein **13**. Schützung, *cis*-Dihydroxylierung und Boranreduktion liefert (*S*)-Desoxyallonojirimycin **14** in guten Ausbeuten.

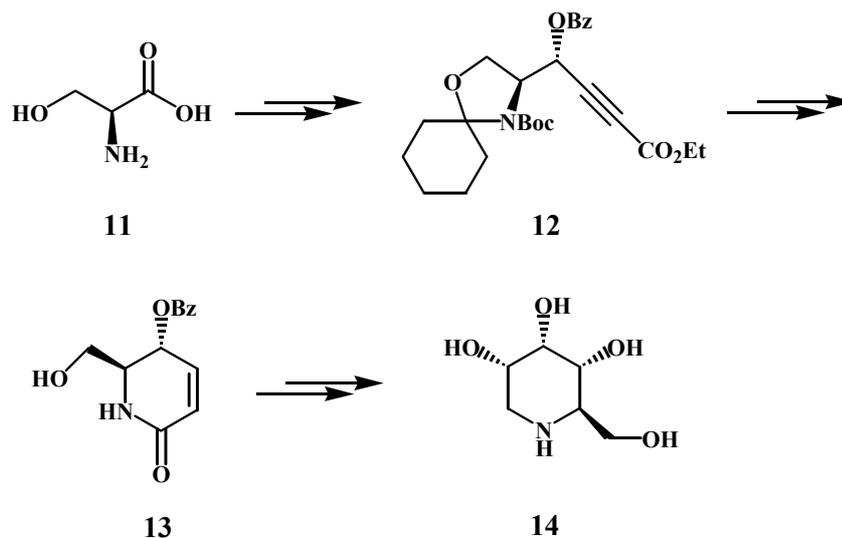


Abbildung 5: 1-Desoxyallonojirimycin-Synthese nach Himmeldirk

Neben den bereits genannten Zuckern und Aminosäuren wurden auch andere Rohstoffe des *chiral-pool* als Edukte eingesetzt, z.B. Glutaminsäure,⁵³ *myo*-Inositol⁵⁴ und Weinsäure.⁵⁵ Allgemein bewertet, liegen die Vorteile von *chiral-pool* Synthesen hauptsächlich in der bereits vorhandenen Enantiomerenreinheit der Edukte. Neben der Tatsache, dass die vorhandenen Stereozentren für das gewünschte Zielmolekül verwendet werden können, entfällt vor allem eine Racematspaltung. Ein großer Nachteil ist dagegen oftmals die mangelnde Flexibilität, da sich Synthesewege nicht einfach auf die Darstellung anderer Produkte übertragen lassen. Darüber hinaus liegen die Edukte meist nur in einer enantiomeren Form vor, so dass auch nur ein Antipode der Zielverbindung zugänglich ist.

Eine gänzlich andere Strategie verfolgt die, zeitgleich von Effenberger und Wong entwickelte, chemoenzymatische Synthese polyhydroxylierter Piperidine und Pyrrolidine aus Azido-Aldehyden.⁵⁶ Diese lassen sich mit Hilfe von enzymkatalysierter Aldol-Reaktion mit Dihydroxyacetonmonophosphat (DHAP) **16** verknüpfen. Nach, ebenfalls enzymvermittelter, Abspaltung der Phosphatgruppe und anschließender reduktiver Aminierung mittels Wasserstoff auf Palladium/Kohle erhält man den entsprechenden Iminozucker in seiner enantiomerenreinen Form.

Die Enantioselektivität der eingesetzten Aldolasen ermöglicht dabei den Einsatz von racemischen Aldehyden, darüber hinaus ist die Diastereoselektivität in den meisten Fällen sehr hoch. Als nachteilig ist zu nennen, dass auf Grund der Spezifität der eingesetzten

Enzyme hinsichtlich Substrat und Konfiguration dem Konzept gewisse Grenzen gesetzt sind. Das allgemeine Prinzip soll am nachfolgenden Beispiel illustriert werden.⁵⁷

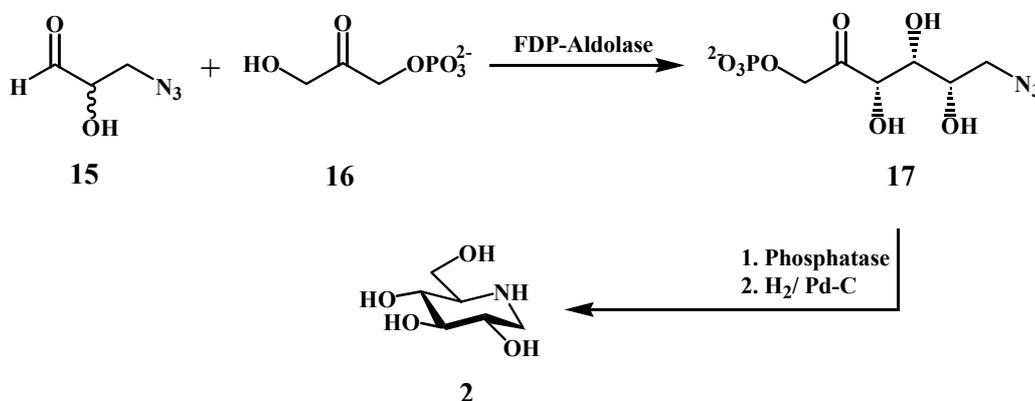


Abbildung 6: Chemoenzymatische Synthese von **2** nach Wong *et al.*

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Iminozuckern ist die *de novo* Synthese. In der Regel geht man dabei von preisgünstigen achiralen Edukten aus. Das Ziel ist die Synthese eines zentralen Bausteins, des sogenannten „*building blocks*“. Durch asymmetrische Reaktionsschritte oder eine Racematspaltung können dann die gewünschten enantiomerenreinen Verbindungen erhalten werden. Damit ist die *de novo* Synthese in bezug auf Flexibilität und Vielseitigkeit den beiden anderen vorgestellten Darstellungsmethoden überlegen.

Das folgende Beispiel von *Stille et al.*⁵⁸ unterstreicht dies eindrucksvoll. Der zentrale Baustein **22** kann in acht Schritten und guten Ausbeuten aus den käuflichen Edukten **18** und **19** dargestellt werden. Der Heterocyclus wird dabei mittels Azaannellierung aufgebaut. Katalytische Hydrierung und Behandlung mit Triethylamin und Methylgrignard führt zum Methylketon **21**. Baeyer-Villiger Oxidation, Entschützung und Benzylierung liefert den Zentralbaustein **22**, welcher zu den verschiedensten Zielmolekülen, von denen einige exemplarisch aufgeführt sind, weiter umgesetzt werden kann.

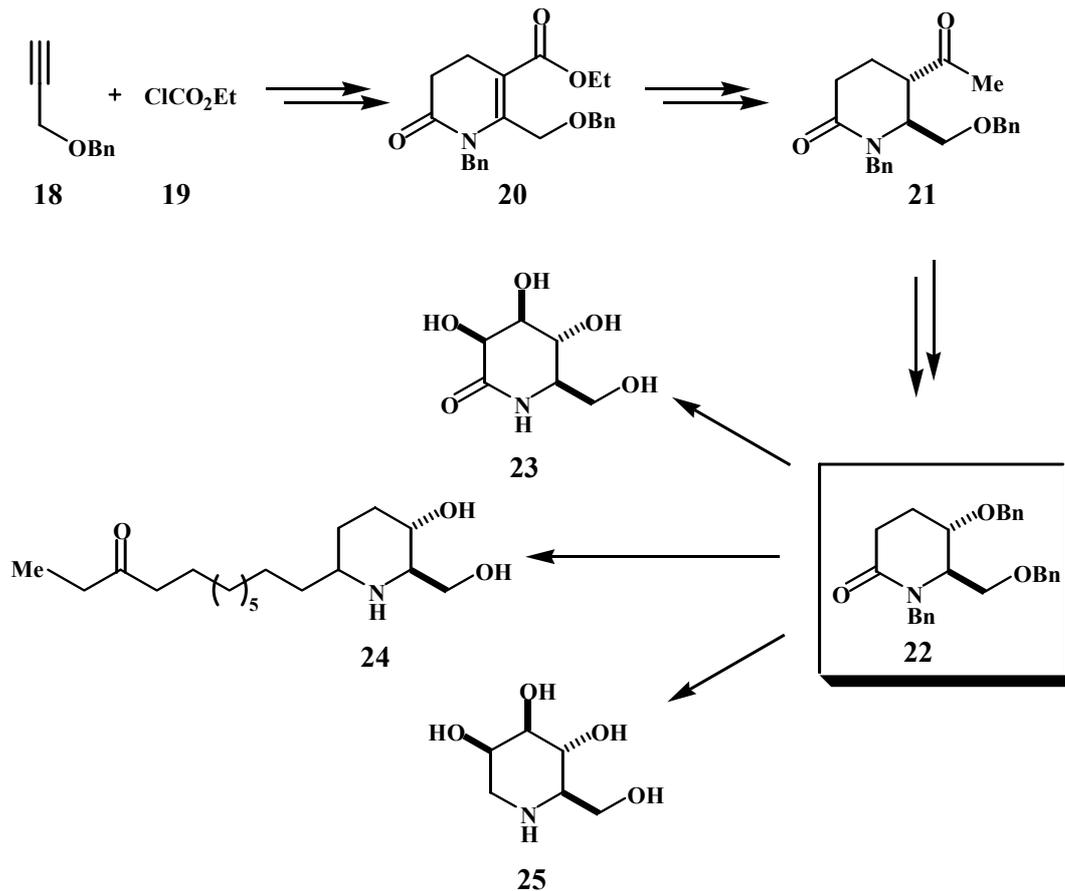


Abbildung 7: Synthese von Naturstoffen nach Stille *et al.*

Die Vorteile dieser Strategie bei der Darstellung von biologisch aktiven und potenziell pharmakologisch interessanten Substanzen werden schon seit geraumer Zeit von unserem Arbeitskreis genutzt. Besonders bei der Synthese von „*building blocks*“ mit hoher Diversität wurden große Anstrengungen unternommen.⁵⁹ Die folgende Abbildung zeigt eine Auswahl.

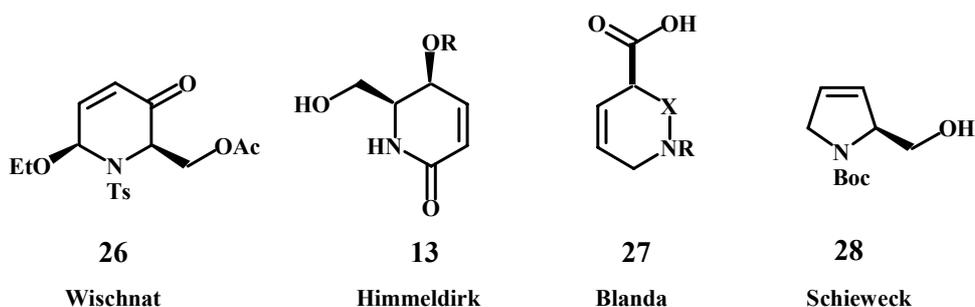


Abbildung 8: Zentralbausteine nach Altenbach *et al.*

Diese zentralen Bausteine wurden genutzt, um sowohl Naturstoffe als auch Derivate derselben zu synthetisieren. Bezogen auf die Piperidin-Vorstufen treten besonders Moleküle des von Wischnat dargestellten Typs in der Literatur in Erscheinung.

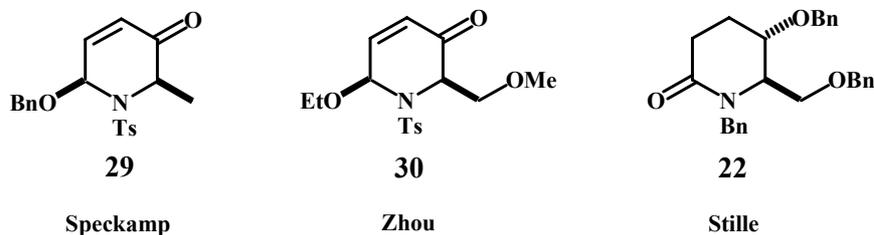


Abbildung 9: Literaturbeispiele für Zentralbausteine zur Nojirimycinsynthese

Oftmals als unbefriedigend erweist sich dabei die nicht sehr hohe Diastereoselektivität bei der Modifikation der funktionellen Gruppen.

Deshalb wurden Überlegungen angestellt, wie diese Nachteile unter Erhalt der Diversität vermieden werden können. Als „Vorbild“ dienten dabei die hauptsächlich in der Kohlenhydrat-Chemie genutzten Bausteine Levoglucosenon **31** und *iso*-Levoglucosenon **32**.

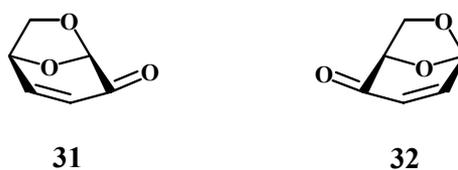


Abbildung 10: Levoglucosenon **31** und *iso*-Levoglucosenon **32**

Insbesondere Levoglucosenon wurde in der in der Vergangenheit als Zentralbaustein eingesetzt. Wichtigstes Strukturmerkmal ist dabei die 1,6-Anhydro-Brücke. Durch sie entfällt die Notwendigkeit einer Schutzgruppe sowohl für die am anomeren Zentrum als auch für die am C-6 befindlichen Hydroxyfunktionen. Darüber hinaus wird die Konformation des Systems fixiert und, als wichtigster Punkt, die β -D-Seite des Moleküls sterisch abgeschirmt. Am hochreaktiven α,β -ungesättigten Carbonylsystem können diverse diastereoselektive Modifikationen vorgenommen werden.

Abbildung 11 vermittelt einen kleinen Eindruck der vielseitigen Einsatzmöglichkeiten.⁶⁰

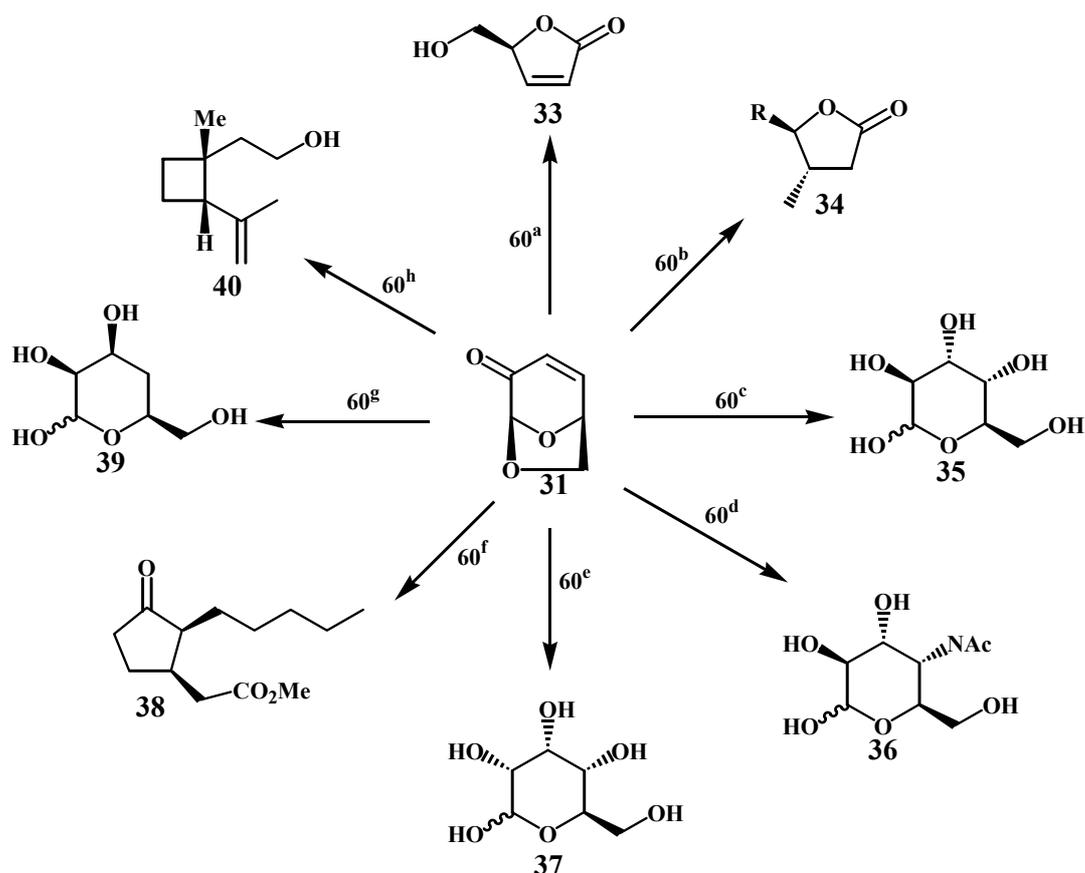


Abbildung 11: Levoglucosenon als Zentralbaustein

Wünschenswert wäre also die Entwicklung eines Stickstoff-Analogons, um die bereits genannten Vorteile der bicyclischen Struktur der Bausteine **31** und **32** nützen zu können.

Deshalb wurde bereits im Rahmen der Diplomarbeit versucht, ein solches System aufzubauen. Dort konnte eine erste Darstellungsmethode realisiert werden. Basierend auf dem von Wischnat entwickelten Aminoalkohol **41** konnte **42** in einer Eintopfreaktion generiert werden.

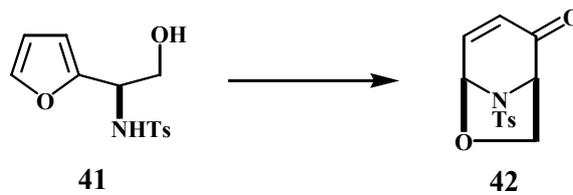


Abbildung 12: Erstmalige Synthese von 42

Somit konnte eine gute Grundlage für weitergehende Untersuchungen geschaffen werden.

2 DURCHFÜHRUNG

2.1 Exposé der Arbeit

Die in der Einleitung diskutierten Aspekte bezüglich des pharmakologischen Potenzials der Iminozucker und ihrer Derivate begründen das ungebrochene Interesse an der Entwicklung neuer Darstellungsmethoden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein Synthesekonzept, welches die möglichst flexible Darstellung von Iminozuckern mit Piperidin-Grundkörper ermöglicht, entwickelt werden. Dies wird ideal durch eine geeignete zentrale Zwischenstufe erfüllt, welche allerdings auch aus billigen Edukten zugänglich sein muss. Überraschenderweise hat die Synthese multifunktionaler Bausteine bislang nicht allzu große Beachtung gefunden. Das Beispiel der α -Aminosäuren zeigt eindrucksvoll, welche Erfolge mit diesem Konzept zu erzielen sind.⁶¹ Sofern die Entwicklung leistungsfähiger Bausteine gelingt, würden sich für die Synthese polyhydroxylierter Piperidine vielversprechende Perspektiven ergeben.⁶² Wie bereits erwähnt, wurde während der Diplomarbeit ein erster Zugang zum bicyclischen Zentralbaustein **42** entwickelt. Die Aufreinigung des Produkts erwies sich allerdings als schwierig. Deshalb ist die Darstellung der entsprechenden Vorstufe **43** eine Voraussetzung für einen präperativ sinnvollen Zugang.

Darüber hinaus soll der von Wischnat entwickelte Baustein dazu genutzt werden, einen allgemeinen Syntheseweg zu Iminozuckern mit Lactam-Grundgerüst zu entwickeln, da auch diese Klasse von Iminozuckern sich als äußerst potente Glycosidaseinhibitoren erwiesen haben.⁶³ Wie in Abbildung 13 skizziert, ist der Zugang zu beiden zentralen Zwischenstufen über die gleiche etablierte Route möglich, so dass man bereits optimierte Syntheseschritte nutzen kann. Im Falle von **45** wäre man prinzipiell dazu in der Lage, analog zu literaturbekannten Umsetzungen alle möglichen natürlichen Lactam-Iminozucker auf Nojirimycin-Basis darzustellen.

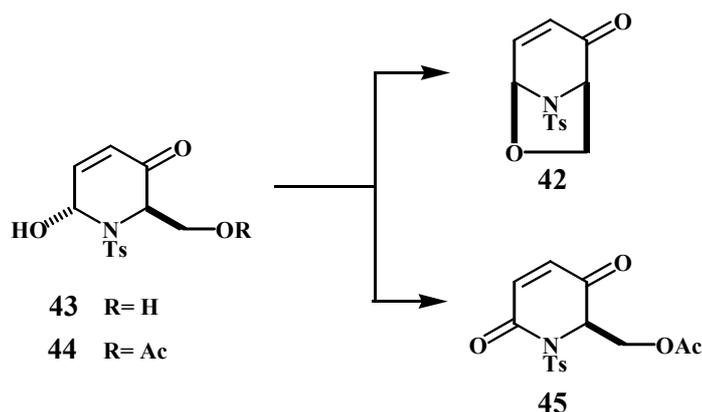


Abbildung 13: Synthesekonzept für die Zentralbausteine 42 und 45

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen jedoch Untersuchungen zur Synthese und weiteren Funktionalisierungen von 42. Abbildung 14 gibt einen Eindruck der präparativen Möglichkeiten wieder, die dieser spezielle Zentralbaustein umfasst.

Durch gezielte Funktionalisierung der Enon-Struktur ist man in der Lage, eine Vielzahl von natürlichen und nicht natürlichen Iminozuckern zu synthetisieren. Die bicyclische Struktur hat dabei einen entscheidenden Einfluss auf die Diastereoselektivität der jeweiligen Umsetzungen. Da sich diese in der Vergangenheit immer wieder als ausschlaggebender Faktor für die Effizienz einer Synthesesequenz erwiesen hat, sollte 42 hier besondere Vorteile gegenüber den bekannten monocyclischen Bausteinen besitzen. Die angedachten Umsetzungen werden zuerst am racemischen System durchgeführt. Darüber hinaus soll jedoch auch exemplarisch die Anwendung von 42 auf die Darstellung von enantiomerenreinen Naturstoffen demonstriert werden.

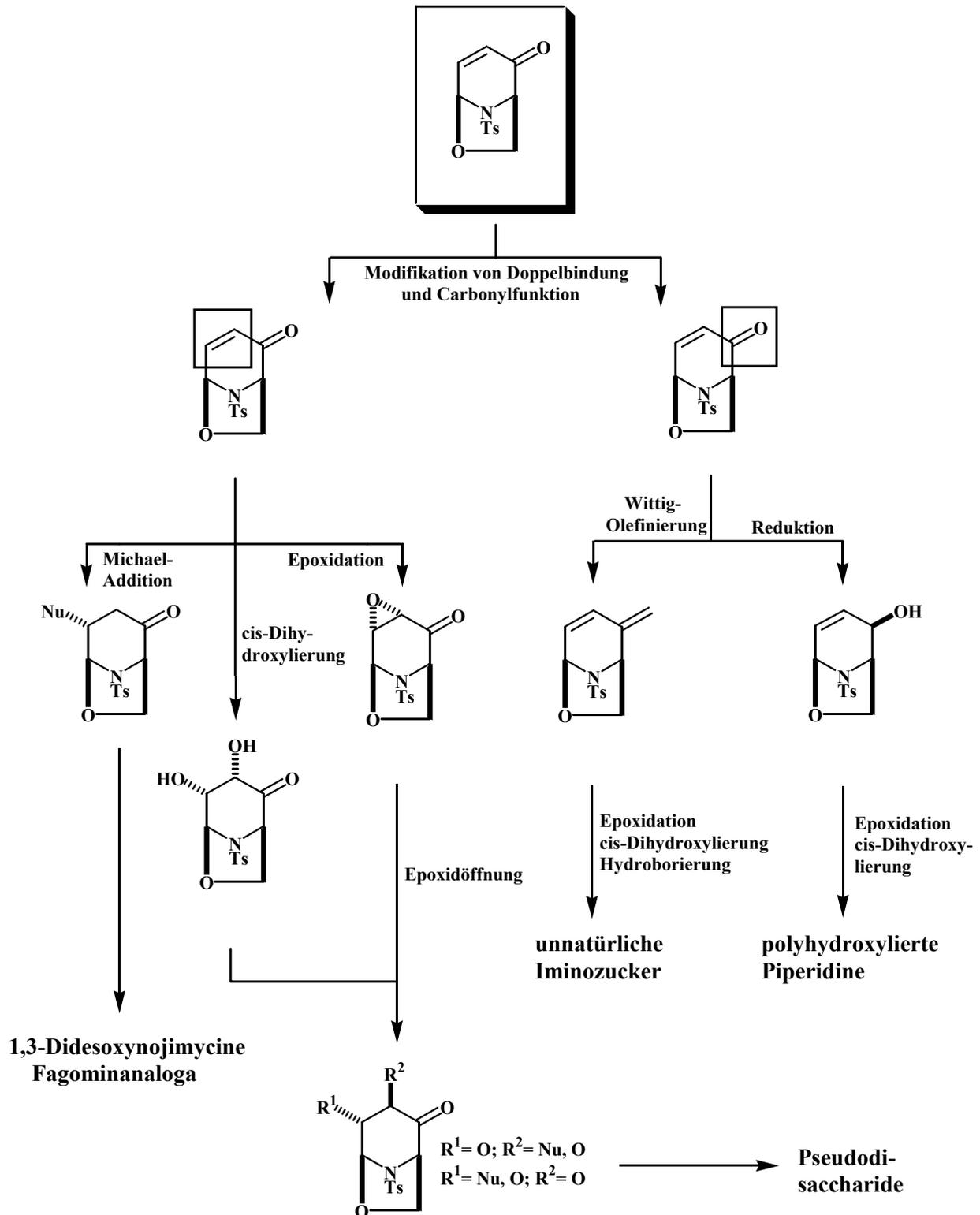


Abbildung 14: Prinzipielle Möglichkeiten zur Modifizierung von 42

2.2 Synthese der Zentralbausteine 42 und 45

Wie zuvor erwähnt, sollte die Darstellung beider zentralen Bausteine aus bereits literaturbekannten Vorstufen möglich sein.

Im eigenen Arbeitskreis wurde dazu eine einfache Synthesesequenz erarbeitet.⁶⁴

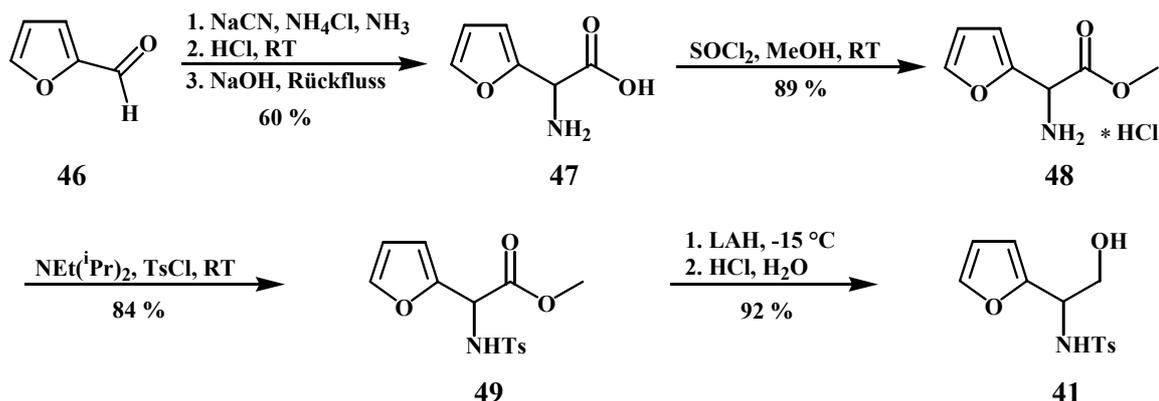


Abbildung 15: Synthese von Aminoalkohol 41

Ausgehend von Furfural **46** wird das Furylglycin **47** mittels einer klassischen Streckersynthese dargestellt.⁶⁵ Die Überführung in den Methylester und die anschließende Schützung der Aminofunktion gestaltet sich problemlos und gelingt in guten Ausbeuten. Durch Reduktion des Esters **49** mit Lithiumaluminiumhydrid erhält man schließlich den Aminoalkohol **41**.

Die Nutzung von Aminoalkoholen des Typs **41** zur Darstellung von 6-Ring-Stickstoffheterocyclen ist bereits seit einiger Zeit in der Literatur etabliert. So konnte beispielsweise von Speckamp⁶⁶, Zhou⁶⁷, Ciufolini⁶⁸ und im hiesigen Arbeitskreis von Wischnat^{59a} die Synthese einer Vielzahl von Alkaloiden und Iminozuckern demonstriert werden.

Das zugrunde liegende Prinzip wurde 1971 von Achmatowicz⁶⁹ in die Literatur eingeführt und war ursprünglich zur Umlagerung von Furfurylalkoholen in die korrespondierenden α,β -ungesättigten Pyran-Systeme entwickelt worden. Der Sechsering wird dabei in zwei Schritten aus einem aromatischen Furanderivat aufgebaut. Levebre⁷⁰ modifizierte die Synthese durch den Einsatz von *m*-Chlorperbenzoesäure zu einer Einstufenreaktion.

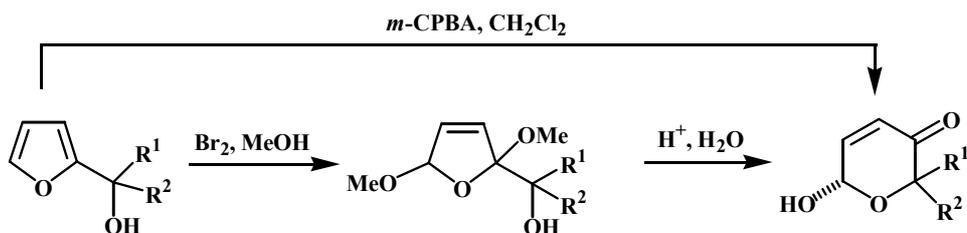


Abbildung 16: Allgemeines Syntheseprinzip nach Achmatowicz und Levebre

Dieses Konzept konnte problemlos auf die entsprechenden Stickstoffverbindungen übertragen werden. Abbildung 17 demonstriert die allgemeine Reaktionsfolge.

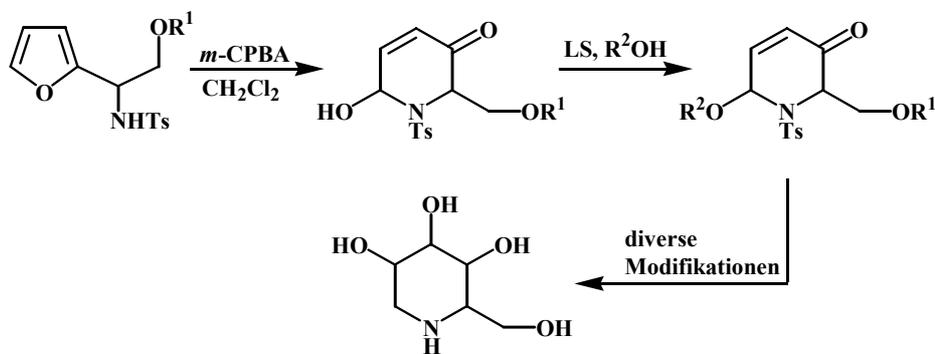


Abbildung 17: Konzept zur Synthese von 1-Iminozuckern

Auf Grundlage dieser Reaktionssequenz konnte Wischnat im Rahmen seiner Doktorarbeit⁶⁴ die Darstellung von (±)-Desoxygulonojirimycin und (±)-Desoxymanno-
nojirimycin realisieren.

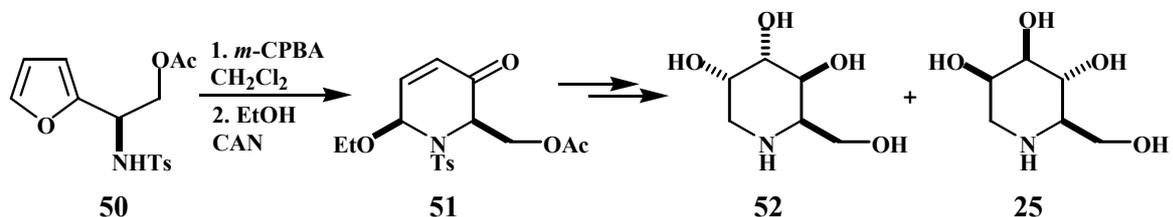


Abbildung 18: Synthese von 1-Iminozuckern nach Wischnat

Auch für die geplanten Synthesen schien der Aminoalkohol **41** geeignet zu sein. Dabei sollte die Darstellung für den bicyclischen Zentralbaustein **42** über die Halbaminanzwischenstufe führen. Zwar wurde im Rahmen der Diplomarbeit⁷¹ gezeigt, dass

die Generierung von **42** über eine Einstufenreaktion möglich ist, jedoch stellte sich die Aufreinigung als überaus schwierig heraus.

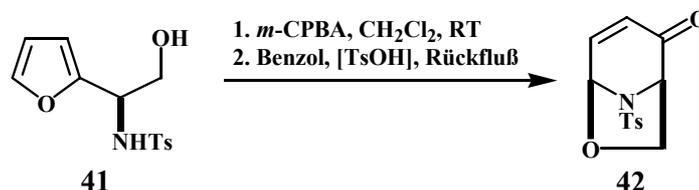


Abbildung 19: Eintopfsynthese von **42**

41 wurde zunächst in Dichlormethan gelöst, mit zwei Äquivalenten *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt und so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachzuweisen war. Das Lösungsmittel wurde danach durch Benzol ersetzt und der Reaktionsansatz nach Zugabe katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Spektroskopische Untersuchungen des Rohprodukts zeigten **42** als Hauptkomponente, allerdings auch zahlreiche Nebenprodukte. Die Aufreinigung durch Chromatographie oder Umkristallisation gelang nur teilweise. Ebenfalls als erfolglos erwies sich der Versuch, über die Optimierung der Synthese die Zahl der Nebenprodukte zu verringern.

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse erschien die Isolierung des Halbaminals **43** als unabdingbare Voraussetzung für die Entwicklung einer geeigneten Darstellungsmethode des Bicyclus. Leider war es ebenfalls nicht möglich, das Rohprodukt nach Cyclisierung mit *m*-Chlorperbenzoesäure vollständig aufzureinigen. Insbesondere eine Anzahl von aromatischen Nebenprodukten erwiesen sich als hartnäckige Verunreinigungen. Die beobachtete Aromatisierung ist kein unbekanntes Phänomen⁷² und wird durch die entstehende Säure katalysiert. Diese Thematik wird an anderer Stelle eingehend diskutiert (siehe Seite 21).

Um die Probleme zu umgehen, wurde nach einer Alternative zur *m*-Chlorperbenzoesäure gesucht. Für die ursprüngliche Achmatowicz-Umlagerung findet man einige andere Oxidationsmittel (Br₂/MeOH, ^tBuOOH/V(acac)₂, NBS, PCC) in der Literatur.⁷³

Ebenfalls eine Alternative bieten die von Georgiadis^{73d} und Ogasawara⁷⁴ genannten Umlagerungsbedingungen. Die Ringerweiterung wird in beiden Fällen mit *N*-Bromsuccinimid in wässrigem Tetrahydrofuran durchgeführt. Im Gegensatz zu Georgiadis gab Ogasawara zusätzlich noch Natriumacetat zum Abpuffern des entstehenden

Bromwasserstoffs zu. Dies wirkt sich insofern positiv auf die Reaktion aus, als dass keine Aromatisierung beobachtet wurde.

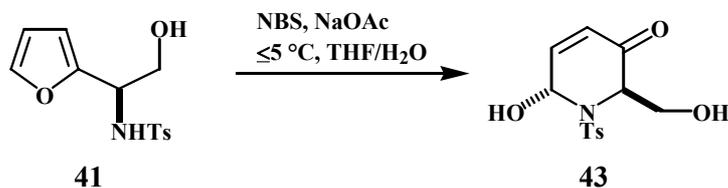


Abbildung 20: Ringerweiterung nach Ogasawara *et al.*

Verzichtet man auf den Puffer, treten wiederum zu einem geringen Teil aromatische Nebenprodukte auf. Durch Variation der von Ogasawara angegebenen Bedingungen konnte die Synthese optimiert werden. Es werden ausnahmslos Ausbeuten größer 75 Prozent erreicht.

Interessanterweise ist bei der Reaktion keinerlei Diastereomerenbildung zu erkennen. Auch bei strukturähnlichen Systemen wurde ausschließlich die hier beobachtete trans-Anordnung der Substituenten beobachtet.⁷⁵ Der wahrscheinliche Reaktionsverlauf ist in Abbildung 21 skizziert.

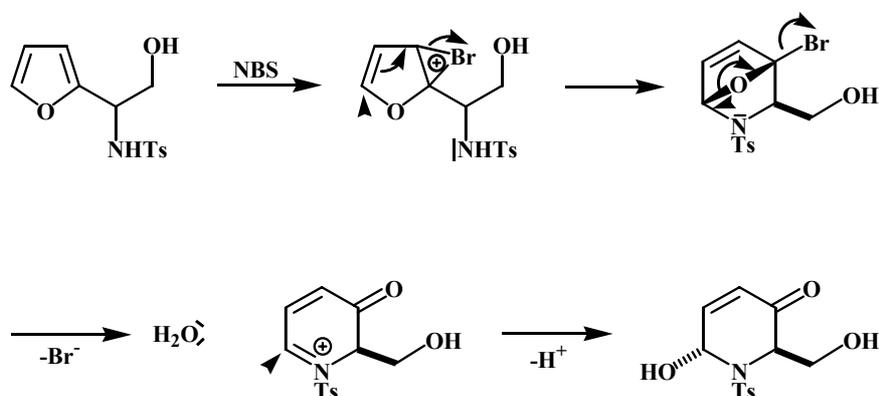


Abbildung 21: Mechanismus der Ringerweiterung

N-Bromsuccinimid dient hier als Br^+ -Quelle. Über ein Bromoniumion an mit der elektronenreicheren Doppelbindung wird der Sechsring durch intramolekularen nucleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des Stickstoffs gebildet. Dies bewirkt eine Doppelbindungsverschiebung, verbunden mit einer Öffnung des Dreirings. Anschließend

bildet sich das α,β -ungesättigte Carbonylsystem unter Bromeliminierung. Begünstigt wird die Reaktion durch die Bildung der Iminiumionzwischenstufe. Im letzten Schritt wird das Iminiumion nucleophil von Wasser angegriffen.

Die erfolgreiche Darstellung des Halbaminals eröffnet nun die Möglichkeit, einen Syntheseweg für den bicyclischen Zentralbaustein **42** zu entwickeln. Einschränkend wirkt sich allerdings die Basenlabilität des Bausteins aus. Dieses Verhalten ist seit längerem zum Beispiel von der Chemie der Oxazolidine mit freier NH-Funktion bekannt.⁷⁶ Dagegen ist der Baustein auch unter sauren Bedingungen stabil. Wie bereits erwähnt, konnte während der Diplomarbeit gezeigt werden, dass die säurekatalysierte intramolekulare Acetalisierung eine geeignete Darstellungsmöglichkeit ist. Allerdings fördert anscheinend das dabei entstehende Wasser die Aromatisierung des Systems. Der Vorgang lässt sich über die Molekülgeometrie veranschaulichen. Eine Enolisierung ist dann besonders leicht möglich, wenn ein Proton in α -Stellung sich parallel zu den p-Orbitalen der Carbonylfunktion befindet. Im Falle des verzweigten Dihydropyridon ist dies nicht optimal gegeben; die Aromatisierung tritt nur als Nebenreaktion auf. Die unverzweigte Spezies bietet dagegen ideale Voraussetzungen für eine Enolisierung.^{68,72}

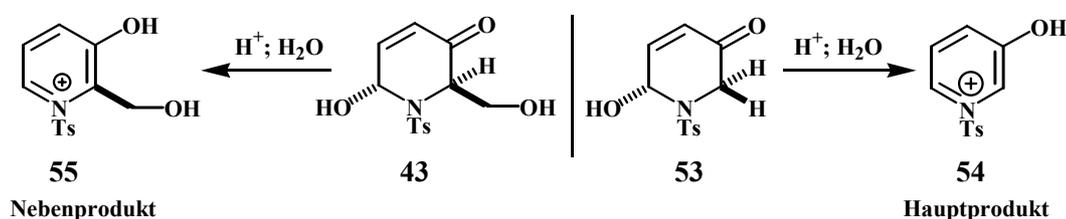


Abbildung 22: Aromatisierungstendenz von Dihydropyridonen

Eine Entfernung des bei der Acetalisierung entstehenden Wassers sollte sich also als förderlich im Hinblick auf die Unterdrückung der unerwünschten Nebenreaktion erweisen. Darüber hinaus wird das Gleichgewicht der Reaktion in Richtung des gewünschten Produkts verschoben. Es wurden verschiedene Möglichkeiten des Wasserentzugs geprüft. Eine gängige Methode ist die Zugabe von wasserfreiem Kupfersulfat zum Reaktionsgemisch. Das freiwerdende Wasser wird dabei vom Reagenz gebunden und das nunmehr blau gewordene Salz kann auf einfache Weise durch Filtration abgetrennt werden. Die Versuche wurden allesamt bei Raumtemperatur durchgeführt. Das eingesetzte Reaktionsmedium unterlag insoweit Beschränkungen, als das sich das Edukt nicht in allen

gängigen Lösungsmitteln löst. Die besten Ergebnisse wurden mit Dichlormethan erzielt. Weiterhin wurde der Säurekatalysator variiert. In allen Fällen war aber nie eine Ausbeute größer als 40 Prozent zu verzeichnen. Setzt man statt Kupfersulfat N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) als wasserentziehendes Mittel ein, erreicht man eine geringfügige Ausbeutesteigerung. Jedoch ist die Aufarbeitung wesentlich aufwändiger, da einfaches Filtrieren nicht ausreicht. Eine interessante Variante zum Aufbau ähnlicher bicyclischer Strukturen wurde von Bols *et al.* publiziert⁷⁷. Bei dem Versuch, mittels Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) eine direkte Fluorierung der Hydroxymethylseitenkette zu erreichen, erhielt er statt dessen das Anhydro-Produkt **57**.

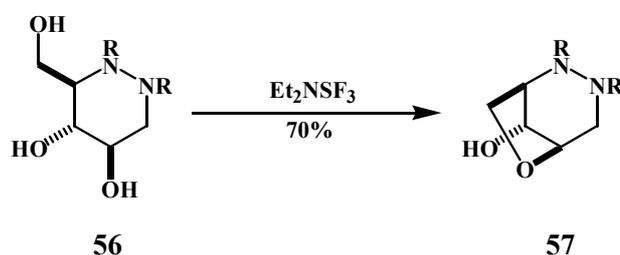


Abbildung 23: DAST-vermittelte Cyclisierung nach Bols *et al.*

Bols erklärte die Reaktion mit der Bildung einer Abgangsgruppe aus Reagenz und der sekundären Hydroxyfunktion, gefolgt von einer intramolekularen Substitution. Leider führte die Reaktion beim konkreten Problem nicht zum Erfolg. Zwar konnte das gewünschte Produkt im NMR-Spektrum identifiziert werden, jedoch lag es nur zu circa 20 Prozent im Produktgemisch vor. Da der hohe Preis des Reagenzes ebenfalls gegen diese Variante sprach, wurde auf Optimierungsversuche verzichtet.

Als eine weitere vielversprechende Variante erschien der Versuch, das bei der Reaktion entstehende Wasser einfach durch den Zusatz von Molsieb abzutrennen. Die dabei erzielten Ausbeuten waren jedoch ebenfalls unbefriedigend. Sie konnten auch durch eine Erhöhung der Temperatur nicht gesteigert werden. Alle bislang erläuterten Darstellungsmethoden lieferten durchweg nur geringe Ausbeuten des gewünschten Produkts. Es wurde daher nach weiteren Möglichkeiten gesucht, die Effizienz der Reaktion zu steigern.

Eine gängige Methode zum Entzug von Wasser aus einem Reaktionsgleichgewicht ist der Einsatz eines Wasserabscheiders. Man nutzt hierbei die Eigenschaft einiger Lösungsmittel aus, mit Wasser azeotrope Gemische zu bilden. Getestet wurden Chloroform, Benzol und

Toluol, um einen breiten Temperaturbereich abzudecken. Außerdem war bei diesen Lösungsmitteln eine ausreichende Löslichkeit von Edukt und Produkt gegeben. Als Säurekatalysatoren kamen *p*-Toluolsulfonsäure und Camphersulfonsäure zum Einsatz. Alle Versuche, die mit Chloroform durchgeführt wurden, zeigten zwar höhere Ausbeuten als alle Ansätze zuvor, lagen aber mit im Schnitt 55 Prozent an gewünschtem Produkt noch zu niedrig, um eine wirkliche Alternative zu den bisherigen Methoden darzustellen. Erst der Einsatz von Benzol als Lösungsmittel führte zu einem entscheidenden Durchbruch, hier konnten Ausbeuten von 80 Prozent erzielt werden. Geht man über zu Toluol, so sinkt die Ausbeute wieder weit unter 60 Prozent. Außerdem steigt die Zahl der Nebenprodukte an. Dies lässt den Schluss zu, dass in diesem Fall die Siedetemperatur des Azeotrops zu hoch liegt und zum Teil zur Zersetzung führt.

Somit konnten also Reaktionsbedingungen für eine effiziente Synthese des Zentralbausteins etabliert werden. Das Halbaminal wird in einer geeigneten Menge Benzol gelöst. Nach Zugabe katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure wird das Reaktionsgemisch für eine Stunde am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht.

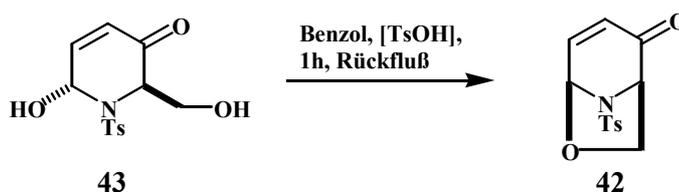


Abbildung 24: Synthese von **42**

Tabelle 1 fasst die verschiedenen Versuche zur Synthese von **42** noch einmal zusammen.

Lösungsmittel	H ⁺ -Quelle	Reagenz / Methode	T [°C]	Ausbeute [%]
Dichlormethan	Toluolsulfonsäure	Kupfersulfat (wasserfrei)	RT	30-40
Dichlormethan	Camphersulfonsäure	Kupfersulfat (wasserfrei)	RT	30
Dichlormethan	Salzsäure	Kupfersulfat (wasserfrei)	RT	15-25
Dichlormethan	Oxalsäure	Kupfersulfat (wasserfrei)	RT	30-40
Dichlormethan	Kieselgel	Kupfersulfat (wasserfrei)	RT	30-40
Dichlormethan	Toluolsulfonsäure	DCC	RT	40-45
Dichlormethan	-	DAST	-70-RT	< 20
Ethylacetat	Toluolsulfonsäure	Kupfersulfat (wasserfrei)	RT	20-30
Diethylether	Toluolsulfonsäure	Kupfersulfat (wasserfrei)	RT	15-30
Dichlormethan	Toluolsulfonsäure	Molsieb	RT-Rflß.	30-40
Chloroform	Toluolsulfonsäure	Wasserabscheider	Rflß.	50-60
Chloroform	Camphersulfonsäure	Wasserabscheider	Rflß.	50-60
Benzol	Toluolsulfonsäure	Wasserabscheider	Rflß.	80-83
Benzol	Camphersulfonsäure	Wasserabscheider	Rflß.	65-75
Toluol	Toluolsulfonsäure	Wasserabscheider	Rflß.	40-60
Toluol	Camphersulfonsäure	Wasserabscheider	Rflß.	40-60

Tabelle 1: Cyclisierungsbedingungen

Die Aufarbeitung des Rohproduktes gestaltete sich problemlos. Flashchromatographie lieferte das Reaktionsprodukt als weissen kristallinen Feststoff. Alternativ dazu kann der Bicyclus durch Umkristallisation erhalten werden. Hierbei muss allerdings zuvor, je nach Verunreinigungsgrad, eine Kieselgelfiltration durchgeführt werden.

Das ¹³C-Kernresonanzspektrum weist einige Parallelen zu dem des *iso*-Levoglucosenons auf. Charakteristisch für beide Verbindungen ist die starke Tieffeldverschiebung des N,O-Brückenkopfkohlenstoffs auf über 80 ppm gegenüber den monocyclischen Vorstufen bei 70 ppm. Nachfolgend ist das Protonenspektrum von **42** abgebildet.

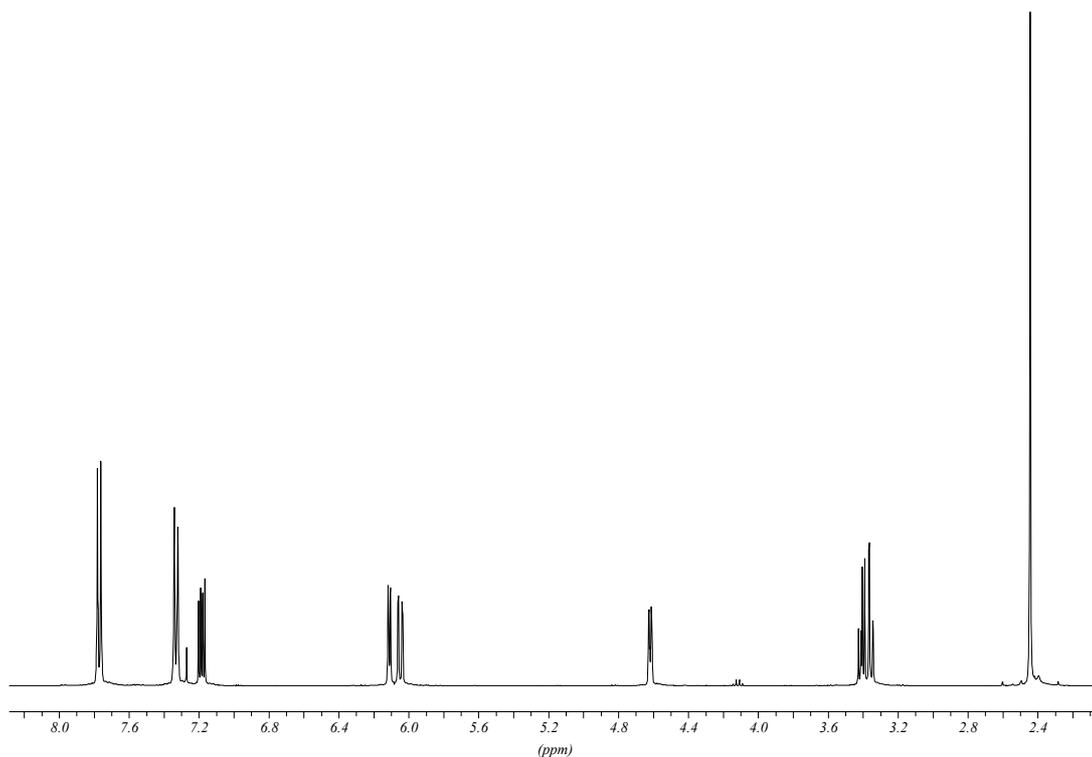


Abbildung 25: Protonenspektrum von **42**

Darüber hinaus konnte im weiteren Verlauf der Arbeit eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden. Die Kristallstruktur veranschaulicht den sterischen Anspruch der 1,6-Anhydrobrücke. Wie im *iso*-Levoglucosenon sollte die Methylen-Gruppe einen erheblichen Einfluss auf die Zugänglichkeit der Carbonylgruppe haben. Generell ist zu erwarten, dass die meisten Reaktionen aufgrund der starken Abschirmung einer Seite des Moleküls und der Fixierung der Konformation unter hoher Diastereoselektivität verlaufen. Das Synthesepotenzial von **42** sowie die enantiomerenreine Darstellung wird an späterer Stelle (Seite 53ff) ausführlich diskutiert.

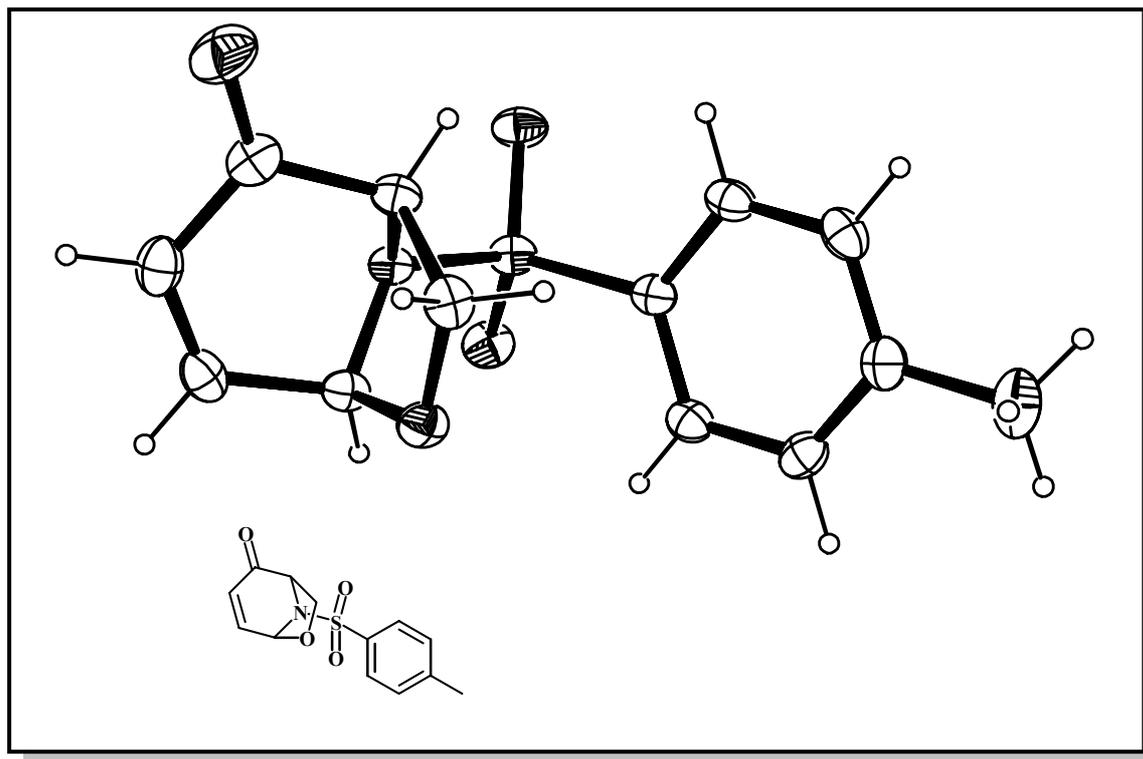


Abbildung 26: Röntgenstruktur von **42**

Zunächst wird jedoch ausführlich auf die Synthese der zweiten zentralen Zwischenstufe behandelt. Diese ging von den von Wischnat optimierten Bedingungen aus.

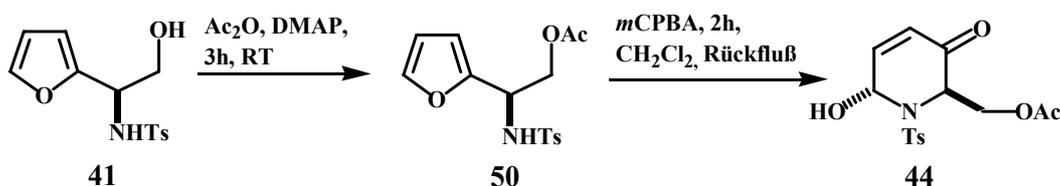


Abbildung 27: Darstellung von **44**

Hier wurde der Aminoalkohol **41** mittels DMAP-katalysierter Veresterung⁷⁸ in das entsprechende Acetat überführt. Für den Aufbau des Sechsrings wurde auf die bereits diskutierten Verfahren zurückgegriffen.

Das Pyridon **44** stellt eine vielversprechende Vorstufe zum gewünschten System **42** dar, da durch Oxidation der Hydroxyfunktion des anomeren Zentrums zum Beispiel unter Jones-Bedingungen⁷⁹ ein einfacher Zugang möglich ist. Bei der Synthese traten jedoch unvorhergesehene Schwierigkeiten auf.

Löst man Acetat **50** in Dichlormethan, versetzt mit handelsüblicher *m*-Chlorperbenzoesäure und erhitzt zum Rückfluß, so erhält man ein Produktgemisch, welches zu mehr als 90 Prozent aus einer aromatischen Spezies besteht. Die erwartete Verbindung war dagegen nur als Nebenprodukt im NMR-Spektrum zu finden. Nach Umkristallisation konnte das Hauptprodukt als intensiv gelber Feststoff erhalten werden. Die Auswertung des NMR-Spektrums liess den Schluss zu, dass die Verbindung als Tosylium-Salz vorlag. Dies konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt werden.

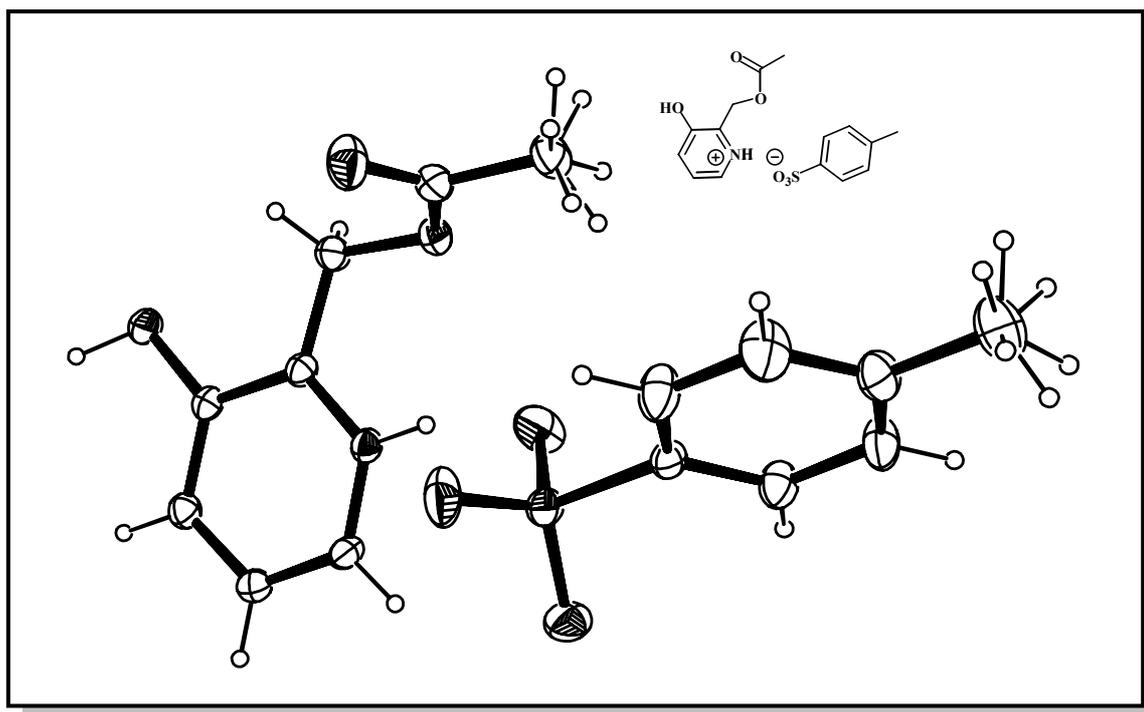


Abbildung 28: Röntgenstruktur von **58**

Um die unerwünschte Aromatisierung zu vermeiden, wurde die eingesetzte *m*-Chlorperbenzoesäure zuerst getrocknet. Die Umsetzung des Acetats mit der getrockneten Persäure unter Rückflussbedingungen zeigte dann auch keine nennenswerten Aromatisierungsprodukte. Jedoch war ebenfalls nicht das gewünschte Pyridon entstanden. Statt dessen wurde als Hauptprodukt der gewünschte Zentralbaustein **45** erhalten. Dies lässt sich mit einer Überoxidation durch den eingesetzten Überschuss Persäure erklären. Mit dieser Reaktionsführung erreicht man 70 Prozent Gesamtausbeute des Lactams **45**. Das Protonenspektrum zeigt, wie zu erwarten war, zwei ineinander verschobene Dubletts für die Wasserstoffe der Doppelbindung. Die übrigen Protonen bilden ein ABX-System. Bemerkenswert ist, dass hier eines der seltenen Beispiele vorliegt, in denen sowohl alle

zwölf Linien zu sehen als auch sämtliche Kopplungskonstanten zu bestimmen sind. Das Kohlenstoffspektrum zeigt drei gut zuzuordnende Carbonylresonanzen bei 160 (Lactam), 170 (Ester) und 190 ppm für das ungesättigte Keton. Das Massenspektrum zeigt ebenfalls eine Besonderheit. Es war hier nicht möglich, einen Molpeak zu erhalten. Statt dessen wurde ausnahmslos ein Signal für die Masse $M^+ - 64$ erhalten. Dieses ist auf ein als SO_2 -Extrusion bekanntes Phänomen zurückzuführen, bei dem bereits im Molekül vorgebildetes Schwefeldioxid freigesetzt wird.⁸⁰

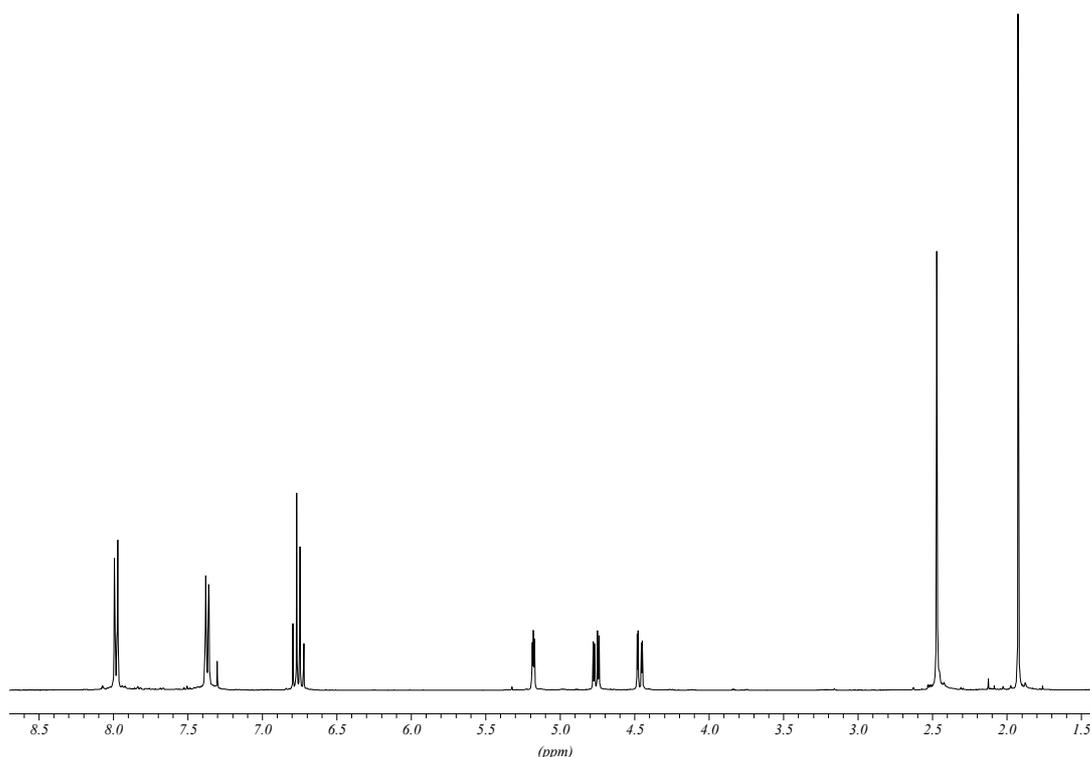


Abbildung 29: Protonenspektrum von **45**

Um nun noch das Halbaminal **44** zu synthetisieren, wurden die Reaktionsbedingungen variiert. Da unter Rückflussbedingungen das gewünschte Produkt bereits als Nebenprodukt entstanden ist, lag es nahe, die Reaktionstemperatur zu senken, um mehr des kinetischen Produkts zu erhalten. Bereits bei Raumtemperatur konnte die Ausbeute auf über 70 Prozent gesteigert werden. Weitere Absenkung der Temperatur erwies sich nicht als praktikabel, da sich die Reaktionszeit erheblich verlängerte und nur eine minimale Ausbeutesteigerung erreicht wurde.

In Abbildung 30 sind noch einmal alle Reaktionsbedingungen zusammengestellt.

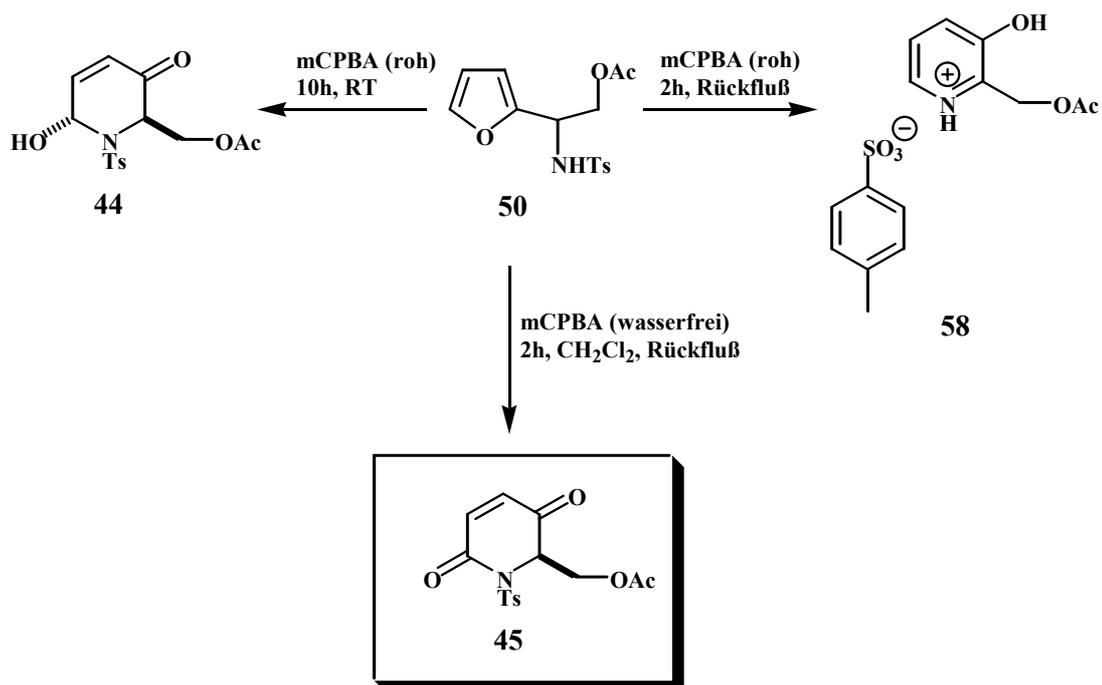


Abbildung 30: Synthese von 45

2.2.1 Resümée

Im Rahmen der in diesem Abschnitt beschriebenen Untersuchungen wurden Synthesesequenzen zur Generierung von zwei neuen zentralen Zwischenstufen entwickelt und erfolgreich realisiert. Hervorzuheben ist dabei die hohe Diastereoselektivität. Sie liegt in beiden Fällen bei größer 95 Prozent. Sowohl das bicyclische als auch das Lactamsystem sind vielversprechende Vorstufen für die Darstellung von einer Vielzahl pharmakologisch interessanter Nojirimycinderivate.

2.3 Modifikation des Bausteins 45

Dieses Kapitel beschreibt die Untersuchungen zur Chemie der Zwischenstufe **45**, und inwieweit sich die in der Theorie sehr hohe Diversität in die Praxis umsetzen lässt.

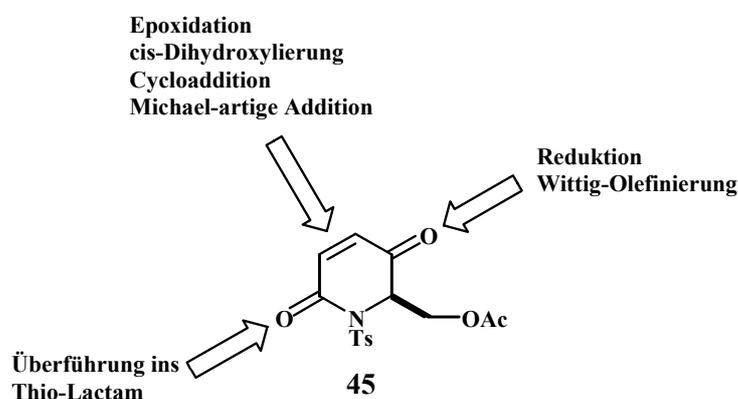


Abbildung 31: Mögliche Modifikationen der Strukturelemente von **45**

Das Schema gibt einen ersten Eindruck der vielfältigen Möglichkeiten zur Modifizierung von **45** wieder. So ist neben der Synthese bereits bekannter Glycosidase-Inhibitoren auch die Darstellung völlig neuer Strukturen denkbar. Eine Cycloaddition würde es sogar ermöglichen, auf einfache Weise polycyclische Verbindungen aufzubauen.

Ein entscheidendes Kriterium für die Effizienz stellt die erreichbare Diastereoselektivität der jeweiligen Umsetzungen dar. Mangelnde Selektivität in Verbindung mit Trennproblemen der Isomeren würde die Nutzbarkeit der Reaktionssequenz in Frage stellen. Es ist also wichtig, möglichst diastereoselektive Methoden zu entwickeln oder zumindest eine gute Trennung der Diastereomeren zu erreichen.

2.3.1 Modifikation der Doppelbindung

45 weist als auffälligstes Strukturmerkmal eine Doppelbindung auf, die zwischen zwei Carbonylgruppen liegt. Die daraus folgende Elektronenarmut der Doppelbindung sollte sie dazu prädestinieren, als Dienophil in Diels-Alder Cycloadditionen zu dienen.

Schon der erste Versuch einer Umsetzung erwies sich als Erfolg. Die Reaktion von **45** mit frisch destilliertem Cyclopentadien in Dichlormethan lieferte in über 80 Prozent das

erwartete Cycloadditionsprodukt. Bemerkenswert ist hier die große Diastereoselektivität der Reaktion. Das Protonenspektrum zeigt nur ein Diastereomer.

Inwieweit sich das Ergebnis auf andere Diene übertragen lässt, wurde durch die Reaktion mit Furan geprüft. Über entsprechende Modifikationen des Furanrings würde man interessante polyhydroxylierte Bicyclen erhalten. Leider führte keiner der diversen Versuche der Cycloaddition zum Erfolg. Lässt man Furan mit **45** unter den selben Bedingungen wie oben genannt reagieren, ist keinerlei Umsatz zu verzeichnen. Auch nach einer Woche Reaktionszeit lässt sich dünnschichtchromatographisch kein Produkt nachweisen. Eine Erhöhung der Temperatur führt zwar zu einer Reaktion, jedoch erhält man ein komplexes Gemisch aus verschiedenen Produkten. Das gewünschte Cycloadditionsprodukt konnte im NMR-Spektrum nicht identifiziert werden.

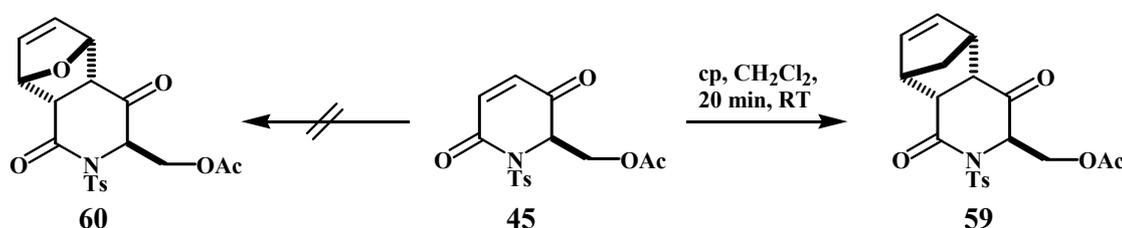


Abbildung 32: Diels-Alder Reaktionen von **45**

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde auf weiterführende Untersuchungen zur Cycloaddition verzichtet. Das Produkt der Cyclisierung mit Cyclopentadien ist als Vorstufe für Iminozucker zwar uninteressant, könnte allerdings als Zwischenstufe mit geschützter Doppelbindung genutzt werden. Das setzt aber Untersuchungen für eine erfolgreiche Retro-Diels-Alder Reaktion voraus. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine weiteren Bemühungen in diese Richtung unternommen.

Als nächstes wurde die Bromierung der Doppelbindung untersucht. Zu diesem Zweck wurde eine Lösung von **45** in Dichlormethan bei 0 °C mit Brom versetzt. Nach zehn Minuten konnte bereits kein Edukt mehr dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Das aus der Aufarbeitung resultierende Öl verfärbte sich jedoch innerhalb kürzester Zeit braun-schwarz. Das NMR-Spektrum zeigte ein komplexes Gemisch verschiedenster Substanzen. Zwar konnte eine dem erwarteten Produkt entsprechende Komponente identifiziert werden, auf den Versuch der Aufreinigung wurde dennoch

verzichtet. Die offensichtliche Instabilität des Produktes schien weitere Umsetzungen nicht zuzulassen.

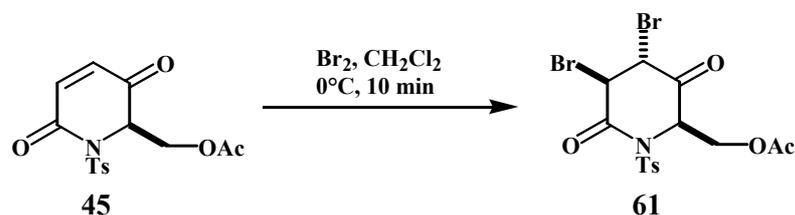


Abbildung 32: Bromierung der Doppelbindung

Nach Cycloaddition und Bromierung wurde die Epoxidation der Doppelbindung untersucht. Hier konnte auf Erfahrungen von Himmeldirk zurückgegriffen werden. Während seiner Doktorarbeit untersuchte er unter anderem die Epoxidation des Dihydropyridons **13**. Es gelang ihm nicht, trotz intensivem Screenings verschiedenartigster Reagenzien das Edukt zu epoxidieren.⁸¹ Erst die Isopropyliden-Schützung der freien NH- und OH-Funktion führte zu einem gewissen Erfolg. Sowohl der Einsatz von NaOH/ H₂O₂ als auch die Epoxidation mit Dimethyldioxiran lieferte das gewünschte Produkt in akzeptablen Ausbeuten.

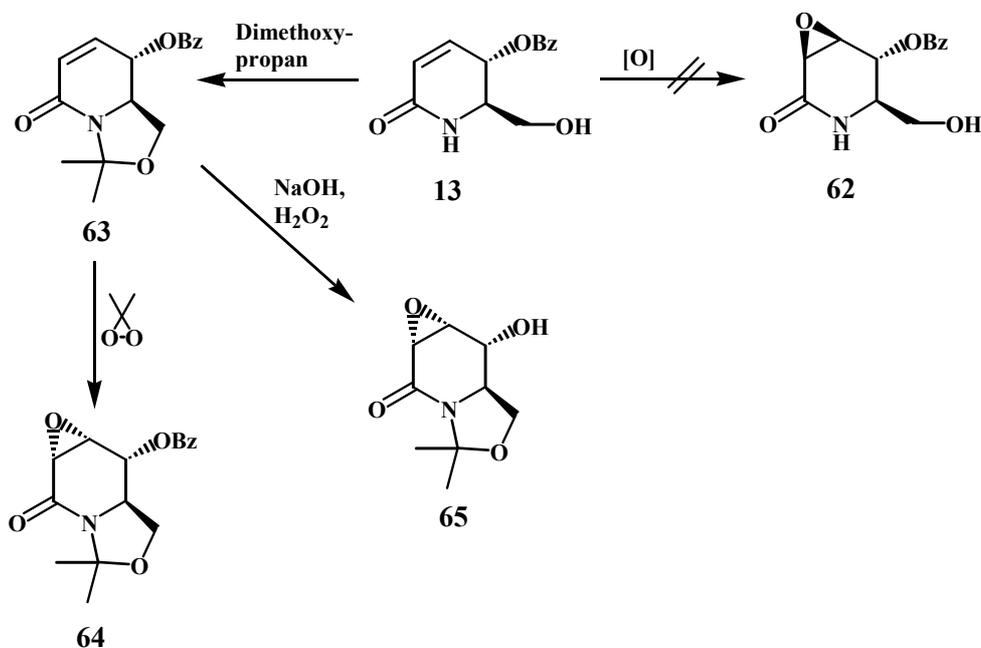


Abbildung 32: Epoxidation von **63**

Interessant war nun, inwieweit auch am eigenen System Probleme auftreten würden. Tatsächlich konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Es wurden, neben den üblichen Verfahren zur Epoxidation elektronenarmer Doppelbindungen, auch andere Möglichkeiten wie der Einsatz von Natriumhypochlorit⁸² oder K_2CO_3/H_2O_2 ⁸³ getestet. Meist war keine Reaktion zu verzeichnen, in einigen Fällen trat, neben der Verseifung des primären Acetats, Zersetzung auf. Die einzige Ausnahme machte hier, analog zu den Erfahrungen von Himmeldirk, die Umsetzung mit Dimethyldioxiran. So konnte im Kohlenstoffspektrum eindeutig ein Epoxidationsprodukt, allerdings nur als Nebenprodukt mit etwa 15 Prozent, nachgewiesen werden. Auf weitere Versuche zur Epoxidation von **45** wurde deshalb verzichtet.

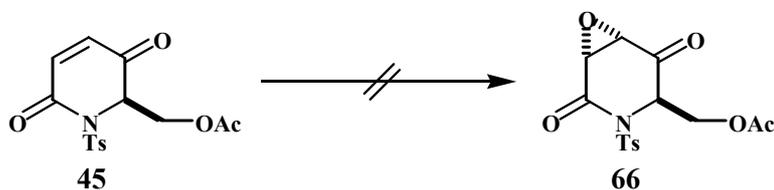


Abbildung 33: Epoxidation von **45**

Als letzte Möglichkeit, zumindest ein Epoxidsynthon zu erhalten, erschien der Umweg über die cis-Dihydroxylierung. Das resultierende cis-Diol könnte theoretisch ins cyclische Sulfat überführt werden. Dieses verhält sich wie ein Epoxid, es lässt sich mit Nucleophilen öffnen.

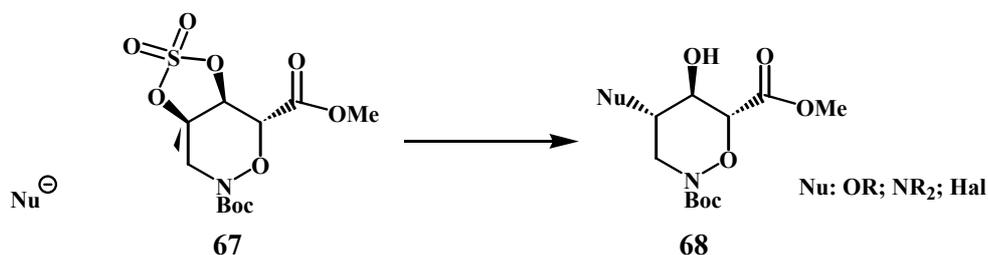


Abbildung 34: Öffnung von Sulfat **67** nach Blanda

Diese Öffnungsreaktionen zeichnen sich durch hohe Regio- und Stereoselektivität aus.⁸⁴ Nach entsprechender Aufarbeitung erhält man die selben Produkte wie bei einer Epoxidöffnung. Aus dem eigenen Arbeitskreis machte unter anderem Blanda mit dieser Methode gute Erfahrungen bei der Darstellung verschiedener Glycuronidase- bzw.

Glycosidase-Inhibitorsysteme.⁸⁵ Vor der Nutzung dieser Möglichkeit stand jedoch eine erfolgreiche Dihydroxylierung des zentralen Bausteins **45**.

Die zahlreichen Methoden zur Generierung vicinaler Dirole aus Doppelbindungen⁸⁶ bedienen sich Übergangsmetallverbindungen, in denen das Metall in hoher Oxidationsstufe vorliegt wie zum Beispiel Osmiumtetroxid, Rutheniumtrichlorid/ Natriummetaperiodat⁸⁷ oder Kaliumpermanganat⁸⁸.

Osmiumtetroxid stellt ein hochselektives Oxidationsmittel dar. Die Dirole werden durch *syn*-Addition gebildet, da die Reaktion über einen cyclischen Osmatester als Zwischenstufe abläuft. Der Nachteil, der sich durch die extreme Toxizität und Flüchtigkeit des Osmiumtetroxids ergibt, kann durch effiziente katalytische Verfahren minimiert werden. Als stöchiometrisches Oxidationsmittel wird in erster Linie *N*-Morpholin-*N*-oxid⁸⁹ eingesetzt, daneben ist auch der Einsatz von Bariumchlorat,⁹⁰ Kaliumhexacyanoferrat,⁹¹ Wasserstoffperoxid⁹² und *t*-Butylhydroperoxid⁹³ durchaus üblich. Sehr nützlich ist darüber hinaus die asymmetrische, durch Osmium katalysierte *cis*-Dihydroxylierung, bei der chirale Alkoxide zur Übertragung der chiralen Information eingesetzt werden.⁹⁴

Die von Shing⁸⁷ entwickelte Methode der sogenannten „Blitz-*cis*-Dihydroxylierung“ mit Rutheniumtrichlorid/ Natriummetaperiodat zeichnet sich dagegen durch die gute Handhabbarkeit des Reagenzes, sehr kurze Reaktionszeiten und eine große Toleranz bezüglich des Lösungsmittels aus. Allerdings tritt häufig Glykolspaltung, insbesondere bei exocyclischen Doppelbindungen, als Nebenreaktion auf. Diese Methode wurde erfolgreich bei den verschiedensten substituierten Alkenen angewendet. Nachteilig ist die geringe Diastereoselektivität. In der Regel werden nur bei cyclischen Allylsystemen gute Selektivitäten erreicht. Es wurde nun versucht, den zentralen Baustein **45** mit beiden Methoden zu oxidieren, um danach das cyclische Sulfat darzustellen.

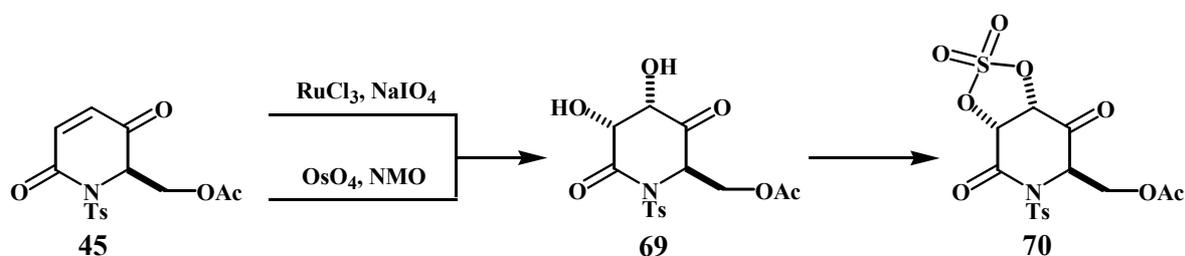


Abbildung 34: Synthesekonzept zur Darstellung von **70**

Leider führte keine der beiden Varianten zu nennenswerten Erfolgen. Die Reaktion mit Osmiumtetroxid/ NMO wurde zuerst unter den Standardbedingungen mit einem Molprozent OsO_4 durchgeführt. Nach einer Woche Reaktionszeit war noch kein Umsatz zu verzeichnen. Auch eine schrittweise Erhöhung der Konzentration des Reagenzes bis hin zu zehn Molprozent führte zu keinem Erfolg. In allen Fällen konnte nur das Edukt isoliert werden. Ähnlich erfolglos war die Oxidation nach Shing. Weder die Erhöhung der Reaktionstemperatur, noch die Variation von Zeit und Lösungsmittel führte zum Erfolg. Vielmehr trat bei höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten vermehrt Zersetzung auf. Deshalb wurde auf weitere Versuche zur cis-Dihydroxylierung verzichtet.

Die Doppelbindung zeigte sich rückblickend als ein nicht ergiebiges Strukturelement der zentralen Zwischenstufe. Einfachste Umsetzungen wie Epoxidation und cis-Dihydroxylierung gelangen nicht. Die dadurch stark eingeschränkte Diversität ließ an der flexiblen Nutzbarkeit des Zentralbausteins für die Iminozuckersynthese zweifeln. Im weiteren Verlauf wurde nun versucht, **45** so zu modifizieren, das dieses Ziel trotzdem noch erreicht werden konnte.

2.3.2 Reduktion der Carbonylgruppe

Für die geplante Umsetzung stehen eine Reihe in der Literatur etablierter Verfahren und Reagenzien zur Verfügung. Neben Elektronen- werden dabei in der Hauptsache Hydridüberträger verwendet.⁹⁵ Hier sind als wichtigste Vertreter die Metallhydride Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid zu nennen. Deren unterschiedliche Reaktionsfähigkeit ermöglicht die Reduktion auf die Art des Carbonyls abzustimmen. Lithiumaluminiumhydrid reduziert zum Beispiel nicht nur Aldehyde und Ketone, sondern auch Carbonsäuren, Ester, Nitrile und Nitroverbindungen, während Natriumborhydrid nur Aldehyde, Ketone und Säurehalegonide reduziert. Die relativ hohe Selektivität macht diese Verbindung zum Reagenz der Wahl für die geplante Reaktion, da die Carbonylgruppen der Ester- und Amidfunktion nicht angegriffen werden.

Die Reaktion von **45** mit einem Äquivalent Natriumborhydrid führte innerhalb zwei Stunden zum vollständigen Umsatz des Edukts. Das NMR-Spektrum zeigte, neben einigen Nebenprodukten, das gewünschte Produkt. Allerdings verlief die Reaktion nicht hoch diastereoselektiv, es wurde nur ein Überschuss von 3:1 zugunsten eines Isomers erreicht. Durch die Absenkung der Temperatur konnte das Diastereomerenverhältnis nur geringfügig verbessert werden. Deshalb wurde nach anderen Möglichkeiten gesucht.

Eine Alternative stellen die modifizierten Bedingungen nach Luche dar.⁹⁶ Hier wird zusätzlich zum Natriumborhydrid noch Certrichlorid zugesetzt. Dieses komplexiert am Carbonylsauerstoff. Ursprünglich wurde die Methode entwickelt, um selektiv Carbonylgruppen unter Vermeidung der 1,4-Reduktion zu reduzieren. Als Nebeneffekt tritt auch ein dirigierender Effekt auf, das Hydridreagenz greift eher von der sterisch weniger anspruchsvollen Seite an.

45 wurde deshalb unter Luche-Bedingungen reduziert. Hierbei zeigte sich, dass eine sukzessive Absenkung der Reaktionstemperatur zu einer schrittweisen Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses führte. Die höchste Selektivität wurde schließlich durch die genaue Dosierung des Komplexierungsreagenzes erzielt. Setzt man eine 0.4 molare methanolische Lösung des Certrichlorids ein, die gleichzeitig auch als Lösungsmittel dient, so ist nach Aufarbeitung im Protonenspektrum nur ein einziges Diastereomer zu sehen.

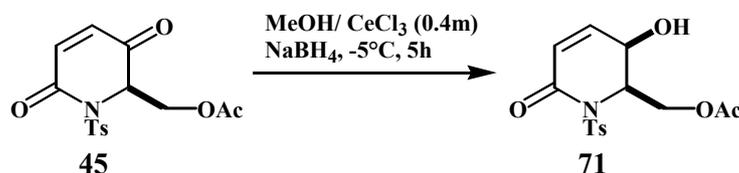


Abbildung 34: Reduktion von **45**

Die in Abbildung 34 dargestellte Stereochemie konnte zu einem späteren Zeitpunkt durch die Anfertigung einer Röntgenstruktur eindeutig als cis bestimmt werden (Abbildung 38). Dieses stimmt überein mit den obigen Überlegungen zur Stereokontrolle der Reduktion unter Luche-Bedingungen, die einen axialständigen Alkohol vorhersagen.

Die Tabelle 2 fasst die verschiedenen Reaktionsbedingungen samt Selektivitäten und Ausbeuten zusammen.

Reaktionsbedingungen	Diastereomerenverhältnis	Ausbeute [%]
1 eq NaBH ₄ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 2h	3.3:1	78
1 eq NaBH ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 4h	4.3:1	75
1 eq NaBH ₄ , MeOH, 3 eq CeCl ₃ , 0 °C, 4h	5:1	77
1 eq NaBH ₄ , MeOH, 3 eq CeCl ₃ , -5 °C, 5h	6.1:1	79
1 eq NaBH ₄ , MeOH, 3 eq CeCl ₃ , -10 °C, 8h	7:1	81
1 eq NaBH ₄ , MeOH/ CeCl ₃ (0.4 m Lösung), -5 °C, 5h	Nur ein DS	87

Tabelle 2: Reduktionsbedingungen

2.3.3 Reaktionen an 71

Zuerst sollte der Baustein hinsichtlich seines Epoxidationsverhaltens untersucht werden. Auch hier wurde eine breite Palette von Reaktionsbedingungen getestet. Die elektrophile Epoxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure ergab ein komplexes Gemisch aus mehreren Produkten, von denen zwei anhand der typischen Kohlenstoffsignale als Epoxide identifiziert werden konnten. Keines der beiden Moleküle war aber das Hauptprodukt. Mögliche Nebenprodukte könnten hier intra- und intermolekulare Öffnungsprodukte sein. Die Isolierung über Chromatographie gelang nicht.

Auch bei der für α,β -ungesättigte γ -Lactone beschriebenen Methode mit Natriumhypochlorit in Pyridin konnte keine Umsetzung zum gewünschten Produkt festgestellt werden. Statt dessen trat bei höheren Temperaturen zum Teil Zersetzung und Entschützung des primären Acetats auf. Das selbe Bild bot sich bei der Verwendung von Kaliumcarbonat/ Wasserstoffperoxid. Hier wurde zumindest ein Nebenprodukt anhand der Kohlenstoffsignale als Epoxid identifiziert. Auf einen Aufreinigungsversuch wurde aufgrund der Vielzahl der Produkte verzichtet. Bei der Verwendung von Dimethyldioxiran konnte bei mehreren Versuchen auch nur ein Produktgemisch erhalten werden. Zwar lag die Ausbeute an Epoxid, nach Auswertung des NMR-Spektrums, höher als bei allen anderen Methoden, die Aufreinigung scheiterte jedoch auch hier. Zusammenfassend gesehen war auch der Versuch einer Epoxidation des Allylalkohols **71** nicht von Erfolg gekrönt.

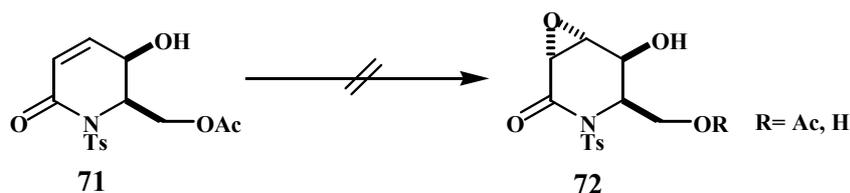


Abbildung 35: Versuche zur Epoxidation von **71**

Als nächstes sollte **71** cis-dihydroxyliert werden. Beim Einsatz von Osmiumtetroxid wurde in allen Fällen jeweils nur das Edukt zurückgewonnen. Weder die Erhöhung der Reagenzkonzentration noch die Verlängerung der Reaktionszeit führte zum Erfolg. Selbst nach drei Wochen konnte kein neues Produkt nachgewiesen werden. Deshalb wurden nun die alternativen Reaktionsbedingungen nach Shing getestet, welche in der Tat zum Erfolg führten. Dabei konnte die gewünschte Umsetzung in einer Ausbeute von 80 Prozent realisiert werden.

Das NMR-Spektrum zeigte jedoch zwei Verbindungen. Die Reaktion lieferte beide Diastereomere im Verhältnis von nahezu 1:1.

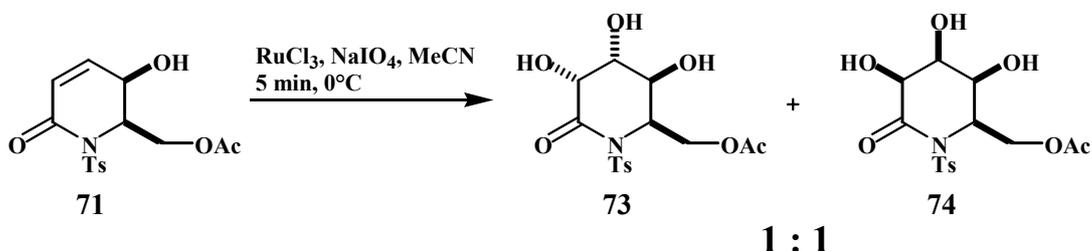


Abbildung 36: cis-Dihydroxylierung von **71**

Die mangelnde Diastereoselektivität muss in diesem Fall kein Nachteil sein, sofern es möglich ist, die Isomere zu trennen, da man so zwei Vorstufen für Iminozucker vorliegen hätte. Unglücklicherweise ließen sich die beiden Diastereomere nicht trennen. Obwohl die entsprechenden Lösungsmittelsysteme breit variiert wurden, führten weder fraktionierte Kristallisation noch Chromatographie zum Erfolg.

Es musste also ein Weg gefunden werden, die Diastereoselektivität der Reaktion zu erhöhen. Hierzu bietet sich die Schützung der Alkohols mit einem voluminösen Rest an,

wodurch eine sterische Abschirmung einer Seite des Moleküls erreicht werden sollte. Deshalb werden zunächst die Versuche zur Funktionalisierung der Hydroxygruppe beschrieben.

Um den Einfluss des Restes auf die Diastereoselektivität abzuschätzen, wurde zuerst versucht, **71** mit einer Acetat- und einer Benzylgruppe zu versehen.

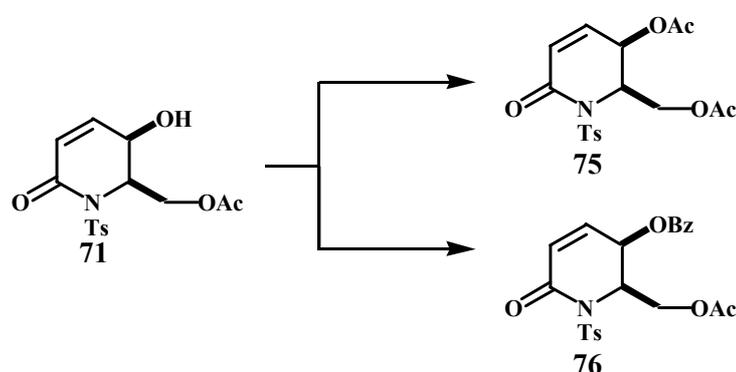


Abbildung 37: Schützung von **71**

Die Reaktion zum Acetat **75** gestaltete sich problemlos. Nach Umsatz von **71** mit einer äquimolaren Menge Acetanhydrid und 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator erhält man **75** in einer Ausbeute von 98 Prozent. Da die Labilität der primären Acetatgruppe gegenüber starken Basen eine Benzylschützung mittels Natriumhydrid ausschloss, wurde versucht, unter sauren Bedingungen mit Trichloracetimidat und katalytischen Mengen Trifluormethansulfonsäure⁹⁷ zu arbeiten. Hier konnte kein relevantes Produkt detektiert werden. Deshalb wurde nach Alternativen zur Benzylierung gesucht. Da die Veresterung problemlos verlaufen war, erschien die Schützung als Benzoat als eine vielversprechende Möglichkeit. Das gewünschte Produkt fiel nach Umkristallisation des Rohprodukts als weisser kristalliner Feststoff an. Weder das Protonen- noch das Kohlenstoffspektrum zeigte mehrere Diastereomere. Das Benzoat **76** wurde in einer akzeptablen Ausbeute von 60 Prozent erhalten. Von dieser Stufe konnte erfolgreich eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden.

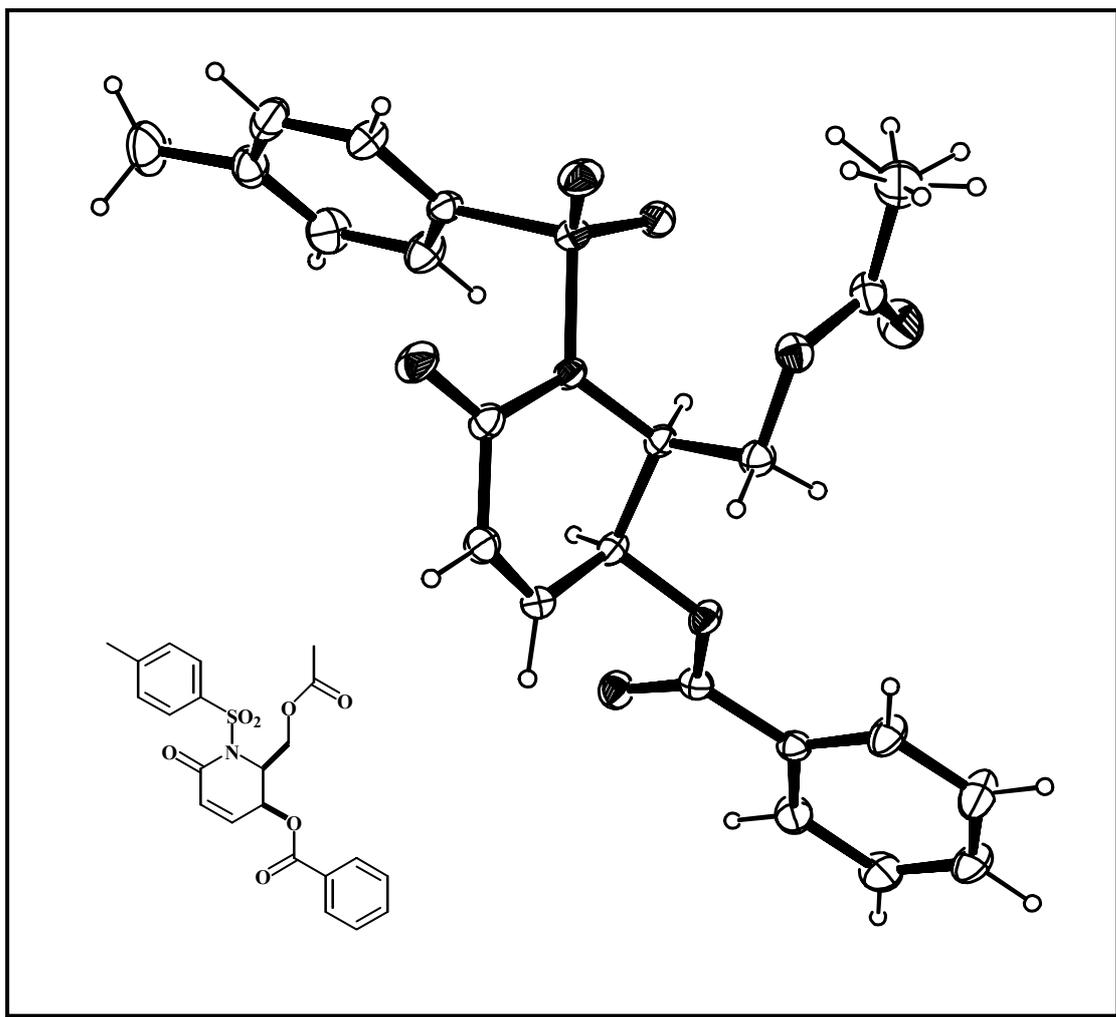


Abbildung 38: Röntgenstruktur von 76

Mit Hilfe der Kristallstruktur konnte die vorgeschlagene relative Stereochemie von 71 bestätigt werden. Durch den bevorzugt von der dem Hydroxymethyl-Substituenten abgewandten Seite erfolgenden Angriff des Hydridreagenzes stehen beide Gruppen *syn* zueinander.

2.3.4 Cis-Dihydroxylierung der geschützten Allylalkohole 75 und 76

Sowohl Acetat 75 als auch Benzoat 76 wurden dihydroxyliert. Wie auch bei 71 konnte mit Osmiumtetroxid kein nennenswerter Erfolg erzielt werden. Erst nach drei Wochen ließ sich

ein Produkt detektieren. Da die Ausbeute jedoch unter zehn Prozent lag, wurde auf weitere Versuche verzichtet.

Bessere Ergebnisse konnten mit den für **71** entwickelten Bedingungen zur Blitzhydroxylierung erreicht werden; es musste in beiden Fällen lediglich Dichlormethan zugesetzt werden, um vollständige Löslichkeit zu gewährleisten. Beide Edukte setzten sich glatt binnen neun Minuten um. Während die Diastereoselektivität am Bisacetat **75** als eher niedrig zu werten ist, zeigte die Hydroxylierung des Benzoats ein befriedigendes Ergebnis. Wie die Tabelle 3 zeigt, wurde das Hauptdiastereomer **77** in einem Verhältnis von sechs zu eins erhalten.

Nr	Reaktionsbedingungen	Diastereomer- enverhältnis	Ausbeute [%]
75, 76	OsO ₄ (10 mol%), NMO, Aceton, RT, 21d	-	<10
75	RuCl ₃ (5 mol%), NaIO ₄ (1.5eq.), MeCN/CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 9min	2.1:1	56
76	RuCl ₃ (5 mol%), NaIO ₄ (1.5eq.), MeCN/CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 9min	6.3:1	63

Tabelle 3: Cis-Dihydroxylierung von **75** und **76**

Die Trennung des harzartigen Rohprodukts über Chromatographie gelang nicht. Obwohl das Laufmittelgemisch breit variiert wurde, konnte immer nur eine Antrennung, durch die aber nur kleine Mengen des Hauptdiastereomers **77** erhalten wurden, erreicht werden. Deshalb wurden weitere Möglichkeiten der Diastereomerentrennung versucht. Dabei kam sowohl Derivatisierung als auch fraktionierte Kristallisation zur Anwendung. Es gelang nicht, die isomeren Tetraacetate zu trennen. Das gelang dagegen bei den beiden Isopropylidengeschützten Diolen zumindest im Ansatz.

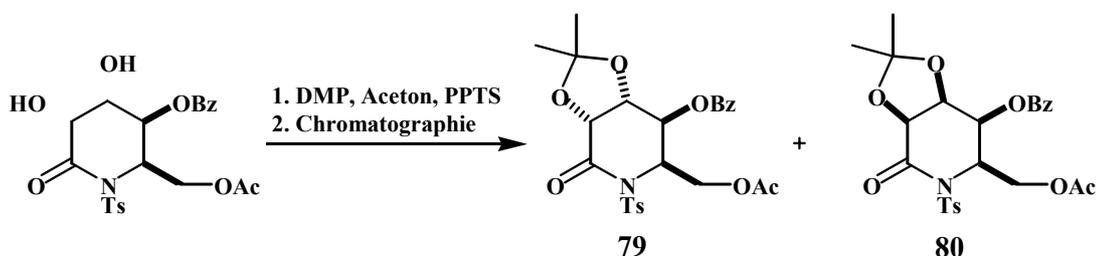


Abbildung 39: Versuch der Diastereomerentrennung über Derivatisierung

Diese konnten dünn-schichtchromatographisch zwar separiert werden, jedoch war der Retentionswert beider Moleküle nicht unterschiedlich genug, um eine quantitative Trennung zu erreichen. Durch mehrmalige Flashchromatographie konnte eine kleine Probe jedes Diastereomers erhalten werden, was zumindest eine Analytik ermöglichte. Für eine präparative Anwendung ist dieses Verfahren aber zu uneffektiv. Deshalb wurde auf Kristallisationsversuche übergegangen.

Dazu wurden eine Reihe von Lösungsmitteln getestet. Hier stellte sich Ethanol als bestes Solvens heraus. Nach dem Lösen des Rohproduktes in der Wärme und anschließender Lagerung im Kühlschrank schieden sich im Verlauf mehrerer Wochen Kristalle ab.

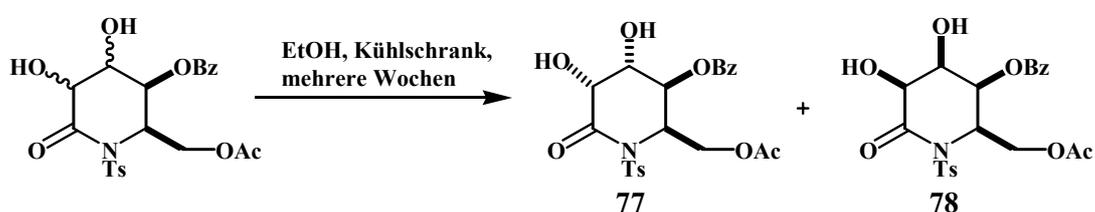


Abbildung 40: Versuch der Diastereomerentrennung über Kristallisation

Deren NMR-Spektren zeigten erwartungsgemäß Übereinstimmung mit den Signalen des Hauptdiastereomers **77**. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels aus dem Filtrat erhielt man abermals ein Öl. Das Spektrum zeigte leider nicht nur das andere Isomer, vielmehr lag wiederum ein Diastereomergemisch vor. Durch wiederholte Kristallisation konnte zwar das Nebenprodukt der Cis-Dihydroxylierung angereichert werden, eine vollständige Aufreinigung gelang aber nicht. Die Auswertung der Kernresonanzspektren bestätigte die vorgeschlagene Struktur des Hauptdiastereomers **77**.

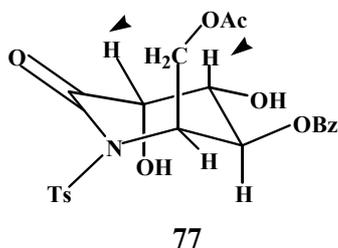


Abbildung 41: NOE-Wechselwirkungen in **77**

Die Beobachtung, dass die Selektivität bezüglich des Hauptprodukts anstieg, je größer die benachbarte Gruppe wurde, ließ vermuten, dass **77** gulo-konfiguriert vorlag. Dieses wurde durch ein NOESY-Spektrum bestätigt: hier konnte eine starke Kopplung zwischen den Protonen der Hydroxymethylgruppe einerseits und beiden Wasserstoffen der ehemaligen Doppelbindung andererseits gefunden werden. Wischnat hatte im Rahmen seiner Dissertation bereits über einen anderen Weg das teilentschützte System **79** dargestellt. Auf diese Weise konnte durch den Vergleich der NMR-Spektren von **81** mit den in der Arbeit von Wischnat publizierten ein weiterer Beleg für die vorgeschlagene Konfiguration von **77** gefunden werden. Die Darstellung des teilentschützten Systems **81** gelang glatt unter Standardbedingungen.

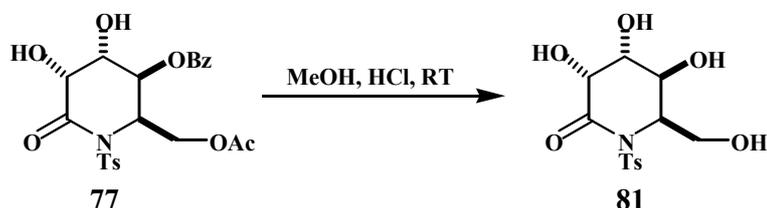


Abbildung 42: Teilentschützung von **77**

Ein Vergleich der Spektren zeigte, dass **81** identisch mit der von Wischnat beschriebenen gulo-konfigurierten Verbindung war.

2.3.5 Alternative Methoden zur Epoxidation von **71**

Da die direkte Epoxidation nicht gelang, sollten nun Methoden zur „indirekten“ Epoxidierung getestet werden. Eine Möglichkeit ist die Verwendung von Acetylhypobromit. Das Reagenz addiert in der Weise an Doppelbindungen, dass das trans-Produkt gebildet wird. Die Abbildung 43 skizziert die geplante Synthese. In diesem speziellen Fall würde das zum abgebildeten Produkt **82** führen. Die anschließende Verseifung führt zu einer intramolekularen Epoxidbildung. Je nach Methode können die anderen im Molekül vorhandenen Schutzgruppen ebenfalls abgespalten werden.

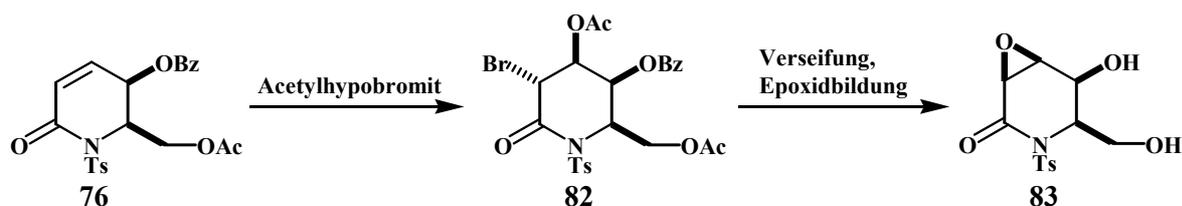


Abbildung 43: Epoxidbildung mit Acetylhypobromit

Das Reagenz wurde nach einer Methode von Levine und Wall⁹⁸ aus Silberacetat und Brom hergestellt. Leider führte die Umsetzung mit Benzoat **76** zu keinem Ergebnis. In allen Fällen konnte nur das Edukt zurückgewonnen werden.

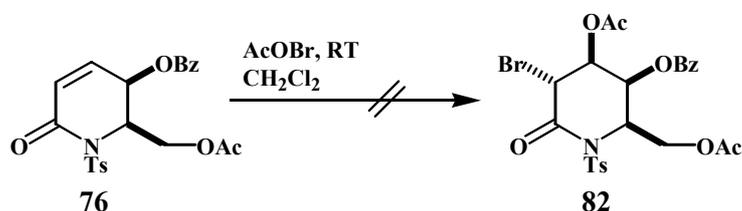


Abbildung 44: Versuch zur Umsetzung von **76** mit Acetylhypobromit

Eine weitere Möglichkeit, Zugriff auf das Epoxidationsprodukt zu erhalten, ist die Nutzung des diastereomerenreinen Diols **77**. Dieses könnte in ein cyclisches Sulfat⁹⁹ überführt werden, welches ein Epoxidsynthon darstellt. Die Öffnung dieser Sulfate zeichnet sich durch hohe Regio- und Stereoselektivitäten aus.¹⁰⁰ Man erhält, analog zum Epoxid, die trans-Produkte. Durch die Öffnung mit Halogenen¹⁰¹ oder O-,¹⁰² S-,^{99a} N-,¹⁰³ und C-Nucleophilen^{99a} wird ein großes Synthesepotential erschlossen.

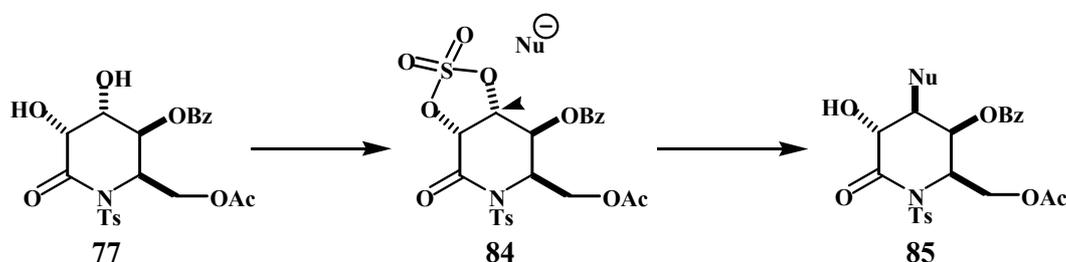


Abbildung 45: Das cyclische Sulfat **84** als Epoxidsynthon

77 wurde deshalb mit Sulfurylchlorid und Triethylamin bei Raumtemperatur umgesetzt. Nachdem dünschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Nach Chromatographie erhielt man einen farblosen Feststoff. Das NMR-Spektrum zeigte jedoch nicht das erwartete Produkt. Statt der Signale für die Protonen des cyclischen Sulfats **84** fanden sich nur Hinweise für eine Doppelbindung.

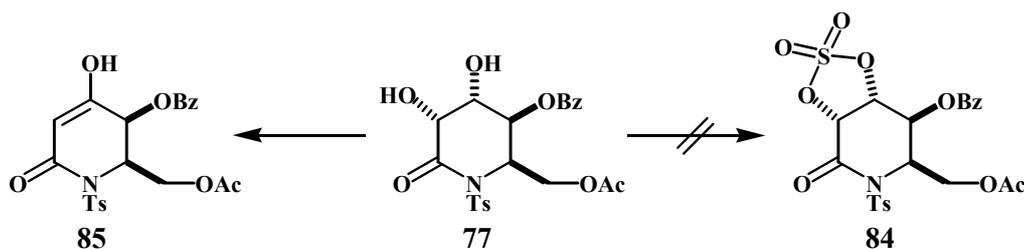


Abbildung 46: Darstellung von **85**

Die genaue Auswertung des Spektrums ergab das in Abbildung 46 gezeigte Produkt. Für die Doppelbindung fand sich im Kohlenstoffspektrum neben einem CH-Signal nur noch ein quarternärer Kohlenstoff. Das COSY-Spektrum zeigte für den olefinischen Wasserstoff keine Kopplung zu dem der Benzoatgruppe, sondern nur ein isoliertes Signal. Dies steht im Widerspruch zu den Erwartungen, die eher eine Abstrahierung des acideren α -Wasserstoffs vermuten liessen. Wahrscheinlich ist in diesem Fall das β -ständige Proton bevorzugt, da es axial steht und so leichter eliminiert werden kann als das α -Proton, welches equatorial steht und somit die für eine Enolisierung ungünstige Stellung einnimmt.

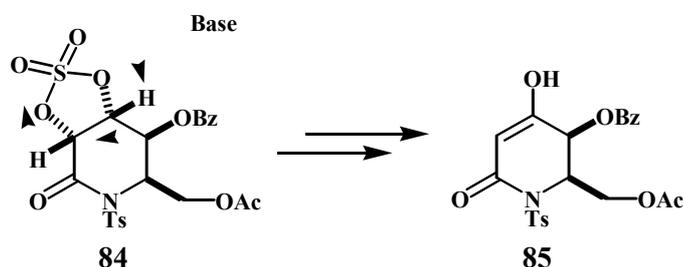


Abbildung 47: Mechanismus zur Bildung von **85**

An diesem Punkt wurde entschieden, die Versuche zur Epoxidation des Lactamsystems einzustellen. Alle oben beschriebenen Versuche lieferten entweder kein Ergebnis oder nur

Gemische, aus denen das gewünschte Produkt mit großem Arbeitsaufwand hätte isoliert werden müssen. Zu keinem Zeitpunkt konnte man von einem einfachen Zugang sprechen, der für die effektive synthetische Nutzung des Bausteins obligatorisch ist. Deshalb wurde nun nach Möglichkeiten gesucht, das synthetische Potenzial von Baustein **71** in andere Richtungen zu entwickeln.

2.3.6 Einführung von Aminogruppen in **71**

Die Überlegungen zur weiterführenden Nutzung des Zentralbausteins führten zur Idee der stereoselektiven Einführung einer Aminofunktion in Nachbarschaft des sekundären Alkohols. Dies schien lohnenswert zu sein, da sich in der Vergangenheit Verbindungen mit Aminogruppen in 2- oder 3-Position als potente Glycosidase-Inhibitorsysteme erwiesen haben.

Das vorliegende System bietet ideale Voraussetzungen für die Nutzung einer bisher selten genutzten Strategie, der intramolekularen Funktionalisierung des im Molekül vorhandenen Michael-Systems. Hierzu wurde die Einsatzmöglichkeit von Chlorsulfonylisocyanat getestet. Der synthetische Wert des Chlorsulfonylisocyanats (CSI) ist seit vielen Jahren bekannt.¹⁰⁴ Dieses Reagenz gilt als das reaktivste Isocyanat überhaupt, was unter anderem auf seiner hohen Elektrophilie beruht. Mit der SO₂-Gruppe und der Carbonylfunktion bietet es zwei Zentren für einen nucleophilen Angriff. Die Reaktionen, die CSI typischerweise eingeht, werden von der Literatur üblicherweise in drei Typen eingeteilt: einfache Additionen an die Isocyanatfunktion, Cycloadditionen und Reaktionen mit Mehrfachbindungen und schließlich Reaktionen der Chlorosulfonylgruppe.¹⁰⁵

Bei der Suche nach praktikablen Methoden zur möglichst stereoselektiven Einführung einer Aminogruppe in den Baustein **71** fand sich ein äußerst interessanter Ansatz in Publikationen von Hirama *et al.* Das Interesse dieser Arbeitsgruppe lag in der Synthese von biologisch interessanten β -Aminosäuren. Zu diesem Zweck wurde ein entsprechendes Carbamat im Sinne einer intramolekularen Michaeladdition cyclisiert. Nach Spaltung des so entstandenen Oxazolidinons konnte dann die jeweilige β -Aminosäure erhalten werden.

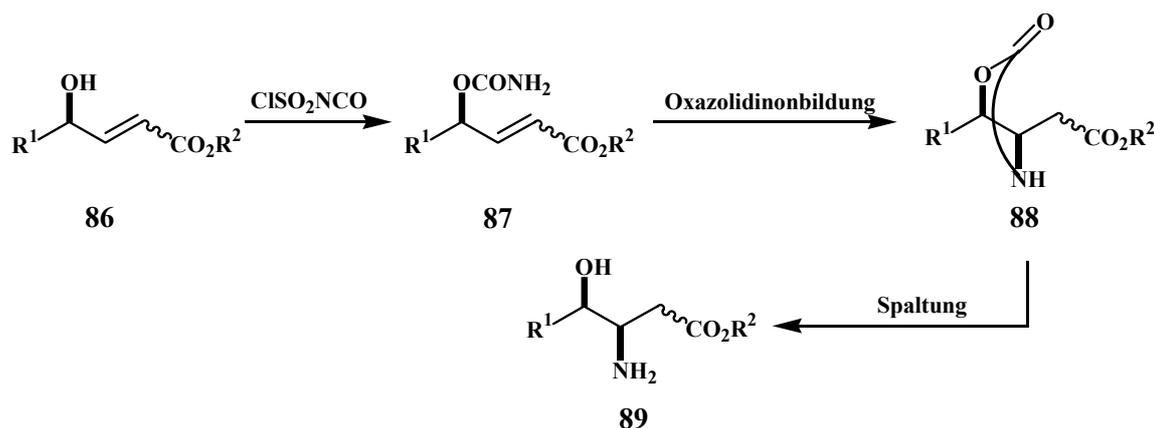


Abbildung 48: Darstellung von β -Aminosäuren nach Hirama *et al.*

Dabei wurden zum Teil, je nach Rest R, erstaunliche Diastereoselektivitäten von bis zu 100:1 beobachtet. Auf diesem Weg konnten Verbindungen wie *N*-Acetylacosamin und *N*-Benzoylristosamin dargestellt werden.¹⁰⁶ Als Reagenz kam dabei in allen Fällen CSI zum Einsatz. Obwohl bislang kein Beispiel für cyclische Edukte existiert, erschien diese Synthesesequenz als ein vielversprechender Zugang zu 3-Amino-imino-lactamen.

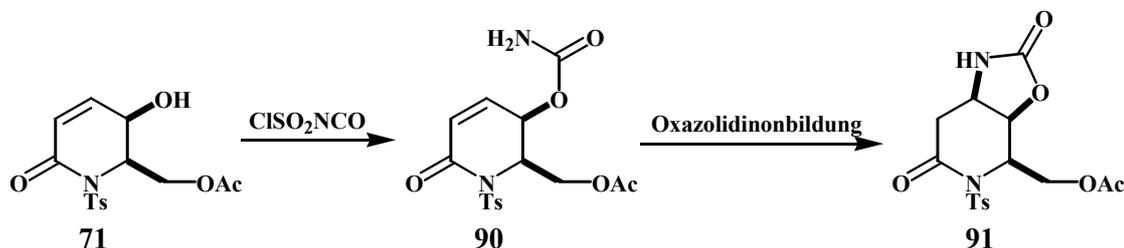


Abbildung 49: Konzept zur Darstellung von Oxazolidinon **91**

Wie in Abbildung 49 gezeigt, ist die Oxazolidinonbildung der Schlüsselschritt der geplanten Umsetzung. Die Darstellung des Urethans sollte dagegen glatt vonstatten gehen.

In der Tat verlief die Reaktion von **71** mit CSI ohne Probleme. Unter den in Abbildung 50 angegebenen Bedingungen konnte das gewünschte Produkt in einer akzeptablen Ausbeute von über 60 Prozent als weisser Feststoff erhalten werden.

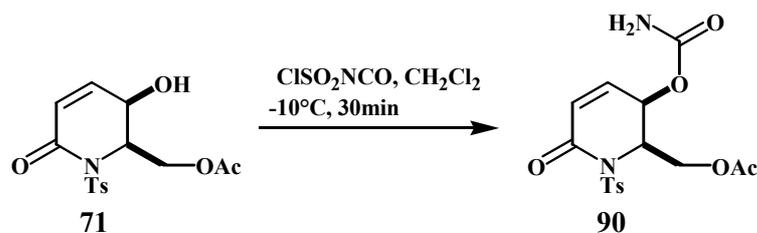


Abbildung 50: Darstellung von **90**

Ein signifikantes Signal im Kohlenstoffspektrum ist die Carbonylresonanz des Urethans bei 155 ppm. Ebenfalls gut zu erkennen sind die Aminschnwingungen und drei verschiedene Carbonylabsorptionen im Infrarot-Spektrum. Das Massenspektrum liefert einen Molpeak von 318, ein Wert der um 64 Einheiten nach unten abweicht. Das ist in guter Übereinstimmung mit den Beobachtungen für das Lactamsystem. Auf das hier ebenfalls auftretende Phänomen der Schwefeldioxid-Extrusion wurde bereits an früherer Stelle eingegangen.

Um die im nächsten Schritt geplante Michael-artige Addition der Aminogruppe zu realisieren, wurden verschiedene Basen auf ihre Wirksamkeit überprüft. Hierbei musste berücksichtigt werden, dass in **90** mit der Amideinheit kein ausgeprägtes Michaelsystem vorlag. Natriumethanolat erwies sich als ungeeignet. Weder eine Erhöhung der Temperatur noch eine Verlängerung der Reaktionszeit führte zu einer Umsetzung. In jedem Fall konnte das Edukt zurückgewonnen werden. Mit Natriumhydrid konnte bei Raumtemperatur die Bildung eines komplexen Gemischs beobachtet werden. Die Nebenproduktbildung konnte auch mit weiterer Variation der Bedingungen nicht unterdrückt werden. Beim Einsatz von Kalium-tert.-buthylat wurde abermals ein Gemisch erhalten. Jedoch ließ sich nach zwölf Stunden Reaktionszeit das gewünschte Produkt im NMR-Spektrum identifizieren. Es wurde eine Ausbeute von ca. 15 Prozent erreicht. Der Produktanteil konnte leider im weiteren Verlauf nicht gesteigert werden, eine Temperaturerhöhung führte zu einem starken Anstieg von Zersetzungsprodukten. Eine Aufreinigung des Gemisches gelang nicht. Auch durch mehrfache Chromatographie konnten die ca. acht Komponenten nicht getrennt werden.

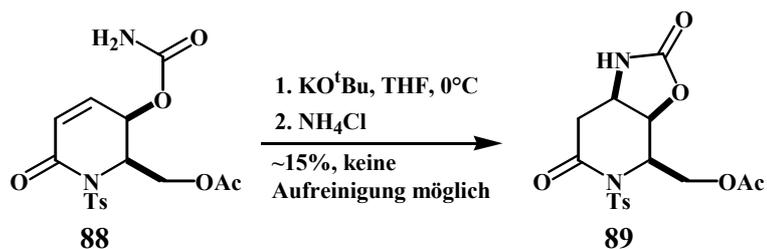


Abbildung 51: Darstellung von **89**

Zusammenfassend muss man sagen, dass auch die Einführung einer Aminofunktion in 3-Position keinen Erfolg hatte. Im weiteren Verlauf der Arbeit mit dem Zentralbaustein **45** konnte es nun nur noch darauf ankommen, die wenigen bisherigen Erfolge konsequent zu nutzen. In diesem Fall würde das bedeuten, zumindest eine Freisetzung an dem Diol **77** zu versuchen, unter Umständen vielleicht sogar eine Racematspaltung zu etablieren, um zu enantiomerenreinen Endstufen zu gelangen. In diesem Falle könnte auch die Nutzbarkeit von **45** neu bewertet werden.

2.3.7 Versuch der Racematspaltung an **71**

Neben den klassischen Verfahren zur Racematspaltung über Diastereomerenbildung¹⁰⁷ war es in den letzten Jahren vor allem die enzymatische Racematspaltung, die in der organischen Synthese eine besondere Stellung einnimmt. Dies begründet sich durch ihre Chemo-, Regio- und Enantioselektivität. Oftmals werden Hydrolasen - zum Beispiel Amidasen, Proteasen, Esterasen, Lipasen – verwendet, da sie in der Regel ihre Aktivität auch in organischen Lösungsmitteln nicht verlieren. Darüber hinaus werden keine Cofaktoren benötigt.¹⁰⁸ Insbesondere Lipasen werden häufig genutzt. Sie weisen selbst in unpolaren Lösungsmitteln eine außergewöhnliche Stabilität auf. Für eine Reihe von Lipasen wurden Modelle zur Voraussage von Substrat- und Enantioselektivität etabliert. Diese werden entweder nach den entsprechenden Enzymen¹⁰⁹ oder nach den funktionellen Gruppen, die für die jeweiligen enzymatischen Reaktionen von Bedeutung sind,

kategorisiert. Dazu zählen unter anderem primäre¹¹⁰ und sekundäre¹¹¹ Alkohole, α -Aminosäuren¹¹² und Carbonsäuren.¹¹³

Die enzymatische Differenzierung von Alkoholen ist eine besonders oft angewandte Methode.¹¹⁴ Besonders häufig werden sekundäre Alkohole genutzt, da sie durch ihre Nähe zum Stereozentrum einen im Vergleich mit primären Alkoholen ausgeprägten sterischen Unterschied aufweisen.

Mit dem Allylalkohol **71** lag ein nahezu ideales System für eine Racematspaltung über eine enzymatische Veresterung vor. Da es sich hierbei um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, musste sichergestellt werden, dass die Reaktion nur in eine Richtung verläuft. Dies wird einerseits durch die Verwendung eines wasserfreien Lösungsmittels und andererseits durch einen großen Überschuss des Acyldonors Vinylacetat erreicht. Auf diese Weise verläuft die Umsetzung so gut wie irreversibel.¹¹⁵

Eingesetzt wurden zwölf verschiedene Enzyme, die in jeweils zwei verschiedenen Lösungsmitteln getestet wurden. Die Ansätze wurden mit Phosphatpufferlösung versetzt. Die Tabelle 4 führt die genauen Reaktionsbedingungen auf. Der Reaktionsverlauf wurde über Dünnschicht- und Gaschromatographie verfolgt. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: in keinem Fall wurde ein Umsatz erreicht. Weder bei Raumtemperatur noch bei 40 °C konnte ein Veresterungsprodukt detektiert werden.

Dieses unerwartete Ergebnis führte zu Überlegungen, inwieweit die enzymatische Racematspaltung überhaupt noch untersucht werden sollte. Unter anderem wurde auch über eine enzymatische Verseifung des primären Acetats nachgedacht.

Enzym	Lösungsmittel	Zeit [h]	Umsatz
Novozym 435[LCC0013-2] Novo Nordisk	THF	120	0
Novozym 435[LCC0013-2] Novo Nordisk	CH ₂ Cl ₂	120	0
PLE	THF	120	0
PLE	CH ₂ Cl ₂	120	0
PPL II [L-3126] Sigma	THF	120	0
PPL II [L-3126] Sigma	CH ₂ Cl ₂	120	0
Lipase AY-Amano-30 [LAYS05519]	THF	120	0
Lipase AY-Amano-30 [LAYS05519]	CH ₂ Cl ₂	120	0
Lipase-MY-30 [F4821] Meito	THF	120	0
Lipase-MY-30 [F4821] Meito	CH ₂ Cl ₂	120	0
SAM I (<i>Pseudomonas species</i>)	THF	120	0
SAM I (<i>Pseudomonas species</i>)	CH ₂ Cl ₂	120	0
PPI [L-8251] Sigma	THF	120	0
PPI [L-8251] Sigma	CH ₂ Cl ₂	120	0
Lipozyme IM [LUC0004-7] Novo Nordisk	THF	120	0
Lipozyme IM [LUC0004-7] Novo Nordisk	CH ₂ Cl ₂	120	0
Lipase OF [L4122] Meito	THF	120	0
Lipase OF [L4122] Meito	CH ₂ Cl ₂	120	0
Lipase AK [LAKQ08506] Amano	THF	120	0
Lipase AK [LAKQ08506] Amano	CH ₂ Cl ₂	120	0
SAM II L-701	THF	120	0
SAM II L-701	CH ₂ Cl ₂	120	0
Lipase PL [P-2] Meito	THF	120	0
Lipase PL [P-2] Meito	CH ₂ Cl ₂	120	0

Tabelle 4: Bedingungen der Versuche zur Racematspaltung von **71**

Zu diesem Zeitpunkt publizierten Haroutounian und Couladouros *et al.* eine alternative Darstellung von **45**.¹¹⁶

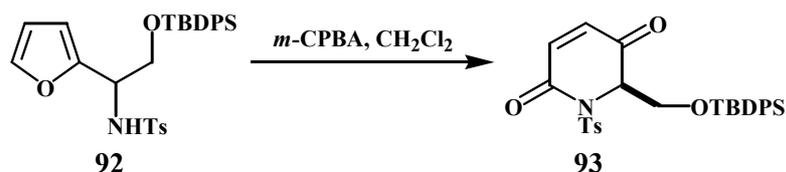


Abbildung 52: Darstellung von **93** nach Haroutounian und Couladouros *et al.*

Damit war die Chemie von **45** als Gegenstand einer Dissertation praktisch nicht mehr zu verwenden. Zwar wurde der Zentralbaustein auf einem geringfügig anderen Weg und mit unterschiedlicher Schutzgruppenchemie dargestellt, dies konnte jedoch nicht über die zu großen Überschneidungen beider Methoden hinwegtäuschen. Deshalb wurde auf alle weiterführenden Untersuchungen verzichtet.

2.3.8 Resumée

Im Rahmen dieses Kapitels wurden verschiedene Modifikationen der Strukturelemente von **45** untersucht. Die Erwartungen wurden dabei zum Teil nicht erfüllt. Zwar gelang unter großen Schwierigkeiten die Entwicklung einer Synthesesequenz zur Darstellung des tosylierten, gulokonfigurierten Iminolactams **81**, darüber hinaus konnte aber so gut wie keine weitere Umsetzung realisiert werden. Die für die Diversität immens wichtige Epoxidation der Doppelbindung gelang nur auf der Stufe des Allylalkohols **71**. Hier blieb aber die Ausbeute hinter den Erwartungen zurück. Auch konnte die Reaktion nicht in der Weise optimiert werden, dass die Bildung von Nebenprodukten stärker unterdrückt wurde. Überhaupt war die mangelnde Diastereoselektivität des Systems das größte Problem im Verlauf der Untersuchungen.

45 erschien deshalb als nicht geeignet für eine breite Nutzung als Zentralbaustein.

2.4 Untersuchungen zur flexiblen Nutzung von 42

2.4.1 Vorüberlegungen

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese eines hochflexiblen Zentralbausteins zur Darstellung von potentiellen Glycosidase-Inhibitorsystemen auf Nojirimycin-Basis. Wie in 2.2 beschrieben, konnte neben der Verbindung **45** auch die bicyclische Verbindung **42** synthetisiert werden. Nachdem **45** sich als kein geeigneter Vorläufer herausgestellt hatte, sollte nun **42** auf seine Verwendbarkeit als flexible Schlüsselverbindung untersucht werden.

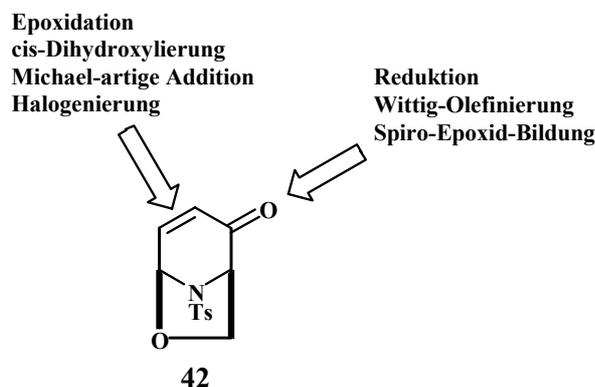


Abbildung 53: Modifizierbare Strukturelemente in **42**

Wie in Abbildung 53 dargestellt, bietet **42** zahlreiche Möglichkeiten der Modifizierung: von Epoxidation, cis-Dihydroxylierung, Halogenierung über Michael-Reaktionen der Doppelbindung bis hin zu Reaktionen der Carbonyl-Gruppe, wie zum Beispiel Reduktion, Wittig-Olefinierung oder die Generierung von spiro-Epoxiden.

Im Rahmen der Einleitung wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Idee zur Nutzung von **42** als zentrale Zwischenstufe durch die Chemie der Levoglucosenone inspiriert wurde.¹¹⁷ Als wichtigstes Strukturmerkmal ist hier die 1,6-Anhydrobrücke zu nennen. Durch sie wird die β -D-Seite des Moleküls sterisch abgeschirmt. Gleichzeitig entfallen zusätzliche Schutzgruppen für die primäre Hydroxyfunktion. Außerdem wird die Konformation des gesamten Systems fixiert.

Es ist zu erwarten, dass das Problem mangelnder Diastereoselektivität hier weniger ins Gewicht fallen wird als bei den Umsetzungen von **42**. Um nun die Diversität des Bausteins festzustellen, sollte zu Anfang untersucht werden, inwieweit die Strukturelemente von **42** modifizierbar sind. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der zu erreichenden Diastereoselektivität. Die ersten Unterkapitel werden sich deshalb den Umsetzungen von Carbonylfunktion und Doppelbindung widmen.

2.4.2 Untersuchungen zur Reaktivität der Carbonylfunktion

2.4.2.1 Reduktion zum Allylalkohol

Im Falle des iso-Levoglucosenons **32** erwies sich die Hydridreduktion als erfolgreich. Hier konnte der Allylalkohol stereoselektiv erhalten werden.¹¹⁸

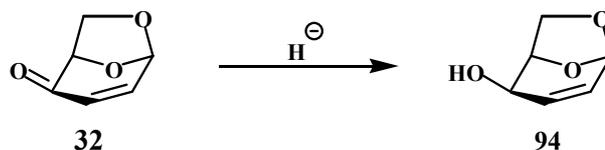


Abbildung 54: Stereoselektive Reduktion von **32**

42 wurde mit den beiden gängigsten Metallhydriden umgesetzt. Bei dem Versuch, die Carbonylfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu reduzieren, wurde ein Gemisch aus gewünschtem Produkt und einigen undefinierbaren Zersetzungsprodukten erhalten. Die Aufreinigung gestaltete sich mühsam, erst nach mehrmaliger Chromatographie konnte das 1,2-Reduktionsprodukt in einer Ausbeute von 30 Prozent erhalten werden.

Mit Natriumborhydrid wurde sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 0 °C das gewünschte Reduktionsprodukt erhalten, allerdings im Gemisch mit dem Produkt der 1,4-Reduktion. Ein eleganter Weg, um diese Konkurrenzreaktion ausschließen, ist die schon unter **2.3.2** beschriebene Luche-Reduktion.¹¹⁹ Hier wird die Ketogruppe mit Certrichlorid komplexiert. Dadurch wird ihre Elektrophilie so stark erhöht, dass sie bevorzugt reduziert wird. Tatsächlich konnte bei Zusatz des Metallsalzes die 1,4-Reduktion vollständig unterdrückt werden. Stattdessen trat eine andere Nebenreaktion auf. Die Selektivität der

Luche-Reduktion wird zum Teil auch durch das eingesetzte Lösungsmittel beeinflusst. Die besten Ergebnisse wurden von Luche *et al.* mit verschiedenen Gemischen aus Methanol und Natriumborhydrid erzielt. Allerdings kann das Methanol auch im Sinne einer Michaelreaktion mit anschließender Reduktion ans Edukt addieren. So wurde ein Rohprodukt erhalten, welches aus drei Substanzen bestand. Nach Chromatographie ergab die Auswertung der NMR-Spektren, dass neben dem gewünschten Produkt zwei Michael-Addukte, wiederum als Gemisch, vorlagen. Diese beiden Alkohole konnten nach Acetylierung durch Flash-Chromatographie getrennt werden. Man erhielt drei Moleküle: als klare Hauptfraktion das Acetat **98**, den Alkohol **97** sowie, als minimale Nebenfraktion, das Acetat **99**.

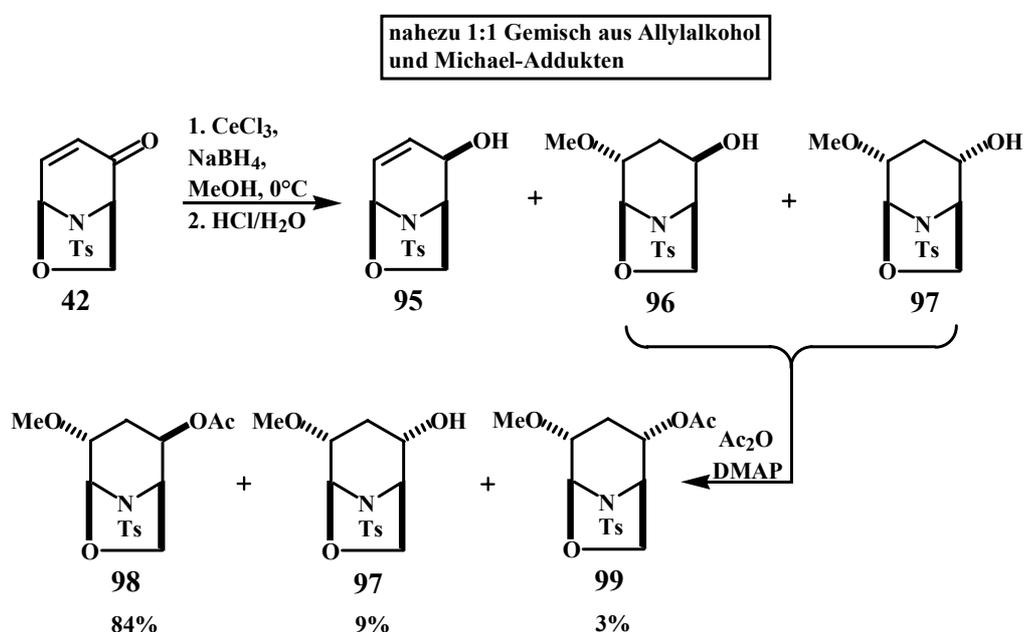


Abbildung 55: Reduktion von **42** unter Luche-Bedingungen

Durch eine Verkürzung der Reaktionszeit konnte die Bildung des Acetats vollständig unterdrückt werden. Bemerkenswert ist hier, dass nur im Fall der Michaeladdukte keine vollständige Diastereoselektivität hinsichtlich der Reduktion der Carbonylfunktion vorliegt. Während der Allylalkohol anscheinend unter kompletter Diastereokontrolle entstanden ist, ist das bei den Nebenprodukten nicht der Fall. Hier entsteht in geringem Maße neben dem endo- auch das exo-Produkt. Dagegen scheint bei der Michaeladdition ebenfalls der dirigierende Effekt der Brücke zum Tragen zu kommen.

Eine mögliche Erklärung könnte die räumliche Betrachtung der Molekülstruktur geben. Viele bicyclische Moleküle haben im an der Reaktion beteiligten Bereich eine

Stereostruktur, welche in eine konkave und konvexe Seite unterschieden werden.¹²⁰ Oftmals kann jedoch nur von weniger und stärker konkaver Seite gesprochen werden. In Abbildung 56 wurde versucht, dies anhand des Edukts zu veranschaulichen.

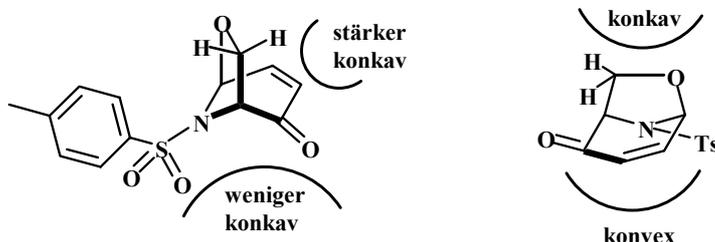


Abbildung 56: Räumliche Betrachtung der Molekülstruktur I

Die Seitenansicht verdeutlicht, dass die Unterseite des Moleküls weitaus weniger konkav ist als die β -D-Seite (Seite der Anhydro-Brücke). Besonders starken Einfluss nimmt hier wie in der Darstellung angedeutet die Methylene-Gruppe. Die Vorderansicht zeigt qualitativ den konvexen Charakter der Unterseite, wohingegen die Oberseite durch die konformative Fixierung durch die Brücke mehr konkav ist. Alle genannten Faktoren deuten auf eine Selektivitätsverstärkung hin zu einem Angriff von der Unterseite. Dazu kommt noch der Effekt, dass sterisch relativ anspruchslose H-Nucleophile wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid bevorzugt axial angreifen. Man kann also durchaus eine sehr hohe Diastereoselektivität bei der Reduktion zum Allylalkohol erwarten, was auch durch den experimentellen Befund bestätigt wird. Ebenfalls erklärt sich dadurch die Diastereoselektivität der Michael-Addition.

Das Michael-Addukt bietet dagegen andere Grundvoraussetzungen. Durch den zusätzlichen Substituenten verändert sich die Unterseite hin zu einer eher konkaven Form.

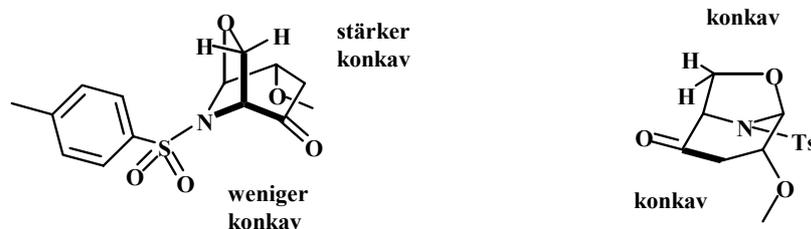


Abbildung 57: Räumliche Betrachtung der Molekülstruktur II

Während die Methoxy-Gruppe in der Seitenansicht kaum Einfluss nimmt, wird in der Vorderansicht die Veränderung der sterischen Bedingungen deutlich. Hier werden die oben beschriebenen Effekte wahrscheinlich zum Teil kompensiert, die Folge ist ein Absinken der Diastereoselektivität bei der Reduktion.

Im Folgenden wurde versucht, durch Variation von Temperatur und Konzentration die Nebenreaktion zu minimieren. Auf eine Variation des Lösungsmittels wurde dabei verzichtet, da in der Originalliteratur Methanol als essentiell für die Selektivität hinsichtlich 1,2-/ 1,4-Reduktion genannt wurde. Eine Absenkung der Temperatur auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte zu einer Produktverschiebung zum Allylalkohol. Dies konnte noch einmal gesteigert werden, indem eine genau eingestellte Lösung von Komplexierungsreagenz und Methanol eingesetzt wurde. Die Nebenprodukte waren im Protonenspektrum des Rohprodukts nicht mehr zu sehen, was auf einen Anteil von kleiner acht Prozent schließen lässt. Nach Flash-Chromatographie zur Abtrennung leichter Verunreinigungen konnte der Allylalkohol in einer Ausbeute von über 70 Prozent erhalten werden.

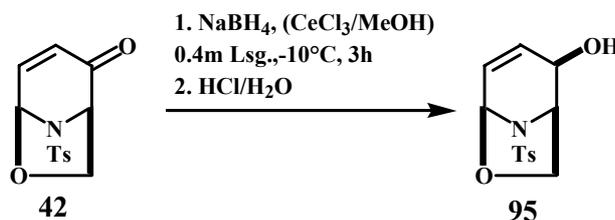


Abbildung 58: Reduktion von **42** unter modifizierten Luche-Bedingungen

Das Protonen-Spektrum zeigt ein ABX-System für die Methylen-Gruppe und den benachbarten Brückenkopfwasserstoff. Die Signale für den Wasserstoff am Acetalbrückenkopf und die der Doppelbindung lassen sich leicht anhand ihrer Kopplungskonstanten zuordnen. Charakteristisch für diese Gruppe ist das Dublett vom Dublett des dem Brückenkopf benachbarten Doppelbindungsproton, in welchem sich die jeweiligen Kopplungen der beiden anderen Wasserstoffe wiederfinden. Das IR-Spektrum zeigt wie erwartet eine ausgeprägte OH-Bande anstelle der Carbonylschwingung. Das Massenspektrum schließlich zeigt einen Molekülpeak bei 281.

Bis zu diesem Zeitpunkt konnte die Konfiguration des neuen Stereozentrums nicht geklärt werden. Weder die relevanten Kopplungskonstanten noch NOE-Spektren belegten die angenommene Struktur endgültig. Deshalb wurde versucht, die Alkoholfunktion mit diversen Schutzgruppen zu versehen, da die Analyse solcher derivatisierter Systeme oftmals weiteren Aufschluss liefert. Außerdem musste im Sinne folgender Reaktionen sowieso eine gewisse Schutzgruppenchemie entwickelt werden.

2.4.2.2 Schützung des Allylalkohols 95

Es wurde versucht, den Alkohol mit verschiedenen gängigen Reagenzien zu derivatisieren. Dabei wurde angestrebt, eine gewisse Breite im Hinblick auf die Stabilität in bezug auf Säuren und Basen zu erreichen.

Die Acetylierung verlief erwartungsgemäß problemlos. Das Edukt konnte glatt mit Acetanhydrid unter DMAP-Katalyse bei Raumtemperatur fast quantitativ umgesetzt werden. Das NMR-Spektrum zeigte neben einer neuen Methylgruppe auch das charakteristische Signal eines Esters. Die Formylierung gestaltete sich dagegen schwierig. Unter den üblicherweise im Arbeitskreis verwendeten sauren Bedingungen mit einem gemischten Anhydrid aus Essig- und Ameisensäure¹²¹ wurde ein Gemisch aus verschiedenen Produkten erhalten. Die schwarze Farbe deutete darüber hinaus auf Zersetzung hin. Anscheinend findet unter diesen Bedingungen eine Spaltung des Acetals statt. Der Versuch, die Reaktion unter basischen Bedingungen in Pyridin als Lösungsmittel¹²² durchzuführen, hatte ebenfalls keinen Erfolg. Die Benzylierung wurde zuerst mit den allgemein üblichen Bedingungen unter Verwendung von Natriumhydrid und Benzylbromid vorgenommen. Hier konnte bei Raumtemperatur ein Produktgemisch erhalten werden, welches das gewünschte Benzylderivat zumindest zu einem kleinen Teil enthielt. Nach Auswertung des Protonenspektrums wurde dieser auf circa 10 Prozent geschätzt. Es wurde angenommen, dass die starke Bildung von Nebenprodukten auf die lange Reaktionszeit zurückgeführt werden kann. Deshalb wurde versucht, durch Temperaturerhöhung die Reaktionszeit zu verkürzen. So konnte zwar nach zwei Stunden unter Rückflussbedingungen dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden, es trat stattdessen aber starke Zersetzung auf. Aus den unter den bei Raumtemperatur gewonnenen Erkenntnissen konnte angenommen werden, dass die langen Reaktionszeiten maßgeblich mit der starken sterischen Hinderung der Hydroxyfunktion

zusammenhing. Deshalb kam eine Methode zum Einsatz, die besonders bei sterisch anspruchsvollen Alkoholen in der Vergangenheit schon erfolgreich war.¹²³ Hier wird neben Base und Benzylbromid noch ^tButylammoniumfluorid in katalytischen Mengen zugesetzt. Unter diesen Bedingungen trat schon bei Raumtemperatur hauptsächlich Zersetzung auf. Auf weitere Versuche zur Benzylierung wurde deshalb verzichtet. Um nun zu testen, ob die Größe des Reagenzes unter Umständen der Reaktion entgegen wirkt, wurde versucht, den Allylalkohol mit Benzoylchlorid umzusetzen. Auch hier waren die Ausbeuten eher schlecht. Das Gemisch enthielt circa 15 Prozent an Produkt, eine vollständige Aufreinigung war allerdings auch nach mehrmaliger Chromatographie nicht möglich.

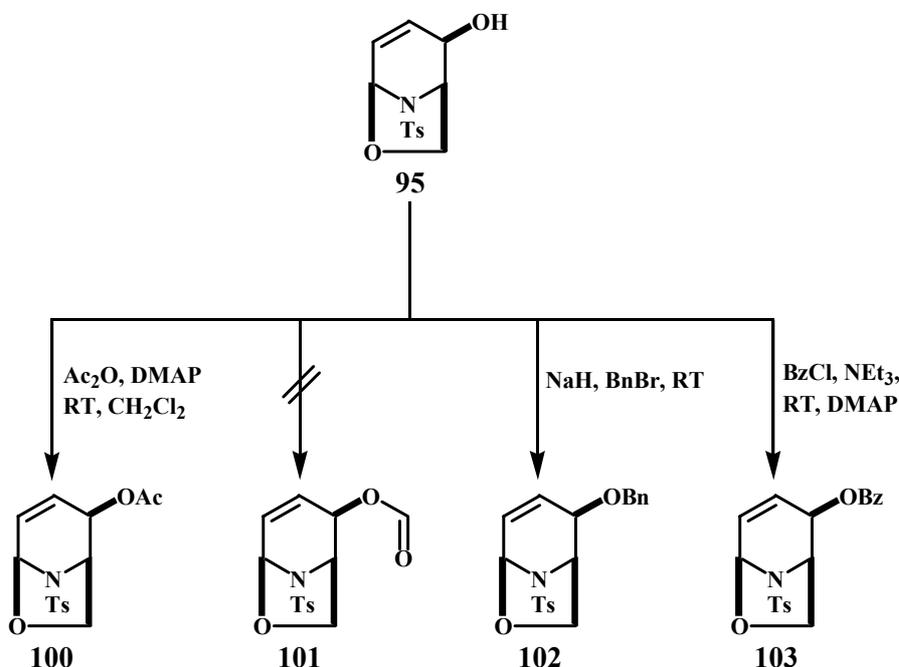


Abbildung 59: Schützung von **95**

Mit dem Acetat **100** konnte nun die Konfiguration des durch die Reduktion entstandenen Stereozentrums geklärt werden. Wie in Abbildung 60 gezeigt, konnte die vorgeschlagene Struktur aufgrund eines NOE-Effekts des pseudo-axialen Wasserstoffs mit Protonen des aromatischen Rings belegt werden. Darüber hinaus findet sich eine schwache Wechselwirkung der Methylenprotonen der Brücke mit der Methylgruppe der Acetatfunktion. Außerdem sind noch die Kopplungen der Brückenkopfwasserstoffe mit dem Aromaten zu sehen.

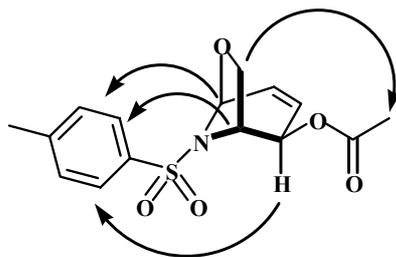


Abbildung 60: NOE-Effekte in Acetat **100**

2.4.2.3 Wittigreaktion

Die Wittig-Reaktion¹²⁴ bietet die Möglichkeit, aus dem α,β -ungesättigten Keton des Zentralbausteins **42** eine exo-Methylengruppe zu generieren. Dieser Baustein kann dann als Vorstufe für eine Vielzahl von bis-Hydroxymethyl-Iminozuckern dienen.

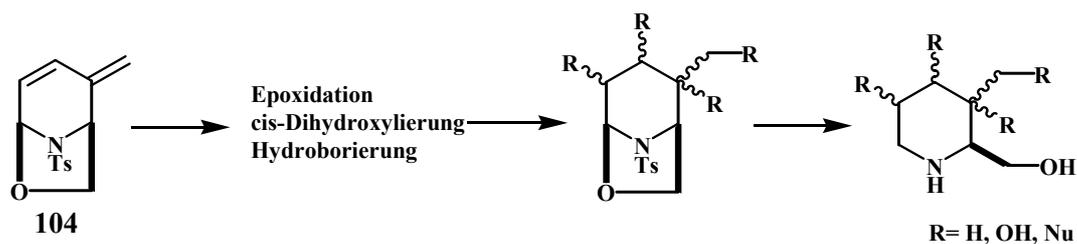


Abbildung 61: Synthesepotenzial von **104**

Iminozucker mit mehr als einer Hydroxymethyleinheit sind seit geraumer Zeit Gegenstand allgemeinen Interesses, da sie, wie zum Beispiel die Homoiminozucker, gute Inhibitoreigenschaften zeigen.¹²⁵

Bei der Synthese der exo-Methylenverbindung wurde auf das klassische Reagenz für die Wittig-Reaktion, ein Triphenylphosphoniumylid, zurückgegriffen.¹²⁶ Dieses wurde bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit **42** umgesetzt. Nach Auftauen und Aufarbeitung erhielt man einen gelben Feststoff, aus dem durch Chromatographie das gewünschte Produkt isoliert werden konnte.

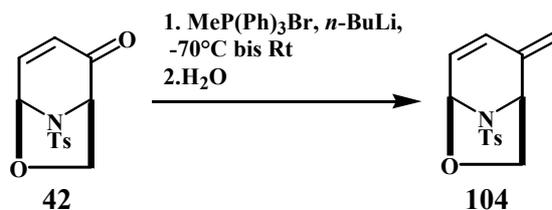


Abbildung 62: Darstellung von 104

Dabei konnte eine Ausbeute von 70 Prozent erreicht werden. Das Protonenspektrum zeigt für die beiden Wasserstoffe der exo-Methylen-Gruppe im Bereich um fünf ppm zwei Singulets. Im Kohlenstoffspektrum findet sich die CH₂-Gruppe bei 112 ppm. Dies ist ein charakteristischer Wert für exocyclische Doppelbindungen.

2.4.2.4 Darstellung eines spiro-Epoxids

Eine weitere Möglichkeit der Modifizierung der Ketofunktion ist die direkte Generierung eines spiro-Epoxids. Dadurch werden eine Reihe von interessanten Folgeprodukten zugänglich.

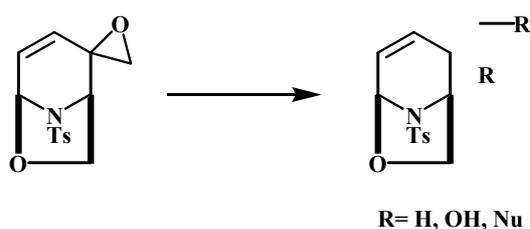


Abbildung 63: Synthesepotenzial des spiro-Epoxids

Grundsätzlich stehen mehrere Möglichkeiten für die Synthese zur Verfügung: die von Corey *et al.* entwickelte Methode unter Verwendung von Dimethyloxosulfonium-methylid¹²⁷ oder die in situ Nutzung von Bromomethylithium.¹²⁸

Dabei erhält man bei der Corey-Methode stets das Epoxid, welches durch den Angriff von der sterisch stärker gehinderten Seite entsteht.¹²⁹ Der Angriff des Bromomethylithium

erfolgt dagegen von der weniger gehinderten Seite. Somit könnten beide korrespondierenden Epoxide dargestellt werden.

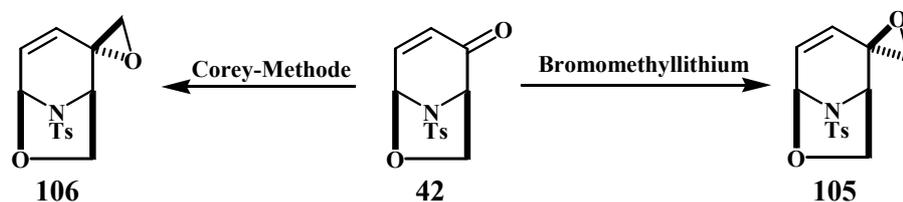


Abbildung 64: Möglicher Zugang zu den spiro-Epoxiden **105** und **106**

Die Umsetzung nach der Corey- Methode hatte keinen Erfolg. In jedem Fall konnte nur das Edukt im Reaktionsproduktgemisch nachgewiesen werden. Weder die Veränderung der Temperatur noch die der Reagenzkonzentration führte zu einem nennenswerten Erfolg. Die Umsetzung mit Bromomethyl lithium verlief dagegen erfolgreich. Hier konnte das gewünschte Produkt glatt in einer Ausbeute von über 80 Prozent dargestellt werden.

Dabei wurde auch keine Diastereomerenbildung beobachtet, was die in der Literatur beschriebene Selektivität der Reaktion bestätigt. Mechanistisch kann die Reaktion wie folgt erklärt werden:

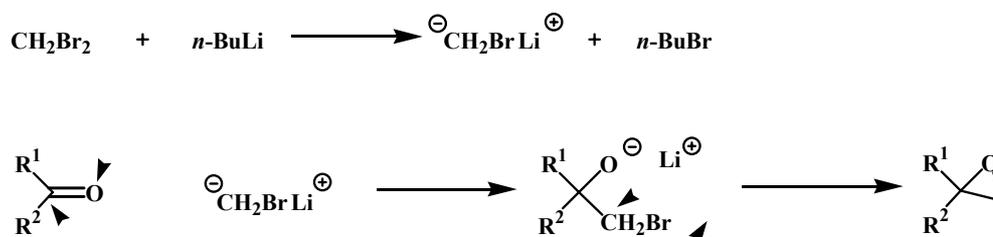


Abbildung 65: Mechanismus der spiro-Epoxidbildung mit Bromomethyl lithium

Das Reagenz wird durch einen Brom-/ Lithium-Austausch *in situ* generiert. Das Bromomethyl lithium greift nun nucleophil am Carbonylkohlenstoff an. Im letzten Schritt kommt es zur intramolekularen Epoxidbildung, begünstigt durch die guten Abgangsgruppeneigenschaften des Broms.

Das NMR-Spektrum zeigt für die diastereotopen Methylenprotonen des neu entstandenen spiro-Epoxids zwei deutliche voneinander getrennte Dubletts mit einer

Kopplungskonstante von jeweils 4.3 Hz. Das neue quaternäre Zentrum findet sich bei 62 ppm im Kohlenstoffspektrum.

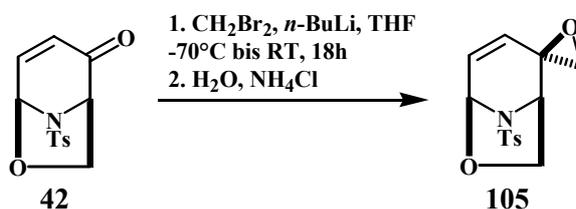


Abbildung 66: Synthese von **105**

Eine eindeutige Aussage über die Struktur des gebildeten spiro-Epoxids konnte nicht vorgenommen werden, da im NOE-Spektrum zwar keine Wechselwirkung zwischen den Protonen des Epoxids und denen der Anhydro-Brücke festgestellt werden, was für die vorgeschlagene Struktur sprechen würde, sich aber auch keine Kopplungen vom Epoxid zu Wasserstoffen der Unterseite des Moleküls fanden. Nicht vorhandene Kopplungen, wie im Fall Brücke/ Epoxid, sind allerdings kein zulässiger Strukturbeleg im Sinne der NOE-Spektroskopie, da grundsätzlich nur vorhandene Wechselwirkungen eine verlässliche Aussage machen. Im späteren Verlauf der Arbeit konnte von einem Derivat des Epoxids eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden, durch die die vorgeschlagene Struktur bestätigt wurde (siehe Seite 74).

2.4.2.5 Versuche zur Umsetzung von **42** und **95** mit DAST

Für das *iso*-Levoglucosenon **32** wurde 1998 von Oberdorfer *et al.* eine interessante Umsetzung mit DAST beschrieben.¹³⁰ DAST gilt gemeinhin als eines der effektivsten Fluorierungsreagenzien in der organischen Synthese. So konnte die Arbeitsgruppe zwei fluorierte Verbindungen auf einfache Weise darstellen.

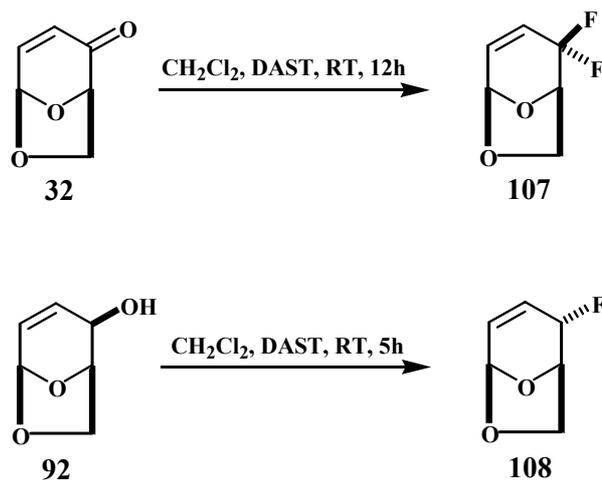


Abbildung 67: Fluorierung von Anhydrozuckern nach Oberdorfer *et al.*

Diese Verbindungen könnten sich als wichtige Vorläufersubstanzen erweisen, da die halogenierten Pyranosen, und hier besonders die fluorierten Vertreter,¹³¹ sich als Analoga zu Naturprodukten mit pharmakologischem Potenzial erwiesen haben. Zum Beispiel kann das fluorierte Analogon von Galactose, 4-Desoxy-4-fluoro-D-galactose, in der Krebsdiagnostik und als Chemotherapeutikum eingesetzt werden.¹³²

So lag es nahe, diese Umsetzung auch mit den jeweiligen Stickstoffanaloga zu versuchen. Sowohl bei **42** als auch bei **95** konnte aber kein identifizierbares Produkt erhalten werden.

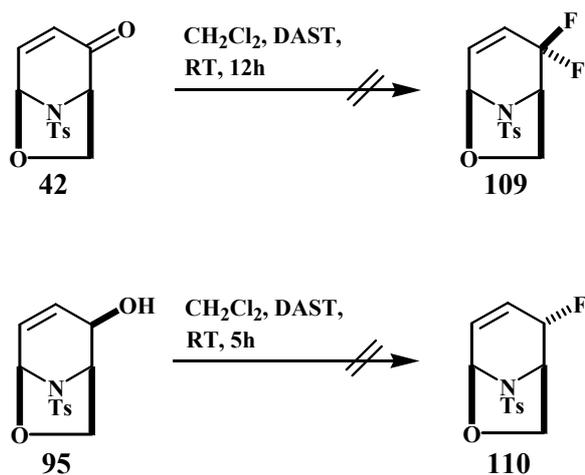


Abbildung 68: Versuche zur Fluorierung von **42** und **95**

In allen Fällen färbte sich der Ansatz innerhalb kurzer Zeit tiefschwarz, was ein deutlicher Hinweis auf Zersetzungsreaktionen ist. Die NMR-Spektren zeigten nur eine Vielzahl von Substanzen. Da auch eine Variation der Reaktionsbedingungen zu keine besseren Resultate ergab, wurden keine weiteren Versuche unternommen, die fluorierten Analoga darzustellen.

2.4.3 Untersuchungen zur Reaktivität der Doppelbindung

Nach den ermutigenden Ergebnissen bei der Modifizierung der Carbonylfunktion wurde nun die Flexibilität der Doppelbindung untersucht. Besonders interessant ist hier der Vergleich mit dem zuvor beschriebenen Zentralbaustein **45** bezüglich der Diastereoselektivität von zum Beispiel der *cis*-Dihydroxylierung.

2.4.3.1 Bromierung der Doppelbindung

Die Bromierung der Doppelbindung von **42** gelang nicht zufriedenstellend. Ließ man das Edukt mit einem Äquivalent Brom bei Eisbadtemperatur rühren, entfärbte sich die Reaktionslösung innerhalb von wenigen Minuten, was ein sicheres Zeichen für eine Bromierung darstellt. Tatsächlich konnte dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Entfernt man nun jedoch das Lösungsmittel, beginnt sich die Lösung schon beim Aufkonzentrieren zu färben. Das zurückbleibende Öl wird innerhalb kürzester Zeit schwarz. Ein NMR-Spektrum zeigt ein komplexes Gemisch. Dies ist in etwa vergleichbar zu dem bereits für **45** beschriebenen Verhalten und wahrscheinlich zum Teil auf Aromatisierung zurückzuführen. Um diese Reaktion besser bewerten zu können, wurde nachfolgend **100** unter den selben Bedingungen bromiert. Auch hier entfärbte sich die Lösung rasch und es konnte kein Edukt mehr detektiert werden. Im Gegensatz zur Ketoverbindung ist **112** aber relativ stabil, lässt sich durch Flash-Chromatographie aufreinigen und kann in einer Ausbeute von über 80 Prozent erhalten werden.

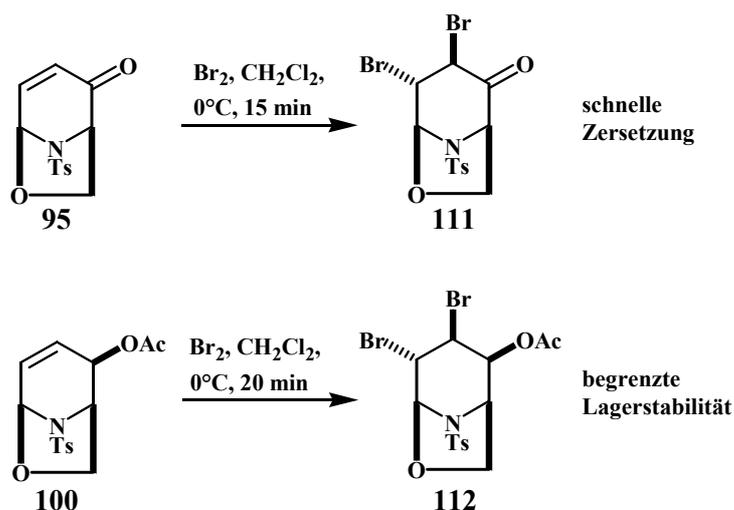


Abbildung 69: Bromierung von **42** und **100**

Das ^{13}C -Spektrum zeigte keine Doppelbindungssignale mehr. Dafür fanden sich zwei neue CH-Gruppen um 50 ppm. Das Dibromid hat eine begrenzte Lagerstabilität, erst nach einigen Tagen tritt die an einer zunehmenden Verfärbung der Probe erkennbare Zersetzung auf. Die zuvor beobachtete rasche Zersetzung scheint also maßgeblich von der Carbonylgruppe beeinflusst zu werden.

2.4.3.2 Cis-Dihydroxylierung der Doppelbindung

Die *cis*-Dihydroxylierung von **42** war nicht erfolgreich. Weder die bereits beschriebene Osmiumtetroxid- noch die Rutheniumtrichlorid-Variante ergaben glatte Umsetzungen. In allen Fällen wurden komplexe Gemische erhalten. Zwar konnte auch das gewünschte Produkt identifiziert werden, eine Aufreinigung lohnte sich aber nicht, da der Anteil zu gering war. Auch durch die Variation diverser Reaktionsparameter konnte keine Ausbeutesteigerung erreicht werden. Da diese Umsetzung also nicht den Anforderungen in punkto Ausbeute und Selektivität entsprach, wurde auf weitere Versuche in dieser Richtung verzichtet.

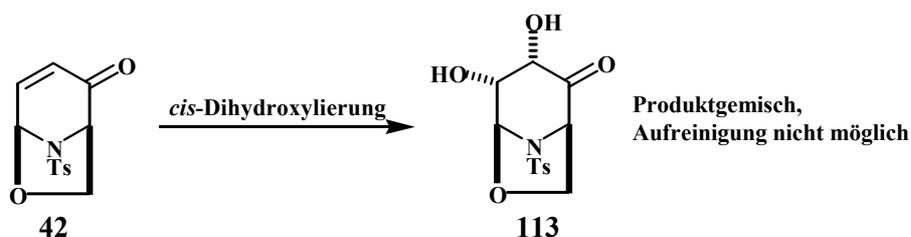


Abbildung 70: Versuche zur *cis*-Dihydroxylierung von **42**

Auf die *cis*-Dihydroxylierung von Acetat **100** wird ausführlich im Rahmen der Diskussion zur Synthese von 1-Desoxygulonojorimycin eingegangen.

2.4.3.3 Epoxidierung der Doppelbindung

Bereits die Umsetzung mit dem Standardreagenz für elektronenarme Olefine, Wasserstoffperoxid/ Natronlauge, führte zum Erfolg. Nach Chromatographie erhielt man einen weissen Feststoff. Dessen NMR-Spektrum zeigte, neben einem Hauptprodukt, auch geringe Spuren einer anderen Verbindung. Diese konnte als das andere Diastereomer identifiziert werden. Zu diesem Zeitpunkt waren also folgende Fakten bezüglich der Epoxidierung von **42** bekannt:

- Wasserstoffperoxid/ Natronlauge scheint ein geeignetes Reagenz zu sein, da die Umsetzung mit größer 90 Prozent verlief und keine Nebenproduktbildung beobachtet wurde.
- Die Reaktion verläuft nicht diastereoselektiv, aber es gibt eine deutliche Präferenz zugunsten einer Seite.
- Beide Produkte haben einen nahezu identischen R_f -Wert.

Nicht bekannt war dagegen, welches der beiden möglichen Diastereomere das Hauptprodukt war. Aus sterischen Gründen sollte dies **114** sein.

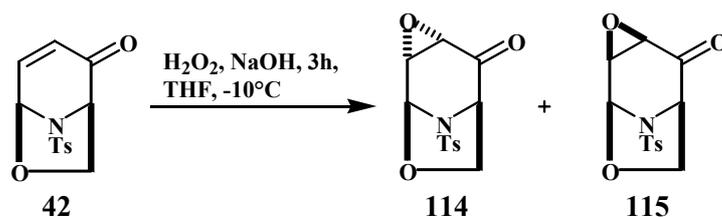


Abbildung 71: Epoxidation von **42**

Bei der Aufnahme der Spektren fiel auf, dass ein Teil des Produkts sich nicht im hier eingesetzten Deutero-Chloroform löste. Deshalb wurden einige Lösungsmittel getestet. Mit Deutero-Aceton fand sich ein geeignetes Medium zur vollständigen Lösung der NMR-Probe. Das Spektrum war allerdings verwirrend, da das Diastereomer, welches noch im CDCl_3 -Spektrum das Hauptprodukt darstellte, sich nun als Nebenprodukt herausstellte! Das Hauptprodukt der Epoxidation war also nur schlecht löslich in Chloroform. Deshalb wurde versucht, die Diastereomere durch Kristallisation zu trennen. Eine vollständige Aufreinigung konnte so aber nicht erzielt werden. Ebenso erfolglos wurde versucht, beide Komponenten durch Chromatographie zu trennen. Nachdem die konventionelle Aufreinigung nicht vollständig gelang, wurde untersucht, inwieweit sich die Variation der Reaktionsparameter auswirkt.

Bei einer schrittweisen Erhöhung der Reaktionstemperatur war neben der Verkürzung der Reaktionszeit auch eine Verschlechterung des Diastereomerenverhältnisses zu beobachten.

Reaktionsbedingungen	Diastereomerenverhältnis
H_2O_2 , NaOH, THF, -10°C , 3 h	3.2:1
H_2O_2 , NaOH, THF, 0°C , 1 h	2:1
H_2O_2 , NaOH, THF, RT, 20 min	1.3:1

Tabelle 5: Einfluss der Temperatur auf die Diastereoselektivität der Epoxidation von **42**

Da auf der Stufe der Epoxy-Ketone keine Trennung möglich war, wurde nun versucht, beide Diastereomere nach weiterer Funktionalisierung zu trennen. Die Wahl fiel dabei auf die Reduktion der Carbonyl-Gruppe, die, im Gegensatz zur Epoxidöffnung, bereits bei der Reduktion von **42** gut untersucht worden war.

Die Reduktion wurde unter denen für **42** optimierten Bedingungen durchgeführt. Um die Gefahr von Nebenreaktionen durch die Öffnung des Epoxids zu minimieren, wurde zu

einem nichtnucleophilen Lösungsmittel, in diesem Fall Methyl-^tbutylether, gewechselt. Bei 0 °C war nach einer Stunde kein Edukt mehr zu detektieren. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte die zwei neuen Produkte **116** und **117**. Die R_f-Werte waren dabei zum Teil überraschend. Erwartet wurden, bei gleichem Laufmittelgemisch, für beide Alkohole aufgrund der gestiegenen Polarität ein jeweils kleinerer Retentionswert als für das Eduktgemisch. Tatsächlich traf das nur für **117** zu. Der Alkohol **116** lief deutlich höher als das Edukt. Die beiden Produkte hatten einen Retentionsunterschied von 0.2. Somit gelang eine vollständige Auftrennung durch Chromatographie. Dabei stellte sich das höherlaufende Produkt als das Hauptdiastereomer heraus.

Wiederum war eines der beiden Produkte, in diesem Fall **116**, nur zu einem sehr geringen Teil in Chloroform löslich. Deshalb kam auch hier in Analogie zur Vorstufe Deutero-Aceton zur Anwendung. Die Auswertung der Spektren sollte nun Klarheit in bezug auf die Konfiguration der Epoxygruppe und Alkoholfunktion von beiden Diastereomeren bringen. Dabei wurde in beiden Fällen von einem stereoselektiven axialen Angriff des Natriumborhydrids von der günstigeren Unterseite des Moleküls ausgegangen. Leider konnten die NMR-Spektren keinen Aufschluss geben, da in beiden Fällen jeweils zwei Protonen in einem Signal zusammenfielen, so dass eine sichere Zuordnung der Kopplungen nicht möglich war. Deshalb wurden beide Alkohole acetyliert, um doch noch eine Separierung der Signale zu erreichen.

Die Acetylierung wurde unter Standardbedingungen mit Acetanhydrid und 4-Dimethylaminopyridin durchgeführt. Sie verlief in beiden Fällen glatt mit Ausbeuten über 85 Prozent. Jedoch dauerte die Umsetzung bei dem polaren Alkohol **117** circa sechsmal so lange wie für **116**.

Die Auswertung der NOE-Spektren beider Verbindungen war überraschend. Es stellte sich heraus, dass das Nebenprodukt der Epoxidation **117** nicht durch einen axialen Angriff des Borhydrids reduziert worden war. Vielmehr schien der Angriff ausschließlich von der sterisch gehinderten Oberseite des Moleküls stattzufinden. Das wird im NOESY durch die Kopplungen der Methylenprotonen der Anhydro-Brücke zum Wasserstoff an C-4 und der Wechselwirkung der Acetylmethylprotonen mit denen des Aromaten belegt. Im Falle des Hauptdiastereomers verlief die Reduktion wie erwartet aus der axialen Position. Hier fanden sich im NOE-Spektrum die Kopplungen, die für eine äquatorial ständige Acetatgruppe erwartet wurden.

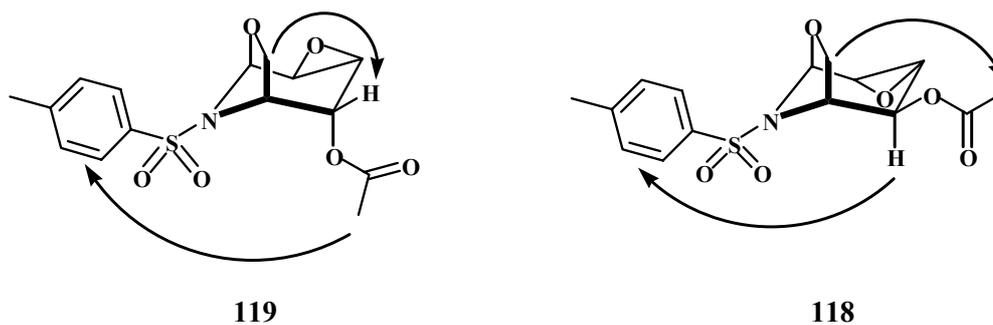


Abbildung 72: NOE-Effekte in **118** und **119**

Diese Ergebnisse boten nun auch eine mögliche Erklärung für stark unterschiedliche Dauer der Acetylierung, da axial-ständige Hydroxyfunktionen in sterisch anspruchsvollen Molekülen oftmals diese Tendenz zeigen.

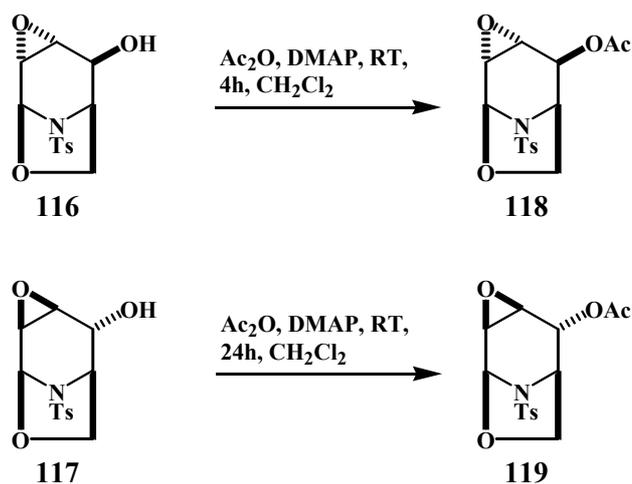


Abbildung 73: Acetylierungsbedingungen für **116** und **117**

Man konnte nun vermuten, dass die Reduktion unter dem Einfluss eines dirigierenden Effekts stattfand, da sich in beiden Fällen das anti zum Epoxid ständige Reduktionsprodukt gebildet hat. Ein solcher dirigierender Effekt ist bekannt und tritt selbst an sterisch wesentlich weniger anspruchsvollen Molekülen auf.¹³³

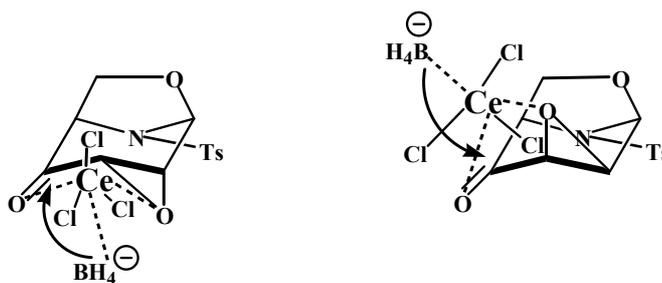


Abbildung 74: Dirigierender Effekt bei der Reduktion von α,β -Epoxyketonen

Offenbar bildet das Certrichlorid auf der Molekülseite der Epoxygruppe mit der Carbonylfunktion, dem Epoxid und dem Borhydrid einen chelatartigen Komplex und lenkt so die Reduktion von der Seite des Epoxids. Somit läuft die Reaktion im Falle des Hauptdiastereomers von der ohnehin bevorzugten Unterseite ab, die des Nebenprodukts aber von der sterisch ungünstigen Oberseite.

Zusammenfassend betrachtet kann die Epoxidation von **42** als Erfolg gewertet werden. Zwar gelang es noch nicht, die beiden bei der Reaktion gebildeten Diastereomere zu trennen, dies ist allerdings kein Nachteil. Durch die gute Trennbarkeit der Reduktionsprodukte ist, zum Beispiel durch Epoxidöffnung, ein direkter Zugriff auf eine Reihe von interessanten Zwischenstufen für die Synthese von Nojirimycinderivaten möglich. Durch Rückoxidation können darüber hinaus auch die Ketoepoxide diastereomerenrein präpariert werden.

2.4.3.4 Michael-Addition

Michael-artige Reaktionen schienen ebenfalls als ein geeigneter Ansatz, zu weiteren vielversprechenden Zwischenstufen, ausgehend von **42**, zu gelangen. Hier gibt es auch schon einige analoge Reaktionen für das *iso*-Levoglucosenon. So konnten Vogel *et al.* durch Michael-Addition von geeigneten Nucleophilen Vorstufen für die Synthese von 1,3-Disacchariden erhalten.¹³⁴

Von besonderem Interesse war im konkreten Fall die Addition von Sauerstoffnucleophilen. Mit den jeweiligen Produkten wäre ein Zugriff auf Stickstoffanaloga von 1,3-Desoxyzuckern möglich.

Bereits der erste Versuch einer Umsetzung führte zum Produkt. Löst man **42** in Benzylalkohol und lässt für achtzehn Stunden unter Zusatz von Triethylamin bei Raumtemperatur rühren, erhält man das gewünschte Produkt in einer guten Ausbeute von über 70 Prozent.

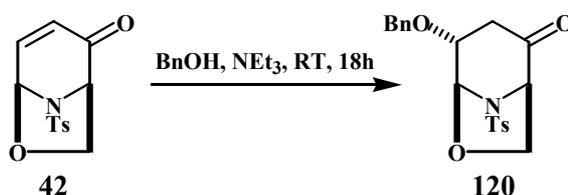


Abbildung 75: Michael-Addition an **42**

Bei der Reaktion entstand ausschließlich ein Diastereomer, so dass davon ausgegangen wurde, dass die Addition nur von der Unterseite des Moleküls stattfindet und das Michael-Addukt mit einer pseudoaxial ständigen Benzyloxygruppe ergibt. Das wurde durch das Protonenspektrum bestätigt. Für das Proton der CH-Benzyl-Gruppe fanden sich für die Kopplung zur benachbarten Methylen-Gruppe Kopplungskonstanten von 2.5 und 6.6 Hertz. Dies entspricht in etwa den Erwartungswerten für eine equatorial- equatoriale und eine equatorial-axiale Wechselwirkung. Das Kohlenstoffspektrum zeigte keine Signale für die Doppelbindung, dafür aber neue charakteristische Peaks für die cyclische Methylen-Gruppe an C-3 bei 40 ppm und die benzyliche CH₂-Gruppe bei 71 ppm.

Eine weitere interessante Michael-Addition war in diesem Zusammenhang die Reaktion von **42** mit Benzylamin. Auf diese Weise wäre ein einfacher stereoselektiver Zugang zu Stickstoffanaloga von 2-Amino-1,3-desoxyzuckern möglich. Leider verlief die Reaktion nicht erfolgreich. Bei den Versuchen, **42** mit Benzylamin im Sinne einer Michael-Reaktion umzusetzen, erhielt man in allen Fällen uneinheitliche Reaktionsgemische in Form schwarzer Ölen. In den NMR-Spektren konnte das gewünschte Produkt identifiziert werden, die Aufreinigung scheiterte aber aufgrund der Vielzahl der Komponenten und der geringen Konzentration des Michael-Addukts.

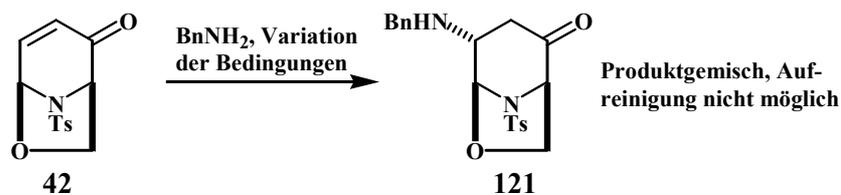


Abbildung 76: Michael-Addition von Benzylamin

2.4.4 Spezielle Folgereaktionen am modifizierten Zentralbaustein **42**

Mit den in den letzten Kapiteln beschriebenen Umsetzungen konnte eine breite Basis von Funktionalisierungen des Zentralbausteins **42** an Doppelbindung und Carbonylfunktion erreicht werden. In den folgenden Abschnitten wird auf ausgewählte Folgereaktionen der einzelnen Stufen eingegangen, um das synthetische Potenzial der jeweiligen Verbindungen zu bewerten.

2.4.4.1 Folgereaktionen am spiro-Epoxid

2.4.4.1.1 *Cis*-Dihydroxylierung der Doppelbindung

Bei der Funktionalisierung der Doppelbindung war es interessant zu sehen, inwieweit der Raumanpruch des Epoxids sich auf die Diastereoselektivität der *cis*-Dihydroxylierung auswirken würde. Dazu wurde der Baustein sowohl mit Osmiumtetroxid als auch mit Rutheniumtrichlorid umgesetzt. Auch hier gelang die Reaktion mit Osmiumtetroxid nicht. Dagegen verlief die *cis*-Dihydroxylierung mit Rutheniumtrichlorid glatt. Das Edukt reagierte innerhalb von neun Minuten vollständig ab. Man erhielt nach Extraktion ein zähes Öl mit einer Rohausbeute von über 70 Prozent. Die Aufreinigung gestaltete sich jedoch schwierig. Durch Chromatographie konnte nur eine Teilaufreinigung erzielt

werden. Nach Umkristallisation konnte das gewünschte Produkt **122** in Ausbeuten von über 40 Prozent erhalten werden.

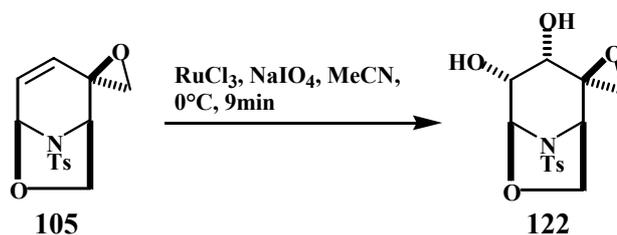


Abbildung 77: *cis*-Dihydroxylierung von **105**

Auch bei dieser Reaktion war die Diastereoselektivität ausgezeichnet. Das NMR-Spektrum zeigte nur eine einzige Verbindung. Das spiro-Epoxid schien sich also nicht negativ auf die Selektivität auszuwirken.

Von dieser Stufe konnten geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden. Somit konnte die bereits an früherer Stelle vorhergesagte Anordnung der Epoxid-Gruppe bestätigt werden.

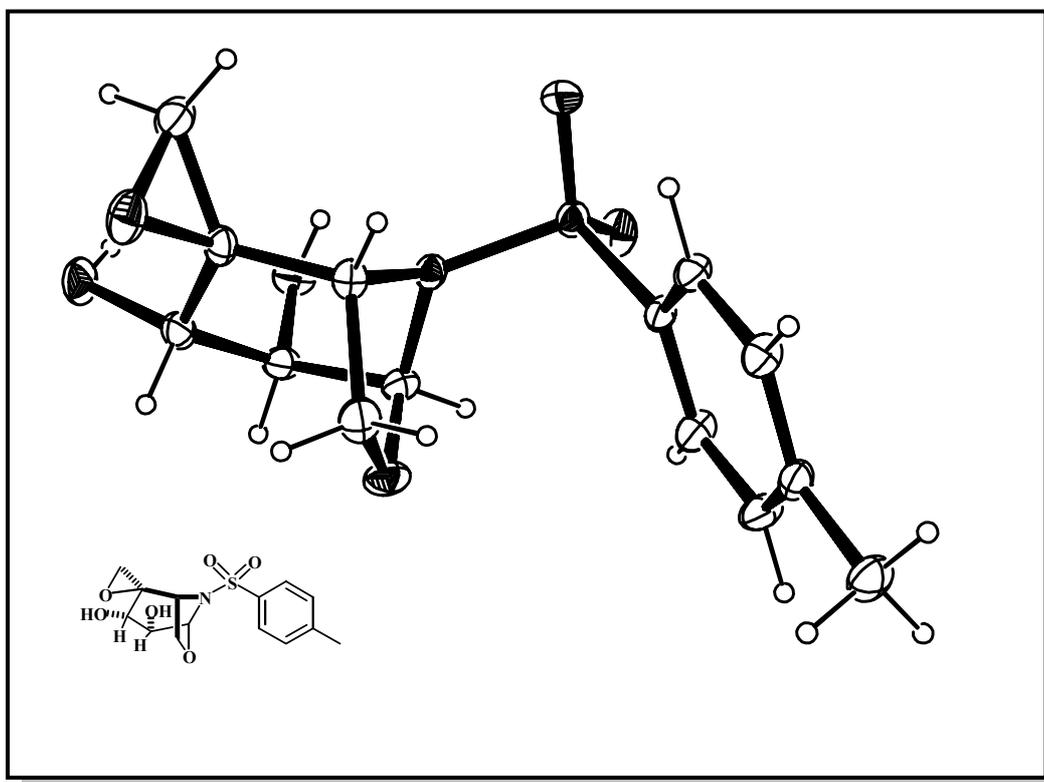


Abbildung 78: Röntgenstruktur von **122**

Da die erreichbare Ausbeute zu niedrig für eine weitere Nutzung erschien, wurde nach anderen Möglichkeiten zur Aufreinigung gesucht. Zu diesem Zweck sollte das Diacetat dargestellt werden, um dessen Chromatographie- und Kristallisationsverhalten zu testen.

Die Acetylierung wurde zuerst mit Acetanhydrid unter DMAP-Katalyse durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt enthielt neben dem gewünschten Diacetat **123** auch einige Nebenprodukte. Um auszuschliessen, dass die sauren Bedingungen für die Nebenreaktionen verantwortlich waren, wurde das Diol auch unter basischen Bedingungen mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Jedoch erhielt man auch hier ein Produktgemisch, welches nicht vollständig aufgereinigt werden konnte. Deshalb wurde auf weitere Untersuchungen zur Chemie dieses Bausteins verzichtet. Das Diol stellt aber eine interessante Zwischenstufe dar, für deren weitergehende Nutzung allerdings Reaktionstuning nötig ist.

2.4.4.1.2 Epoxidöffnung

Durch die Öffnung des spiro-Epoxids ist es möglich, eine breite Varianz des Substitutionsmuster an C-4 zu erreichen. Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang Öffnungsreaktionen, die zu Hydroxy- beziehungsweise Aminosubstituenten führen. Der Baustein wurde deshalb mit Wasser unter Säurekatalyse zum Diol geöffnet. Das Edukt reagierte dabei vollständig ab.

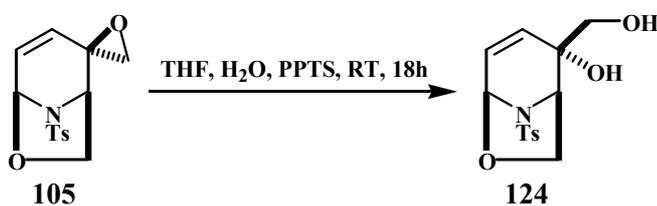


Abbildung 79: Öffnung von **105** mit Wasser unter Säurekatalyse

Unter den angewendeten Bedingungen verläuft die Öffnung über eine Carbeniumion-Zwischenstufe. Man erhielt ein Produktgemisch, dessen Hauptkomponente das Diol **124** war. Im Spektrum konnte nur ein Diastereomer identifiziert werden. Der sterische

Anspruch der Brücke scheint auch bei dieser Umsetzung der ausschlaggebende Faktor für die Selektivität zu sein.

Um zu Vorläufern von aminosubstituierten Nojirimycinderivaten zu kommen, wurde das spiro-Epoxid mit Natriumazid nucleophil geöffnet. Diese Öffnung verläuft im Sinne einer S_N2 -Reaktion an der sterisch am wenigsten gehinderten Position. Auch hier reagiert das Edukt vollständig ab.

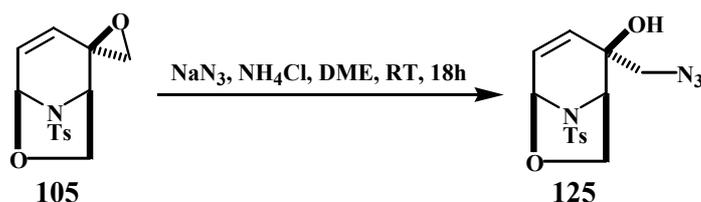


Abbildung 80: Öffnung von **105** mit Azid

Abermals wurde nur ein Diastereomer erhalten. Durch die nucleophile Öffnung mit besseren Sauerstoffnucleophilen wäre so auch das korrespondierende Diastereomer zu **124** zugänglich. Die Aufreinigung beider Öffnungsprodukte gelang leider nur unvollständig.

2.4.4.2 Folgereaktionen am Michael-Addukt **120**

Das Michael-Addukt bietet mit der Carbonylgruppe einen weiteren Ansatzpunkt für eine Höherfunktionalisierung des Bausteins.

Ein weiterer interessanter Baustein würde sich aus dem Wittigprodukt von **120** ergeben. Die dabei entstehende exo-Methylengruppe wäre ein vielversprechender Ausgangspunkt zur weiteren Funktionalisierung in Richtung von neuen 1,3-Didesoxynojoirimycinanaloga.

2.4.4.2.1 Generierung eines spiro-Epoxids

Die Corey-Methode führte auch hier zu keinem befriedigenden Ergebnis. Abermals konnte, neben Zersetzung, nur das Edukt identifiziert werden. Deshalb wurde **120** unter Standardbedingungen mit Dibrommethan umgesetzt. Dabei konnte nach achtzehn Stunden kein Edukt mehr detektiert werden.

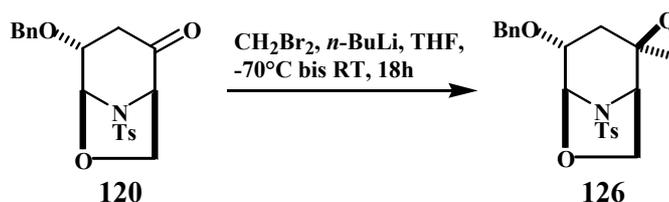


Abbildung 81: Darstellung von **126**

Das Spektrum zeigte neben dem erwarteten Produkt eine Reihe von nicht zu identifizierbaren Nebenprodukten. Durch mehrfache Chromatographie konnte das Produkt fast vollständig aufgereinigt werden, **126** wurde in einer Ausbeute von 15 Prozent erhalten. Die schlechte Ausbeute lässt wie folgt erklären: im Falle von **42** kam nur die 1,6-Anhydro-Brücke als sterischer Faktor zum Tragen. Die Oberseite wird durch eine 1,3-diaxial-artige Wechselwirkung abgeschirmt. Die Addition des Dibrommethans wurde so komplett in Richtung der Molekülunterseite gedrängt. Beim Michael-Addukt **120** kommt nun mit der O-Benzylgruppe eine echte 1,3-diaxiale Wechselwirkung, diesmal von der Unterseite des Moleküls, dazu, was zu einer Verringerung der Ausbeute führt..

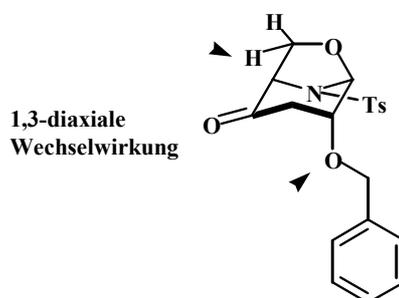


Abbildung 82: Räumliche Darstellung von **120**

Die schlechte Ausbeute, in Verbindung mit den Problemen bei der Aufreinigung, lassen an der generellen Nutzbarkeit des Moleküls zweifeln. Weitere Optimierungsarbeit würde sich nur zur Lösung spezieller Syntheseprobleme lohnen.

2.4.4.2 Wittigreaktion

Die Wittigreaktion wurde unter den bereits erfolgreichen Standardbedingungen durchgeführt. Dabei wurde das gewünschte Produkt jedoch nur einer Ausbeute unter 15 Prozent erhalten. Als Hauptprodukt wurde hier das Dien **104** isoliert. Dieses Ergebnis lässt sich wie folgt rationalisieren: unter den stark basischen Bedingungen scheint zuerst eine Eliminierung unter Ausbildung eines konjugierten Systems einzutreten. Dies wird durch die gute Abgangsgruppenqualität der axialen O-Benzylgruppe begünstigt. Erst im nächsten Schritt läuft die Wittigreaktion ab.

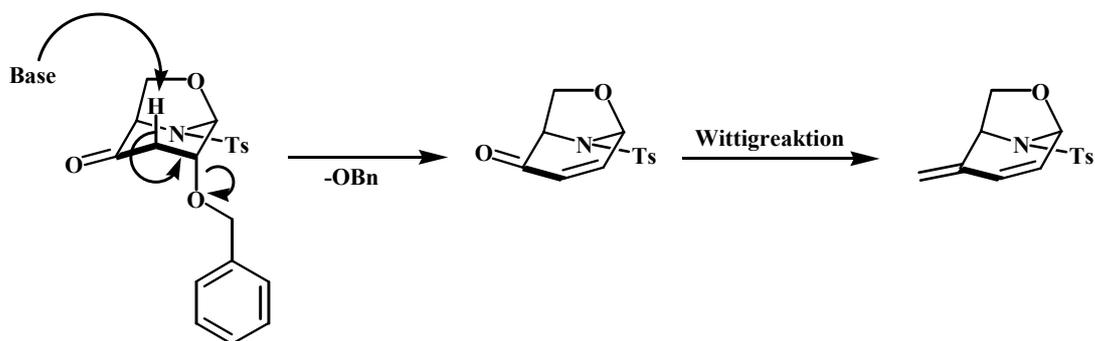


Abbildung 83: Mechanismus zur Entstehung von **104**

Die Wittigreaktion musste also unter schwach basischen, wenn möglich sogar neutralen Bedingungen durchgeführt werden. Ein geeignetes Reagenz ist das von Tebbe entwickelte (μ -Chloro)-(μ -methylen)-bis(cyclopentadienyl)-dimethylaluminiumtitan, kurz Tebbe-Reagenz.¹³⁵ Mit Hilfe dieses Reagenzes lassen sich sogar Ester ohne Probleme zum Vinylether umsetzen.

Tatsächlich gelang es, **120** mit dem Tebbe-Reagenz zum gewünschten Wittigprodukt mit einer Ausbeute von 80 Prozent umzusetzen.

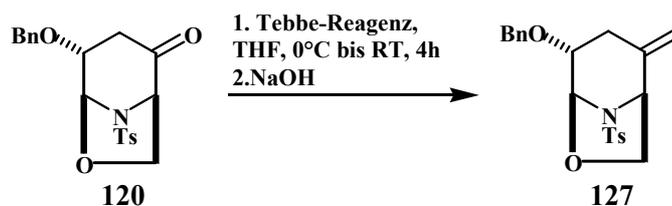


Abbildung 84: Synthese von 127

Das Rohprodukt fällt in Form eines tiefroten, dünnflüssigen Öls an. Es gelang jedoch nicht, das Produkt vollständig aufzureinigen. Der Reinheitsgrad sollte für weitere Umsetzungen aber ausreichend sein.

2.4.4.3 Folgereaktionen am Epoxid 116 und 117

Beide Epoxide bieten vielfältige Synthesemöglichkeiten. Die nucleophile Öffnung erlaubt den Zugang zu einer Reihe von Vorstufen zu Nojirimycinanaloga, während die Allylepoxide die Möglichkeit bieten, auch unnatürliche Nojirimycinderivate wie zum Beispiel Fagominanaloge Verbindungen darzustellen.

2.4.4.3.1 Öffnung des Epoxids 116

Um die Öffnungsbedingungen zu untersuchen, wurde Azid als Nucleophil gewählt. Das Edukt wurde unter Standardbedingungen in Methanol mit Natriumazid in Gegenwart von katalytischen Mengen Ammoniumchlorid unter Rückfluss gekocht. Dabei konnte nach 24 Stunden ein neues Produkt detektiert werden. Es dauerte jedoch vier Wochen, bis sich das Edukt vollständig umgesetzt hatte.

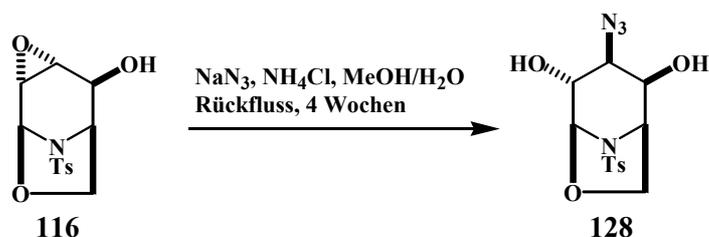


Abbildung 85: Nucleophile Öffnung von **116**

Im Infrarotspektrum fand sich die für eine Azidgruppe typische Schwingung bei 2100 cm^{-1} .¹³⁶ Eine Analyse der NMR-Spektren belegte die vorgeschlagene Struktur. Mit Hilfe eines $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY-Spektrums konnten beide Hydroxygruppen eindeutig zugeordnet werden. Ein NOE-Spektrum zeigte eine deutliche Kopplung des Hydroxylsauerstoffs an C-2 zum Aromaten der Tosylgruppe und bestätigte so die axiale Anordnung dieser Gruppe. Die Öffnung lieferte also ausschließlich, gemäß der Fürst-Plattner Regel,¹³⁷ das trans-diaxiale Produkt. Ein Grund für die außergewöhnlich lange Reaktionsdauer findet sich abermals in den sterischen Gegebenheiten. Die trans-Position an C-3 ist stark durch die Anhydro-Brücke abgeschirmt. Für eine weitergehendere Nutzung des Öffnungsprodukts sollte deshalb nach Möglichkeiten für eine Verkürzung der Reaktionszeit gesucht werden.

2.4.4.3.2 Synthese des Epoxids **129**

Die Synthese von **129** verlief unter den Wittig-Standardbedingungen innerhalb kurzer Zeit vollständig.

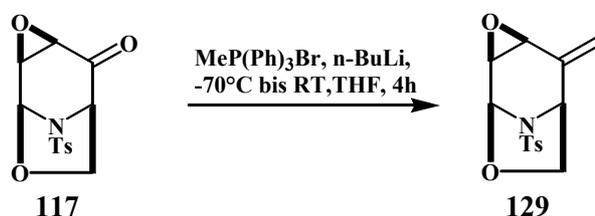


Abbildung 86: Darstellung von **129**

Das Produkt ließ sich nicht komplett aufreinigen, es konnte nur eine Ausbeute von 20 Prozent erhalten werden. Trotzdem ist dieses Epoxid aufgrund seiner exocyclischen Doppelbindung ein interessanter Baustein.

2.4.5 Resumée

Ausgehend von **42** konnte eine Reihe von vielversprechenden Zwischenstufen für die Synthese von Iminozuckern auf Nojirimycin-Basis dargestellt werden.

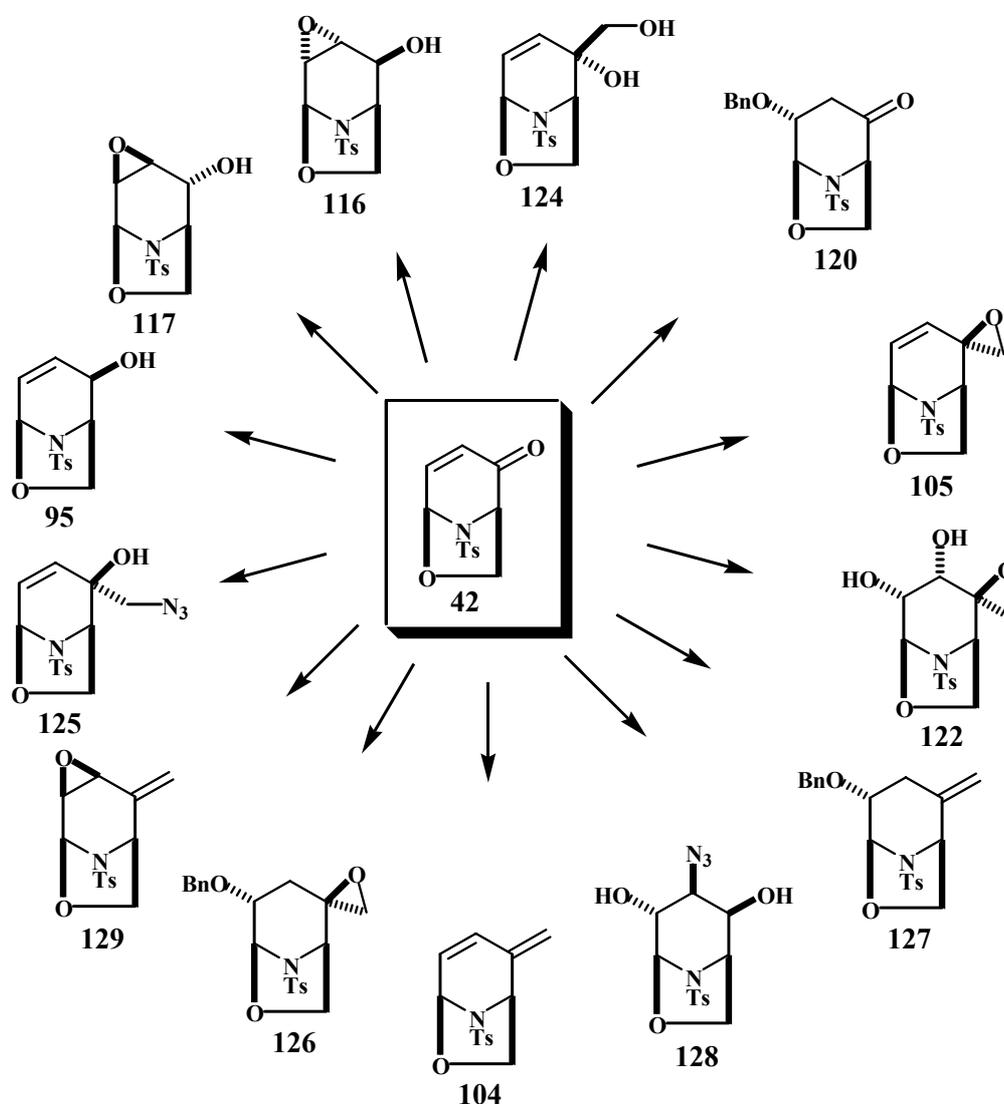


Abbildung 87: Flexibilität des Zentralbausteins **42**

Besonders bemerkenswert war dabei die hohe Diastereoselektivität der Reaktionen. Diese kann auf den sterischen Anspruch der Anhydro-Brücke zurückgeführt werden. Ein weiterer Vorteil ist die fixierte Konformation des Systems.

Anhand ausgewählter Synthesen von Zielmolekülen mit pharmakologischem Potenzial soll nun im nächsten Kapitel nochmals die hohe Diversität des vorgestellten Zentralbausteins demonstriert werden.

2.5 Synthese und Freisetzung von Iminozuckern

2.5.1 Darstellung von 1-Desoxygulonojirimycin 52

Die Darstellung von 1-Desoxynojoirimycinanaloga stellt ein reizvolles Syntheseziel dar, da sie exzellente Glycosidase-inhibierende Eigenschaften besitzen.¹³⁸ Als Beispiele sind hier Desoxymannonojirimycin (Mannosidase-Inhibitor),¹³⁹ Desoxynojoirimycin (Glucosidase-Inhibitor)¹⁴⁰ und Desoxygulonojirimycin (Fucosidase-Inhibitor)¹⁴¹ zu nennen. Dabei wird die Inhibitorselektivität durch die enzymatische Erkennung der Unterschiede in Ladung und Struktur gesteuert.¹⁴²

Mit dem Allylkohol **95** steht ein guter Vorläufer für eine Reihe von Desoxynojoirimycinen zu Verfügung. An dieser Stelle soll die Synthese von 1-Desoxygulonojirimycin beschrieben werden, da für diesen Nojoirimycinvertreter bislang nur wenige Darstellungsmethoden existieren.¹⁴³

So kann der Iminozucker in der Theorie ausgehend von **95** durch cis-Dihydroxylierung und Entschützung in zwei Stufen erhalten werden.

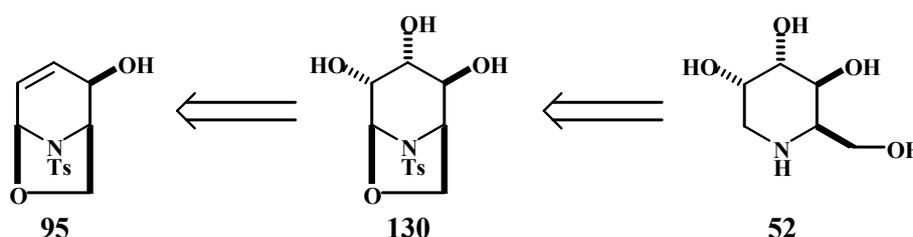


Abbildung 88: Retrosynthese für **52**

Die cis-Dihydroxylierung wurde mit Rutheniumtrichlorid und Natriummetaperiodat durchgeführt. Innerhalb von neun Minuten konnte kein Edukt mehr detektiert werden. Das Rohspektrum zeigte, dass die Reaktion mit einem Verhältnis von 7:1 eine hohe Diastereoselektivität aufwies.

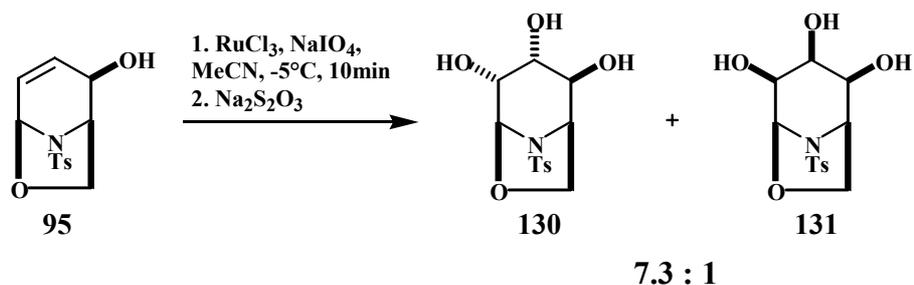


Abbildung 89: *cis*-Dihydroxylierung von **95**

Der Versuch, beide Isomere zu trennen, erschien von vornherein als problematisch, da beide Komponenten einen nahezu identischen Retentionswert aufwiesen. Deshalb wurde versucht, die Reaktion selbst so zu optimieren, dass keine Diastereomerenbildung auftritt.

Der Grund für die Dihydroxylierung von der Oberseite lag wahrscheinlich in der hohen Reaktivität des Reagenzes. Deshalb musste versucht werden, entweder die Reaktionsgeschwindigkeit zu senken oder die Oberseite des Moleküls sterisch noch anspruchsvoller zu gestalten. Die Reaktionsgeschwindigkeit lässt sich über die Temperatur oder indem ein anderes Hydroxylierungsreagenz verwendet wird steuern. Senkt man allerdings die Temperatur unter die -5°C besteht die Gefahr, dass die gesamte wässrige Phase ausfriert und somit die Reaktion zum Erliegen kommt. Prinzipiell wäre deshalb die Hydroxylierung mit Osmiumtetroxid die Methode der Wahl, da im Vergleich zu Rutheniumtrichlorid die Reaktion unter deutlich milderen Bedingungen abläuft. Da aber bereits zu einem früheren Zeitpunkt die Reaktion mit Osmiumtetroxid Probleme verursachte (siehe 2.4.3.2) und darüber hinaus mit dem Acetat **100** eine Stufe mit einem höheren sterischen Anspruch zur Verfügung stand, wurde zuerst untersucht, inwieweit die Acetatgruppe die Diastereoselektivität beeinflusst. Hier konnte dann, unter den selben Bedingungen wie zuvor, eine komplette Diastereoselektivität erreicht werden.

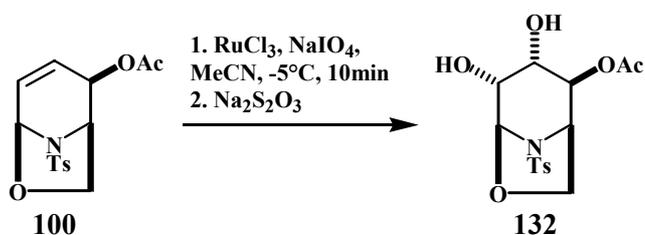


Abbildung 90: *cis*-Dihydroxylierung von **100**

Das Kohlenstoffspektrum zeigte, neben zwei neuen Signalen, die, typisch für sekundäre cyclische Hydroxygruppen, um 70 ppm lagen, keine Resonanzen einer Doppelbindung.

Somit konnte also ein geschütztes 1-Desoxygulonojirimycin **132** diastereoselektiv dargestellt werden. Es galt nun, die Verbindung zu entschützen. Dabei stellte die Acetatfunktion das kleinere Problem dar, hier sollten Standardbedingungen zum Erfolg führen. Die Spaltung des Sulfonamids sollte dagegen größere Schwierigkeiten bereiten. Die Literatur bietet hier einige Alternativen. Eine der ältesten Methoden ist die Spaltung mit Hilfe von HBr/ Essigsäure und Phenol.¹⁴³ Darüber hinaus ist die Entschützung auch mit Natriumnaphthalid¹⁴⁴ und Natriumamalgam¹⁴⁵ möglich. Ebenfalls gängig ist die reduktive Entschützung über die Birch-Reduktion¹⁴⁶ oder komplexe Metallhydride wie Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Red-Al®).¹⁴⁷ Der Vollständigkeit halber seien hier noch diverse elektro-¹⁴⁸ und photochemische Verfahren¹⁴⁹ erwähnt.

Von all diesen Verfahren erschien besonders die Entschützung mit Red-Al® als vielversprechend, da nicht nur Sulfonamide, sondern auch Acetale von diesem Reagenz gespalten werden können. Durch die hohe Basizität des Reagenzes würde aller Wahrscheinlichkeit nach auch der sekundäre Alkohol entschützt werden. Somit wäre ein direkter Zugang zum entschützten Iminozucker möglich.

Für die Spaltung des Sulfonamids sind hohe Temperaturen förderlich. Deshalb wurde für die Reaktion Dimethoxyethan als Lösungsmittel verwendet und nach Zusatz des Reduktionsmittels zum Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsverlauf muss aufgrund der schlechten Löslichkeit des Produkts über die Abnahme der Eduktkonzentration verfolgt werden. Nach 24 Stunden war kein Edukt mehr zu detektieren. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch Ionenaustauschchromatographie aufgereinigt und konnte in einer Ausbeute von 30 Prozent erhalten werden.

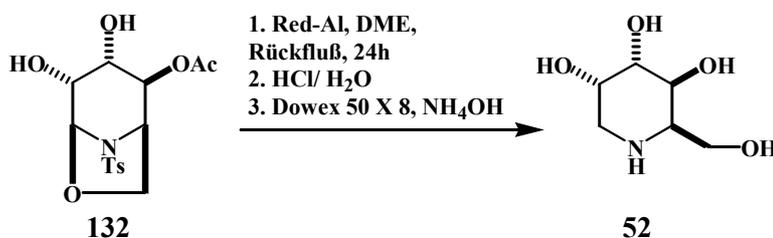


Abbildung 91: Freisetzung von **52**

Für die Spaltung von Amid und Acetal könnte der mögliche Reaktionsverlauf wie folgt aussehen:

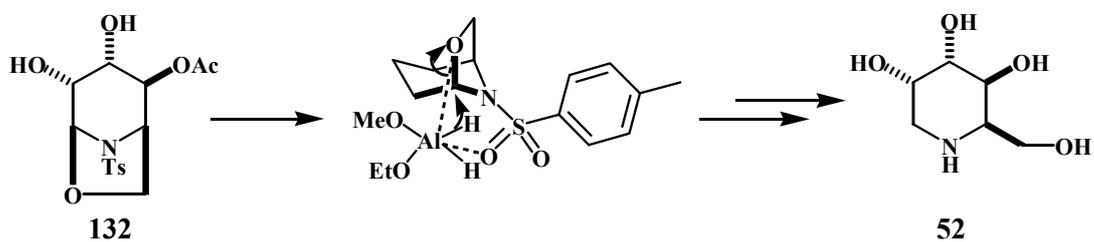


Abbildung 92: Möglicher Mechanismus zur Freisetzung von **52**

Durch die Komplexbildung wird die Brückenkopfposition stark aktiviert. Aufgrund der starken Oxophilie des Aluminiums erfolgt als erster Schritt die Desoxygenierung und nicht die ebenfalls mögliche nucleophile Öffnung des Piperidinsystems. Anschliessend wird das Sulfonamid gespalten und man erhält den freien Iminozucker **52**.

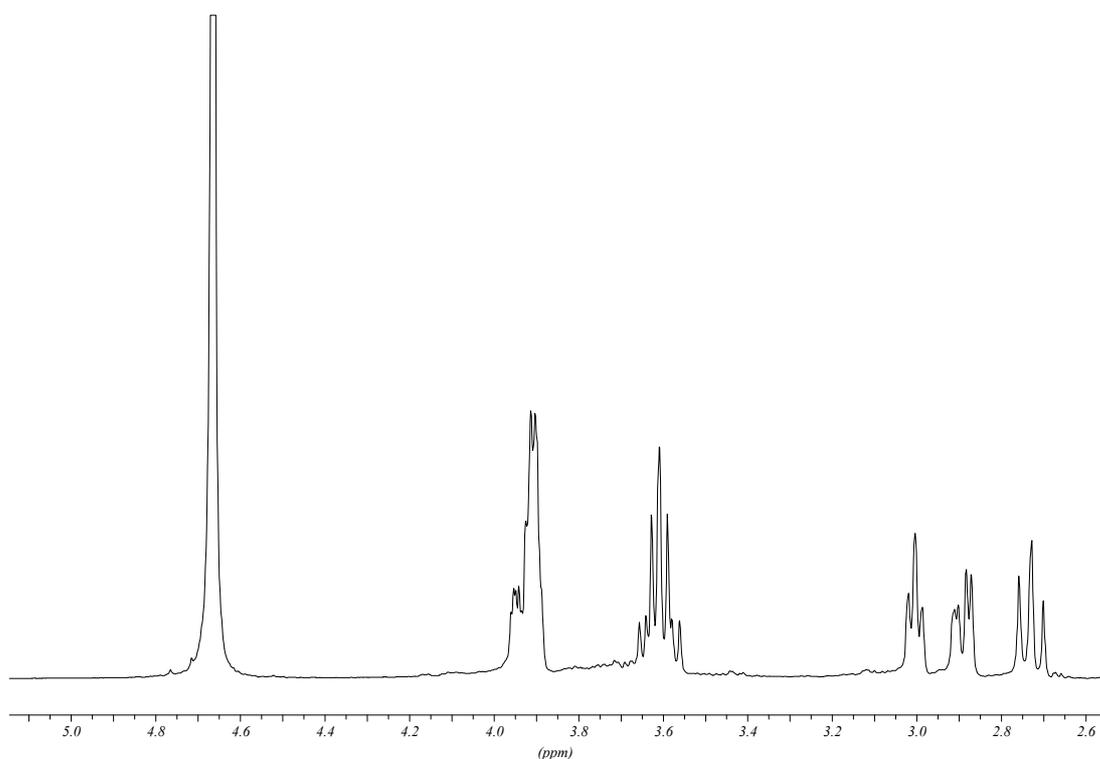


Abbildung 93: Protonenspektrum von **52**

Die Auswertung der NMR-Spektren ergab eine grobe Übereinstimmung mit den in der Literatur publizierten Werten.¹⁴³ Die Verschiebung einiger Signale kann unter anderem auf Konzentrationsunterschiede oder Verunreinigungen durch Spuren von Säure zurückgeführt werden. Um das Ergebnis zweifelsfrei zu belegen, wurde versucht, die vorgeschlagene Struktur durch eine Röntgenstrukturanalyse eines geeigneten Derivats zu belegen.

Dazu wurde **132** mit Dimethoxypropan in Aceton unter Säurekatalyse umgesetzt. Nach 16 Stunden war die Reaktion beendet, man erhielt den Tricyclus **133** in einer Ausbeute von 60 Prozent.



Abbildung 94: Synthese von **133**

Das Produkt konnte eindeutig über die charakteristischen Kohlenstoffresonanzen für das quaternäre Zentrum und die neuen Methylgruppen identifiziert werden.

Da Isopropylidengruppen nicht vom verwendeten Reduktionsmittel gespalten werden, konnte nach Desoxygenierung und Amidspaltung das teilentschützte System **134** erhalten werden. Dieses wurde ohne Aufarbeitung mit Acetanhydrid und Pyridin in das Trisacetat **135** überführt.

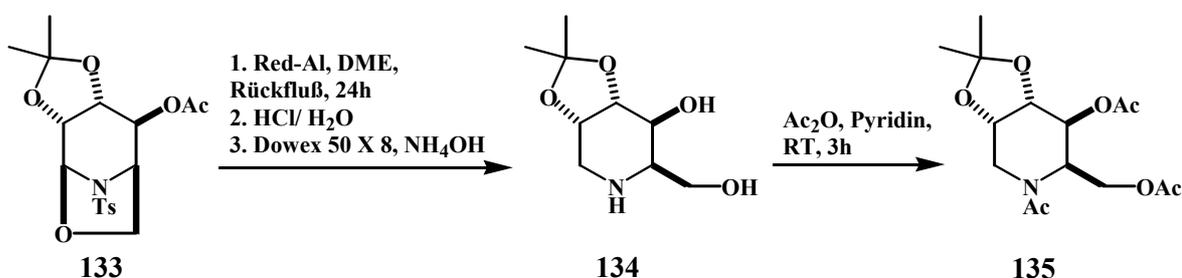


Abbildung 95: Darstellung von **135**

Von dieser Stufe konnten geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden. Deutlich zu erkennen ist die anti-Anordnung der beiden Hydroxygruppen an C-2 und C-3 (Isopropylidengruppe) zu der Hydroxygruppe an C-4 und der Hydroxymethylgruppe.

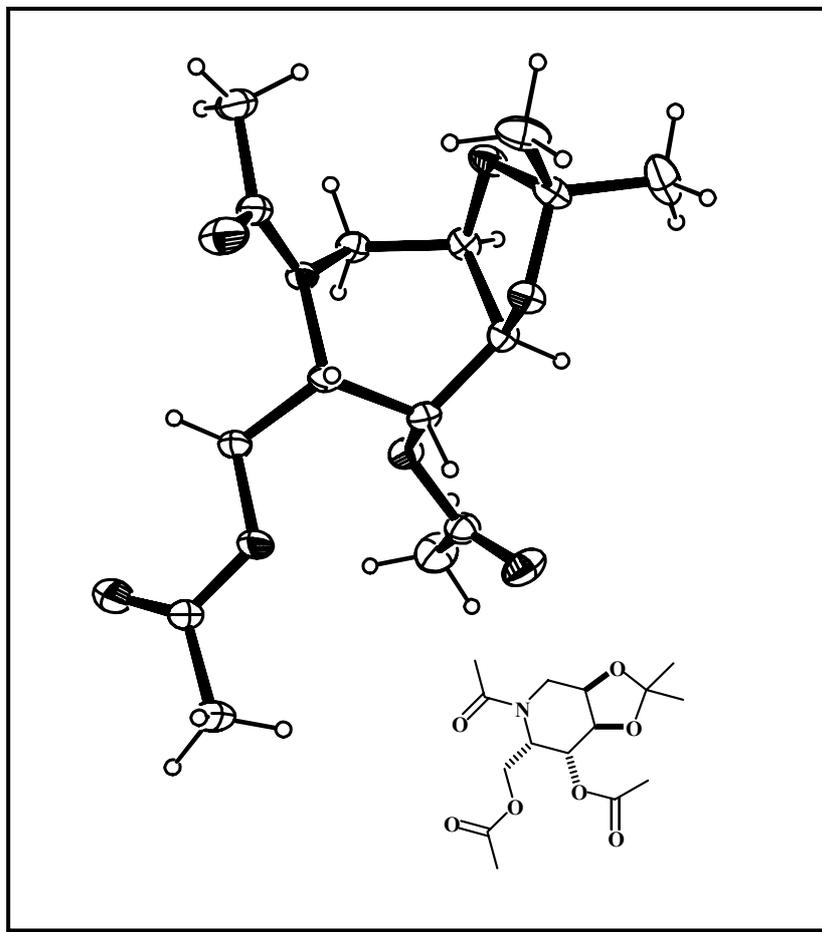


Abbildung 96: Röntgenstruktur von 135

Somit konnte die vorgeschlagene gulo-Konfiguration bestätigt werden.

Zusammenfassend konnte ein neuer hochdiastereoselektiver Syntheseweg in nur vier Schritten, ausgehend vom Zentralbaustein 42, für gulokonfigurierte 1-Desoxynojirimycine entwickelt werden. Des weiteren sollten, je nachdem von welchem bereits dargestellten Derivat der Schlüsselverbindung man ausgeht, nahezu alle möglichen 1-Desoxynojirimycine synthetisierbar sein.

2.5.2 Darstellung von 2,3-Bis-hydroxymethyl-piperidin-3,4,5-triol 143

Nicht nur die Darstellung von bereits aus der Natur isolierten Nojirimycinen ist von Interesse, sondern zunehmend auch strukturvariierte Derivate. Diese zeigen zum Teil stark abweichende Inhibitoreigenschaften. Ein Beispiel stellen die 1-Iminozucker dar.¹⁵⁰

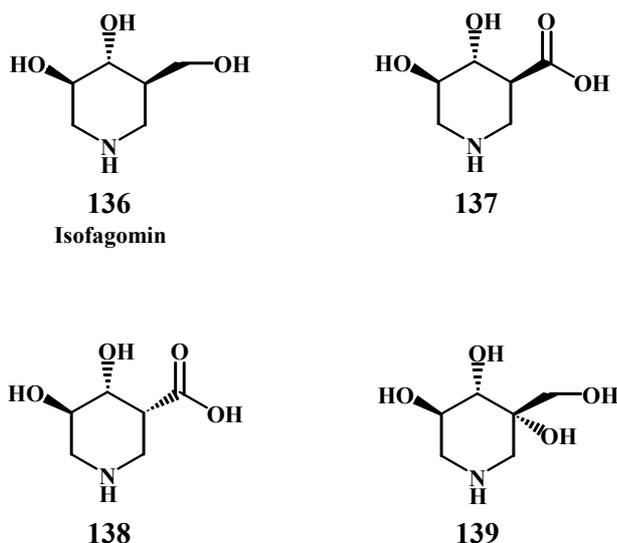


Abbildung 97: Repräsentative Beispiele für 1-Iminozucker

Hier befindet sich der Stickstoff in der anomeren Position. Dadurch wird der Übergangszustand der äquatorialen Glycosidspaltung nachgeahmt.¹⁵¹ Ishikawa *et al.* fanden, dass **137** und **138** Glucuronidase und Iduronidase hemmen.¹⁵² Diese Enzyme unterstützen das Eindringen von metastasierenden Tumorzellen in Basismembranbestandteile.¹⁵³ Seitdem wurden einige andere Vertreter synthetisiert, darunter auch **139**.¹⁵⁴ Darüber hinaus stellen die 1-Iminozucker hochpotente anomerselektive Inhibitoren dar.

Ausgehend von **104** wäre es nun möglich, modifizierte Iminozucker des Typs **140** darzustellen. Dieses System stellt sozusagen ein Hybrid aus 1-Iminozuckern und 1-Desoxyiminozuckern dar, da der Stickstoff sowohl seine übliche Position einnimmt als auch im anomeren Zentrum liegt, je nachdem von welcher Hydroxymethylgruppe ausgegangen wird.



Abbildung 98: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von **140**

Geplant war eine doppelte cis-Dihydroxylierung. Das resultierende Tetrol müsste dabei in guten Diastereoselektivitäten zu erhalten sein. In diesem Fall erschien die Blitz-Dihydroxylierung mit Rutheniumtrichlorid nicht geeignet zu sein, da Probleme dieser Methode bei exocyclischen Doppelbindungen bekannt sind, weil häufig Glycolspaltung auftritt. Tatsächlich ergab ein Versuch ein komplexes Reaktionsgemisch, in dem keine hydroxylierte Verbindung identifiziert werden konnte.

Deshalb wurde versucht, das Tetrol mit der Osmiumtetroxidmethode darzustellen. Dazu wurde das Edukt in Aceton gelöst, mit wässriger Osmiumtetroxidlösung und NMO versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach vier Tagen war kein Edukt mehr zu detektieren. Statt dessen fand sich im Dünnschichtchromatogramm nur eine stark polare neue Substanz. Die Aufarbeitung erwies sich als schwierig. Da aufgrund der extremen Toxizität des Osmiumtetroxids eine Aufarbeitung mit wässriger Natriumthiosulfatlösung unumgänglich ist und das Produkt sich gleichzeitig als sehr gut wasserlöslich erwies, war es unmöglich, größere Mengen des Tetrols zu extrahieren. Es konnten trotz mehrfacher Extraktion nur einige Milligramm des Produkts isoliert werden, die zudem noch verunreinigt waren. Das NMR-Spektrum dieses Rohprodukts zeigte immerhin, dass sich das Edukt zum gewünschten Tetrol umgesetzt hatte. Um die Schwierigkeiten bei der Extraktion zu umgehen, wurde versucht, das Rohprodukt ohne Isolierung in ein einfacher zu erhaltendes Folgeprodukt umzusetzen. Zu diesem Zweck wurde das Reaktionsgemisch nach dem Quenchen mit Natriumthiosulfat bis zur Trockne eingeengt. Die salzartige Rohmasse wurde in einem 1:1-Gemisch aus Acetanhydrid und Pyridin aufgenommen und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt, um zu gewährleisten, dass möglichst das gesamte Produkt acetyliert wird. Der Ansatz wurde nochmals getrocknet, um überschüssiges Acetylierungsreagenz zu entfernen. Danach wurde mit Wasser aufgenommen und intensiv mit Ethylacetat extrahiert. Das so erhaltene Öl konnte chromatographisch aufgereinigt werden. Man erhielt zwei Produkte, die sich bei Analyse der NMR-Spektren als Trisacetat **141** und Tetraacetat **142** erwiesen.

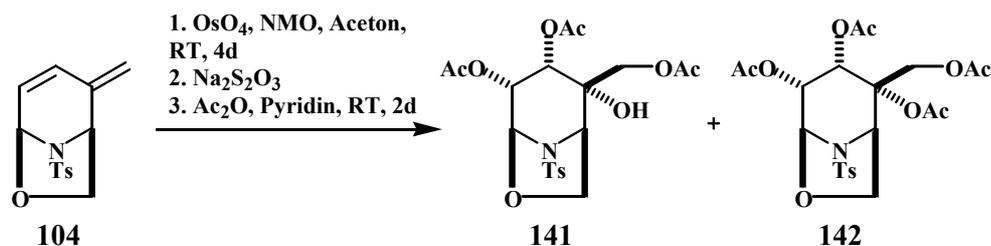


Abbildung 99: Darstellung von 141 und 142

Aus den Spektren selbst ging die relative Konfiguration der Produkte nicht hervor. NOE-Spektren belegten nur den Unterseitenangriff auf die Doppelbindung im Ring. Ein Anhaltspunkt für die Seite des Angriffs auf die exo-Methylengruppe liefert die Beobachtung, dass der Anteil an Tetraacetat zugunsten des Trisacetats stark zurückgeht, wenn die Acetylierung nach kürzerer Zeit abgebrochen wird. Das weist auf eine in beiden Fällen axialständige quarternäre Hydroxygruppe hin, die allgemein schwer zu funktionalisieren sind. Außerdem wurden beide Moleküle in nahezu gleichen Mengen erhalten. Das würde bedeuten, dass, würde der Angriff tatsächlich von beiden Seiten stattfinden, die Reaktion an der exo-Methylengruppe komplett unselektiv verläuft. Dies spräche aber gegen alle bisherigen Beobachtungen. Leider gaben die verschiedenen NMR-Experimente keinen genaueren Aufschluss über die Konfiguration an C-4.

Um nun belegen zu können, dass die beiden erhaltenen Produkte prinzipiell gleich waren und sich nur durch den Acetylierungsgrad unterschieden, wurden sowohl 141 als auch 142 unter den gleichen Bedingungen entschützt. Hier wurden ebenfalls die zuvor erarbeiteten Bedingungen angewendet. Die Analyse der NMR-Spektren der beiden freigesetzten Iminozucker bestätigte die obigen Überlegungen, da die Produkte identisch waren.

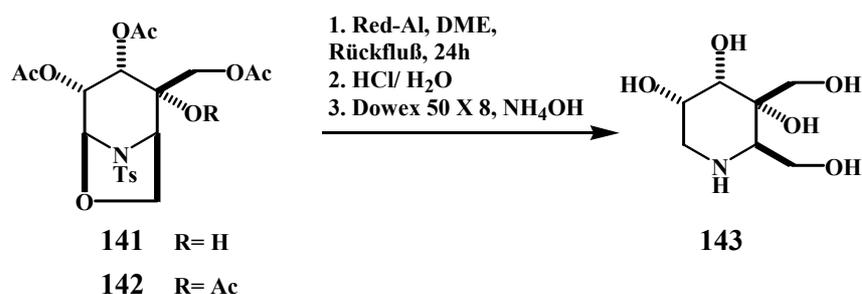


Abbildung 100: Freisetzung von 143

Sowohl ein exakter Molpeak im Massenspektrum als auch eine auf den Iminozucker passende hochauflösende Masse sprachen für das Gelingen der Synthese. Die Frage war nun, welche Konfiguration das Molekül an C-4 besaß. Dazu muss zuerst überlegt werden, welche Konformation vom Molekül bevorzugt eingenommen werden würde. Wie Abbildung 101 anschaulich macht, unterscheiden sich beide Konformationen durch die Anzahl der axialständigen Substituenten. Während sich in **A** drei Gruppen in axialer und zwei in equatorialer Stellung befinden, kehrt sich in **B** das Verhältnis um. **B** sollte deshalb aufgrund der weniger axialständigen Substituenten die bevorzugte Konformation sein.

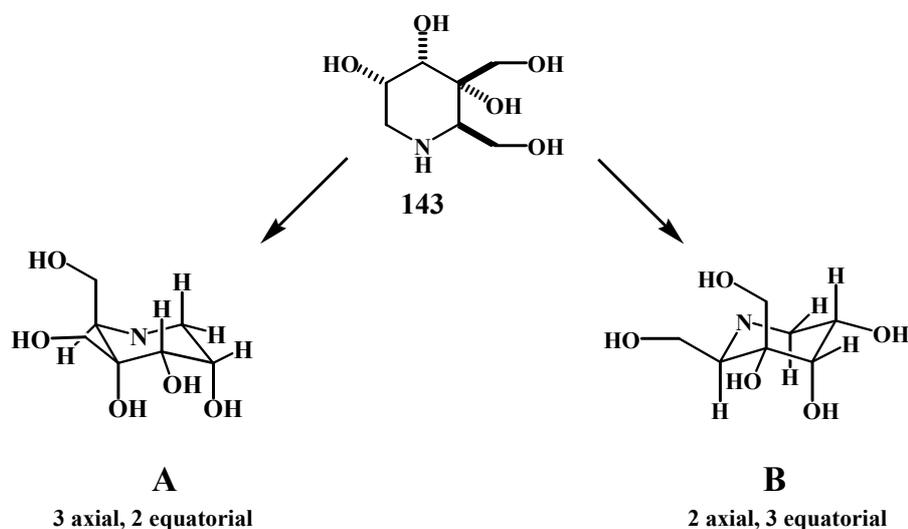


Abbildung 101: Überlegungen zur Vorzugskonformation von **143**

Einen deutlichen Beweis liefert das ^1H -Spektrum. Die dem anomeren Zentrum benachbarte CH-Gruppe zeigt zum Proton an C-3 eine Kopplung von 3.2 Hz und zum anomeren Zentrum Kopplungen von 5 Hz und 11.8 Hz. Gerade die große Kopplung ist typisch für eine axial/ axiale-Wechselwirkung. Das NOE-Spektrum zeigt zwei Resonanzen, die für die vorgeschlagene Konfiguration an C-4 sprechen: eine schwache Kopplung der Hydroxymethylgruppe an C-4 zum äquatorialen Wasserstoff an C-3 und eine Kopplung der beiden axialständigen Protonen an C-5 und C-1. Die beiden Kopplungen bestätigen die vorgeschlagene Struktur. Trotzdem wäre eine Röntgenstruktur wünschenswert, um die Konfiguration eindeutig zu belegen. Diese konnte im Rahmen dieser Arbeit aber noch nicht erhalten werden.

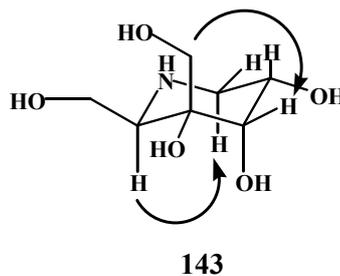


Abbildung 102: NOE-Effekte in **143**

Im Anschluss ist das Spektrum des freien Iminozuckers **143** abgebildet.

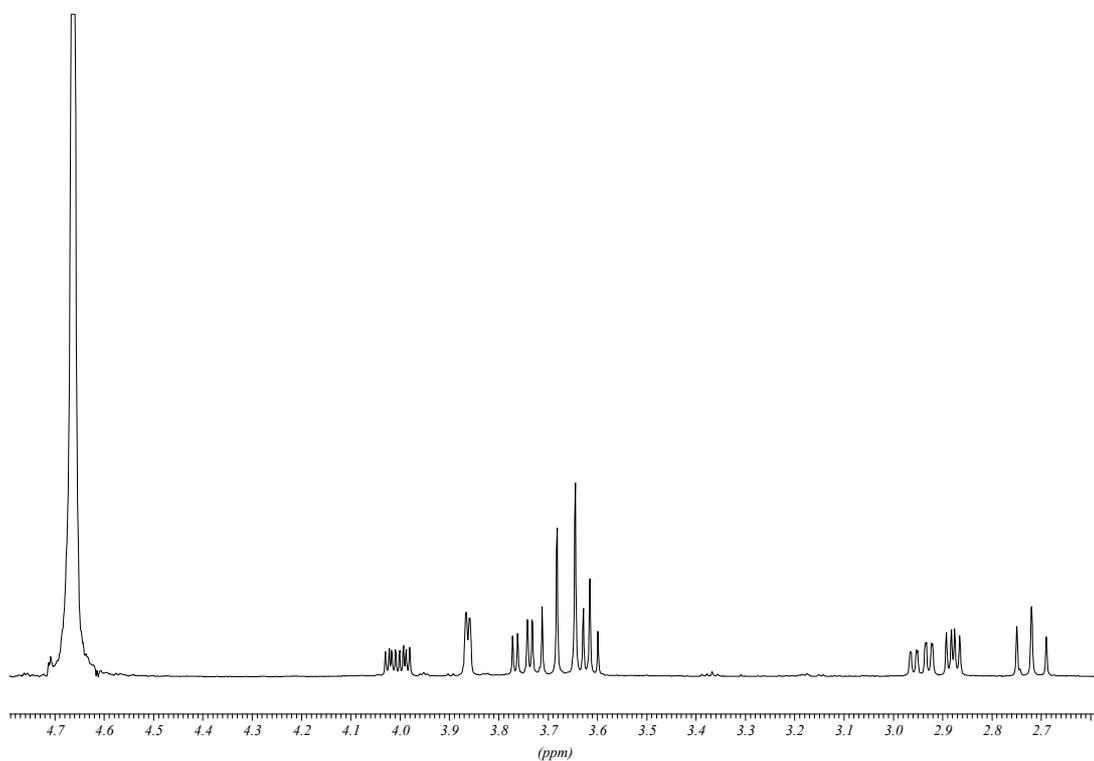


Abbildung 103: Protonenspektrum von **143**

Fasst man die Ergebnisse zusammen, ist es gelungen, einen Iminozucker vom Nojirimycintyp mit neuem Substitutionsmuster an 4-Position darzustellen. Dieser neue Grundkörper könnte sich als eine Art Bindeglied zwischen den 1-Iminozuckern und den 1-Desoxyiminozuckern erweisen.

2.5.3 Darstellung von enantiomerenreinen 1,3-Didesoxyiminozuckern

Als letzte Synthese soll hier die Anwendung der bisher erarbeiteten Konzepte auf die Darstellung von enantiomerenreinen Iminozuckern beschrieben werden. Ein großes Problem ist dabei meist die geringe Diastereoselektivität, durch die viele Synthesen ihre Effizienz verlieren. Dieses Problem spielt im vorliegenden Fall so gut wie keine Rolle.

Als Beispiel soll hier die Darstellung von 1,3-Didesoxynojirimycin dienen. In der Literatur finden sich nicht viele Beispiele. Nur zwei Synthesen wurden bisher publiziert, beide führten zum 1,3-Didesoxynojirimycin.

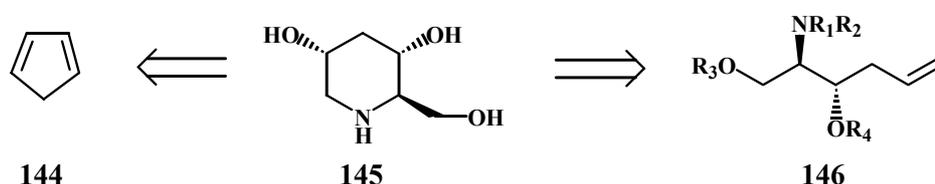


Abbildung 104: Synthesestrategien für 145

Während Johnson et al. als Schlüsselschritt die enzymatische Desymmetrisierung von Cyclopentadien nutzten,¹⁵⁵ gingen Gryko und Jurczak von einem funktionalisierten α -Aminoaldehyd aus.¹⁵⁶ Beide Verfahren zeichnen sich aber nicht durch große Flexibilität aus.

Geht man dagegen vom Michael-Addukt **120** aus, ist die Synthese von gulo-konfiguriertem 1,3-Dideoxynojirimycin auf einfache Weise durch Reduktion und Entschützung möglich.

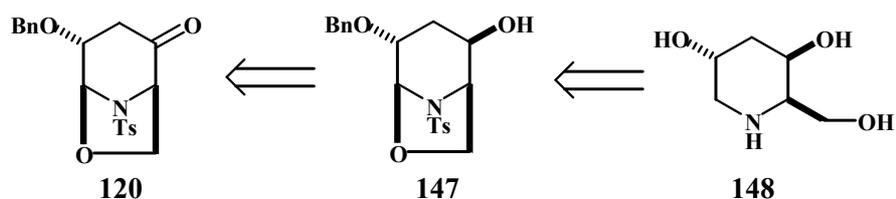


Abbildung 105: Synthesekonzept für 1,3-Dideoxynojirimycin 148

Darüber hinaus eröffnet die *de-novo* Synthese bei Erfolg die Möglichkeit, durch Manipulation an verschiedenen Stellen der Synthese alle vier möglichen 1,3-Didesoxynojirimycine ausgehend von einem Startmolekül darzustellen.

Als enantiomerenreines Material wurde (+)-*L*-Furylglycin eingesetzt, welches von Wischnat^{59a} durch enzymatische Hydrolyse von *N*-Trifluoracetyl-amino-2-furyl-essigsäuremethylester hergestellt wurde. Diese Reaktion kann mit Pronase aus *Streptomyces griseus* durchgeführt werden.¹⁵⁷ Bei der enzymatischen Hydrolyse muss darauf geachtet werden, dass eine nichtenzymatische Verseifung ausgeschlossen wird. Dies würde zu einer dramatischen Verringerung des Enantiomerenüberschusses führen. Die Hydrolyse erfolgt im allgemeinen unter konstanten pH-Bedingungen, der pH-Wert wird dabei über einen Autotitrator konstant gehalten. Der Vorteil dieses Verfahrens ist die Möglichkeit zur Verfolgung der Reaktion durch die zugegebene Menge an Base.

Die Synthese des enantiomerenreinen Zentralbausteins wurde über die zuvor erarbeitete Route durchgeführt und gelang ohne Probleme.

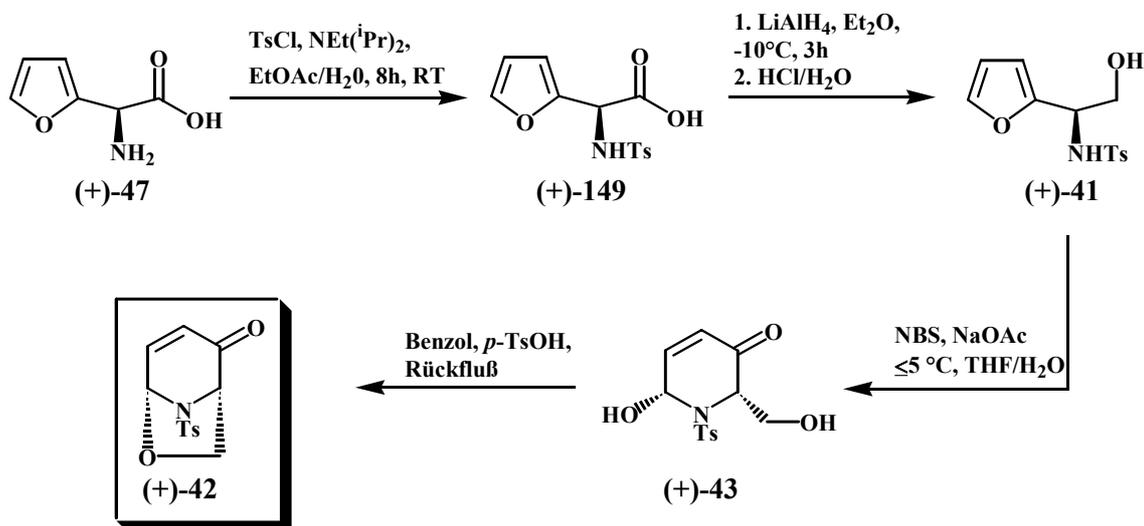


Abbildung 106: Synthese von (+)-42

Die NMR-Spektren von (+)-**42** stimmten erwartungsgemäß mit denen des Racemats überein. Daran schloss sich die Michael-Addition des Benzylalkohols an.

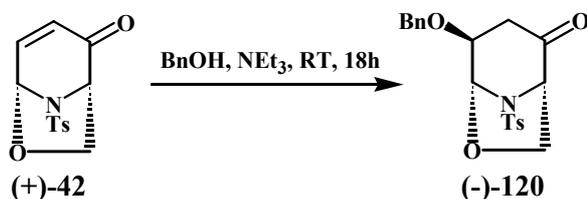


Abbildung 107: Michael-Addition an (+)-**42**

Die sich nun anschließende Reduktion der Carbonylfunktion warf Probleme bei der Diastereoselektivität auf. Bei der Reduktion mit Natriumborhydrid wurde ein Gemisch der beiden diastereomeren Alkohole (+)-**150** und (-)-**151** im Verhältnis 5.2:1 erhalten. Die in diesem Fall mangelnde Selektivität lässt sich durch den Einfluss der axialständigen Benzylgruppe rationalisieren (siehe auch 2.4.2.1). Durch Chromatographie konnte nur eine Antrennung erreicht werden. Deshalb wurde wiederum versucht, durch eine Funktionalisierung der Hydroxyfunktion einen stärkeren Unterschied der Retentionswerte zu erreichen.

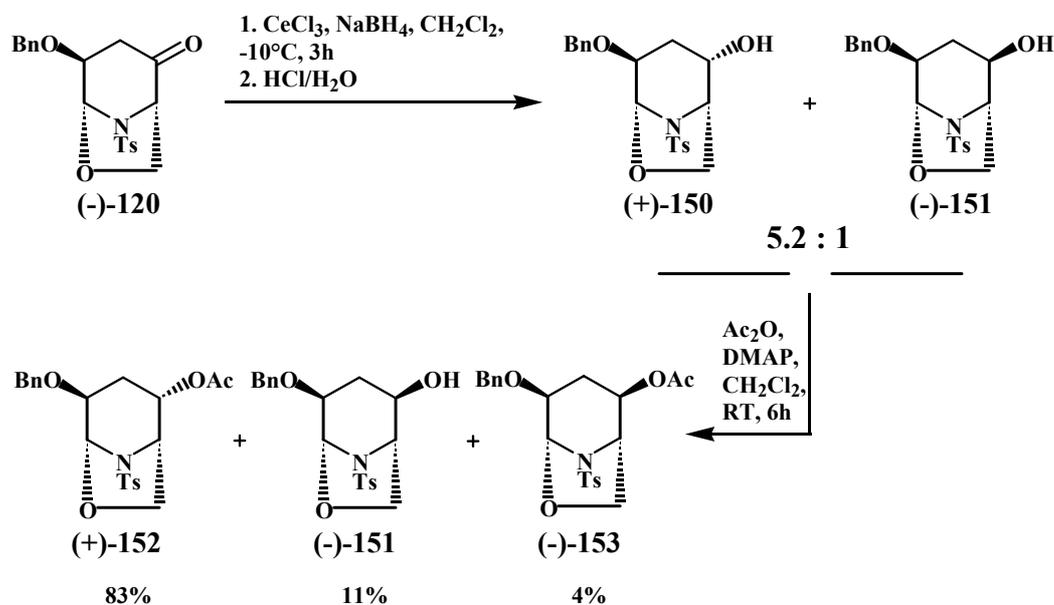


Abbildung 108: Reduktion der Carbonylfunktion

Nach Acetylierung erhielt man ein Dreikomponentengemisch, welches vollständig durch Chromatographie aufgetrennt werden konnte. Man erhielt zwei diastereomere Acetate und einen freien Alkohol. Die Bildung von (-)-**153** kann durch eine Verkürzung der Reaktionszeit unterdrückt werden.

Wie in Abbildung 108 dargestellt, konnte durch die Auswertung der NMR-Spektren die Struktur der drei Verbindungen aufgeklärt werden. Wie erwartet entstand das Hauptprodukt (+)-**152** durch einen Unterseitenangriff des Borhydrids. Dies lässt sich durch ein NOE-Spektrum belegen.

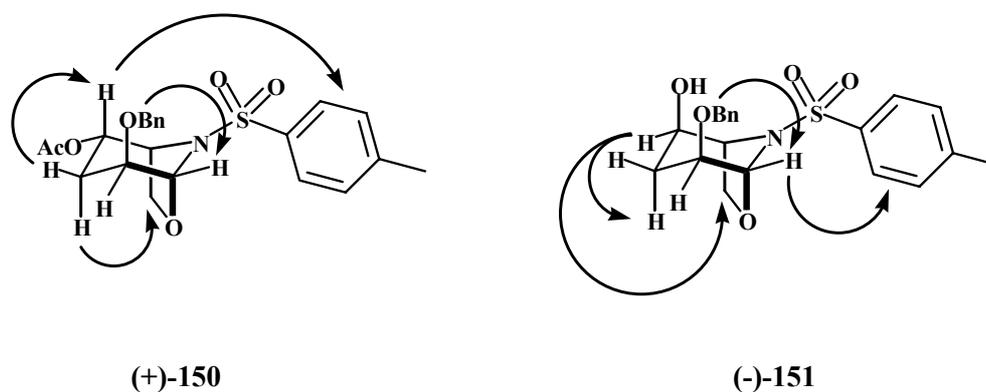


Abbildung 109: NOE-Effekte in (+)-**152** und (-)-**151**

Der axialständige Wasserstoff der Methylen-Gruppe an C-3 zeigt Kopplungen zum benachbarten Wasserstoff an C-2 und einem Proton der Methylen-Gruppe der Anhydro-Brücke, aber keine zum ebenfalls axialständigen Wasserstoff an C-4. Der equatorialständige Wasserstoff der Methylen-Gruppe an C-3 weist dagegen eine eindeutige Kopplung nach C-4 auf. Die Zuordnung nach axial und equatorial wurde über die Kopplung zur Brücke getroffen. Der diastereomere Alkohol (-)-**151** zeigt dagegen sowohl für den Brückenwasserstoff als auch für das axialständige Proton an C-3 eine Kopplung zum jetzt equatorialen Wasserstoff an C-4. Die Bildung von (-)-**153** kann im übrigen durch eine Verkürzung der Reaktionszeit bei der Acetylierung unterdrückt werden.

Nachdem nun der 1,3-Didesoxyiminozucker in geschützter Form dargestellt werden konnte, mussten Überlegungen zur Entschützung des Systems angestellt werden. Hier musste von einer zweistufigen Reaktionssequenz ausgegangen werden, da Benzylether mit Red-Al nicht gespalten werden können. Das sollte dagegen unter den

Standardbedingungen mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle gelingen. Die Hydrogenolyse wurde zuerst am vollgeschützten System versucht.

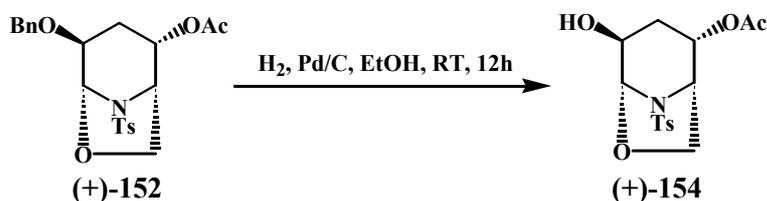


Abbildung 110: Selektive Entschützung des Benzylethers (+)-152

Die Entschützung verlief ohne Probleme. Dagegen war die Substanz nur unter größten Mühen vom Katalysator zu trennen. Dieser musste wiederholt mit großen Mengen Aceton gespült werden. Trotzdem wurden nur 70 Prozent des Produkts erhalten. Das Molekül schien stark adsorptiv gebunden zu sein. Deshalb wurde entschieden, zuerst die Entschützung des Sulfonamids vorzunehmen und im letzten Schritt den Benzylether zu spalten. Dennoch ist (+)-154 eine interessante mögliche Vorstufe für die Darstellung des Levoglucosenon-analogen Bausteins.

Die Entschützung mit Red-Al wurde unter den bereits erarbeiteten Bedingungen durchgeführt und verlief ohne Probleme. Im letzten Schritt wurde der Benzylether gespalten. Dabei ist zu beachten, dass das freie Amin am Katalysator adsorbiert. Dies lässt sich durch vorhergehendes Ansäuern verhindern. Man erhält dann das entsprechende Hydrochlorid. Alternativ dazu erhöht man die Katalysatormenge und verlängert die Reaktionszeit.

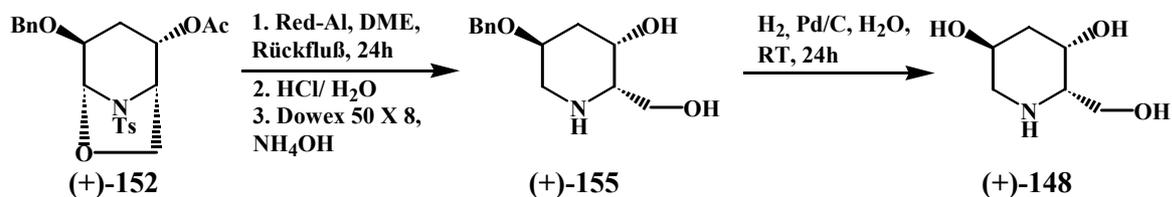


Abbildung 111: Entschützung des Zielsystems

Die Elution verlief in diesem Fall problemlos, das Produkt konnte in einer Ausbeute von über 90 Prozent erhalten werden. Die Signale des Spektrums konnten über Kopplungsexperimente zugeordnet werden.

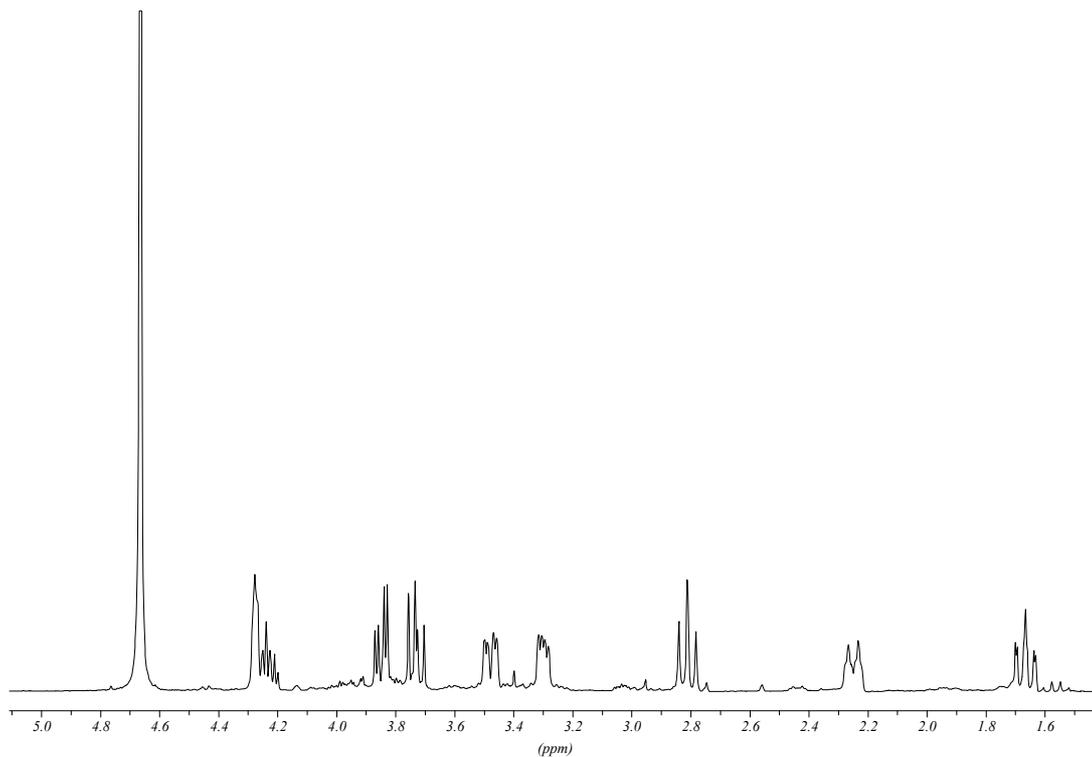


Abbildung 112: Protonenspektrum von (+)-148

Somit konnte eine effektive Synthesesequenz zur erstmaligen Darstellung von (+)-148 entwickelt werden. Dies ist die bis zum jetzigen Zeitpunkt effizienteste Methode zum Aufbau von 1,3-Didesoxyojimycinen. Durch einfache Schutzgruppenmanipulation in Verbindung mit der Mitsunobu-Reaktion ist die Synthese aller vier Isomeren aus einer Vorstufe möglich, wie in Abbildung 113 skizziert wird.

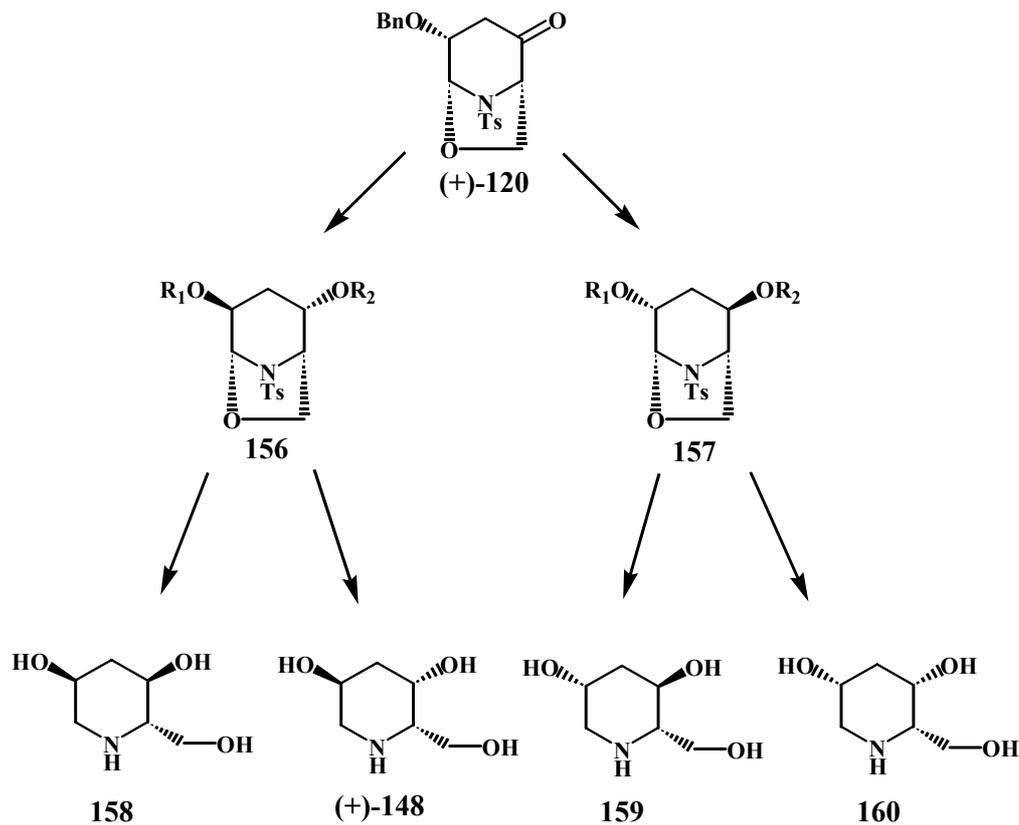


Abbildung 113: Überlegungen zur Synthese von 1,3-Didesoxynojirimycinen

Die anschließende Diskussion zeigt eine mögliche Anwendung dieser Substanzklasse auf.

2.5.4 Diskussion zur Nutzung der 1,3-Didesoxynojirimycine

Wurde in der Überschrift von der Darstellung von 1,3-Gulo-didesoxynojirimycin gesprochen, ist das nicht ganz korrekt. Durch das Fehlen der Hydroxyfunktion an C-3 stellt jedes der vier Isomeren ein Analogon von gleich zwei 1-Desoxyzuckern dar.

Das lässt eine reizvolle Spekulation zu. Sollte die Hydroxygruppe an C-3 keinen Einfluss auf die Inhibitoreigenschaften der Iminozucker haben, würde jedes der vier Isomere als Inhibitor für zwei Enzymsysteme in Frage kommen.

Zumindest könnte aber so die Bedeutung der C-3 Position für die Inhibierung geklärt werden, da die Inhibitorstärke absinken würde, wenn diese Hydroxyfunktion essentiell wäre.

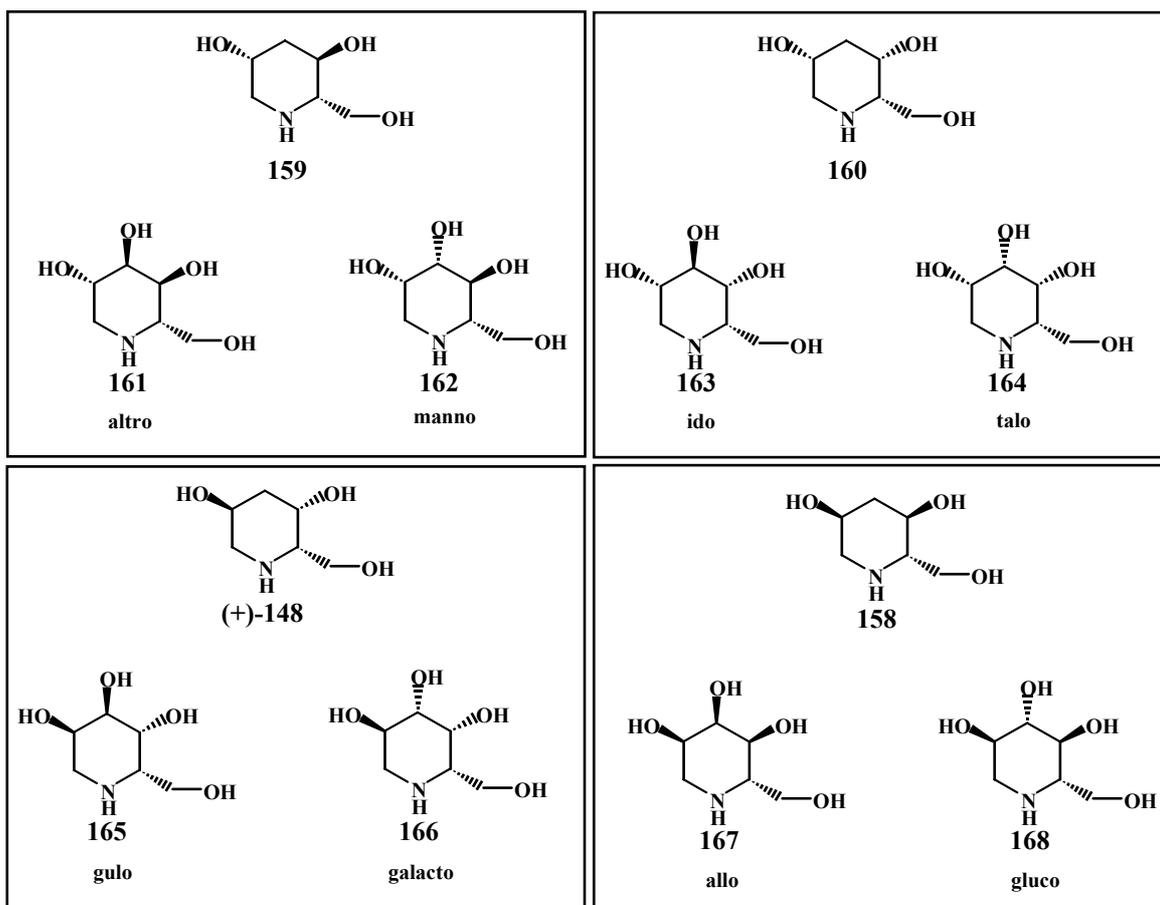


Abbildung 114: 1,3-Didesoxynojirimycine und ihre 1-Desoxyanaloge

3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden zwei Aufgabenstellungen unter dem übergeordneten Thema der *de-novo* Synthese von Iminozuckern des Nojirimycintyps bearbeitet.

Im Vordergrund stand dabei die Erarbeitung neuer Synthesewege zu bereits bekannten und unbekanntem Iminopyranosen. Darüber hinaus sollten neue Substitutionsmuster, die als eventuelle neue Leitstrukturen dienen können, entwickelt werden. Dazu sollten möglichst flexible zentrale Zentralbausteine synthetisiert werden.

Darstellung der zentralen Zwischenstufen 42 und 45

Das Hauptinteresse der vorliegenden Arbeit lag auf der Synthese von 1-Desoxyiminozuckerderivaten. Dazu sollte sich einer zentralen Zwischenstufe bedient werden, welche sich gerade in ihrer Diastereoselektivität von den bisher literaturbekanntem Zentralbausteine abhebt. Es handelt sich dabei um das dem iso-Levoglucosenon **32** strukturanaloge Anhydropyridon **42**.



Abbildung 115: Gegenüberstellung von **32** und **42**

Durch das bestimmende Strukturelement, die 1,6-Anhydrobrücke, wird die Oberseite von **32** und **42** stark abgeschirmt. Dadurch können die allermeisten Reaktionen am α,β -ungesättigten Carbonylsystem unter kompletter Kontrolle der Diastereoselektivität durchgeführt werden. Das Carbonylsystem selbst kann breit funktionalisiert werden. Durch die Verbrückung wird das Molekül darüber hinaus fixiert, was sich ebenfalls günstig auf die Diastereoselektivität auswirkt.

So konnte auf der Grundlage einer bereits im Arbeitskreis etablierten Route, mit Hilfe dessen der Aminoalkohol **48** aus Furylglycin hergestellt werden kann, das Dihydropyridon **43** synthetisiert werden. Dieses wurde mittels säurekatalysierter Acetalisierung in guten Ausbeuten zu **42** umgesetzt.

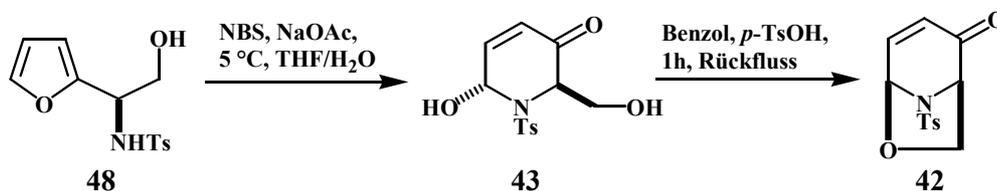


Abbildung 116: Darstellung von **42**

Der zweite zu synthetisierende Zentralbaustein sollte den einfachen Zugang zu Lactamiminopyranosen eröffnen. Dazu wurde das Acetat **50** in einer Eintopfreaktion einer Ringerweiterung und nachfolgenden Oxidation unterworfen.

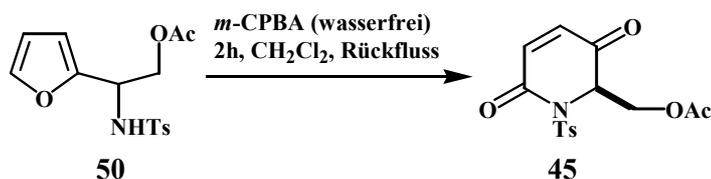


Abbildung 117: Synthese von **45**

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden beide Zentralbausteine auf ihre Eignung hinsichtlich der Darstellung von potenziellen Glycosidaseinhibitoren untersucht.

Modifizierung von **45**

45 wurde einer Reihe von Standardumsetzungen wie Epoxidation, cis-Dihydroxylierung, Reduktion und [2+4]-Cycloaddition unterworfen. Davon waren jedoch nur Reduktion und, eingeschränkt, die Cycloaddition erfolgreich. Der stark elektronenarme Charakter der Doppelbindung könnte hier der Grund für das Scheitern der anderen Umsetzungen sein.

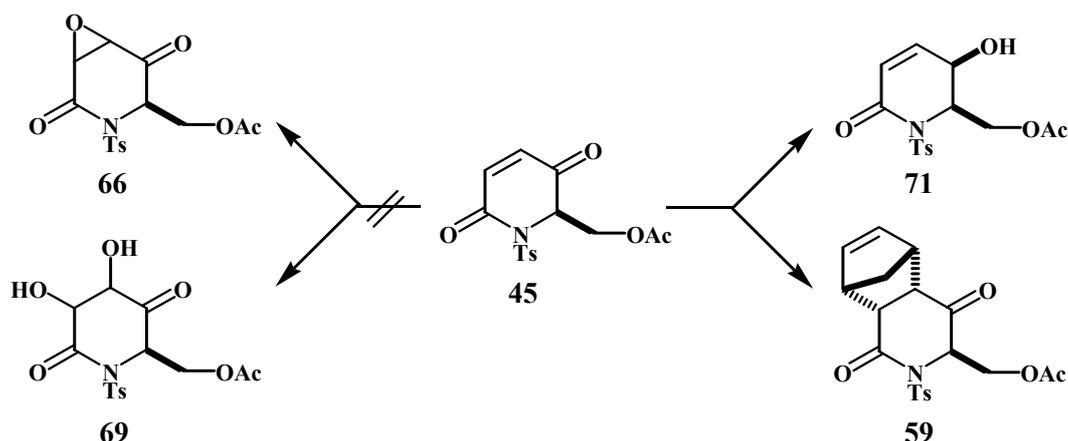


Abbildung 118: Umsetzungen an 45

Im weiteren Verlauf wurde deshalb mit dem Allylkohol **71** gearbeitet. Auch hier gelang die Epoxidation nicht. Dafür konnte erfolgreich ein Dihydroxylierungsprodukt erhalten werden. Dieses lag allerdings als ein 1:1 Gemisch der beiden diastereomeren Diole vor. Durch Funktionalisierung der Hydroxygruppe mit einem sterisch anspruchsvolleren Substituenten konnte das Diastereomerenverhältnis auf 6:1 verbessert werden. Leider konnte keine vollständige Trennung der Diastereomeren erreicht werden. Durch Kristallisation konnte zumindest das Hauptdiastereomer aufgereinigt werden.

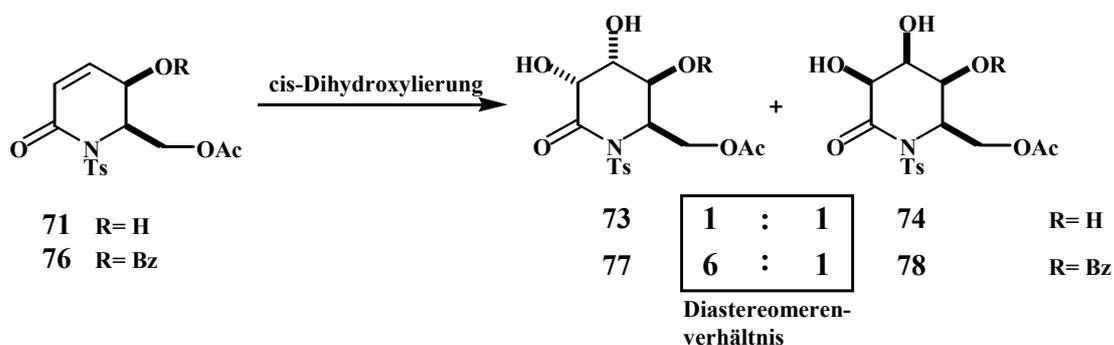


Abbildung 119: *cis*-Dihydroxylierung von **71** und **76**

Des weiteren wurde versucht, durch Überführung des aufgereinigten Diol **77** ins cyclische Sulfat ein Epoxidsynthon darzustellen, um einen einfachen Zugang zu weiteren Iminolactamzuckervorstufen zu erhalten. Da jedoch unter den Reaktionsbedingungen Eliminierung auftrat, konnte diese Alternative zur Epoxidation nicht genutzt werden. Ebenfalls negativ waren die Versuche zur regio- und stereoselektiven Einführung von

Aminofunktionen. Zwar konnte mit **90** eine geeignete Vorstufe synthetisiert werden, jedoch gelang die sich anschließende Michaeladdition nur in geringen Ausbeuten. Das Produkt ließ sich zudem nicht aufreinigen.

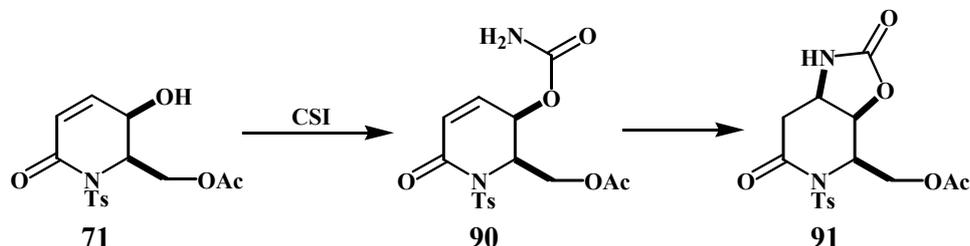


Abbildung 120: Umsetzung von **71** mit CSI

Bei einer abschließenden Bewertung muss man feststellen, dass der Einsatz von **45** als zentrale Schlüsselkomponente in der *de-novo* Synthese von Iminozuckern aufgrund der nicht sehr ausgeprägten Diversität nur sehr beschränkt möglich ist. Zudem traten Probleme in Bezug auf die Diastereoselektivität auf. Deshalb wurde auf eine weitere Nutzung von **45** verzichtet.

Modifizierung von **42**

42 wurde zunächst getrennt auf Möglichkeiten zur Funktionalisierung von Carbonylgruppe und Doppelbindung untersucht. Dabei konnte eindrucksvoll die hohe Flexibilität des Zentralbausteins demonstriert werden. Die Carbonylfunktion wurde erfolgreich einer Reduktion und einer Wittigreaktion unterzogen. Darüber hinaus konnte sie in ein spiro-Epoxid überführt werden.

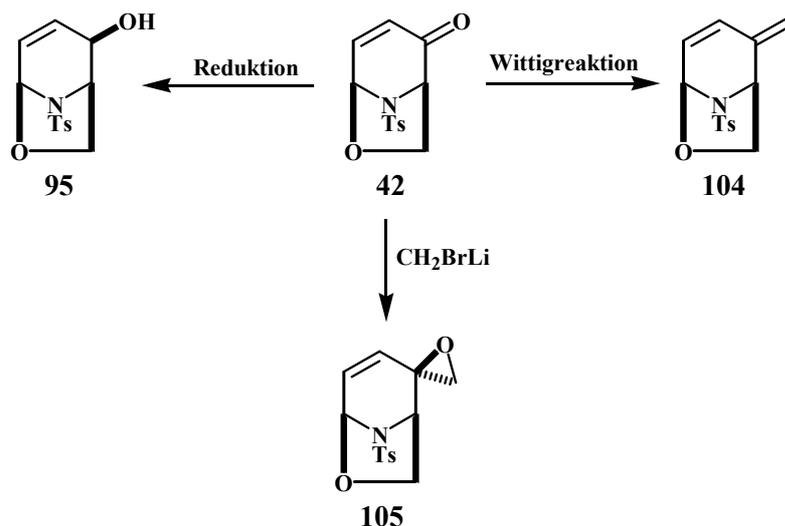


Abbildung 121: Modifikation der Carbonylfunktion von 42

Bei der Modifizierung der Doppelbindung konnten ebenfalls ermutigende Ergebnisse erzielt werden. So verlief die Michaeladdition problemlos. Die Doppelbindung ließ sich unter Standardbedingungen epoxidieren. Zwar erhielt man ein Gemisch aus beiden Isomeren, diese konnten aber nach Reduktion der Carbonylgruppe glatt getrennt werden. Die cis-Dihydroxylierung ergab ein Produktgemisch, das jedoch nicht aufgereinigt werden konnte.

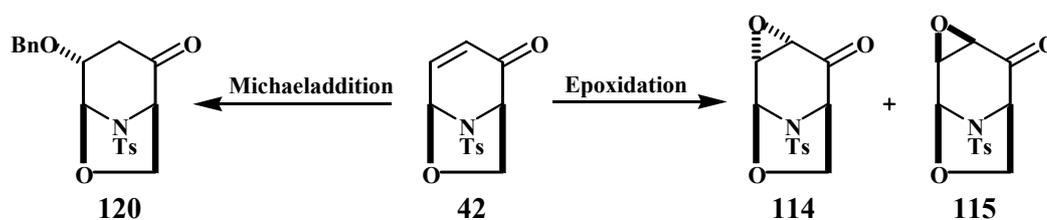


Abbildung 122: Reaktion an der Doppelbindung von 42

In einer Reihe von Folgereaktionen wurden die Bausteine weiter modifiziert. Beeindruckend war die in allen Fällen sehr hohe Diastereoselektivität. Die Strukturen aller Verbindungen konnten vollständig über NMR-Spektroskopie oder Röntgenstrukturanalysen aufgeklärt werden. Somit wurde ein umfangreicher Pool von interessanten Zwischenstufen erhalten, der im Anschluss zur Darstellung einiger potenzieller Glycosidaseinhibitoren genutzt werden konnte.

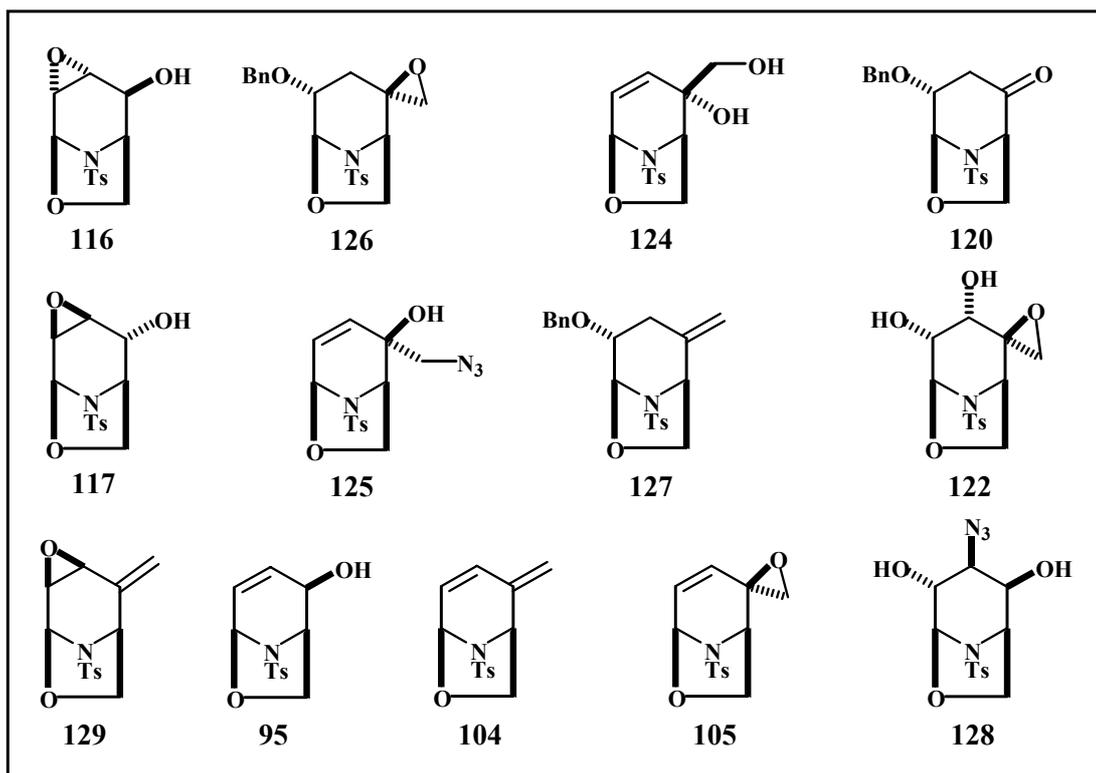


Abbildung 123: Auswahl der über 42 zugänglichen Zwischenstufen

Synthese von potenziellen Glycosidaseinhibitoren

Ausgehend vom Allylalkohol **95** konnte in nur drei Stufen 1-Desoxygulonojirimycin **52** in racemischer Form dargestellt werden. Der Schlüsselschritt war hier die *cis*-Dihydroxylierung der Doppelbindung, die vollständig diastereoselektiv verlief. Die Abspaltung aller Schutzgruppen gelang in einem Schritt durch die Verwendung von Red-Al[®].

Auf der Grundlage der hier erarbeiteten Reaktionssequenz sollte es möglich, auch anders konfigurierte 1-Desoxyiminozucker zu synthetisieren, zum Beispiel durch den Einsatz von Epoxidöffnungsprodukten.

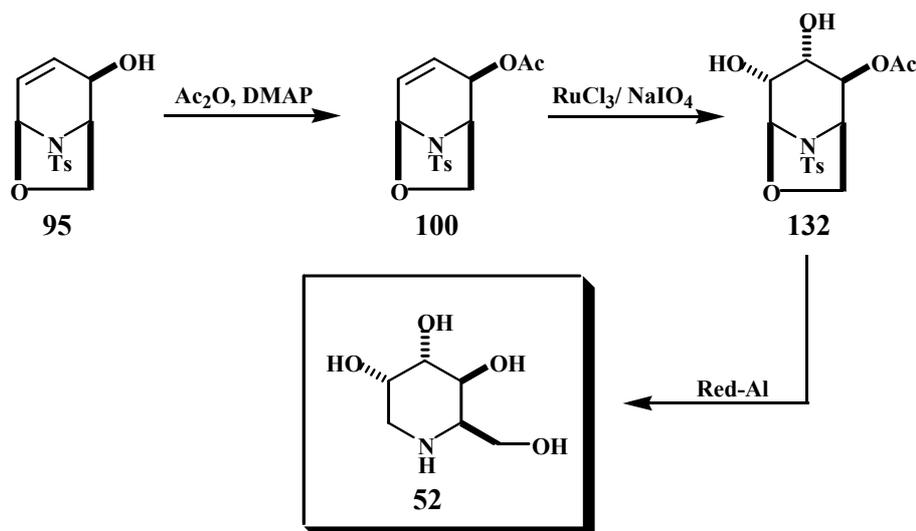


Abbildung 124: Darstellung von 1-Desoxygulonojirimycin

In dem Bestreben, neue Substitutionsmuster auf Basis der 1-Desoxyojirimycine zu entwickeln, wurde das Wittigprodukt **104** in einer doppelten cis-Dihydroxylierung umgesetzt. Das so erhaltene Tetrol konnte nach Acetylierung aufgereinigt werden. Dabei wurden mit dem Trisacetat **141** und dem Tetraacetat **142** zwei Produkte erhalten, die sich nach Entschützung als identisch erwiesen.

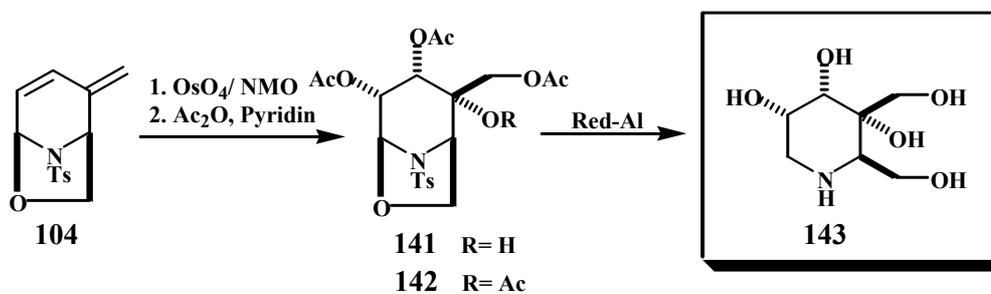


Abbildung 125: Synthese von **143**

Somit konnte der neue potenzielle Glycosidaseinhibitor **143** in nur zwei Stufen ausgehend von **104** dargestellt werden. Dieser neue Grundkörper könnte sich als eine Art Bindeglied zwischen den 1-Iminozuckern und den 1-Desoxyiminozuckern erweisen, da sich der Ringstickstoff, von den beiden Hydroxymethylgruppen gesehen, sowohl in 6-Position als auch im anomeren Zentrum befindet.

Um nun diese neuen Bausteine auch enantiomerenrein zugänglich zu machen, musste ein einfaches Verfahren zur enantioselektiven Darstellung des Grundkörpers entwickelt werden.

Der Zentralbaustein **42** konnte, ausgehend von (+)-Furylglycin, in enantiomerenreiner Form dargestellt werden.

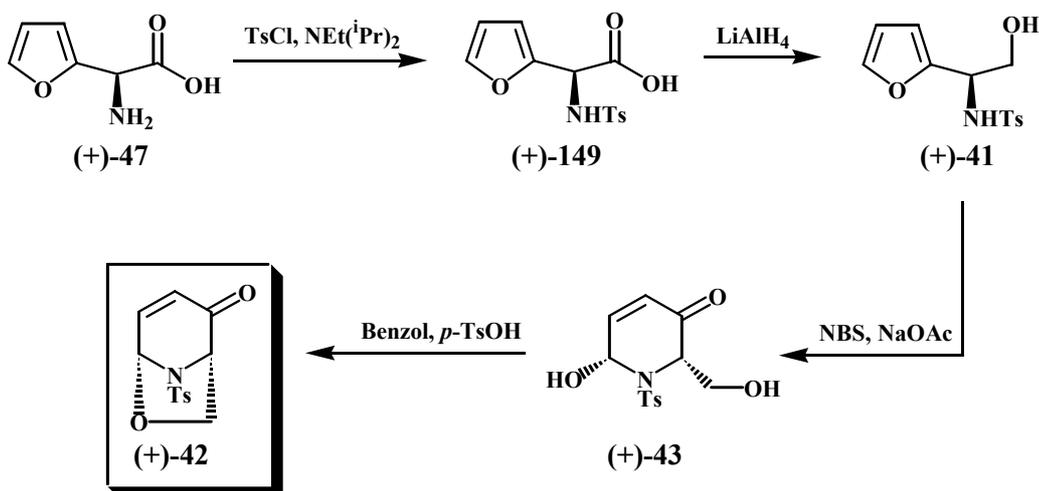


Abbildung 126: Darstellung von (+)-42

Dieses wurde zur de-novo Synthese von 1,3-Didesoxygulonojirimycin genutzt. Bis zu diesem Zeitpunkt waren nur zwei Synthesen zu 1,3-Didesoxynojoirimyocinen publiziert, die sich zudem nicht durch hohe Flexibilität auszeichnen. Ausgehend vom Michael-Addukt (-)-120 konnte durch Reduktion der Alkohol (+)-150 erhalten werden. Dieser lag im Gemisch mit seinem Isomer (-)-151 vor. Deren vollständige Trennung konnte nach einem Acetylierungsschritt erreicht werden. Im letzten Schritt konnte unter den bewährten Bedingungen mit Red-Al[®] und anschließender Hydrogenolyse der potenzielle Glycosidaseinhibitor (+)-148 erhalten werden.

Diese Reaktionssequenz könnte, unter Einbeziehung der Mitsunobu-Reaktion und geeigneter Schutzgruppentechnik, zur Synthese aller vier möglichen 1,3-Didesoxynojoirimyocine dienen.

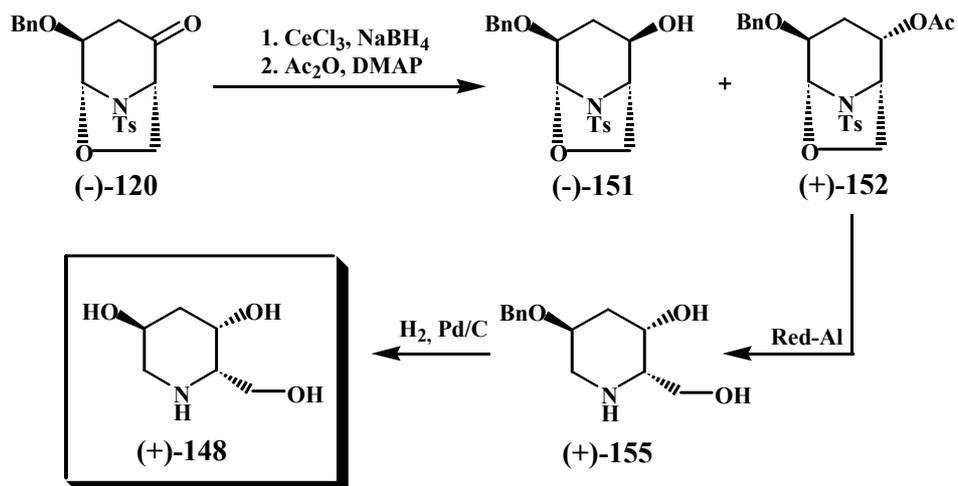


Abbildung 126: Darstellung von (+)-148

Somit konnte erstmalig die Darstellung von (+)-148, einem potenziellen Glycosidaseinhibitor, demonstriert werden.

Die hier vorliegende Arbeit präsentiert mit dem zentralen Baustein **42** einen hochflexiblen Zentralbaustein. Die Vielzahl von möglichen Funktionalisierungen erlaubt die Synthese einer großen Anzahl von natürlichen und unnatürlichen Iminozuckern auf Nojirimycin-Basis. Besonders muss dabei die in fast allen Fällen vollständige Diastereoselektivität der Umsetzungen hervorgehoben werden. Dadurch setzt sich **42** deutlich von anderen bereits publizierten Zentralbausteinen ab.

Teilaspekte dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

„Aza-*iso*-Levoglucosenon – ein neuer „Building-Block“ für die Naturstoffsynthese“

GdCh/ JcF Workshop, Paderborn

(Deutschland; 10.1999)

(2. Platz im Wettbewerb der Posterpräsentationen)

„8-(Toluene-4-sulfonyl)-6-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one: a New Building-Block for Iminosugars“

EUROCARB XI, Campo Grande, Lissabon

(Portugal; 09.2001)

„8-(Toluene-4-sulfonyl)-6-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one: Synthesis and Application of a New Building-Block for Iminosugars“

European Journal of Organic Chemistry (eingereicht)

4 EXPERIMENTELLER TEIL

4.1 Allgemeiner experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitstechniken und Meßmethoden

Die Reaktionen mit feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten, inertisierten geschlossenen Systemen unter Argonatmosphäre durchgeführt.

Der Reaktionsverlauf wurde in der Regel mittels Dünnschichtchromatographie oder Gaschromatographie kontrolliert. Die Reinigung und Trocknung der eingesetzten Lösungsmittel wurden nach den allgemeinen Standardmethoden durchgeführt.¹⁵⁸

Bei der typischen Aufarbeitung wurde die organische Phase nach Extraktion über Natriumbeziehungsweise Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und anschliessend durch Destillation oder an einem Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt. Eventuelle Lösungsmittelreste wurden nachfolgend im Hochvakuum entfernt.

Chromatographische Verfahren

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolien der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte mittels Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, Anfärbung mit einer Lösung von Vanillin in konzentrierter Schwefelsäure (1:100) und nachfolgender Entwicklung durch einen Heissluftfön. Selten wurde eine Iodkammer zur Anfärbung verwendet.

Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngrösse 40-60 µm) bei drucklosem Säulen verwendet. Die Niederdruck-(Flash-)Chromatographie wurde an Kieselgel 60 (Korngrösse 20-63 µm) in einem Druckbereich von 0.2-0.6 bar durchgeführt.¹⁵⁹ Auf das jeweilige Verfahren wird an entsprechender Stelle verwiesen. Beide Kieselgelarten sind bei der Firma Merck erhältlich.

Für die Gaschromatographie wurde ein Shiamzu GC-14A mit einer Kapillarsäule SE 52 (l=24m) benutzt.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät MFB-595 der Firma Gallenkamp bestimmt. Die Werte sind nicht korrigiert. Die Aufheizrate betrug 2 °C/min.

Optische Rotation

Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 241 der Firma Perkin- Elmer ermittelt. Der spezifische Drehwert, der mittels der Natrium-D-Linie bei 20 ermittelt wurde, ist mit $[\alpha]_D^{20}$ angegeben und wurde durch die Formel $[\alpha] = 100 \times \alpha / (l \times c)$ errechnet. Das Symbol g steht hier für die Substanzmenge in Gramm pro 100 mL Lösung, l besitzt die Einheit dm. Der Drehwert α hat demzufolge die Einheit (10^{-1} Grad cm^2g^{-1}), diese wird an entsprechender Stelle jedoch nicht extra aufgeführt.

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer 1420 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen.

Kernresonanzspektroskopie

Zur Aufnahme der Kernresonanzspektren wurde das Gerät ARX 400 der Firma Bruker verwendet. Protonenspektren sind bei 400.13 MHz, Kohlenstoffspektren bei 100.6 MHz gemessen worden. Die chemischen Verschiebungen der ^1H - und ^{13}C -Spektren sind in δ -Werten [ppm], bezogen auf verwendete Lösungsmittel als internem Standard, angegeben. Die Signalmultiplizität ist durch die Symbole s (Singulett), brS (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), Ψ t (Pseudotriplett), q (Quartett), sept (Septett), Ψ sept (Pseudoseptett) und m (Multiplett) angegeben. Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome wurde durch die Aufnahme von 2D-COSY-, DEPT- und teilweise NOESY-Spektren sowie in einigen Fällen durch den Einsatz von NMR-

Simulationsprogrammen getroffen.¹⁶⁰ Die Nummerierung der Kohlenstoffatome erfolgte, im Sinne besserer Übersichtlichkeit, nach einem einheitlichen Schema, welches jedoch nicht der IUPAC-Nomenklatur entspricht.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 311 A (EI) oder mit einem Finnigan MAT 95 (CI) aufgenommen.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden mit dem Mikroelementaranalysator 240B der Firma Perkin-Elmer oder mit einem VarioEL V2.6 der Elementar Analysensysteme GmbH durchgeführt.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS)

In Fällen, in denen die Elementaranalyse kein befriedigendes Ergebnis liefern konnte, wurde auf diese Methode zurückgegriffen. Die Proben wurden von der Bayer AG (Pharmaforschungszentrum Aprath) bearbeitet. Zum Einsatz kamen das MAT 95 von Finnigan sowie ein LCT der Firma Micro Mass.

Extraktionen

Soweit nicht anders aufgeführt wurden Extraktionen jeweils dreimal ausgeführt.

Reaktionskontrolle

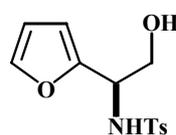
Alle Reaktionen wurden mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführt.

Nomenklatur

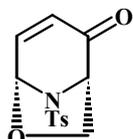
Die Bestimmung der Verbindungsnamen erfolgte mit Hilfe des Nomenklaturprogramms Autonom von Beilstein oder dem frei zugänglichen Nomenklaturservice der IUPAC unter www.iupac.org/nomenclature gemäß der IUPAC-Regeln. Gelegentlich wurden auch in der Literatur gebräuchliche Benennungen verwendet. Wurde eine Verbindung enantiomerenrein dargestellt, erfolgte die Benennung nach der jeweiligen Stereochemie, auch wenn die Substanz in Teilen der Arbeit auch in racemischer Form eingesetzt wurde.

4.2 Substanzverzeichnis

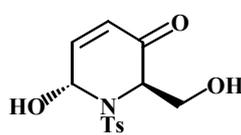
Nachfolgend sind alle im experimentellen Teil beschriebenen Substanzen nach ihren Nummern geordnet aufgeführt. Die Zahl in Klammern gibt dabei die Seite an, auf der die Arbeitsvorschrift sowie die experimentellen Daten zu finden sind.



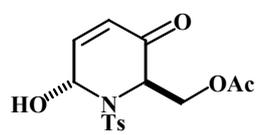
41
(123)



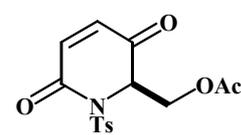
42
(166)



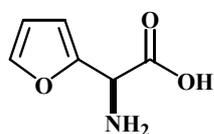
43
(145)



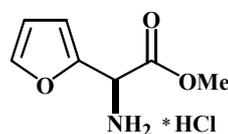
44
(128)



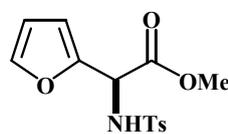
45
(133)



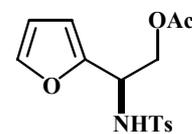
47
(119)



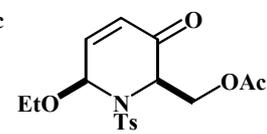
48
(120)



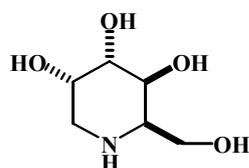
49
(122)



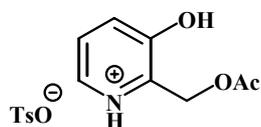
50
(127)



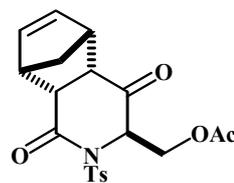
51
(130)



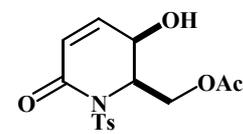
52
(175)



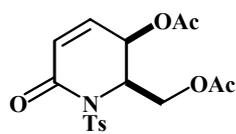
58
(156)



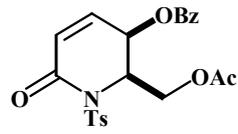
59
(154)



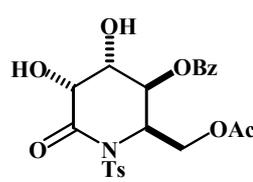
71
(135)



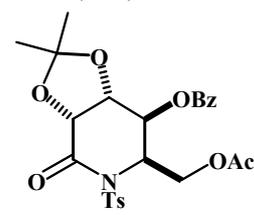
75
(147)



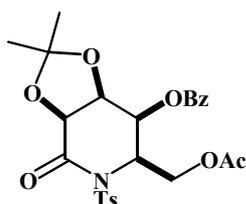
76
(138)



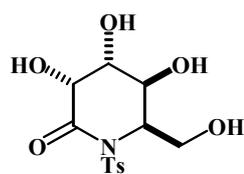
77
(140)



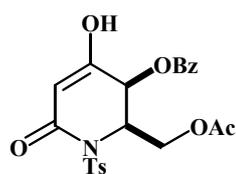
79
(158)



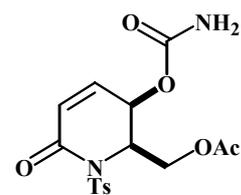
80
(164)



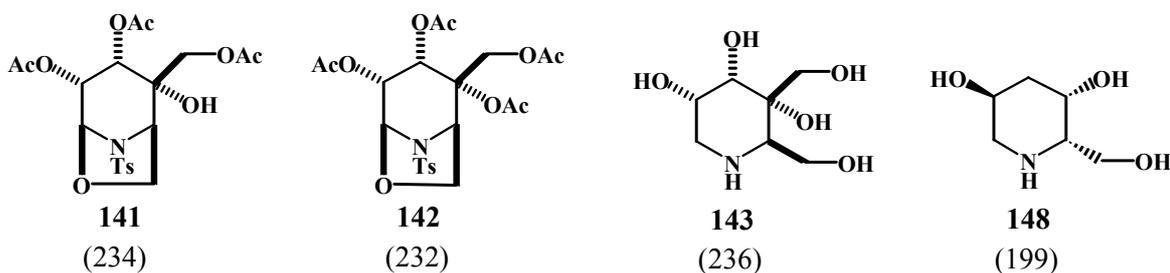
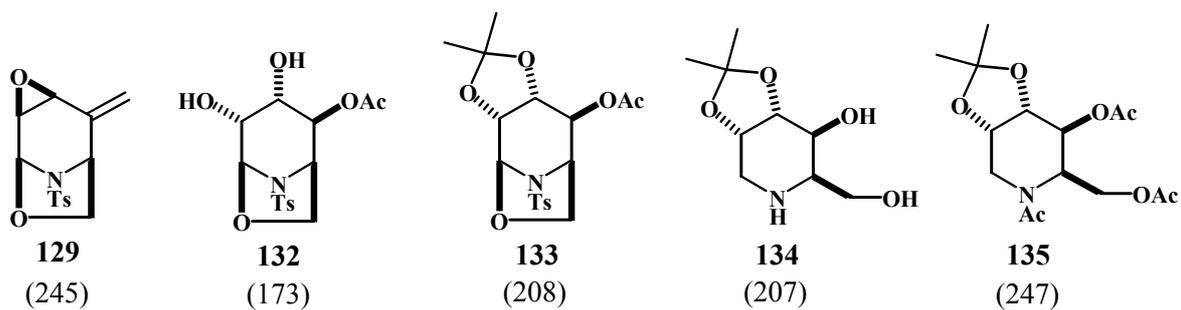
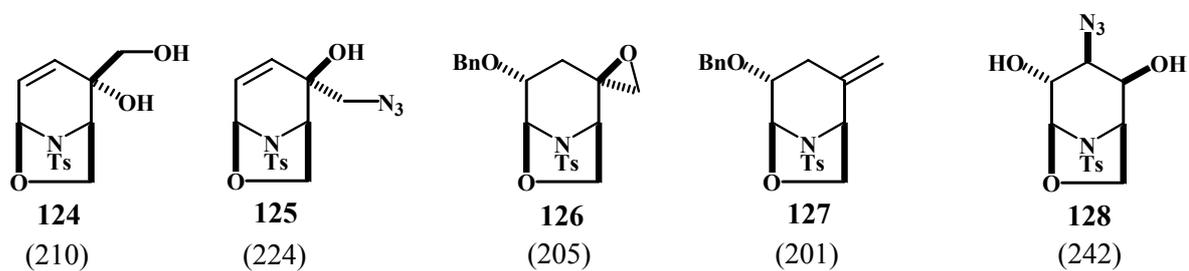
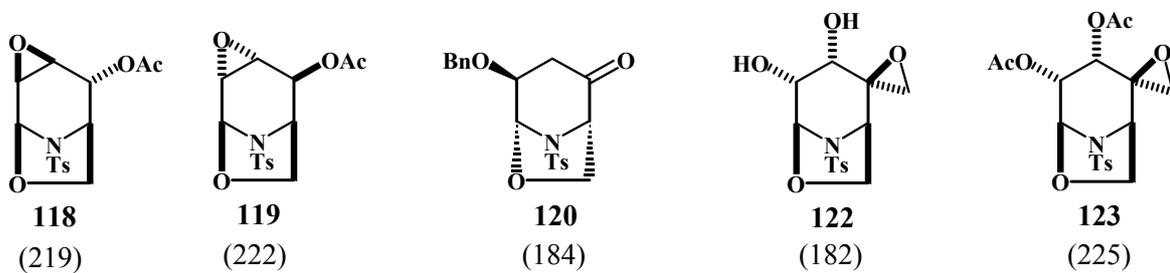
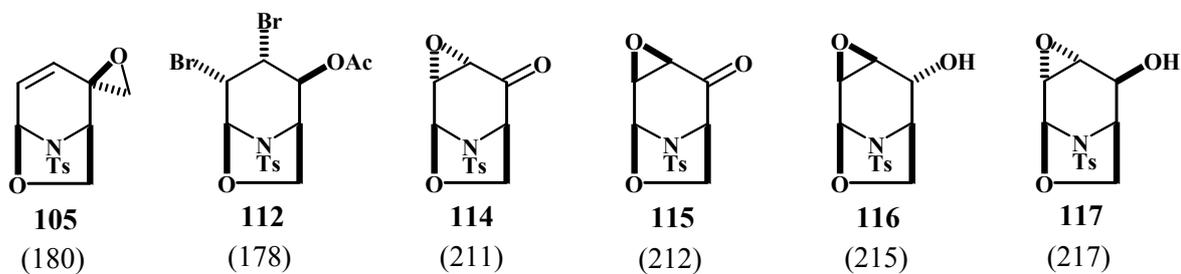
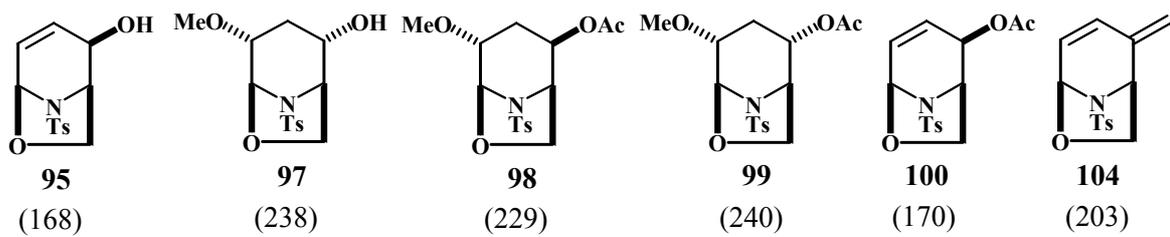
81
(150)

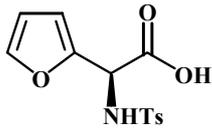


85
(152)

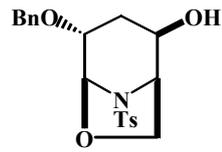


90
(143)

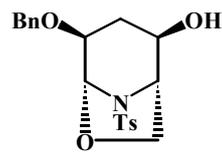




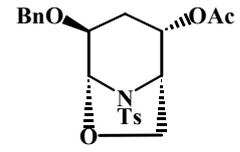
149
(125)



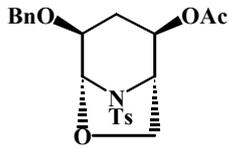
150
(187)



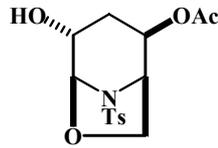
151
(189)



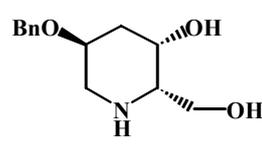
152
(192)



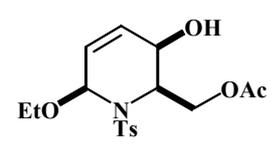
153
(194)



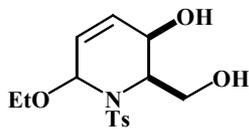
154
(227)



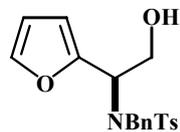
155
(197)



169
(131)



170
(160)



171
(161)

4.3 Synthese der Vorstufen

Amino-furan-2-yl-essigsäure 47

147.2 g (3 mol) Natriumcyanid werden in 1250 mL konz. Ammoniak-Lösung gelöst und mit 160 g Ammoniumchlorid versetzt. Man rührt bis zum Klarwerden der Lösung.

Nun wird eine Lösung von 120 g (1.5 mol) Furfural in 650 mL Methanol so zugetropft, dass die Ansatztemperatur 20 °C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird dann für 5 h bei 20 °C gerührt, wobei es allmählich eine tiefrote Farbe annimmt.

Danach werden 1500 mL Wasser und 750 mL Chloroform zugesetzt und der Ansatz für weitere dreissig Minuten kräftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase nochmals mit 750 mL Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und am Rotationsverdampfer eingengt, wobei die Wasserbadtemperatur 35 °C nicht übersteigen soll.

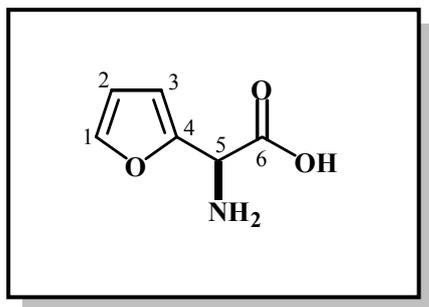
Der Rückstand wird nun so zu 1050 mL, auf 10 °C vorgekühlte, konz. Salzsäure getropft, dass die Temperatur 30 °C nicht überschreitet. Daraufhin wird eine Stunde nachgerührt, der entstandene schwarze Niederschlag abgesaugt und in einem Exsikkator über Phosphorpentoxid bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die so erhaltenen 132.5 g (0.63 mol) des Amids werden in einer Lösung von 72.0 g (1.8 mol) Natriumhydroxid in 850 mL Wasser gelöst und so lange unter Rückfluß gekocht, bis kein Ammoniak mehr entweicht.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 6 N Salzsäure ein pH-Wert von 6.5 eingestellt und etwaige unlösliche Bestandteile abfiltriert. Zu der bernsteinfarbenen Lösung werden bei Raumtemperatur 12.0 g Aktivkohle gegeben und für dreissig Minuten kräftig gerührt. Die Aktivkohle wird abfiltriert und das klare Filtrat am Rotationsverdampfer auf 370 mL eingengt, wobei das Produkt auszukristallisieren beginnt. Die auskristallisierte Aminosäure wird dann abgesaugt und in einem Exsikkator über Phosphorpentoxid bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 126.8 g (60 %) eines farblosen Feststoffes.

Schmp. = 210 °C (Literatur: 207-211 °C)⁶⁵

DC R_f = 0.50 (*n*-Butanol/Essigsäure/Wasser 3:1:1); Detektion: Ninhydrin 2%ig in Ethanol



¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ = 4.84 (s, 1H, CH-5), 6.36 (m, 1H, CH-3), 6.45 (d, 1H, CH-2)

¹³C-NMR (D₂O, 100 MHz): δ = 52.08 (C-5), 111.20 (C-2), 144.50 (C-1), 146.70 (C-4), 170.80 (C-6)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3560, 2050, 1665, 1585, 1240, 1010, 925, 720

MS (70 eV): m/z [%] = 141 (M⁺; 2), 96 (100), 69 (57), 41 (44)

Amino-furan-2-yl-essigsäuremethylester-hydrochlorid **48**

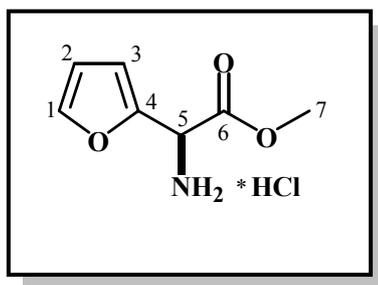
Zu 500 ml Methanol werden bei -10 °C 50 mL (64 mmol) Thionylchlorid so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur -5 °C nicht übersteigt. Anschließend werden 50 g

(354.6 mmol) **47** hinzugegeben und für achtundvierzig Stunden nachgerührt. Das Reaktionsgemisch färbt sich dabei gelb.

Anschliessend wird die Lösung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird in kaltem Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 100 mL Diethylether über Nacht im Kühlschrank belassen, um das Hydrochlorid zur Kristallisation zu bringen. Die farblosen Kristalle werden abgesaugt, mit eiskaltem Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 52.88 g (72 %) farblose Kristalle.

Schmp. = 170 °C (Zers.)



¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ = 3.85 (s, 3H, CH-7), 5.46 (s, 1H, CH-5), 6.51, 6.70, 7.65 (dreimal s, 3H, CH-1, CH-2, CH-3)

¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz): δ = 50.21 (C-7), 53.40 (C-5), 111.30 (C-3), 112.19 (C-2), 144.73 (C-4), 145.03 (C-1), 166.90 (C-6)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3500-2500, 2000, 1750, 1620-1600, 1555, 1010, 920, 760

MS (70 eV): m/z [%] = 155 (M⁺; 5), 96 (100), 69 (41), 41 (36)

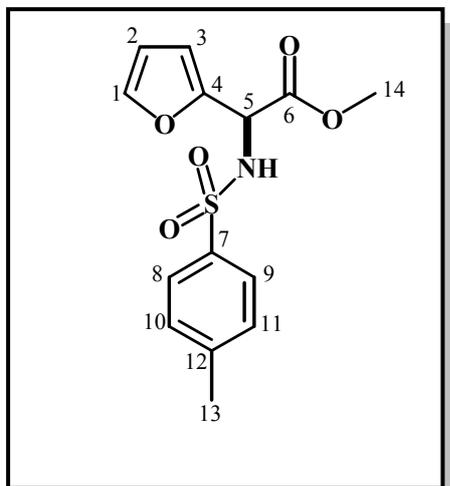
EA	$C_7H_{10}NO_3Cl$					$M = 191.6 \text{ g/mol}$
berechnet:	C	43.97 %	H	5.23 %	N	7.32 %
gefunden:	C	43.69 %	H	5.28 %	N	7.18 %

Furan-2-yl-(toluol-4-sulfonylamino)-essigsäuremethylester **49**

17.02 g (89.04 mmol) **48** werden unter Schutzgas in 400 mL abs. Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 15.5 mL (91 mmol) Diisopropylethylamin auf 0 °C gekühlt. Nun werden 16.88 g (89 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid hinzugefügt und die Reaktionslösung für zwei Tage bei Raumtemperatur nachgerührt.

Zur Aufarbeitung werden 150 mL 0.75 N Salzsäure zugesetzt und die abgetrennte wässrige Phase mit 150 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit 150 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 21.18 g (77 %) hellbraunes Pulver.

Schmp. = 110 °C



DC $R_f = 0.54$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.42$ (s, 3H, CH-13), 3.70 (s, 3H, CH-14), 5.23 (d, 1H CH-5), 6.22 (m, 2H, CH-3, CH-2), 7.35-7.81 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar}; CH-1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 21.85$ (C-13), 53.62 (C-14), 54.01 (C-5), 109.67 (C-3), 110.91 (C-2), 127.57 (C-8; C-9), 129.95 (C-10; C-11), 137.47 (C-7), 143.62 (C-1), 144.05 (C-12), 148.09 (C-4), 169.03 (C-6)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3230, 3080, 3010, 1740, 1600, 1340, 1160, 820, 750

MS (70 eV): m/z [%] = 309 (M^+ ; 3), 250 (95), 155 (50), 91 (100)

EA	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$					$M = 309.3$ g/mol	
	berechnet:	C	54.37 %	H	4.85 %	N	4.53 %
	gefunden:	C	54.84 %	H	5.00 %	N	4.80 %

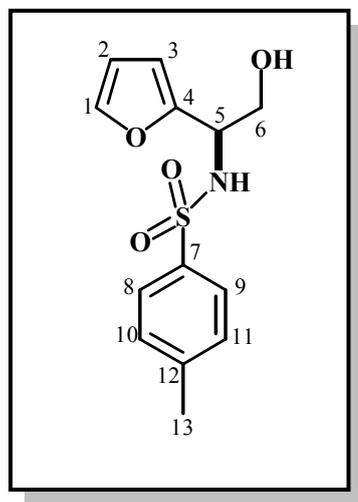
N-(1-Furan-2-yl-2-hydroxy-ethyl)-4-methyl-benzolsulfonamid **41**

8.5 g (223 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werde unter Schutzgas in 500 mL wasserfreiem Diethylether suspendiert und auf -20 °C gekühlt. Daraufhin werden 22.85 g (73.9 mmol) des in 50 mL abs. Tetrahydrofuran gelösten Esters **49** zugetropft, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über -5 °C steigen darf. Nach beendeter Zugabe wird für weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschliessend wird der Ansatz auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 450 mL 0.75 N Salzsäure so zuge tropft, dass die Temperatur $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden zur besseren Phasentrennung ca. 100 mL konz. Salzsäure zugegeben und die wässrige Phase nach dem Abtrennen noch viermal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer auf ca. 100 mL eingengt. Aus der so erhaltenen viskosen, gelblichen Flüssigkeit fällt im Verlauf einiger Stunden das Produkt in Form von farblosen Kristallen aus. Diese werden abgesaugt und mit eiskaltem Methyl-tert.-Butyl-Ether nachgewaschen. Man erhält 12.84 g (62 %) farblose Kristalle.

Schmp. = $72\text{ }^{\circ}\text{C}$

DC R_f = 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2.35 (s, 3H, CH-13), 3.81 (m, 2H, CH-6), 4.48 (s, 1H, OH), 6.01 (m, 1H, CH-3), 6.15 (m, 1H, CH-2), 7.15 (m, 1H, CH-1), 7.45 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 21.30 (C-13), 53.41 (C-5), 63.82 (C-6), 107.76 (C-3), 110.12 (C-2), 129.65 (C-8; C-9), 129.34 (C-10; C-11), 137.35 (C-7), 142.07 (C-1), 143.15 (C-12), 150.87 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400, 3280, 3120, 3080, 1595, 1320–1150, 800

MS (70 eV): m/z [%] = 281 (M^+ ; 1), 250 (35), 155 (37), 91 (100), 65 (32)

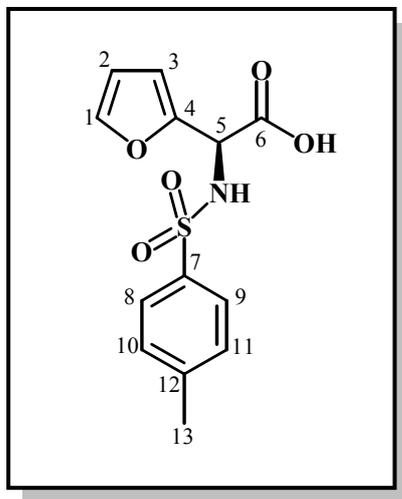
(*L*)-(+)-*N*-Tosyl-amino-2-furyl-essigsäure **149**

10 g (70.9 mmol) (+)-**47** (*L*-Form) werden in 160 mL Wasser gelöst. Unter Eiskühlung werden 24.1 mL (141.8 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin und, in mehreren Portionen, 14.89 g (78 mmol) Tosylchlorid zugesetzt. Der Ansatz rührt für acht Stunden nach. Um eine gründliche Durchmischung des Zweiphasengemisches zu erreichen, sollte hierfür ein KPG-Rührer verwendet werden.

Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) werden die Phasen getrennt. Man extrahiert die wässrige Phase zweimal mit je 100 mL Ethylacetat und wäscht die vereinigten organischen Phasen anschliessend mit 100 mL 1 m Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Feststoff enthält einen Teil des Produktes.

Die vereinigte wässrige Phase wird unter Eiskühlung mittels 6 m Salzsäure auf einen pH-Wert von eins eingestellt und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Letzte flüchtige Bestandteile werden im Hochvakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff kann aus Cyclohexan/Ethylacetat umkristallisiert werden. Weiteres Produkt kann durch Flashchromatographie des zuerst erhaltenen Feststoffs (siehe oben) gewonnen werden. Die Gesamtausbeute beträgt 12.75 g (61.2 %).

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +53.1$ (c= 1.0; Ethylacetat)



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 2.35$ (s, 3H, CH-13), 5.10 (s, 1H, CH-5), 6.19-6.24 (m, 2H, CH-2; CH-3), 7.30 (m, 1H, CH-4), 7.46 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100.6 MHz): $\delta = 21.70$ (C-13), 55.22 (C-5), 109.90 (C-2), 111.72 (C-3), 128.28 (C-8; C-9), 130.71 (C-10; C-11), 139.31 (C-7), 144.25 (C-4), 144.86 (C-12), 150.38 (C-1), 170.12 (C-6)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3563, 3278, 3067, 3020, 2987-2906, 1711, 1599, 1243-1179, 1144, 821, 800

MS (70 eV): m/z [%] = 250 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$; 20), 155 (33), 91 (100), 65 (39)

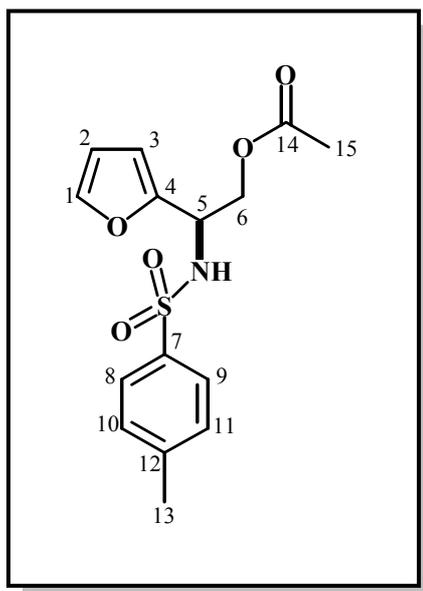
O-Acetyl-*N*-tosyl-2-amino-2-(2-furyl)-ethanol **50**

3 g (10.7 mmol) **41** werden in 30 mL abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 1.1 mL (10.7 mmol) Acetanhydrid wird die Lösung fünf Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Danach werden 0.07 g (5 mol %) 4-Dimethylaminopyridin zum Ansatz gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Zum Ansatz wird 50 mL fünfprozentige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugefügt und weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird aus heißem Ether umkristallisiert. Man erhält 3.3 g (96 %) eines farblosen Feststoffes.

Schmp. = 68 °C

DC R_f = 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 1.93 (s, 3H, CH-15), 2.38 (s, 3H, CH-13), 4.25 (m, 2H, CH-6), 4.67 (m, 1H, CH-5), 5.66 (brs, 1H, NH), 6.10 (m, 3H, CH-2; CH-3; CH-1), 7.45 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ= 20.45 (C-15), 21.35 (C-13), 50.54 (C-5), 64.45 (C-6), 107.90 (C-4), 110.20 (C-3), 126.90 (C-8; C-9), 129.35 (C-10; C-11), 137.44 (C-7), 142.29 (C-2), 143.21 (C-12), 149.93 (C-1), 170.61 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3265, 3120, 3050, 2980-2950, 1750, 1599, 1250-1150, 823

MS (70 eV): m/z [%] = 250 (M⁺-CH₂OC(O)CH₃; 47), 155 (74), 91 (100), 43 (71)

Essigsäure-6-hydroxy-3-oxo-1-(toluol-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-ylmethyl-ester **44**

5 g (15.49 mmol) **50** werden in 400 mL abs. Dichlormethan gelöst. Zum Reaktionsansatz werden 19.02 g (entspricht 46.47 mmol, technische Ware, Merck, Gehalt reine Säure 42 %) *m*-Chlorperbenzoesäure gegeben. Man lässt bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur rühren. Dieses dauert in der Regel zehn Stunden.

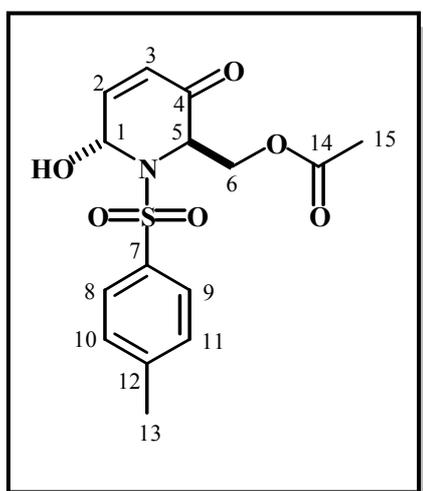
Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Eisbadtemperatur gebracht und nacheinander mit 200 mL ges. Natriumhydrogencarbonat- und 200 mL zehnpromzentiger Natriumthiosulfatlösung extrahiert.

Um zu gewährleisten, dass die *m*-Chlorperbenzoesäure bzw. deren Säure vollständig entfernt werden, wird der Waschvorgang wiederholt.

Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 3.88 g (73.4 %) eines weissen Feststoffs.

Schmp. = 78-81 °C

DC R_f = 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 7:3); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



1H -NMR (CD_2Cl_2 400 MHz): δ = 2.04 (s, 3H, CH-15), 2.40 (s, 3H, CH-13), 4.35 (dd, 1H, J = 11.0 Hz; 5.2 Hz, CH_a -6), 4.49 (dd, 1H, J = 11.3 Hz; 5.8 Hz, CH_b -6), 4.57 (dd, 1H, J = 11.4 Hz; 5.5 Hz, CH-5), 5.96 (d, 1H, J = 4.4 Hz, CH-1), 6.02 (d, 1H, J = 10.5 Hz, CH-3), 6.97 (dd, 1H, J = 10.3 Hz; 4.6 Hz, CH-2), 7.29-7.71 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2 100.6 MHz): δ = 20.61 (C-15), 21.32 (C-13), 59.23 (C-5), 64.75 (C-6), 72.78 (C-5), 126.57 (C-8; C-9), 129.95 (C-10; C-11), 133.48 (C-3), 136.01 (C-7), 144.20 (C-2), 144.33 (C-12), 170.50 (C-14), 191.30 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3527-3333, 3083-3021, 2903, 2524, 1711, 1673, 1231-1159, 925, 1033, 812-798, 733, 661

MS (70 eV): m/z [%] = 327 (M^+ ; 1), 309 (4), 267 (5), 155 (100), 91 (95), 84 (27), 77 (17), 65 (50), 43 (100)

2*r*-Acetoxymethyl-1,6-dihydro-6*c*-ethoxy-1-(toluol-4-sulfonyl)-3-(2*H*)-pyridon **51**

zu einer Lösung von 5.5 g (16.2 mmol) **44** im 200 mL abs. Ethanol werden 88 mg (entspricht einem Molprozent) Cerammoniumnitrat gegeben. Der Reaktionsansatz wird bis zum vollständigen Umsatz des Edukts bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle).

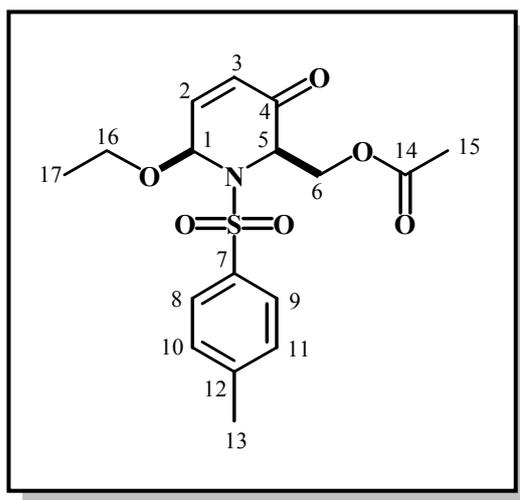
Zur Aufarbeitung wird die Lösung so lange eingengt, bis das Produkt beginnt auszufallen.

Zur vollständigen Fällung wird der Reaktionskolben über Nacht im Kühlschrank belassen.

Das Produkt wird abgesaugt und mit eiskaltem Ethanol nachgewaschen. Man erhält 5.83 g (98 %) kristallinen weissen Feststoff.

Schmp. = 111 °C

DC R_f = 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 400 MHz): δ = 1.26 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH-17), 2.09 (s, 3H, CH-15), 2.38 (s, 3H, CH-13), 4.01 (qd, 2H, J = 7.1 Hz; 14.0 Hz, CH-16), 4.27 (m, 1H, CH-5), 4.56 (m, 2H, CH-6), 5.67 (d, 1H, J = 4.5 Hz, CH-1), 5.84 (d, 1H, J = 10.4 Hz, CH-3), 6.85 (dd, 1H, J = 4.5 Hz; 10.4 Hz, CH-2), 7.45 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2 100.6 MHz): δ = 15.01 (C-17), 20.82 (C-15), 21.45 (C-13), 59.51 (C-5), 64.51 (C-16), 64.67 (C-6), 79.67 (C-1), 126.99 (C-8; C-9), 129.91 (C-10; C-11), 131.05 (C-3), 136.40 (C-7), 144.07 (C-12), 144.20 (C-2), 171.20 (C-14), 193.21 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3060, 1700, 1685, 1230-1170, 810

2*r*-Acetoxymethyl-6*c*-ethoxy-3*c*-hydroxy-1-(toluol-4sulfonyl)- 1,2,3,6-tetra-hydropyridin **169**

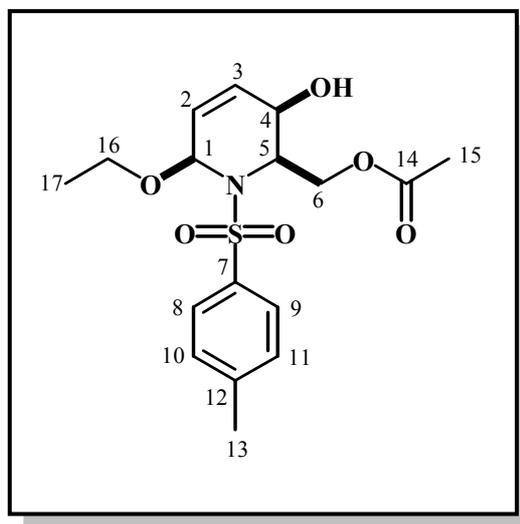
2 g (5.7 mmol) **51** und 4.5 g (12.1 mmol) Certrichlorid werden in 100 mL dest. Methanol gelöst. Der Reaktionsansatz wird auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Danach löst man 122 mg (3.2 mmol) Natriumborhydrid in wenig Methanol und tropft die Lösung zum Ansatz.

Dabei ist darauf zu achten, dass die Reaktionstemperatur $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigt. Die Reaktionslösung rührt bis zum vollständigen Umsatz des Edukts bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird mit 100 mL Wasser versetzt und sämtliches Methanol abdestilliert. Dabei fallen weiße Borsalze aus. Die wässrige Phase wird viermal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt. Man erhält 1.90 g (94 %) eines weissen kristallinen Feststoffs.

Schmp. = $60\text{ }^{\circ}\text{C}$

DC $R_f = 0.21$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 400 MHz): $\delta = 1.21$ (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH-17), 1.95 (s, 3H, CH-15), 2.33 (s, 3H, CH-13), 3.58-3.65 (qd, 1H, $J = 7.0$ Hz; 14.0 Hz, CH_a -16), 3.80-3.90 (qd, 1H, $J = 6.8$ Hz; 14.0 Hz, CH_b -16), 4.01 (m, 1H, CH-4), 4.24 (m, 2H, CH-5; CH_a -6), 4.43 (m, 1H, CH_b -6), 5.51 (m, 1H, CH-1), 5.69 (m, 1H, CH-3), 5.75 (m, 1H, CH-2), 7.50 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2 100.6 MHz): δ = 15.04 (C-17), 21.01 (C-15), 21.60 (C-13), 53.01 (C-5), 61.61 (C-6), 64.33 (C-4), 64.52 (C-16), 72.45 (C-1), 125.93 (C-3), 127.44 (C-8; C-9), 130.15 (C-10; C-11), 130.88 (C-2), 138.25 (C-7), 144.41 (C-12), 171.56 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3520, 3060, 2850-2950, 1740-1710, 1600, 1240, 1160, 820, 660

4.4 Synthese der Zielsysteme

{(2*SR*)-1-[4-Methylphenyl)sulfonyl]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin-2-yl}methylacetat **45**

4 g (12.19 mmol) **50** werden in 150 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 8.7 g (50.4 mmol) zuvor getrockneter *m*-CPBA versetzt. Der Ansatz kocht bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) am Rückfluss.

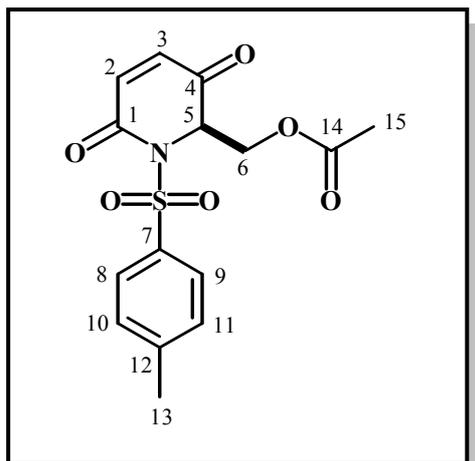
Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Eisbadtemperatur gebracht und nacheinander mit 100 mL ges. Natriumhydrogencarbonat- und 100 mL zehnprozentiger Natriumthiosulfatlösung gewaschen. Um zu gewährleisten, dass die *m*-CPBA bzw. deren Säure vollständig entfernt werden, wird der Waschvorgang nochmals wiederholt.

Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Man erhält 3.0 g (73%) eines gelbweissen Feststoffes. Analysenreinheit wird durch Umkristallisation aus Ethanol erreicht.

Schmp. = 116 – 119 °C

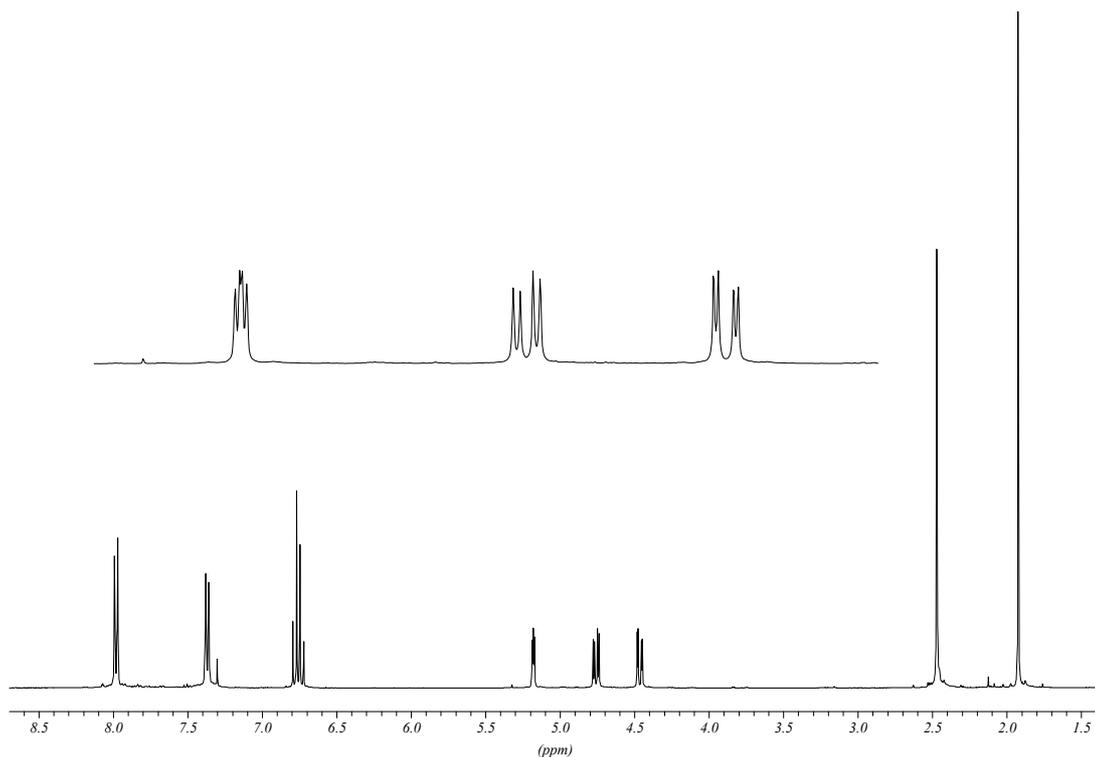
DC R_f = 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.93 (s, 3H, CH-15), 2.47 (s, 3H, CH-13), 4.46 (dd, 1H, J = 2.7 Hz; 11.7 Hz, CH_a-6), 4.75 (dd, 1H, J = 4.1 Hz; 11.7 Hz, CH_b-6), 5.18 (dd, 1H, J = 2.7 Hz; 4.0 Hz, CH-5), 6.72-6.79 (2mal d, 2H, J = 10.2 Hz, CH-2,CH-3), 7.30-7.99 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 20.25 (C-15), 21.63 (C-13), 62.97 (C-5), 65.89 (C-6), 129.30 (C-8;C_9), 129.46 (C-10;C-11), 134.83 (C-7), 137.26 (C-2), 139.15 (C-3), 145.83 (C-3), 159.99 (C-1), 169.62 (C-14), 190.64 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3081-3037, 2991-2768, 1793, 1700-1685, 1619, 1594, 1380-1371, 1349, 1302, 1234, 1208, 1187, 1168, 1153, 1092, 1080, 1063, 1032, 980, 919, 900, 850, 808, 763, 702, 687



MS (70 eV): m/z [%] = 274($M^+ - SO_2$;1), 213 (32), 201 (31), 155 (19), 91 (62), 82 (28), 65 (14), 60 (14), 54 (15), 45 (16), 43 (100)

EA	$C_{15}H_{15}NO_6S$			$M = 337.34 \text{ g/mol}$	
	berechnet:	C	53.41 %	H 4.45 %	N 4.15 %
	gefunden:	C	53.36 %	H 4.56 %	N 4.11 %

{(2*SR*,3*SR*)-3-Hydroxy-1-[4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl}methylacetat **71**

1.18 g (3.5 mmol) **45** werden in 200 mL einer 0.4 molaren methanolischen Lösung von Certrichlorid (Heptahydrat) gelöst.

Bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 253 mg (6.7 mmol) Natriumborhydrid, gelöst in einigen Millilitern Methanol, so zugetropft, dass die Ansatztemperatur $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigt. Man lässt bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kohtrolle) nachrühren. Nach Zugabe von 200 mL Wasser wird das vorhandene Methanol komplett mittels Rotationsverdampfer entfernt.

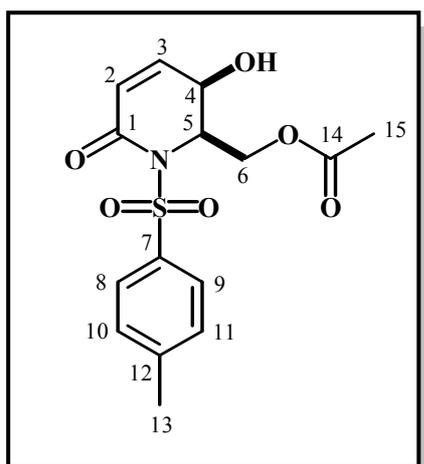
Anschliessend wird die wässrige Phase fünfmal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert (Zur besseren Phasentrennung ist es eventuell nötig, die ausgefallenen Borsalze mit 0.75 N Salzsäure in Lösung zu bringen).

Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 1.04 g (87 %) eines weissen Feststoffes, welcher eine für weitere Umsetzungen ausreichende Reinheit hat.

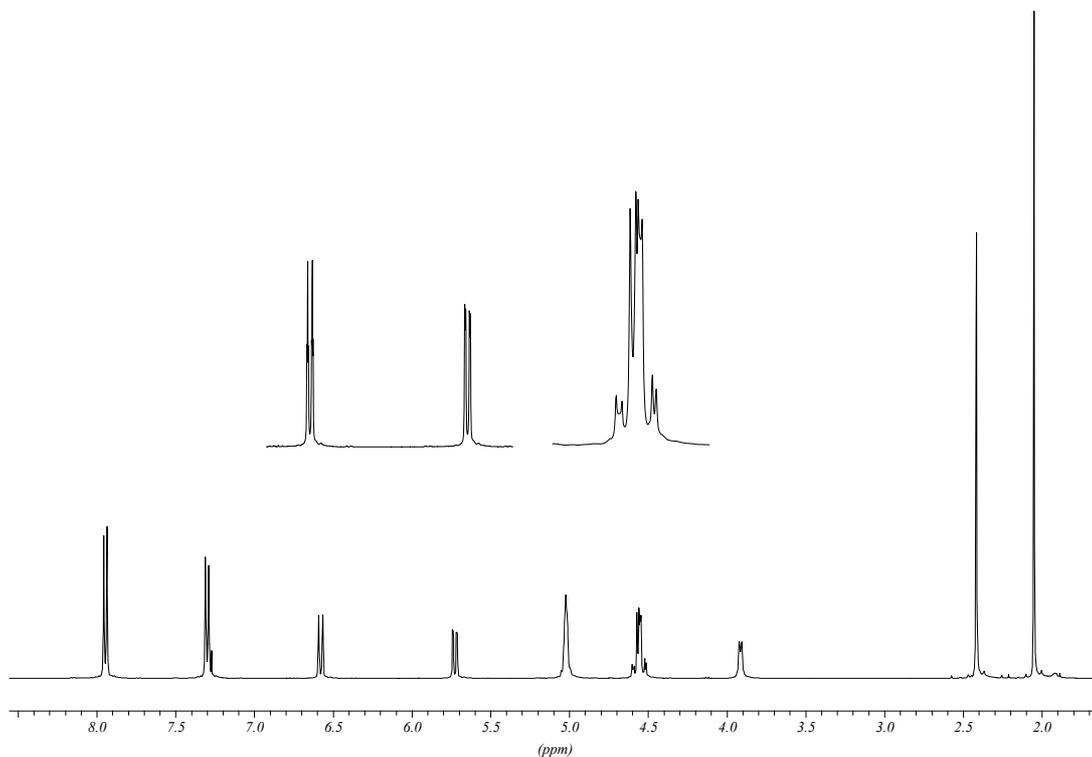
Analysenreine Substanz erhält man durch Umkristallisation aus einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gemisch.

Schmp. = $150\text{ }^{\circ}\text{C}$

DC $R_f = 0.30$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.08 (s, 3H, CH-15), 2.45 (s, 3H, CH-13), 4.54-4.60 (m, 2H, CH-6), 5.05 (m, 2H, CH-4; CH-5), 5.75 (dd, 1H, J = 2.2 Hz; 10.1 Hz, CH-2), 6.60-6.62 (d ψ t, 1H, J = 3.2 Hz; 10.1 Hz, CH-3), 7.64 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 21.28 (C-15), 21.78 (C-13), 57.78 (C-5), 61.51 (C-6), 66.57 (C-4), 122.62 (C-2), 128.92 (C-8; C-9), 129.35 (C-10; C-11), 133.45 (C-7), 144.99 (C-12), 147.10 (C-3), 162.39 (C-1), 172.34 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3508, 3492, 3063-3019, 2973-2892, 1740, 1674, 1619, 1589, 1444, 1369, 1340, 1223, 1161, 1085, 1040, 968, 865, 817

MS (70 eV): m/z [%] = 275 (M^+ - SO_2 , 21), 215 (11), 202 (25), 192 (16), 155 (60), 139 (13), 108 (22), 91 (100), 84 (27), 65 (16), 56 (19), 43 (77)

EA	$C_{15}H_{17}NO_6S$					$M = 339.36 \text{ g/mol}$
	berechnet:	C	53.10 %	H	5.01 %	N 4.13 %
	gefunden:	C	53.34 %	H	5.13 %	N 4.13 %

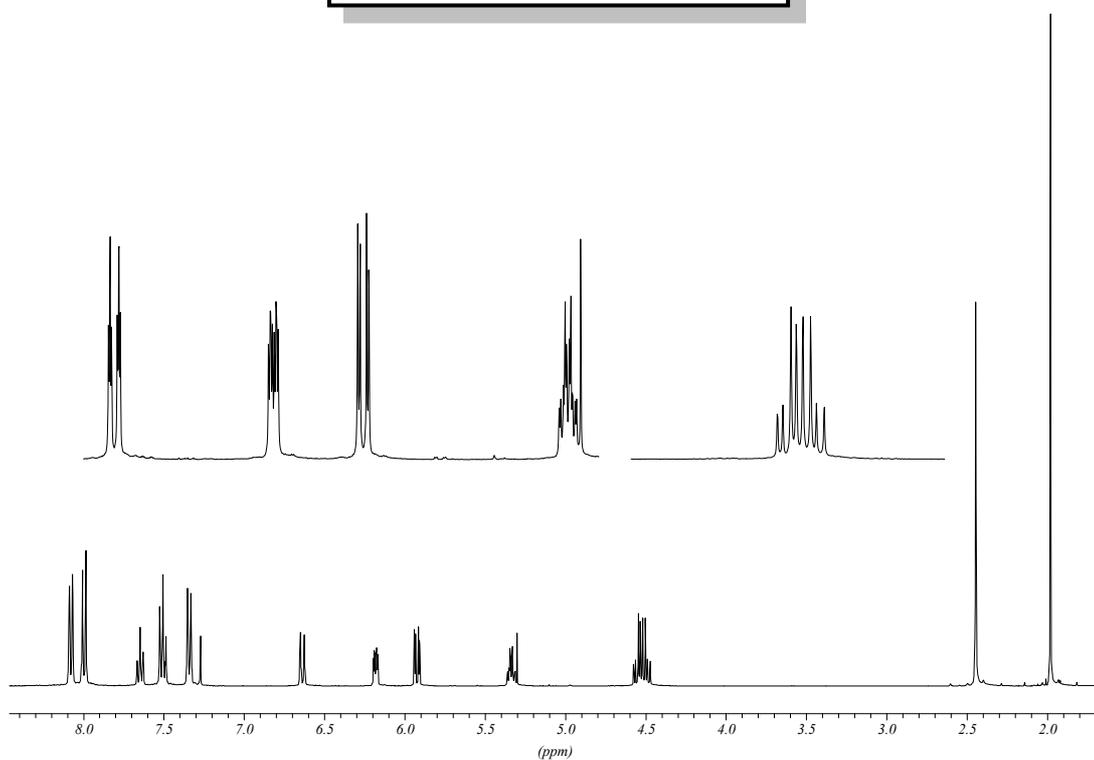
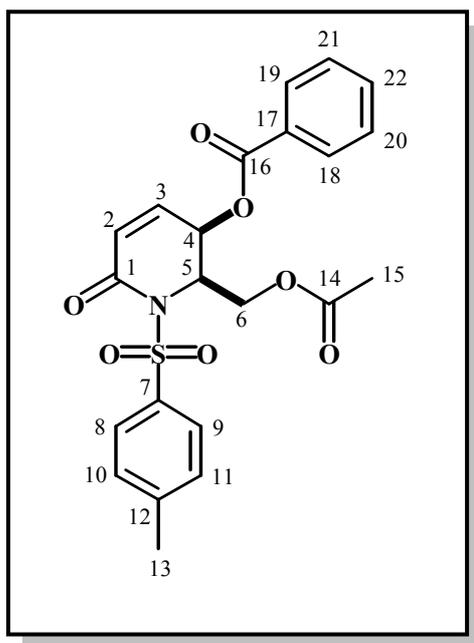
{(2*SR*,3*SR*)-3-Benzoyloxy-1-[4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl}methylacetat **76**

2.0 g (5.9 mmol) **71** werden unter Schutzgas in 40 mL abs. Dichlormethan gelöst und nacheinander mit 7.68 mL (66.1 mmol) Benzoylchlorid, einer Spatelspitze 4-Dimethylamino-pyridin sowie 1.68 mL (12.1 mmol) Triethylamin versetzt. Dabei schlägt die Farbe der Lösung nach dunkelrot um.

Nach Rühren über Nacht wird die Reaktionslösung mit 40 mL Dichlormethan verdünnt und die organische Phase jeweils mit 20 mL 0.75 N Salzsäure, 60 mL ges. Natriumhydrogencarbonat- und 50 mL ges. Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird dabei jedesmal mit wenig Dichlormethan gegengeschüttelt. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 1,65 g (63 %) eines bräunlichen Feststoffes.

Schmp. = 191-194 °C

DC $R_f = 0.55$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.98 (s, 3H, CH-15), 2.45 (s, 3H, CH-13), 4.52 (zweimal dd, 2H, J = 12.2 Hz; 6.6 Hz; 5.1 Hz, CH-6), 5.34 (m, 1H, J = 5.1 Hz; 6.6 Hz; 2.0 Hz, CH-5), 5.92 (dd, 1H, J = 2.5 Hz; 10.2 Hz, CH-3), 6.18 (ddd, 1H, J = 2.0 Hz; 2.5 Hz; 6.7 Hz, CH-4), 6.64 (d ψ t, 1 H, J = 10.2 Hz; 1.8 Hz, CH-2), 7.27–8.09 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/CH-Benzoyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 20.64$ (C-15), 21.63 (C-13), 55.01 (C-5), 61.03 (C-6), 68.17 (C-4), 124.72 (C-3), 128.50 (C-17), 128.74 (C-8, C-9), 129.13 (C-18, C-19), 129.40 (C-10, C-11), 129.88 (C-20, C-21), 134.03 (C-22), 135.94 (C-7), 142.13 (C-2), 145.14 (C-12), 160.51 (C-16), 165.10 (C-1), 170.52 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3064, 2978-2926, 1742, 1716, 1689, 1630, 1592, 1447, 1394, 1374, 1343, 1321, 1291, 1255, 1219, 1165, 1133, 1102, 1061, 1045, 1022, 962, 891, 850, 818, 767, 708, 668, 634$

MS (70 eV): m/z [%] = 379 (20.1) [$\text{M}^+ - \text{SO}_2$], 378 (12.0), 155 (39.2), 139 (16.4), 122 (34.1), 106 (22.4), 105 (100.3), 92 (22.2), 91 (74.0), 77 (26.1), 65 (23.2), 51 (19.4), 43 (40.1), 39 (13.2)

EA	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$				$M = 443.5 \text{ g/mol}$		
	berechnet:	C	59.53 %	H	4.74 %	N	3.16 %
	gefunden:	C	59.28 %	H	4.45 %	N	3.35 %

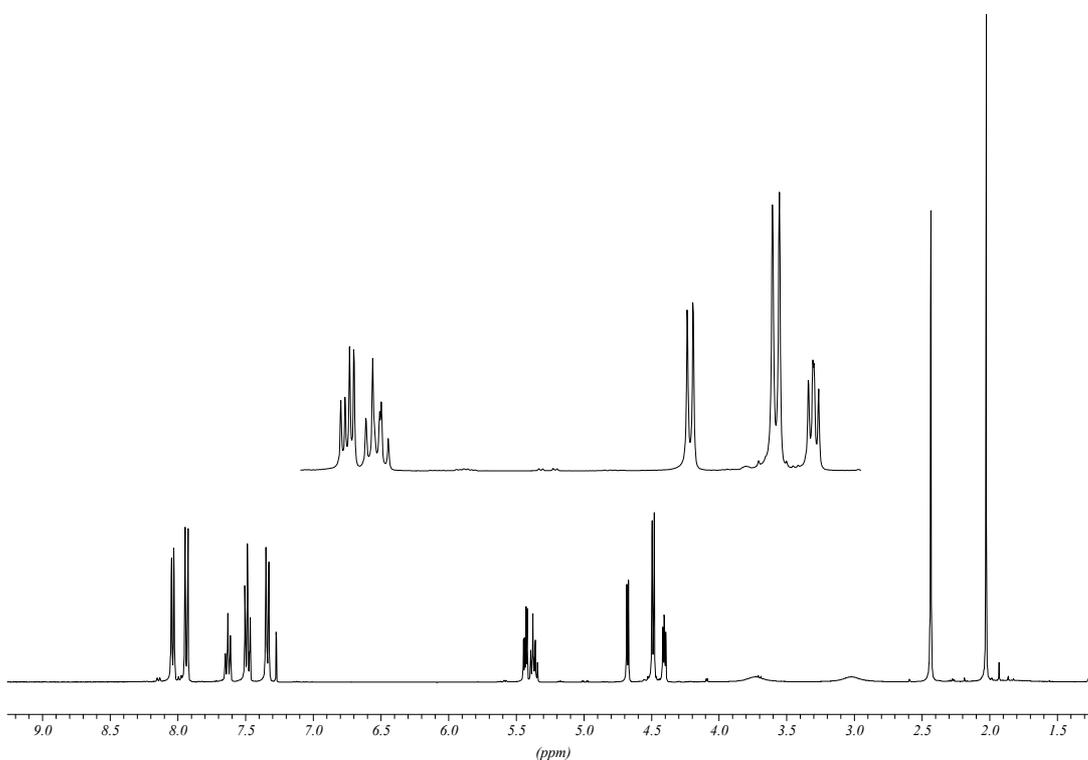
{(2*SR*,3*SR*,4*RS*,5*SR*)-3-Benzoyloxy-4,5-dihydroxy-1-[4-methylphenyl)-sulfonyl]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl} methylacetat **77**

1.5 g (3.38 mmol) **76** werden in 40 mL Acetonitril und 30 mL Dichlormethan gelöst und auf Eisbadtemperatur gebracht.

1.09 g (5.1 mmol) Natriumperiodat werden in 6 mL Wasser gelöst und zu 76 mg (0.37 mmol) Rutheniumtrichlorid gegeben. Das Gemisch rührt für fünf Minuten in einem geschlossenen Gefäß um zu gewährleisten, dass sich der Komplex vollständig bildet. Die nun tiefschwarze Lösung wird zum Ansatz gegeben. Nach zehnminütigem Rühren ist das

4.68 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, CH-2), 5.37 (m, 1H, $J = 6.1$ Hz, CH-5), 5.43 (dd, 1H, $J = 4.1$ Hz; 7.6 Hz, CH-4), 7.27–8.02 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/CH-Benzoyl_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 20.66$ (C-15), 21.66 (C-13), 53.78 (C-5), 61.56 (C-6), 68.58 (C-4), 70.45 (C-3), 71.97 (C-2), 128.54 (C-17), 128.71 (C-8, C-9), 128.85 (C-18; C-19), 129.53 (C-10; C-11), 129.81 (C-20; C-21), 133.97 (C-22), 135.14 (C-7), 145.61 (C-12), 165.23 (C-1), 170.21 (C-14), 170.40 (C-16)



IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3487, 2975-2841, 1788, 1762, 1687, 1591, 1442, 1343, 1259, 1228, 1161, 1100, 1081, 807, 702, 659

MS (70 eV): m/z [%] = 476 [M^+ -H, 2], 379 (28.0), 216 (14.0), 155 (40.0), 122 (37.3), 106 (22.1), 105 (100.4), 92 (11.3), 91 (83.2), 77 (32.0), 57 (40.1), 43 (47.2)

EA	$C_{22}H_{23}NO_9S$					$M = 477.5 \text{ g/mol}$
	berechnet:	C	55.29 %	H	4.82 %	N 2.93 %
	gefunden:	C	55.31 %	H	4.93 %	N 2.95 %

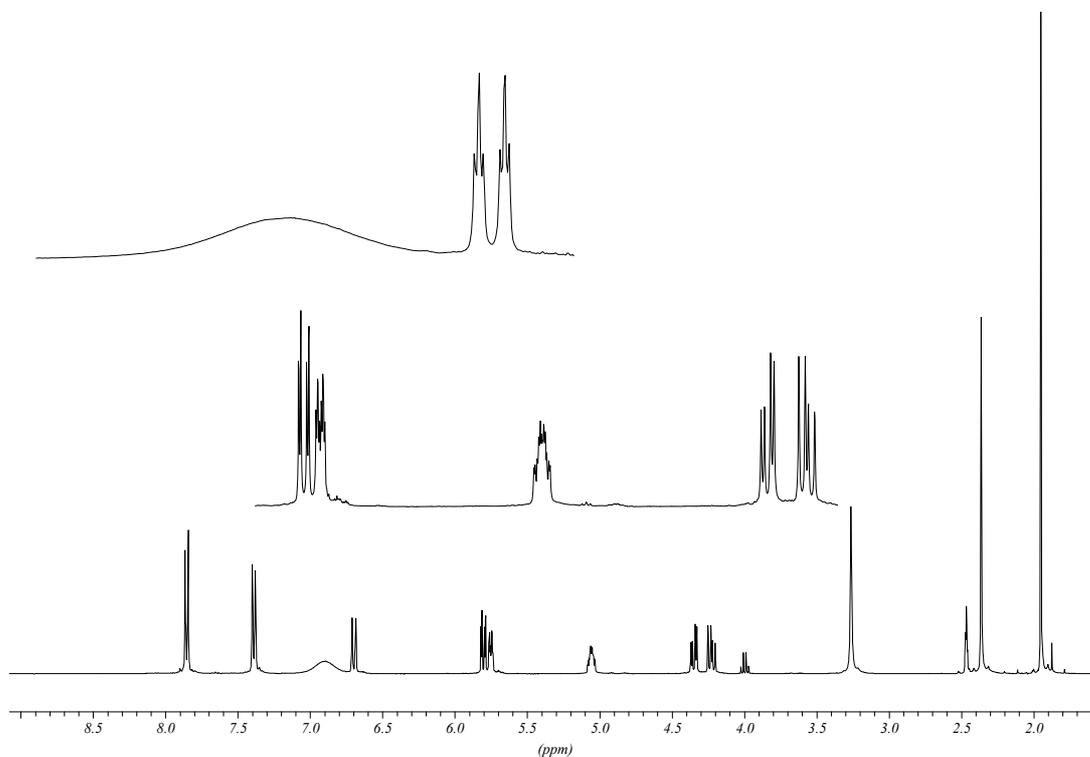
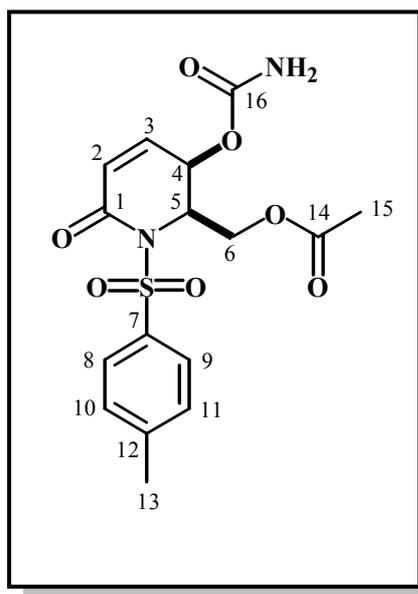
{(2*SR*,3*SR*)-3-[[Aminocarbonyl]oxy]-1-[4-methyl-phenyl)sulfonyl]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl}methyl-acetat **90**

2.01 g (5.9 mmol) **71** werden unter Schutzgas in 30 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nun werden 1.59 mL (18.3 mmol) Chlor-sulfonyl-isocyanat langsam zu der bernsteinfarbenen Lösung getropft. Der Ansatz rührt für 30 Minuten. Dabei steigt die Temperatur auf $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ an.

Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz mit 40 mL Wasser gequenched und weitere 30 Minuten gerührt. Dabei fällt ein farbloser Feststoff aus. Die wässrige Phase wird viermal mit jeweils 20 mL Ethylacetat extrahiert, wobei die anfangs trübe Lösung klar wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.42 g (63 %) eines farblosen Feststoffes.

Schmp. = 192-194 $^\circ\text{C}$

DC $R_f = 0.41$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:2), UV-Detektion



¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 1.95$ (s, 3H, CH-15), 2.36 (s, 3H, CH-12), 4.32 (dd, 1H, $J = 11.9$ Hz; 8.0 Hz, CH_a-13), 4.35 (dd, 1H, $J = 11.9$ Hz; 4.3 Hz, CH_b-13), 5.05 (m, 1H, CH-5), 5.75 (m, 1H, CH-4), 5.80 (dd, 1H, $J = 10.1$ Hz; 2.75 Hz, CH-3), 6.70 (m, 1H, CH-2), 6.90 (s, 2H, NH₂), 7.62 (m, 4H, CH-Tosylar)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, 100 MHz): $\delta = 20.51$ (C-15), 20.99 (C-12), 54.86 (C-5), 60.20 (C-13), 67.17 (C-4), 123.04 (C-3), 128.34 (C-7, C-8), 129.39 (C-9, C-10), 135.86 (C-6), 144.50 (C-2), 144.68 (C-11), 154.91 (C-16), 160.38 (C-1), 169.87 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3430, 3310-3260, 3160, 3070-3020, 2970-2900, 1730-1670, 1590, 1380-1330, 1240-1220, 890, 805, 772, 697, 651

MS (70 eV): m/z [%] = 318 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2$; 15), 215 (22), 202 (18), 155 (61), 92 (17), 91 (100), 84 (31), 65 (20), 55 (12), 43 (99)

EA	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$				$M = 382.4 \text{ g/mol}$		
	berechnet:	C	50.26 %	H	4.71 %	N	7.33 %
	gefunden:	C	49.96 %	H	4.80 %	N	7.07 %

(2*S*,6*S*)-6-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-1-[(4-methylsulfonyl)]-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-on **43**

5 g (17.80 mmol) **41** werden in 80 mL eines THF/Wasser-Gemisches (4:1) gelöst. Nach Zugabe von 1.86 g (22.7 mmol) Natriumacetat wird der Reaktionsansatz auf -5°C gekühlt. Nun werden 4.37 g (24.6 mmol) N-Bromsuccinimid portionsweise so zugegeben, dass die Reaktionstemperatur 5°C nicht übersteigt. Der Ansatz nimmt dabei eine tiefrote Farbe an. Es wird unter Kühlung nachgerührt.

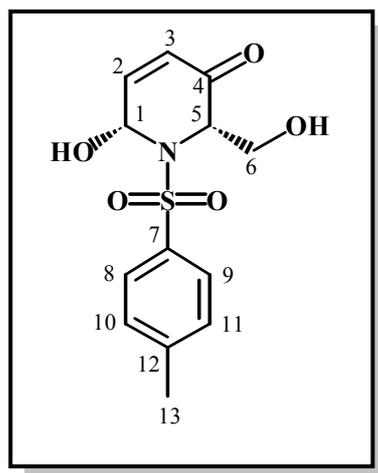
Zur Aufarbeitung werden 200 mL Ethylacetat zugesetzt und die organische Phase nacheinander mit je 100 mL zehnpromzentiger Kaliumiodid-, zehnpromzentiger Natriumthiosulfat- und fünfpromzentiger Natriumhydrogencarbonatlösung für jeweils fünf Minuten unter Eiskühlung gerührt. Anschliessend wird die organische Phase mit 80 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt kann durch Flash-Chromatographie

(Ethylacetat/Cyclohexan 1:1) aufgereinigt werden. Man erhält 4.38g (83.2%) eines weissen Feststoffes.

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (c= 1, Aceton)

Schmp. = 132-136°C (Zers.)

DC $R_f = 0.38$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄

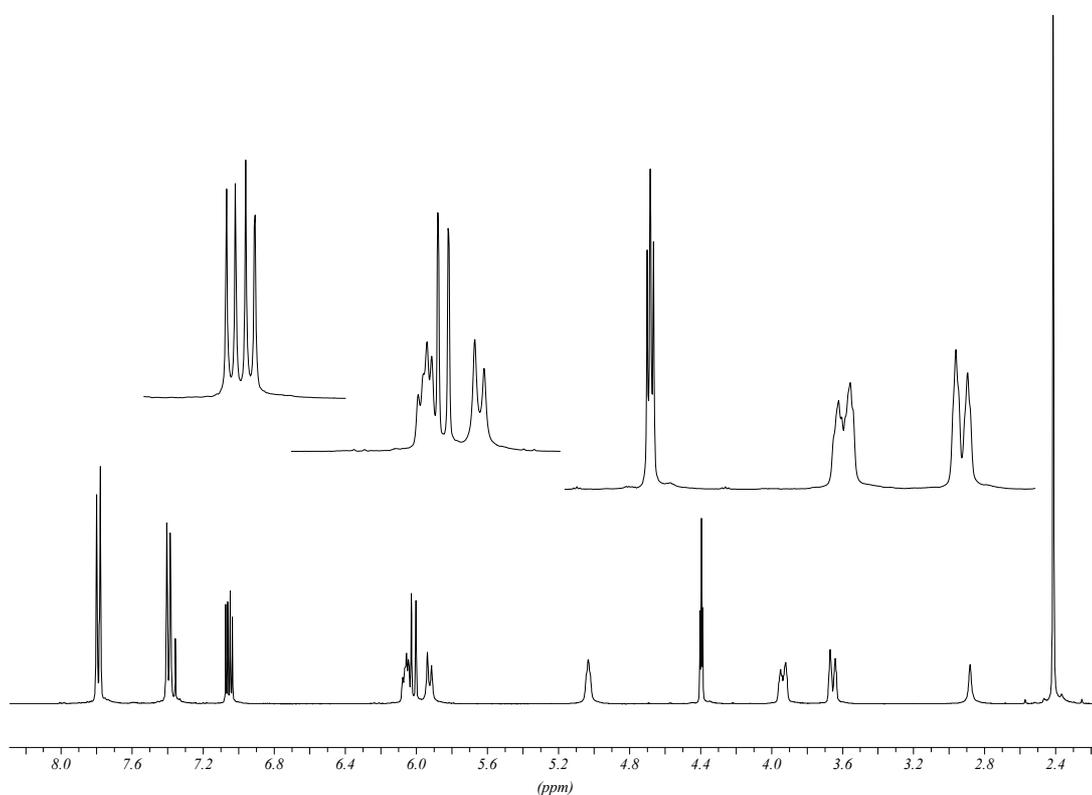


¹H-NMR (400 MHz, d₆-Aceton): $\delta = 2.41$ (s, 3H, CH-13), 3.65 (d, 1H, $J = 11$ Hz, CH_a-6), 3.93 (m, 1H, CH_b-6), 4.39 (m, 1H, CH-5), 5.03 (s, 1H, $J = 9.4$ Hz, OH-1), 5.83 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, OH-6), 6.01 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, CH-3), 6.06 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz; 8.6 Hz, CH-1), 7.05 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz; 10.2 Hz, CH-2), 7.42 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

¹³C-NMR (100.6 MHz, d₆-Aceton): $\delta = 22.06$ (C-13), 64.28 (C-5), 64.91 (C-6), 73.72 (C-1), 128.70 (C-8,9), 128.93 (C-3), 131.39 (C-10,11), 139.39 (C-7), 145.54 (C-12), 147.74 (C-2), 194.33 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3193, 3113, 3068, 2980-2887, 1691, 1597, 1453, 1388, 1340, 1310, 1230, 1153, 1060, 970, 917, 850, 811, 730

MS (70 eV): m/z [%] = 279 (9, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 267 (15), 250 (24), 249 (23), 156 (15), 155 (82), 139 (18), 125 (12), 124 (76), 112 (11), 108 (11), 96 (39), 95 (21), 92 (46), 91 (100), 89 (11), 83 (20), 79 (14), 66 (12), 55 (93), 41 (28), 39 (77)



EA	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$	$M = 297.33 \text{ g/mol}$				
berechnet:	C	52.53 %	H	5.05 %	N	4.71 %
gefunden:	C	52.53 %	H	5.11 %	N	4.69 %

(2*RS*,3*RS*)-2-[(Acetyloxy)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ylacetat **75**

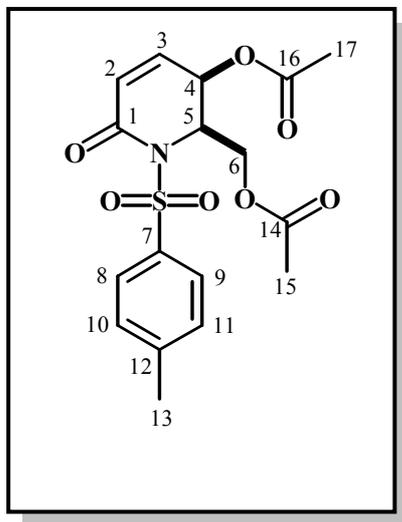
339 mg (1 mmol) **71** werden in 30 mL abs. Dichlormethan gelöst. Der Ansatz wird mit 0.1 mL (1 mmol) Acetanhydrid und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin versetzt und rührt über Nacht nach.

Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Reaktionsansatz mit 15 mL fünfprozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Man lässt für dreissig Minuten stark rühren und trennt im Anschluss die Phasen. Die wässrige Phase wird mit 10 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

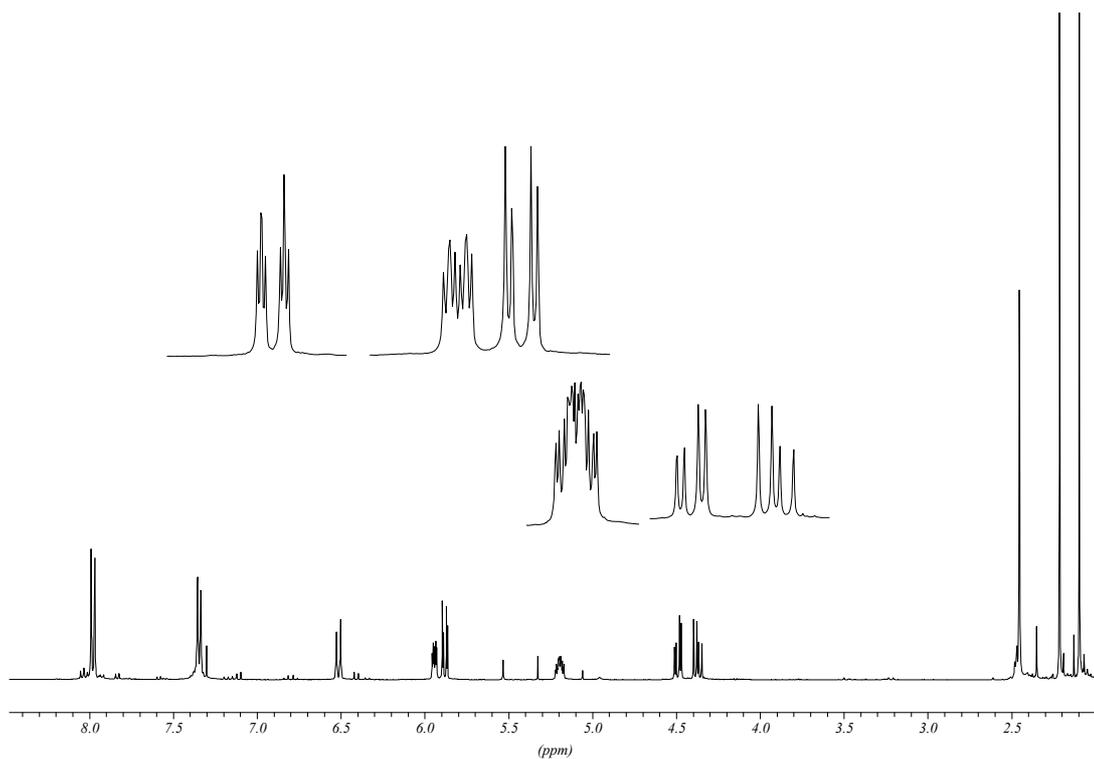
Man destilliert das Lösungsmittel ab und entfernt letzte flüchtige Bestandteile im Hochvakuum. Man erhält 372 mg (97.6 %) eines farblosen Feststoffes.

Schmp. = 100-103 °C

DC R_f = 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1), UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



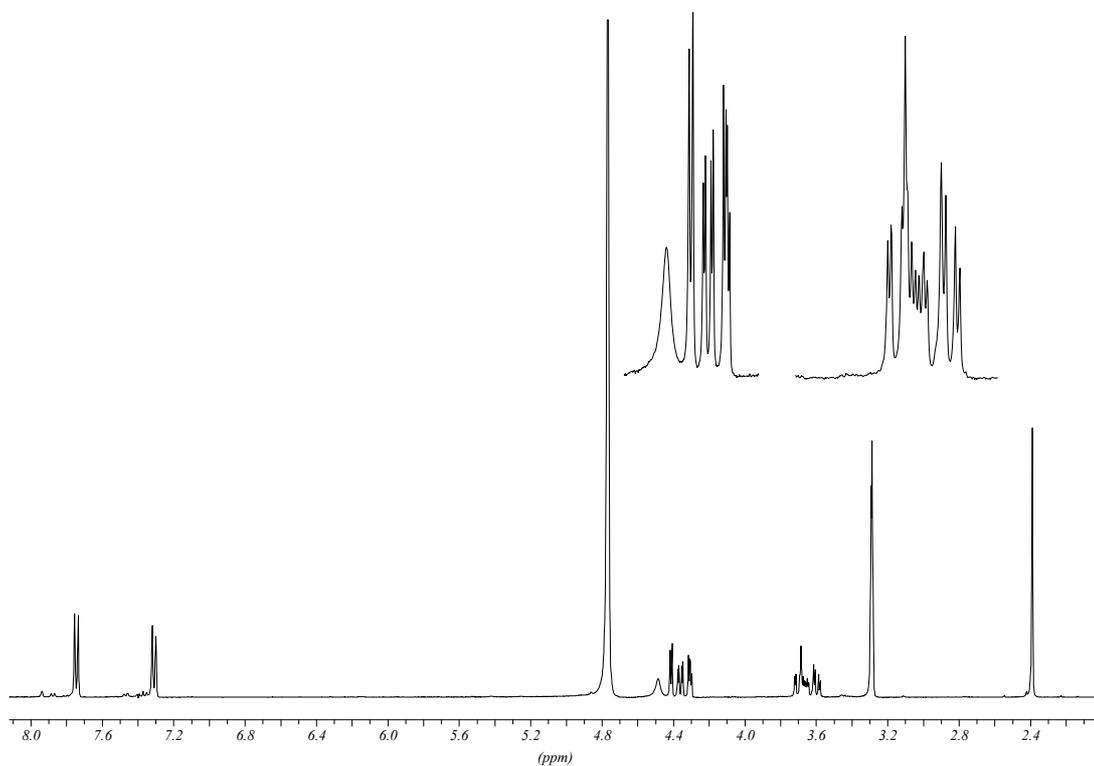
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.06 (s, 3H, CH-17), 2.17 (s, 3H, CH-15), 2.44 (s, 3H, CH-13), 4.35 (dd, 1H, J = 12 Hz; 7.5 Hz, CH_a -6), 4.43 (dd, 1H, J = 12 Hz; 4.1 Hz, CH_b -6), 5.17 (m, 1H, CH-5), 5.85 (m, 1H, CH-4), 5.93 (m, 1H, CH-3), 6.50 (m, 1H, CH-2), 7.23-7.99 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 20.62 (C-17), 20.72 (C-15), 21.58 (C-13), 54.91 (C-5), 60.68 (C-6), 67.64 (C-4), 124.58 (C-2), 129.06 (C-8; C-9), 129.33 (C-10; C-11), 135.89 (C-7), 142.13 (C-3), 145.07 (C-12), 160.45 (C-1), 169.31 (C-16), 170.56 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063, 3005, 1743, 1698, 1599, 1385-1352, 1233

MS (70 eV): m/z [%] = 317 (M^+ - SO_2 ; 13), 266 (11), 155 (37), 91 (79), 43 (100)



^{13}C -NMR (100.6 MHz, CD_3OD): δ = 20.18 (C-13), 54.82 (C-5), 61.17 (C-6), 69.22 (C-4), 71.13 (C-3), 79.10 (C-2), 126.91 (C-8; C-9), 129.41 (C-10; C11), 138.45 (C-7), 143.27 (C-12), 175.83 (C-1)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3500-3198, 2940-2883, 1775, 1593, 1319, 1173

MS (70 eV): m/z [%] = 314 (M^+ -OH; 2), 300 (15), 155 (42), 91 (100), 43 (28)

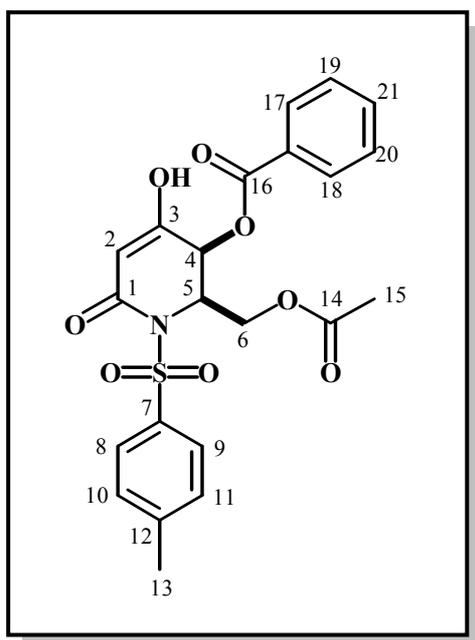
{(2*RS*,3*SR*)-3-Benzoyloxy-4-hydroxy-1-[4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl}methylacetat **85**

400 mg (0.84 mmol) **77** werden in 25 mL Ethylacetat gelöst. Nach Zugabe von 675 mg (7.68 mmol) Triethylamin färbt sich die klare Lösung gelb. Anschliessend wird eine Lösung von 345 mg (2.57 mmol) Sulfurylchlorid, gelöst in 15 mL Ethylacetat, langsam zugetropft. Dabei färbt sich die Lösung hellbraun und ein Salz fällt aus. Der Ansatz rührt bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle).

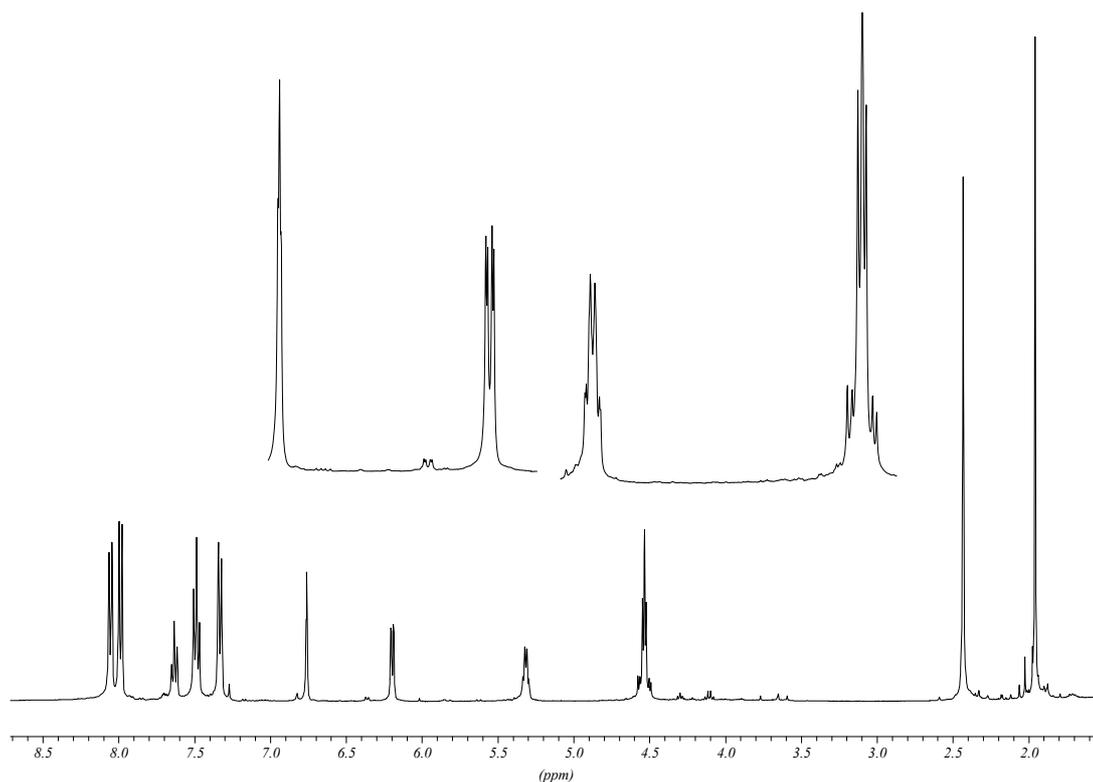
Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz über Kieselguhr filtriert und die Fritte mit Ethylacetat nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleibt ein zähes rotes Öl, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1) aufgereinigt wird. Man erhält 238 mg (61.7 %) farblosen Feststoff.

Schmp. = 152-154 °C (Zers.)

DC R_f = 0.52 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=1.96$ (s, 3H, CH-15), 2.43 (s, 3H, CH-13), 4.49-4.58 (ψ sept, 2H, $J= 5.6$ Hz; 4.7 Hz; 12.2 Hz, CH-6), 5.30-5.34 (dd, 1H, $J= 5.2$ Hz; 10.4 Hz, CH-5), 6.18-6.21 (dd, 1H, $J= 2.0$ Hz; 6.7 Hz, CH-4), 6.76 (ψ t, 1H, $J= 1.5$ Hz, CH-2), 7.32-8.06 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/CH-Benzoyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta= 20.43$ (C-15), 21.58 (C-13), 55.26 (C-5), 60.84 (C-6), 67.62 (C-4), 127.22 (C-3), 128.16 (C-17), 128.71 (C-8; C-9), 129.28 (C-18; C-19), 129.48 (C-10; C-11), 129.84 (C-20; C-21), 134.10 (C-22), 135.10 (C-7), 137.21 (C-2), 145.54 (C-12), 156.86 (C-1), 164.82 (C-16), 170.25 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3675\text{-}3628$, 3062-3011, 2961-2847, 1744, 1696, 1619, 1559, 1452, 1395, 1360, 1311, 1271, 1217, 1199, 1175, 1114, 1037, 979, 913, 879, 811, 777, 746, 710, 668

MS (70 eV): m/z [%] = 415 (M^+ -Ac-2H; 5), 413 (13), 155 (65), 122 (18), 91 (81), 77 (100), 65 (49), 51 (42), 43 (45), 39 (27), 36 (12)

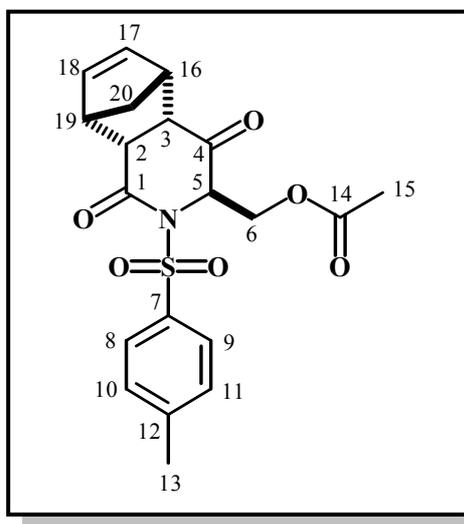
{(3*RS*)-2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1,4-dioxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-5,8-methanisoquinolin-3-yl}methylacetat **59**

337 mg (1 mmol) **45** werden in 30 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 165 mg (2.5 mmol) Cyclopentadien versetzt. Der Reaktionsansatz rührt bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur.

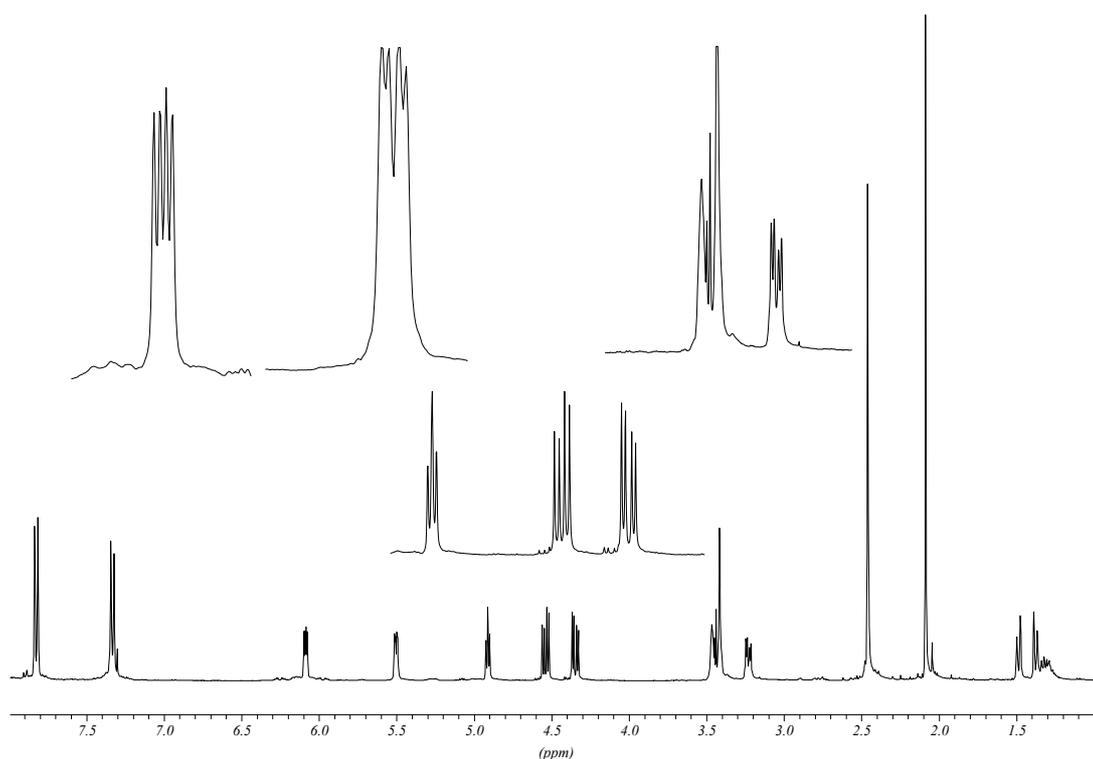
Zur Aufarbeitung werden das Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz am Rotationsverdampfer abdestilliert und anschliessend letzte flüchtige Bestandteile im Hochvakuum entfernt. Man erhält 327 mg (81.2 %) farblosen Feststoff.

Schmp. = 104 – 107 °C

DC R_f = 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (d, 1H, J = 8.9 Hz, CH_a -20), 1.49 (d, 1H, J = 9.0 Hz, CH_b -20), 2.09 (s, 3H, CH-15), 2.46 (s, 3H, CH-13), 3.21-3.25 (dd, 1H, J = 3.7 Hz; 9.2 Hz, CH-2), 3.42-3.47 (m, 3H, J = 6.7 Hz; 9.0 Hz, CH-3; CH-16; CH-19), 4.33-4.37 (dd, 1H, J = 4.5 Hz; 11.7 Hz, CH_a -6), 4.52-4.56 (dd, 1H, J = 5.6 Hz; 11.7 Hz, CH_b -6), 4.91 (vt, 1H, J = 5.1 Hz, CH-5), 5.50 (dd, 1H, J = 2.3 Hz; 5.6 Hz, CH-17), 6.09 (dd, 1H, J = 2.8 Hz; 5.6 Hz, CH-18), 7.32-7.84 (m, 4H, $\text{CH-Tosyl}_{\text{ar}}$)



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 20.55 (C-15), 21.60 (C-13), 45.44 (C-19), 45.90 (C-16), 47.73 (C-20), 48.04 (C-2), 50.77 (C-3), 63.55 (C-5), 64.30 (C-6), 129.00 (C-8; C-9), 129.15 (C-10; C-11), 135.37 (C-7), 135.74 (C-17), 136.82 (C-18), 145.25 (C-12), 169.75 (C-1), 169.91 (C-14), 201.10 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3091-3002, 2949-2885, 1746, 1726, 1693, 1596, 1496, 1451, 1433, 1372, 1348, 1299, 1212, 1187, 1171, 1147, 1089, 1052, 991, 970, 919, 864, 850, 839, 812, 744, 725, 700, 665

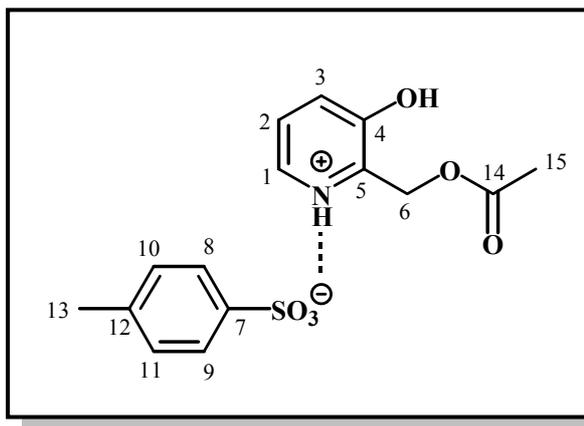
MS (70 eV): m/z [%] = 339 ($M^+ - SO_2$; 18), 279 (26), 213 (82), 201 (65), 188 (18), 155 (67), 140 (26), 119 (13), 91 (100), 82 (19), 65 (100), 60 (11), 55 (14), 51 (11), 45 (22), 39 (86)

2-[(Acetyloxy)methyl]-3-hydroxypyridinium 4-methylbenzolsulfonat **58**

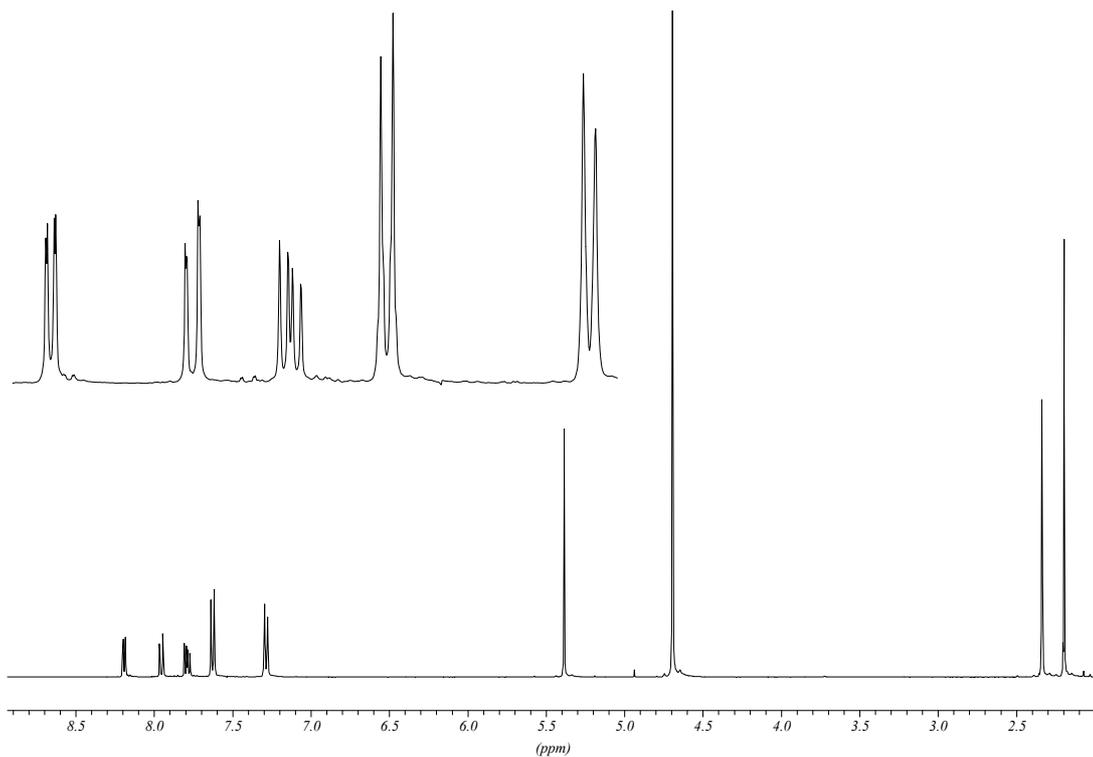
500 mg (1.55 mmol) **50** werden in 40 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 2 g *m*-Chlorperbenzoesäure (Gehalt ca. 52 %; Wassergehalt ca. 42 %, Aldrich, techn. Ware) versetzt. Der Reaktionsansatz kocht bis zum vollständigen Umsatz des Edukts am Rückfluss (DC-Kontrolle).

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zur Aufarbeitung nacheinander mit je 30 mL ges. Natriumthiosulfatlösung und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleibt eine komplexe Mischung von Produkten, aus der die Titelkomponente langsam auskristallisiert. Die Kristalle wurden erfolgreich einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen werden, die Abbildung befindet sich an entsprechender Stelle in der Durchführung.

DC R_f = 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 2.20 (s, 3H, CH-15), 2.34 (s, 3H, CH-13), 5.39 (s, 2H, CH-6), 7.28-7.64 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar}), 7.77-7.81 (dd, 1H, J = 5.7 Hz; 8.7 Hz, CH-2), 7.94-7.97 (dd, 1H, J = 1.2 Hz; 8.8 Hz, CH-3), (dd, 1H, J = 0.9 Hz; 5.6 Hz, CH-1)



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): δ = 22.24 (C-15), 22.68 (C-13), 60.53 (C-6), 127.57 (C-8; C-9), 129.67 (C-1), 131.59 (C-10; C-11), 134.39 (C-2), 134.54 (C-3), 139.77 (C-7), 141.82 (C-5), 144.54 (C-12), 156.08 (C-4), 175.19 (C-14)

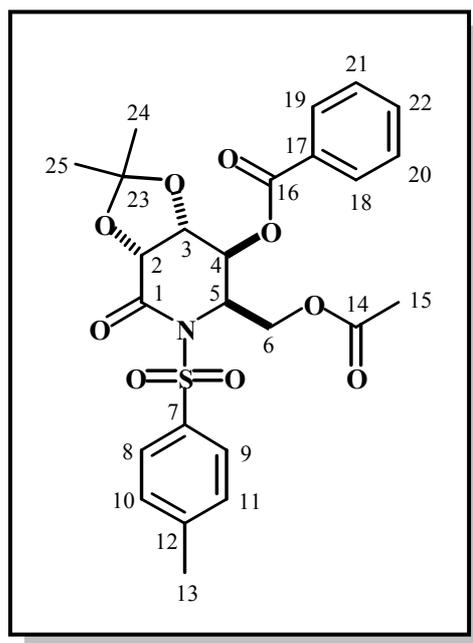
Benzoessäure(3*aRS*,6*RS*,7*SR*,7*aRS*)-6-acetoxymethyl-2,2-dimethyl-4-oxo-5-(toluol-4-sulfonyl)-hexahydro-[1,3]dioxolo-[4,5-*c*]-pyridin-7-ylmethyl-ester **79**

360 mg eines Diastereomergemisches aus **77** und **78** (2:1 bezüglich des gulokonfigurierten Isomers) werden in einem Gemisch aus 2,2-Dimethoxypropan und Aceton (2:1) gelöst. Nach Zusatz einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure lässt man den Reaktionsansatz bis zum vollständigen Umsatz des Edukts bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 50 mL Ethylacetat verdünnt und zweimal mit je 10 mL fünfprozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Rotationsverdampfer und Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Säulenchromatographie gelang eine Antrennung der Diastereomeren. Es konnten 50 mg der immer noch leicht verunreinigten Titelverbindung gewonnen werden; der weitaus größte Teil verblieb jedoch in einer Mischfraktion. Auf weitere Aufreinigung wurde verzichtet, da im späteren Verlauf der Arbeit die Aufreinigung des Diols gelang.

Schmp. = 134-138 °C (Zers.)

DC R_f = 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 1.27 (s, 3H, CH-25), 1.33 (s, 3H, CH-24), 2.10 (s, 3H, CH-15), 2.44 (s, 3H, CH-13), 4.49-4.57 (m, 2H, CH-2; CH_a-6), 4.78-4.81 (dd, 1H, *J*= 3.3 Hz; 7.0 Hz, CH-3), 4.92-4.95 (dd, 1H, *J*= 2.5 Hz; 12.2 Hz, CH_b-6), 5.14 (Ψt, 1H, *J*= 5.6 Hz, CH-5), 5.41-5.44 (dd, 1H, *J*= 3.9 Hz; 5.3 Hz, CH-4), 7.32-8.16 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/CH-Benzoyl_{ar})

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ= 20.86 (C-15), 21.65 (C-13), 23.26 (C-24), 25.69 (C-25), 55.32 (C-5), 64.53 (C-6), 69.05 (C-4), 72.50 (C-3), 75.65 (C-2), 112.10 (C-23), 128.65 (C-8; C-9), 128.75 (C-17), 129.34 (C-18; C-19), 129.39 (C-20; C-21), 130.10 (C-10; C-11), 133.87 (C-22), 135.51 (C-7), 145.38 (C-7), 165.02 (C-1), 165.28 (C-16), 170.88 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061, 2925-2854, 1748, 173, 1705, 1598, 1493, 1452, 1383, 1358, 1272, 1213, 1173, 1114, 1045, 1020, 981, 943, 877, 866, 816, 745, 711, 661

MS (70 eV): *m/z* [%] == 502 (M⁺-Me; 3), 454 (12), 304 (12), 155 (10), 105 (100), 91 (42), 77 (39), 43 (92)

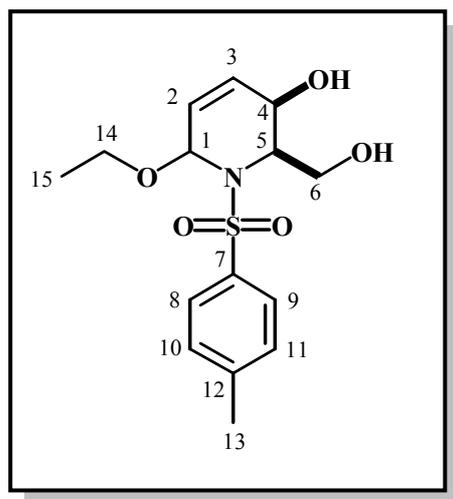
(2*RS*,3*RS*,6*SR*)-6-Ethoxy-2-(hydroxymethyl)-1-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-3-ol **170**

1.72 g (5.3 mmol) **169** werden in 60 mL mit Kaliumcarbonat gesättigtem Methanol gelöst und bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 30 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Letzte flüchtige Reste werden im Hochvakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat) aufgereinigt. Man erhält 1.35 g (89 %) kristallinen weissen Feststoff.

Schmp. = 91 °C

DC R_f = 0.17 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.26 (t, 3H, CH-15), 2.44 (s, 3H, CH-13), 2.88 (s, 1H, OH), 3.24 (s, 1H, OH), 3.73 (m, 1H, CH-4), 3.92 (m, 4H, CH-6; CH-14), 4.05 (m, 1H, CH-5), 5.51 (s, 1H, CH-1), 5.76 (m, 2H, CH-2; CH-3), 7.45 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_2Cl_2): δ = 14.94 (C-15), 21.35 (C-13), 54.34 (C-5), 62.62 (C-14), 64.31 (C-4), 64.50 (C-6), 123.89 (C-3), 126.99 (C-8; C-9), 129.98 (C-10; C-11), 132.99 (C-2), 137.64 (C-7), 144.28 (C-12)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3378, 3089-3031, 2955-2892, 1622, 1597, 1494, 1386, 1347, 1329, 1165, 1120, 1086, 1022, 956, 906, 845, 825, 770, 708, 673, 634

MS (70 eV): m/z [%] = 327 (M^+ ; 3), 282 (29), 155 (99), 126 (19), 96 (38), 91 (100), 65 (43), 45 (14)

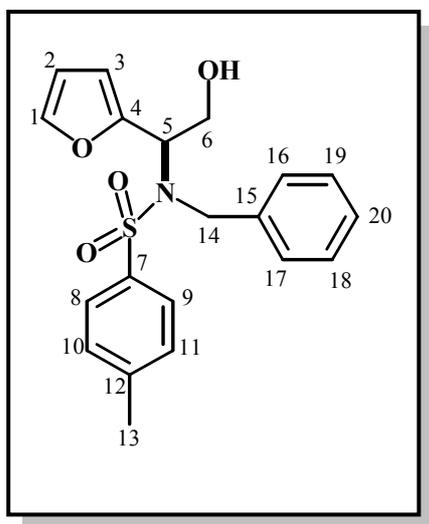
EA	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$					$M = 327 \text{ g/mol}$	
	berechnet:	C	55.05 %	H	6.42 %	N	4.28 %
	gefunden:	C	55.24 %	H	6.52 %	N	4.12 %

N-Benzyl-*N*-[(1*RS*)-1-(2-furyl)-2-hydroxyethyl]-4-methylbenzol-sulfonamid **171**

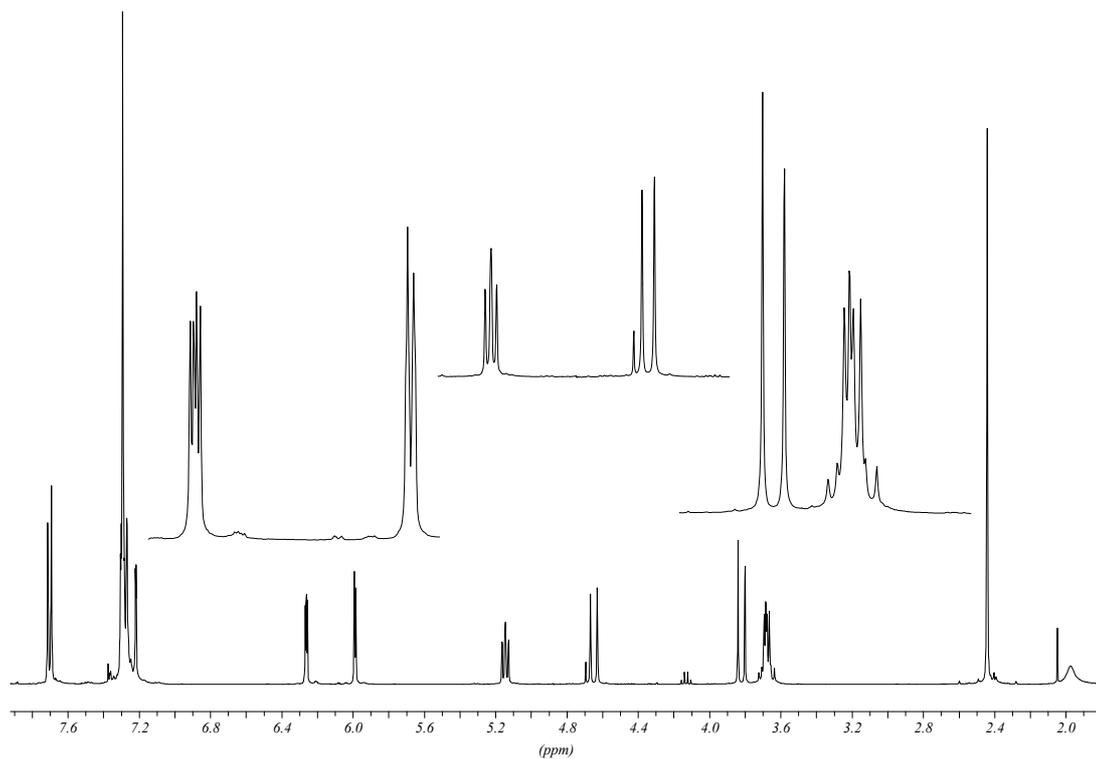
562 mg (2 mmol) **41** werden in 10 mL abs. Dimethylformamid gelöst. Anschließend gibt man 96 mg (4 mmol) entöltes Natriumhydrid zu (heftige Gasentwicklung!). Nach Zugabe von .05 mL (2 mmol) frisch destilliertem Benzylbromid rührt der Reaktionsansatz unter Schutzgas bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird mit 20 mL Wasser verdünnt. Danach werden alle flüchtigen Bestandteile mittels Destillation entfernt. Die zurückbleibende wässrige Phase wird dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Rotationsverdampfer und Hochvakuumapparatur vom Lösungsmittel befreit. Man erhält ein braunschwarzes Öl, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt werden kann. Zurück bleiben 504 mg (68. %) eines farbigen Öls.

DC R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.98 (s, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, C-13), 3.68 (m, 2H, CH-6), 3.82 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, CH_a-14), 4.65 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, CH_b-14), 5.15 (m, 1H, CH-5), 5.99 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz, CH-3), 6.26 (m, 1H, CH-2), 7.21 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, CH-1), 7.22-7.71 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/CH-Benzyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 21.45 (C-13), 49.04 (C-14), 57.48 (C-5), 61.91 (C-6), 109.75 (C-3), 110.23 (C-2), 127.42 (C-8; C-9), 127.72 (C-20), 128.04 (C-16; C-17), 128.52 (C-18; C-19), 129.42 (C-10; C-11), 137.24 (C-15), 137.62 (C-7), 142.40 (C-1), 143.29 (C-12), 149.37 (C-4)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3500, 3063-3016, 2959-2871, 1590, 1486, 1443, 1327, 1148, 1137, 1088, 1043, 1017, 930, 916, 877, 805, 732, 691, 650

Benzoessäure(3a*SR*,6*RS*,7*SR*,7a*SR*)-6-acetoxymethyl-2,2-dimethyl-4-oxo-5-(toluol-4-sulfonyl)-hexahydro-[1,3]dioxolo-[4,5-*c*]-pyridin-7-ylmethyl-ester **80**

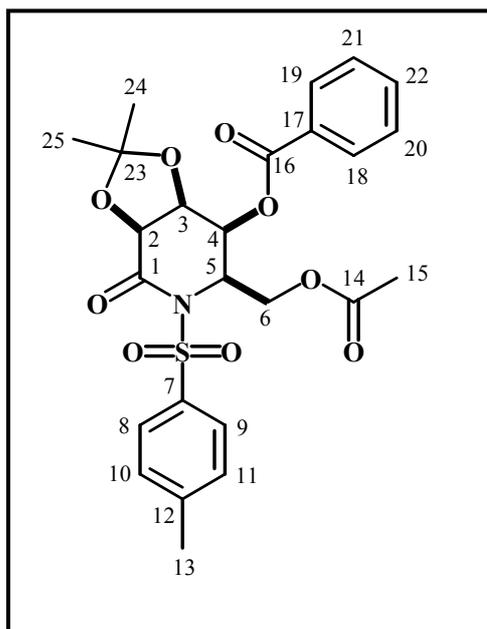
360 mg eines Diastereomergemisches aus **77** und **78** (2:1 bezüglich des gulokonfigurierten Isomers) werden in einem Gemisch aus 2,2-Dimethoxypropan und Aceton (2:1) gelöst. Nach Zusatz einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure lässt man den Reaktionsansatz bis zum vollständigen Umsatz des Edukts bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 50 mL Ethylacetat verdünnt und zweimal mit je 10 mL fünfprozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Rotationsverdampfer und Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Säulenchromatographie gelang eine Antrennung der Diastereomeren. Es konnten 120 mg der noch verunreinigten Titelverbindung gewonnen werden; ein Teil verblieb jedoch in einer Mischfraktion. Auf weitere Aufreinigung wurde verzichtet, da im späteren Verlauf der Arbeit die Aufreinigung des Diols gelang.

Schmp. = 174-177 °C (Zers.)

DC R_f = 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 1.27, 1.30 (zweimal s, zweimal 3H, CH-24, CH-25), 2.06 (s, 3H, CH-15), 2.44 (s, 3H, CH-13), 4.36-4.40 (dd, 1H, *J*= 3.6 Hz; 12.3 Hz, CH_a-6), 4.56-4.59 (dd, 1H, *J*= 3.8 Hz; 12.2 Hz, CH_b-6), 4.80-4.88 (m, 2H, CH-2, CH-3), 5.13 (d, 1H, *J*= 4.1 Hz, CH-5), 5.18-5.21 (m, 1H, CH-4), 7.35-8.09 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/CH-Benzoyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 20.77 (C-15), 21.62 (C-13), 24.86, 26.44 (C-24; C-25), 54.08 (C-5), 61.34 (C-6), 72.74 (C-4), 74.05, 74.95 (C-2; C-3), 128.61 (C-8; C-9), 128.97 (C-18; C-19), 129.53 (C-20; C-21), 129.88 (C-10; C-11), 130.79 (C-17), 133.91 (C-22), 135.61 (C-7), 145.53 (C-12), 165.19 (C-1), 166.73 (C-14), 169.63 (C-16)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3054-3032, 2961-2854, 1747, 1732, 1597, 1494, 1456, 1386, 1361, 1271, 1235, 1171, 1116, 1086, 1041, 964, 939, 876, 810, 716, 675, 662, 646

MS (70 eV): m/z [%] = 502 (M^+ -Me; 4), 454 (8), 304 (13), 155 (11), 140 (11), 105 (100), 91 (56), 77 (43), 65 (11), 43 (94), 39 (8)

(1*S*,5*R*)-8-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]-
oct-3-en-2-on **42**

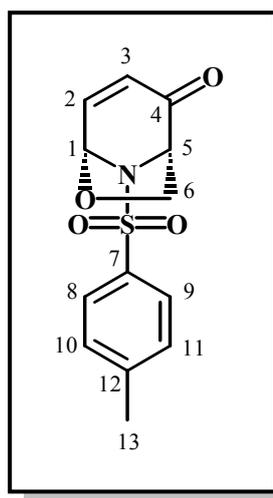
3 g (10.1 mmol) **43** werden in 350 mL Benzol suspendiert. Nach Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure kocht der Reaktionsansatz für eine Stunde lebhaft unter Rückflussbedingungen am Wasserabscheider.

Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird heiss filtriert und das Filtrat nach dem Abkühlen mit 50 mL fünfprozentiger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen.

Anschliessend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Zurück bleibt ein farbiges Öl, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt werden kann. Man erhält 2.45 g (87.2 %) eines weissen Feststoffes.

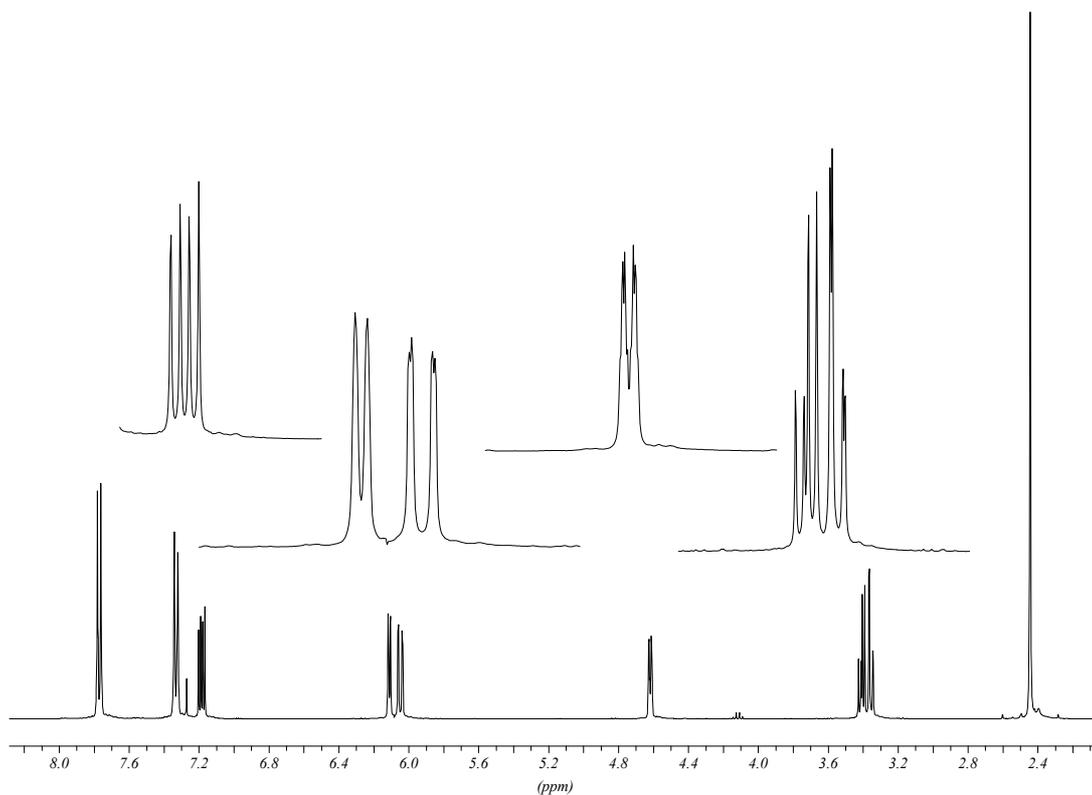
Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ (c= 1.01, Aceton)



Schmp. = 155-158 °C (Zers.)

DC $R_f = 0.27$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.44$ (s, 3H, CH-13), 3.35 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz; 1.4 Hz, CH_a-6), 3.41 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz; 5.8 Hz, CH_b-6), 4.62 (m, 1H, CH-5), 6.05 (dd, 1H, $J = 9.5$ Hz; 1 Hz, CH-3), 6.11 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, CH-1), 7.18 (dd, 1H, $J = 4.9$ Hz; 9.6 Hz, CH-2), 7.53 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.57$ (C-13), 62.43 (C-6), 65.49 (C-5), 83.94 (C-1), 127.50 (C-3), 128.06 (C-8; C-9), 129.92 (C-10; C-11), 134.43 (C-7), 145.13 (C-12), 146.41 (C-2), 192.43 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3080-3060, 2995-2880, 1700, 1600, 1360-1330, 1180-1150

MS (70 eV): m/z [%] == 279 (M⁺; 6), 196 (8), 155 (15), 124 (69), 96 (60.), 91 (76), 83 (19), 65 (31), 55 (100), 41 (18), 39 (32)

EA	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ S				M = 279.3 g/mol		
	berechnet:	C	55.91 %	H	4.67 %	N	5.02 %
	gefunden:	C	56.17 %	H	4.66 %	N	5.13 %

(1*SR*,2*SR*,5*RS*)-8-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo-
[3.2.1]oct-3-en-2-ol **95**

650 mg (2.33 mmol) **42** werden mit 150 mL einer 0.4 molaren, methanolischen Lösung von Certrichlorid-Heptahydrat versetzt. Die klare Reaktionslösung wird auf -10 °C gekühlt. Man löst nun 91 mg (2.39 mmol) Natriumborhydrid in wenig Methanol und tropft das Gemisch so zu, dass die Temperatur nicht über -10 °C steigt.

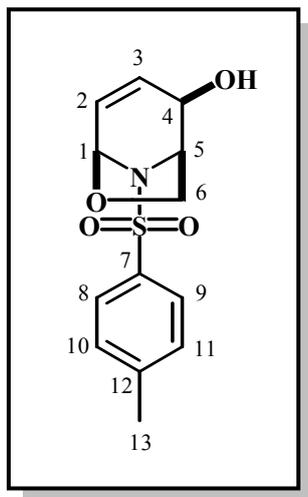
Der Reaktionsansatz rührt weiter bei -10 °C bis zum vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) und wird dann mit 100 mL Wasser gequenched. Mittels Rotationsverdampfer wird das im Ansatz enthaltene Methanol komplett entfernt, dabei fallen Borsalze aus.

Der Niederschlag wird, zwecks besserer Phasentrennung, durch Zugabe von 30 mL 0.75 N Salzsäure in Lösung gebracht und die wässrige Phase im Anschluss viermal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Man erhält 551 mg weissen Feststoff, aus dem 485 mg (74 %) gewünschten Produktes mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 2) isoliert werden können.

Schmp = 89 – 93 °C

DC R_f = 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄

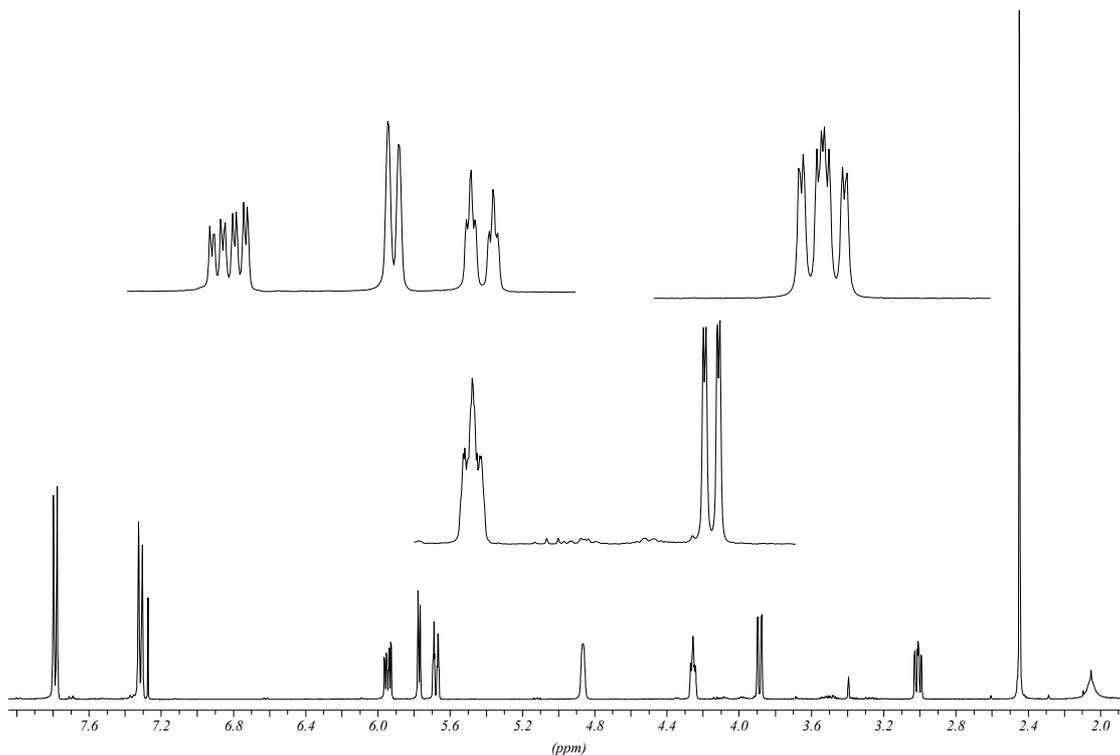


¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 2.03 (s, COH-4), 2.47 (s, 3H, CH-13), 3.00 (dd, 1H, J = 8.3 Hz; 5.8 Hz, CH_a-6), 3.90 (dd, 1H, J = 8.5 Hz; 1.6 Hz, CH_b-6), 4.25 (m, 1H, CH-5), 4.90 (m, 1H, CH-4), 5.70 (d, 1H, J = 9.5 Hz, CH-3), 5.80 (d, 1H, J = 4.6 Hz, CH-1), 5.96 (ddd, 1H, J = 9.4 Hz; 1.5 Hz; 4.8 Hz, CH-2), 7.45 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

¹³C-NMR (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ = 21.42 (C-13), 60.06 (C-6), 61.77 (C-5), 83.82 (C-1), 127.16 (C-3), 128.22 (C-8, C-9), 129.75 (C-10, C-11), 130.31 (C-12), 135.13 (C-7), 144.83 (C-2)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3580-3500, 3500, 2980-2920, 1600, 1380, 1160, 1095

MS (70 eV): m/z [%] = 281 (36.3) [M⁺], 234 (20.9), 197 (55.2), 155 (96.4), 139 (18.7), 133 (84.2), 126 (100.1), 106 (33.6), 98 (17.0), 96 (30.3), 91 (100.2), 89 (14.9), 80 (22.0), 70 (100.1), 68 (37.2), 57 (33.4), 55 (17.5), 41 (73.0), 39 (54.0)



EA	$C_{13}H_{15}NO_4S$				$M = 281,3 \text{ g/mol}$
berechnet:	C	55.52 %	H	5.34 %	N 4.98 %
gefunden:	C	55.85 %	H	5.34 %	N 4.72 %

(1*SR*,2*SR*,5*RS*)-8-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo-
[3.2.1]oct-3-en-2-ylacetat **100**

1.8 g (6.4 mmol) **95** werden in 30 mL Dichlormethan gelöst. Nacheinander werden 0.7 mL (6.4 mmol) Essigsäureanhydrid und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin zugegeben. Der Reaktionsansatz rührt für fünf Stunden bei Raumtemperatur nach.

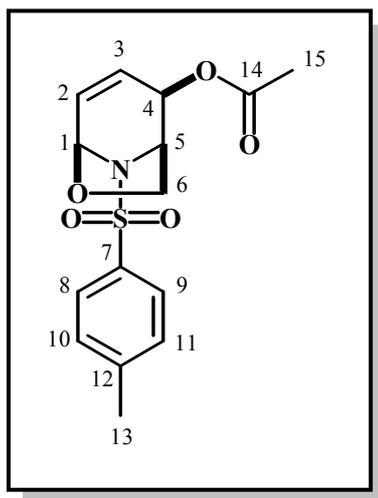
Zur Aufarbeitung wird mit 20 mL fünfprozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und für dreissig Minuten stark gerührt.

Danach werden die Phasen getrennt und der wässrige Anteil zweimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert.

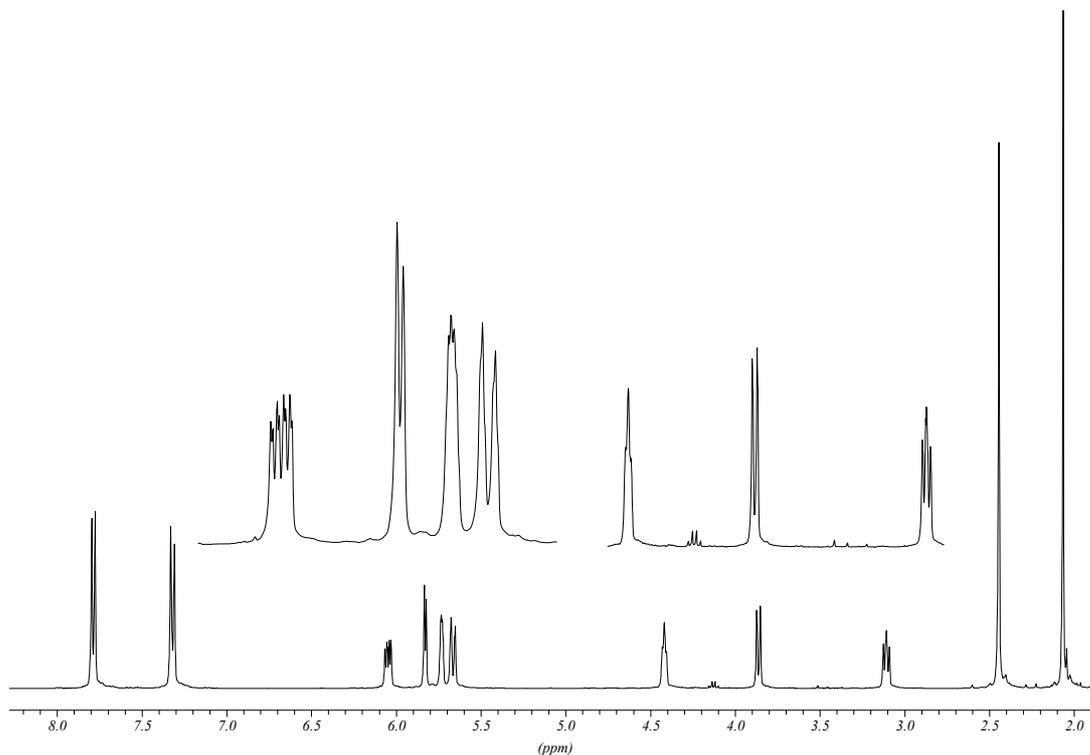
Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung durch Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2) erhält man 1.85 g (89.4 %) eines farblosen Feststoffes.

Schmp = 84-85 °C

DC R_f = 0.39 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.06 (s, 3H, CH-15), 2.44 (s, 3H, CH-13), 3.11 (m, 1H, CH_a -6), 3.86 (d, 1H, J = 8.5 Hz, CH_b -6), 4.42 (m, 1H, CH-5), 5.66 (d, 1H, J = 9.6 Hz, CH-3), 5.73 (m, 1H, CH-4), 5.83 (d, 1H, J = 4.6 Hz, CH-1), 6.04 (ddd, 1H, J = 4.7 Hz; 7.9 Hz; 1.5 Hz, CH-2), 7.55 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.75$ (C-15), 21.47 (C-13), 57.43 (C-5), 62.50 (C-6), 72.45 (C-4), 83.65 (C-1), 126.35 (C-3), 128.04 (C-8;C-9), 128.96 (C-2), 129.59 (C-10;C-11), 134.80 (C-7), 144.46 (C-12), 169.62 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3071, 2983\text{-}2951, 1792, 1598, 1475, 1370, 1346, 1306, 1287, 1232, 1158, 1118, 1092, 1036, 1009, 934, 878, 813, 751, 690$

MS (70 eV): m/z [%] = 323 (M^+ ; 33), 234 (16), 197 (37), 168 (28), 155 (34), 133 (24), 126 (40), 106 (16), 91 (83), 80 (12), 70 (11), 65 (14), 43 (100), 41 (15), 39 (10)

EA	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$				$M = 323.4 \text{ g/mol}$		
	berechnet:	C	55.73 %	H	5.26 %	N	4.33 %
	gefunden:	C	55.44 %	H	5.31 %	N	4.16 %

(1*SR*,2*RS*,3*RS*,4*SR*,5*RS*)-3,4-Dihydroxy-8-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-ylacetat **132**

670 mg (2.02 mmol) **100** werden in 50 mL Acetonitril gelöst und mittels Eis/Kochsalz-Kältemischung auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt.

Danach werden 651 mg (3.05 mmol) Natriummetaperiodat in 5 mL Wasser gelöst und zu 23 mg (0.10 mmol) Rutheniumtrichlorid-Heptahydrat gegeben. Man lässt bei geschlossenem Gefäß für fünf Minuten rühren, um eine vollständige Komplexbildung zu gewährleisten.

Das Reagenz wird nun in einer Portion zum Ansatz gegeben. Dieser färbt sich daraufhin tiefbraun.

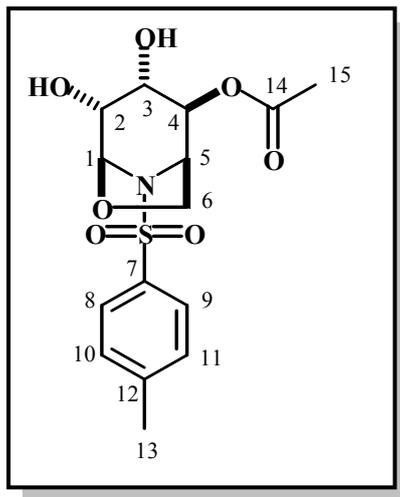
Der Ansatz rührt bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle). Dies dauert in der Regel zehn bis zwölf Minuten.

Die Reaktion wird mittels 50 mL zwanzigprozentiger Natriumthiosulfatlösung gequenched. Nach Trennung der Phasen extrahiert man den wässrigen Teil vier bis sechs Mal mit je 30 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 630 mg (85.1 %) eines gelblich-weißen Feststoffes.

Schmp = 170-175 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.)

DC R_f = 0.11 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4

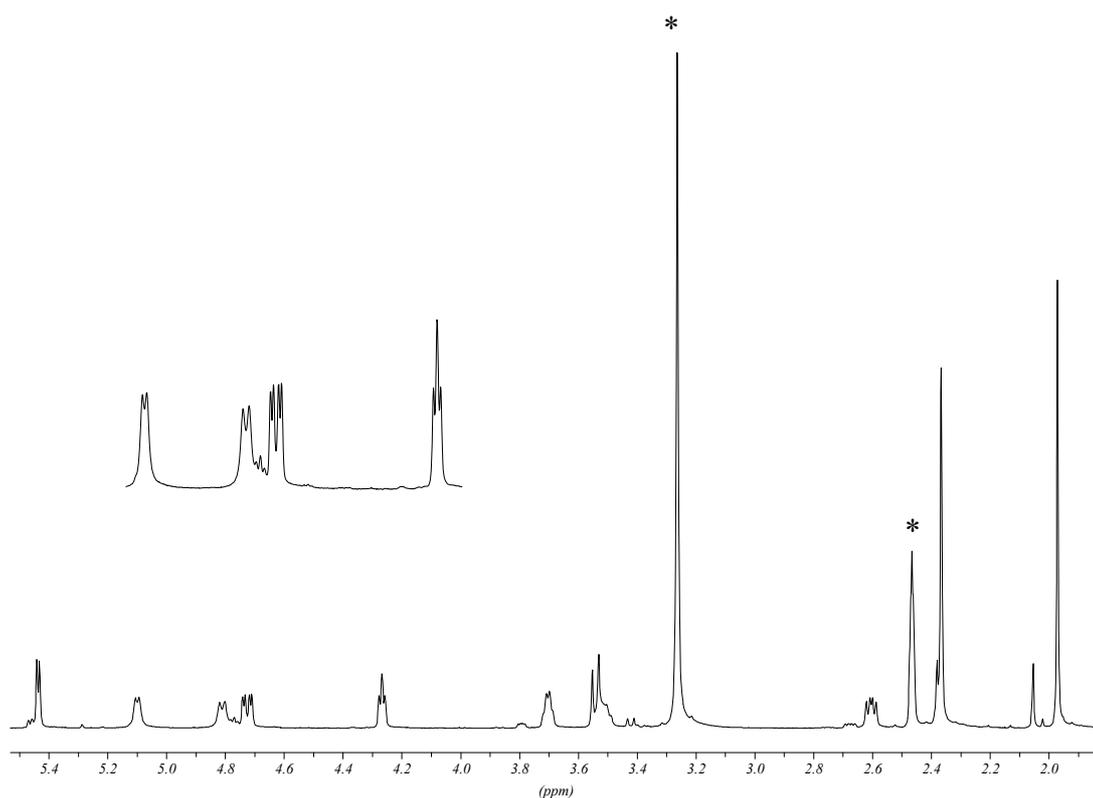


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.97 (s, 3H, CH-15), 2.37 (s, 3H, CH-13), 2.60 (dd, 1H, J = 4.9 Hz; 8.3 Hz, CH_a -6), 3.50-3.55 (m, 2H, CH_b -6; CH-3), 3.69 (ψ d, 1H, J = 4.0 Hz, CH-2), 4.27 (ψ t, 1H, J = 4.1 Hz, CH-5), 4.72 (dd, 1H, J = 3.4 Hz; 9.2 Hz, CH-4), 4.81 (d, 1H, J = 6.7 Hz, COH-3), 5.10 (d, 1H, J = 4.5 Hz, COH-2), 5.44 (d, 1H, J = 3.7 Hz, CH-1), 7.36-7.7 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, d_6 -DMSO): δ = 20.09 (C-15), 21.0 (C-13), 55.7 (C-5), 63.5 (C-6), 66.8 (C-3), 69.7 (C-2), 73.1 (C-4), 88.8 (C-1), 127.5 (C-8; C-9), 129.8 (C-10; C-11), 135.6 (C-7), 144.2 (C-12), 169.8 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3561, 3394, 3070-3024, 2975-2914, 1731, 1595, 1356, 1249, 1187, 1167, 1066, 984, 935, 908, 923, 678, 609, 550

MS (70 eV): m/z [%] = 355 (M^+ -2H; 2), 202 (63), 200 (27), 160 (32), 155 (80), 140 (44), 142 (66), 124 (12), 115 (32), 108 (49), 100 (67), 97 (53), 91 (93), 84 (20), 69 (65), 60 (16), 57 (14), 55 (16), 46 (79), 43 (100), 39 (24)



EA	$C_{15}H_{19}NO_7S$				$M = 357 \text{ g/mol}$		
	berechnet:	C	50.37 %	H	5.32 %	N	3.92 %
	gefunden:	C	50.07 %	H	5.18 %	N	3.85 %

(*2RS,3SR,4SR,5SR*)-2-(Hydroxymethyl)piperidin-3,4,5-triol;
(1-Desoxygulonojirimycin) **52**

357 mg (1 mmol) **132** werden in 40 mL abs. Dimethoxyethan gelöst. Die Apparatur wird mit Inertgas gespült.

Anschliessend werden 2.8 mL einer 3.5 M Lösung von Natrium-dihydrido-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminat (**Red-Al**[®]) in Toluol langsam zugetropft, was einer reinen Substanzmenge von 9.55 mmol entspricht.

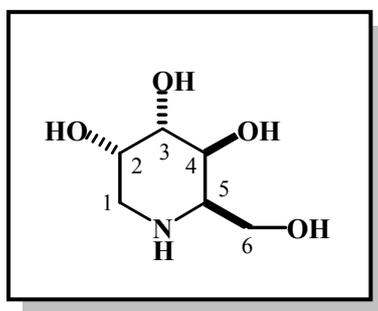
Der Reaktionsansatz kocht für 24 Stunden unter Schutzgas am Rückfluß. Zur Aufarbeitung wird die nun tiefgelbe Lösung unter Eiskühlung mit 10 mL 0.75 M Salzsäure versetzt. Man filtriert die unlöslichen Aluminate ab, extrahiert die wässrige Phase mit 10 mL Ethylacetat, entfernt letzte Lösungsmittelreste mittels Rotationsverdampfer und lyophilisiert die Probe.

Der Rückstand wird in 10 mL tridestilliertem Wasser aufgenommen und auf eine Ionenaustauschersäule, welche mit DOWEX 50 X 8 gefüllt ist, aufgetragen.

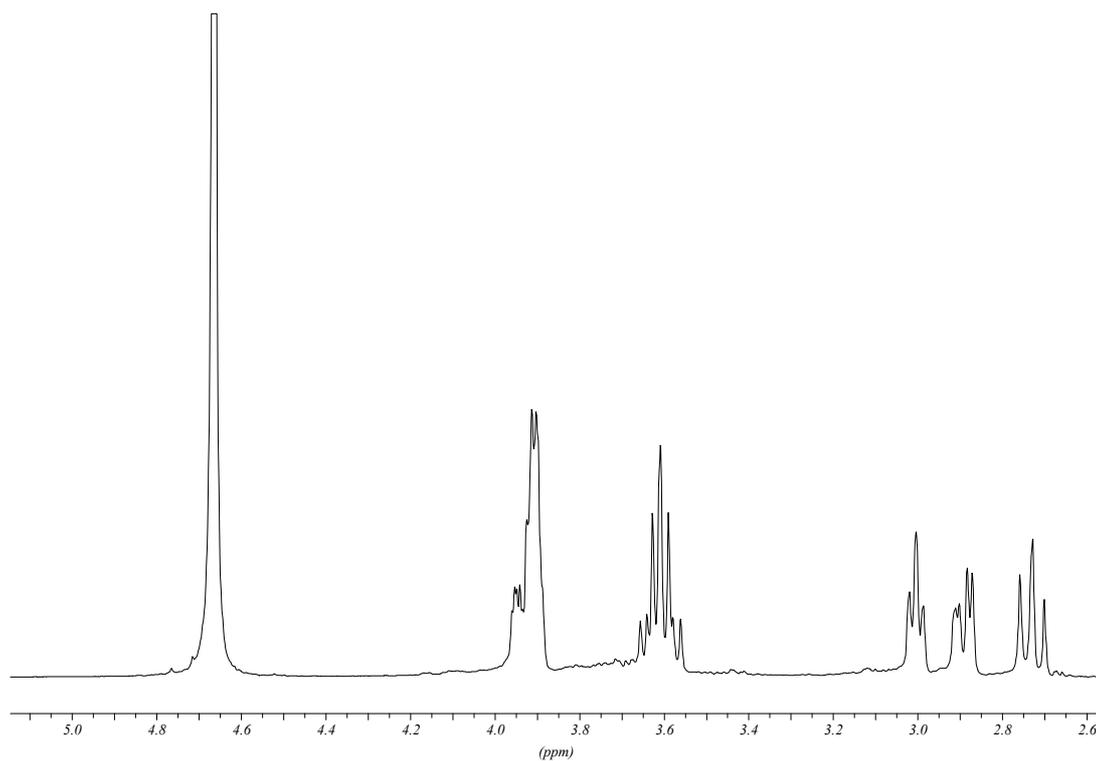
Die Säule wird sukzessive mit je 20 mL tridestilliertem Wasser, 30 mL dest. Methanol und 40 mL tridestilliertem Wasser gewaschen.

Im Anschluss eluiert man die Säule mit je 25 mL einprozentiger, dreiprozentiger, sechsprozentiger, zwölfprozentiger und 50 mL 25prozentiger Ammoniaklösung. Man vereinigt die basischen Fraktionen und befreit sie vom Lösungsmittel. Es werden 47 mg (29.2 %) eines farblosen, stark hygroskopischen Feststoffes erhalten.

Schmp. = 168 - 172 °C (Zers.)



¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ= 2.73 (ψt, 1H, *J*= 12.1 Hz; 10.7 Hz, CH-1_{ax}), 2.89 (m, 1H, CH-1_{äq}), 2.98 (m, 1H, CH-5), 3.56-3.65 (zweimal dd, 2H, *J*= 11.2 Hz; 6.7 Hz, CH_{ab}-6), 3.90-3.96 (m, 3H, CH-2; CH-3; CH-4)



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): $\delta = 44.06$ (C-1), 54.35 (C-5), 60.87 (C-6), 65.33 (C-4), 69.13 (C-2), 70.16 (C-3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3411-3288, 2951-2882, 1089-1048

MS (70 eV): m/z [%] = 163 (M^+ ; 2), 132 (100), 114 (11), 72 (82), 60 (75), 56 (27), 43 (20)

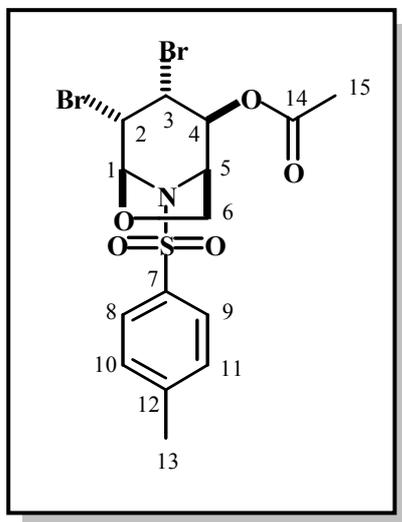
HRMS: 164.0935 (berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$]: 164.0923)

(1*SR*,2*RS*,3*RS*,4*RS*,5*RS*)-3,4-Dibromo-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ylacetat **112**

250 mg (0.77 mmol) **100** werden in 10 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Bei 0 °C werden 61.6 mg (0.77 mmol) Brom, entsprechend 20.1 μ L, zugegeben. Der Reaktionsansatz rührt bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle).

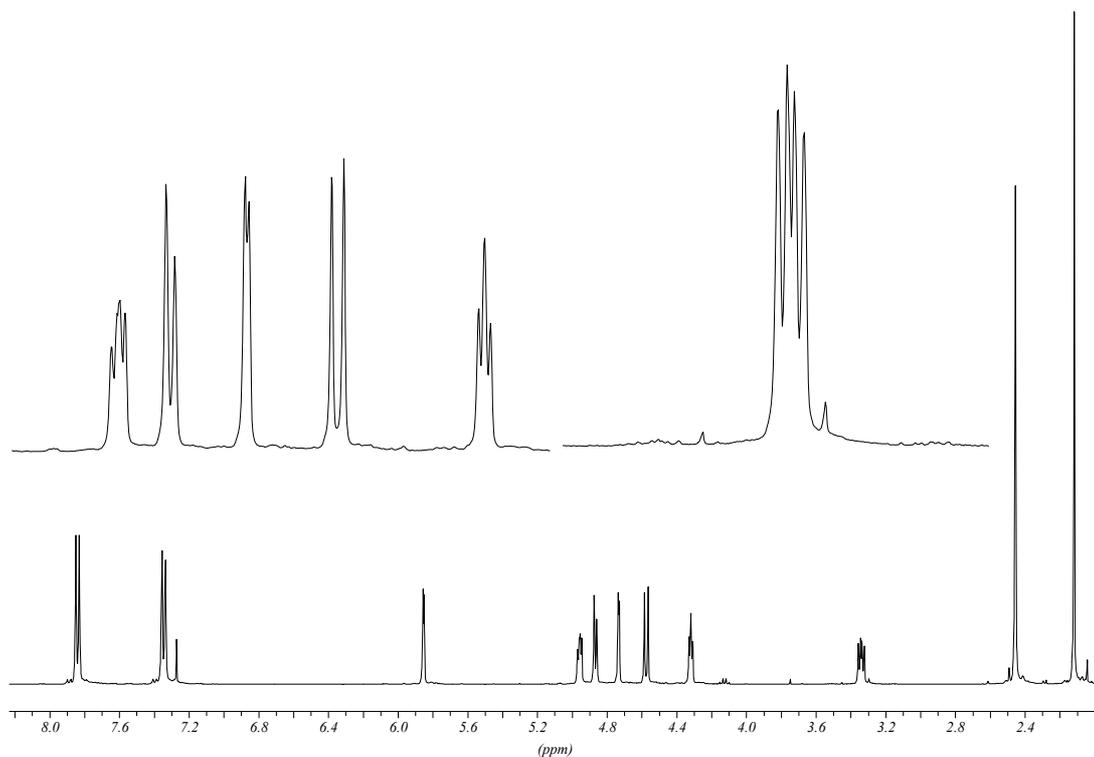
Zur Aufarbeitung werden sämtliche flüchtigen Bestandteile entfernt. Man erhält 320 mg (85.6 %) eines weissen Schaums. Analysenreine Substanz kann durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 4:6) in Form eines farblosen Öls gewonnen werden.

DC R_f = 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat 6:4); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.12 (s, 3H, CH-15), 2.46 (s, 3H, CH-13), 3.32-3.36 (dd, 1H, J = 4.8 Hz; 8.4 Hz, CH_a-6), 4.31 (q_t, 1H, J = 4.2 Hz, CH-5), 4.57 (d, 1H, J = 8.4 Hz, CH_b-6), 4.73 (d, 1H, J = 2.5 Hz, CH-2), 4.86 (d, 1H, J = 6.0 Hz, CH-3), 4.94-4.96 (dd, 1H, J = 4.0 Hz; 5.7 Hz, CH-4), 5.85 (d, 1H, J = 2.7 Hz, CH-1), 7.34-7.85 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 20.59 (C-15), 21.61 (C-13), 47.13 (C-3), 50.69 (C-2), 57.57 (C-5), 65.52 (C-6), 66.36 (C-4), 89.11 (C-1), 127.91 (C-8; C-9), 129.93 (C-10; C-11), 135.32 (C-7), 144.97 (C-12), 169.06 (C-14)



IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3057-3008, 2988-2896, 1757, 1592, 1358, 1338, 1307, 1232, 1217, 1184-1163, 1131, 1120, 1087, 1070, 1004, 962, 930, 894, 879, 813, 783, 750, 673, 608

MS (70 eV): m/z [%] = 402 (M^+ -HBr; 26), 188 (17), 155 (57), 91 (100), 80 (37), 65 (15), 43 (71)

(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-8-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]spiro[6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-2,2'-oxiran] **105**

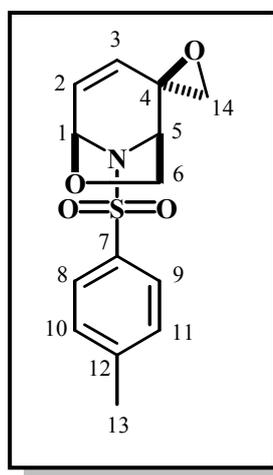
1.50 g (5.37 mmol) **42** werden in ca. 40 mL abs. Tetrahydrofuran unter Schutzatmosphäre gelöst, auf $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit 0.49 mL (6.40 mmol) Dibrommethan versetzt. Nun werden 3.77 mL (5.61 mmol) *n*-Butyllithium (15-prozentige Lösung in Hexan) bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ so zugetropft, dass die Temperatur nicht über $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Anschliessend wird über Nacht gerührt, wobei sich das Kältebad langsam auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung wird die klare Reaktionslösung nach Zugabe von 40 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung für 15 Minuten stark gerührt. Dabei fällt ein farbloser Niederschlag aus.

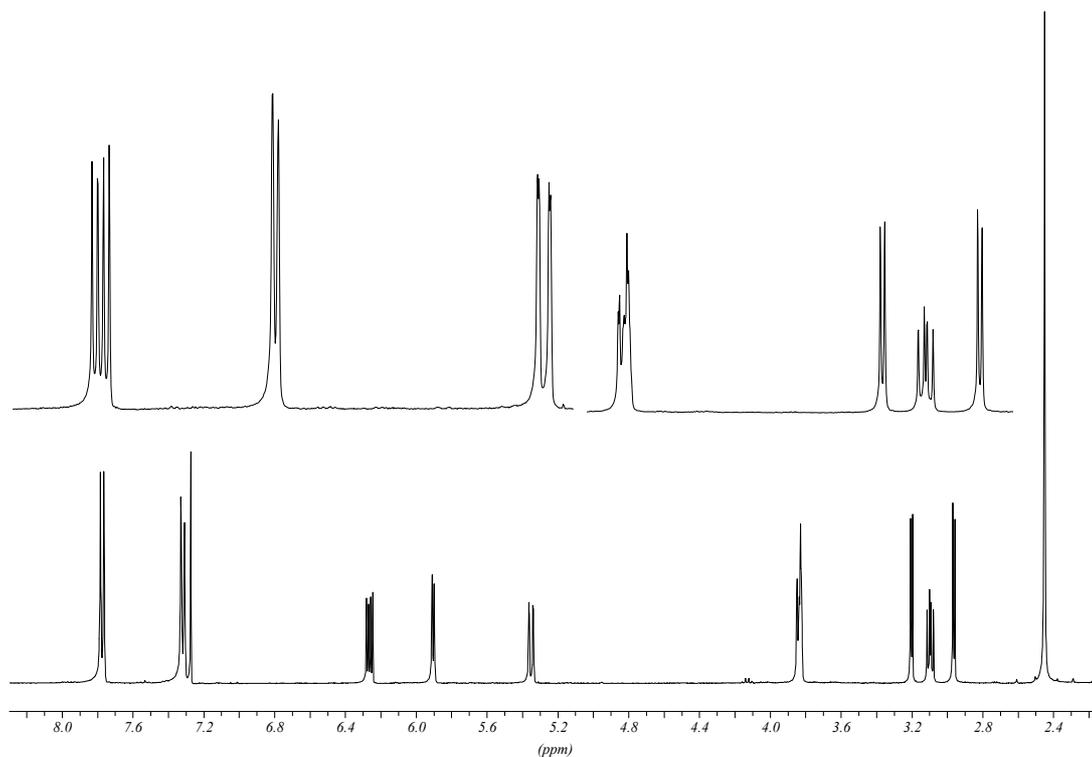
Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach dem Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum werden 1.35 g (86 %) erhalten, die über Kieselgel chromatographiert werden (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

Schmp. = 158–161 $^{\circ}\text{C}$

DC R_f = 0.85 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.41$ (s, 3H, CH-13), 2.92 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, CH-14), 3.09 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz; 8.7 Hz, CH_a -6), 3.15 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, CH-14), 3.80 (m, 2H, CH-5; CH_b -6), 5.31 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, CH-1), 5.86 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, CH-3), 6.22 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz; 9.5 Hz, CH-2), 7.51 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 21.58$ (C-13), 54.69 (C-14), 60.58 (C-5), 61.53 (C-4), 65.07 (C-6), 84.01 (C-1), 128.10 (C-8, C-9), 129.21 (C-3), 129.71 (C-10, C-11), 137.51 (C-2), 134.81 (C-7)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3080-3030, 2973-2896, 1592, 1404, 1338, 1300, 1171, 1150, 1083, 1020, 942, 919, 875, 817, 671

MS (70 eV): m/z [%] = 293 (39.0) [M^+], 263 (15.0), 262 (50.0), 246 (14.0), 171 (11.0), 155 (74.0), 139 (20.0), 138 (11.0), 137 (20.0), 123 (15.0), 108 (58.0), 92 (68.0), 91 (100.0), 81 (10.0), 80 (13.0), 78 (30.0), 77 (10.0), 65 (40.0), 57 (10.0), 53 (15.0), 51 (18.0), 45 (13.0), 43 (61.0), 41 (22.0), 39 (26.0)

EA	$C_{14}H_{15}NO_4S$				$M = 293.3 \text{ g/mol}$		
	berechnet:	C	57.34 %	H	5.12 %	N	4.78 %
	gefunden:	C	57.25 %	H	5.23 %	N	4.62 %

(1*RS*,2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*SR*)-8-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]spiro[6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2,2'-oxiran]-3,4-diol **122**

430 mg (1.47 mmol) **105** werden in 40 mL Acetonitril gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach werden 473 mg (2.22 mmol) Natriummetaperiodat in 4 mL Wasser gelöst und zu 34 mg (0.15 mmol) Rutheniumtrichlorid-Heptahydrat gegeben. Man lässt bei geschlossenem Gefäß für fünf Minuten rühren, um eine vollständige Komplexbildung zu gewährleisten.

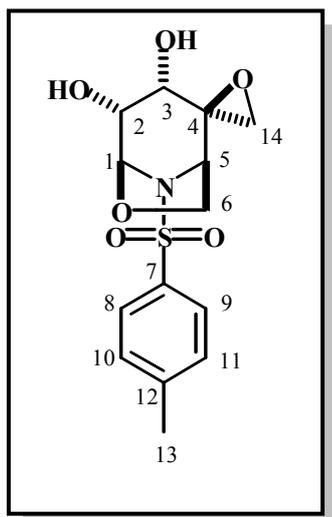
Nach Zugabe des Komplexes rührt der Reaktionsansatz bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle).

Man quenched durch Zugabe von 50 mL einer zwanzigprozentigen Natriumthiosulfatlösung. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Man erhält 356 mg (74.2 %) gelbes Öl. Analysenreine Substanz gewinnt man durch Umkristallisation aus einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gemisch.

Schmp. = 165 – 168 °C

DC $R_f = 0.27$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4

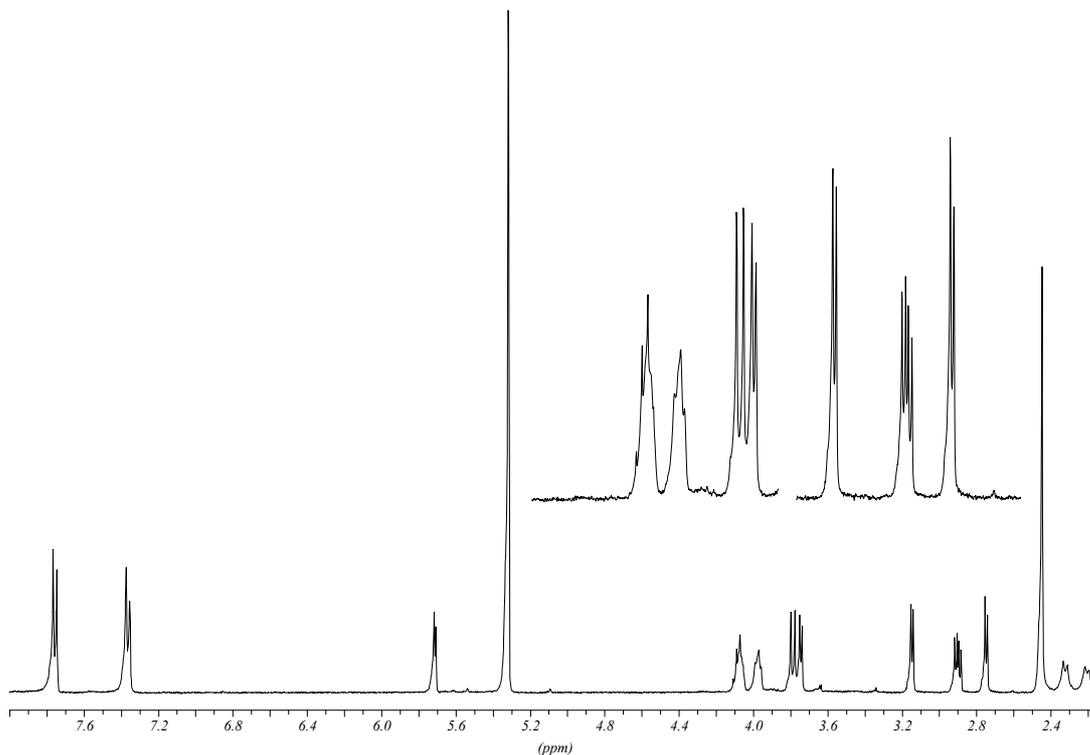


$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz): δ = 2.20 (d, 1H, J = 8.3 Hz, COH-2), 2.32 (d, 1H, J = 8.5 Hz, COH-3), 2.45 (s, 3H, CH-13), 2.75 (d, 1H, J = 4.8 Hz, CH_a -14), 2.88-2.92 (dd, 1H, J = 4.9 Hz; 8.6 Hz, CH_a -6), 3.14 (d, 1H, J = 4.8 Hz, CH_b -14), 3.74 (d, 1H, J = 5.0 Hz, CH-5), 3.78 (d, 1H, J = 8.6 Hz, CH_b -6), 3.96 (d, 1H, J = 4.7 Hz, CH-3), 4.08 (d, 1H, J = 7.1 Hz, CH-2), 5.71 (d, 1H, J = 3.7 Hz, CH-1), 7.35-7.77 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 100 MHz): δ = 21.72 (C-13), 49.88 (C-14), 61.13 (C-5), 61.30 (C-4), 65.02 (C-3), 66.32 (C-6), 70.64 (C-2), 89.46 (C-1), 128.02 (C-8; C-9), 130.51 (C-10; C-11), 135.27 (C-7), 145.86 (C-12)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3486, 3343, 3087-3041, 2971-2897, 1597, 1427, 1342, 1309, 1181, 1162, 1114, 1087, 1060, 913, 823, 682, 622, 566, 547

MS (70 eV): m/z [%] = 246 (M^+ - SO_2 -OH; 6), 155 (13), 124 (17), 91 (61), 66 (11), 64 (100), 48 (67), 44 (75), 39 (16)



(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(Benzyloxy)-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-on **120**

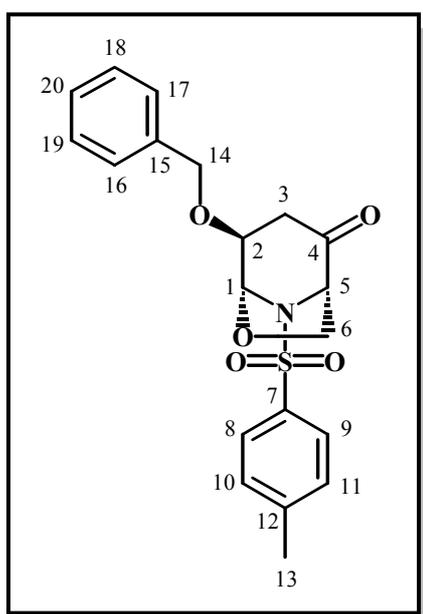
In 30 mL (290 mmol) Benzylalkohol werden 800 mg (2.86 mmol) **42** gelöst, 0.2 mL (1.44 mmol) Triethylamin zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei färbt sich die Reaktionslösung allmählich orangerot.

Das Triethylamin und nicht umgesetzter Benzylalkohol werden im Vakuum bei einer Kopftemperatur von 55 °C abdestilliert. Aus dem gelben öligen Destillationsrückstand kristallisiert das Reaktionsprodukt aus. Man erhält 764 mg (69 %) eines weissen Feststoffes.

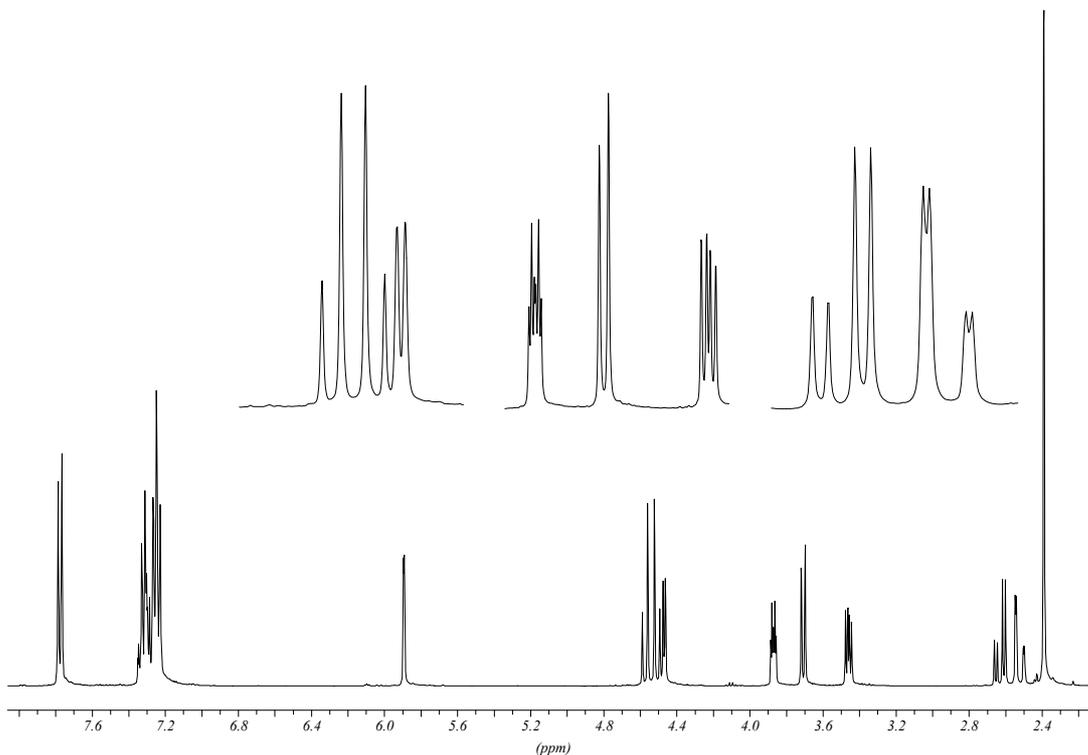
Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.4$ ($c = 1.19$, Aceton)

Schmp. = 144 - 145 °C

DC $R_f = 0.65$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.39$ (s, 3H, CH-13), 2.52 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, CH_a -3), 2.63 (dd, 1H, $J = 17.7$ Hz; 6.6 Hz, CH_b -3), 3.46 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz; 5.2 Hz, CH_a -6), 3.70 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, CH_b -6), 3.87 (m, 1H, CH-2), 4.47 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, CH-5), 4.51 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CH_a -14), 4.57 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CH_b -14), 5.89 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, CH-1), 7.23-7.79 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/Benzyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 21.56$ (C-13), 39.84 (C-1), 64.88 (C-5), 67.14 (C-6), 71.32 (C-14), 74.96 (C-2), 87.86 (C-1), 127.68 (C-8, C-9), 127.78 (C-16, C-17), 127.93 (C-18, C-19), 128.45 (C-20), 129.87 (C-10, C-11), 135.70 (C-7), 137.16 (C-15), 144.74 (C-12), 199.71 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3071-3023, 2978-2870, 1730, 1593, 1490, 1452, 1394, 1347, 1170, 1138, 1080, 1000, 931, 889, 818, 747, 693, 682, 620

MS (70 eV): m/z [%] = 296 (M^+ ; 11), 250 (13), 232 (74), 156 (13), 155 (76), 124 (12), 108 (13), 107 (12), 96 (11), 92 (62), 91 (100), 90 (11), 89 (12), 79 (17), 77 (20), 70 (46), 65 (65), 55 (23), 51 (16), 43 (24), 42 (32), 41 (17), 39 (32)

EA	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$				$M = 387.5 \text{ g/mol}$
berechnet:	C	62.02 %	H	5.43 %	N 3.62 %
gefunden:	C	61.94 %	H	5.43 %	N 3.61 %

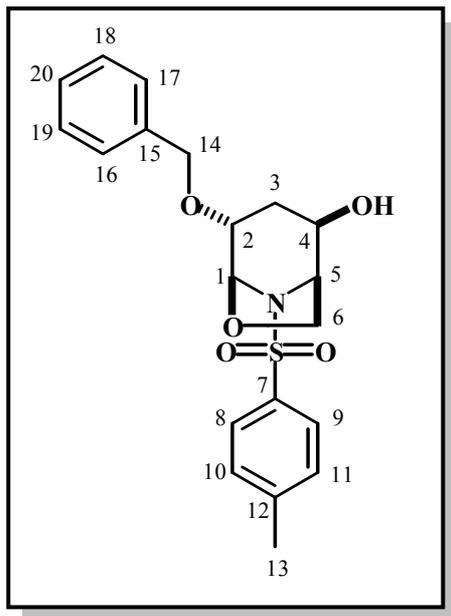
(1*SR*,2*SR*,4*SR*,5*RS*)-4-(Benzyloxy)-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **150**

348 mg (0.9 mmol) **120** werden in 140 mL einer 0.4 molaren, methanolischen Certrichlorid-(Heptahydrat)-Lösung gegeben. Die klare Reaktionslösung wird auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Man löst nun 75 mg (1.27 mmol) Natriumborhydrid in wenig Methanol und tropft das Gemisch so zu, dass die Temperatur nicht über $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt.

Der Reaktionsansatz rührt weiter bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zum vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) und wird dann mit 100 mL Wasser gequenched. Mittels Rotationsverdampfer wird das im Ansatz enthaltene Methanol komplett entfernt, dabei fallen Borsalze aus.

Der Niederschlag wird, zwecks besserer Phasentrennung, durch Zugabe von 30 mL 0.75 N Salzsäure in Lösung gebracht und die wässrige Phase im Anschluss viermal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

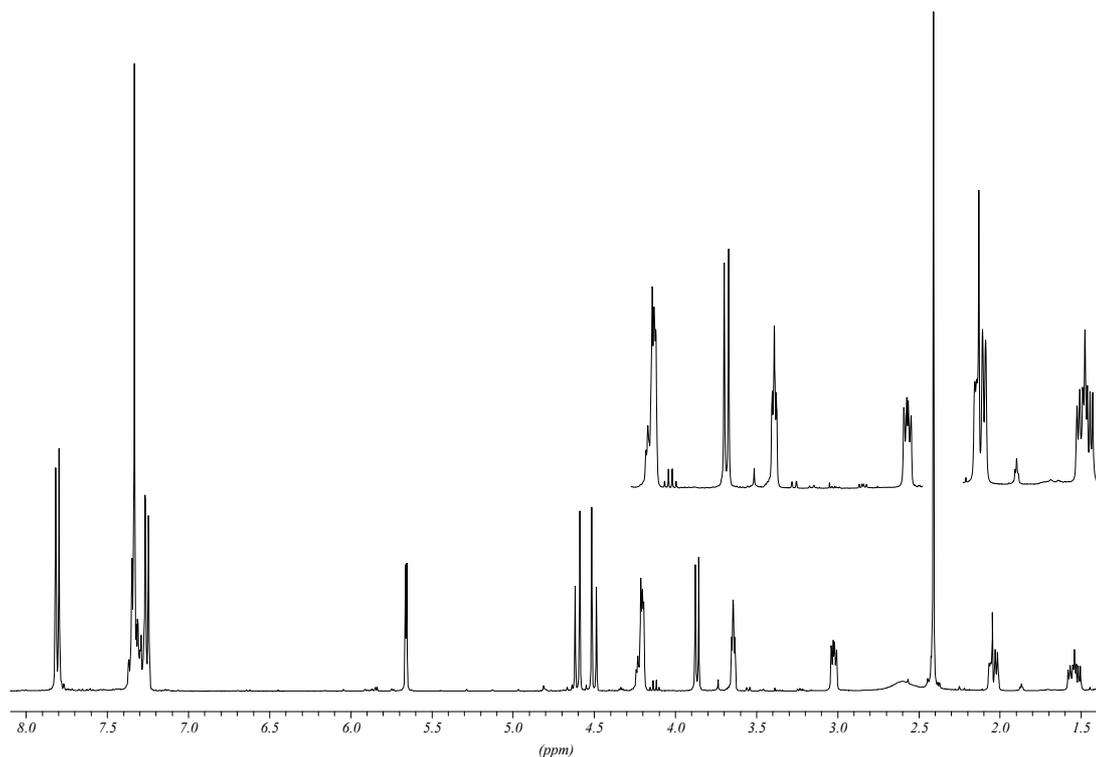
Man erhält 350 mg eines braunen Öls, was einer Rohausbeute von 100 % entspricht. Im Rohprodukt liegen die beiden möglichen Alkohole als Diastereomerenmischung im Verhältnis von 5.21 : 1 vor, wobei die Titelkomponente das Hauptprodukt bildet. Mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2) konnten kleine Mengen beider Substanzen zwecks Charakterisierung isoliert werden. Der weitaus größte Teil der beiden Produkte war jedoch auch nach mehrmaliger Chromatographie nicht zufriedenstellend zu trennen.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.50-1.58 (m, 1H, CH_a -3), 2.02-2.07 (m, 1H, CH_b -3), 2.41 (s, 3H, CH-13), 3.01-3.04 (dd, 1H, J = 5.5 Hz; 8.1 Hz, CH_a -6), 3.64 (sept, 1H, J = 3.7 Hz, CH-5), 3.87 (d, 1H, J = 8.2 Hz, CH_b -6), 4.20-4.24 (m, 2H, CH-2; CH-4), 4.49-4.62 (zweimal d, 2H, J = 11.7 Hz, CH-14), 5.66 (d, 1H, J = 3.3 Hz, CH-1), 7.25-7.82 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/Benzyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 21.48 (C-13), 31.41 (C-3), 59.90 (C-5), 63.22 (C-6), 65.90 (C-4), 71.01 (C-14), 86.21 (C-1), 127.66 (C-18; C-19), 127.69 (C-8; C-9), 127.70 (C-16; C-17), 128.31 (C-20), 129.70 (C-10; C-11), 135.84 (C-7), 137.76 (C-15), 144.24 (C-12)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3557, 3414, 2972-2874, 1596, 1492, 1454, 1399, 1385, 1354, 1335, 1308, 1289, 1258, 1188, 1168, 1138, 1138, 1097, 1044, 1021, 993, 915, 873, 818, 751, 688, 577



MS (70 eV): m/z [%] = 298 (M^+ -Benzyl; 11), 281 (10), 250 (16), 234 (79), 155 (53), 126 (59), 108 (35), 98 (20), 96 (12), 91 (100), 84 (76), 79 (25), 70 (47), 65 (54), 57 (33), 55 (20), 51 (16), 47 (35), 43 (31), 39 (30)

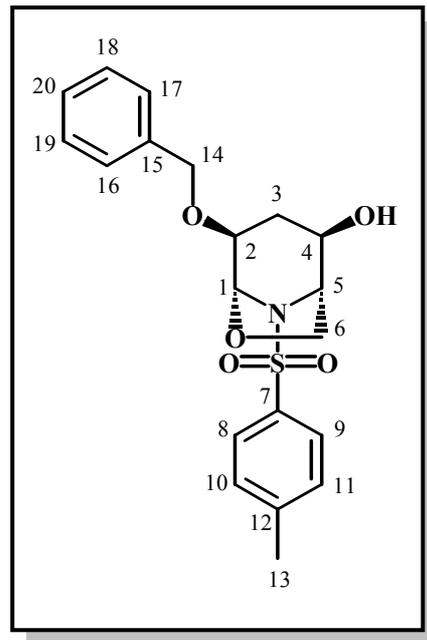
HRMS: 434.1283 (berechnet für $C_{21}H_{24}NO_7S$ [$M-H+HCOOH$]: 434,1273)

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(Benzyloxy)-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **151**

Die Titelkomponente entsteht als Nebenprodukt bei der Reduktion von **120**.

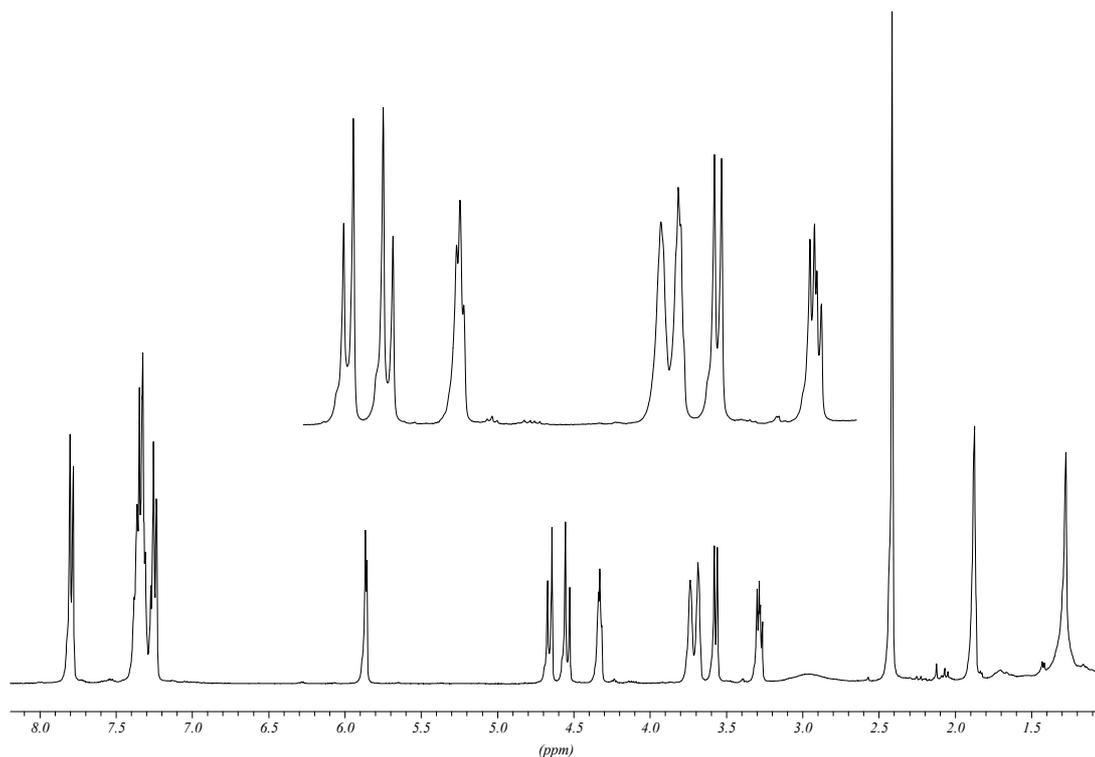
Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -19.2$ ($c = 1.095$, Aceton)

Schmp. = 125-128 °C



DC $R_f = 0.26$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.28$ (s, 1H, CH_a -3), 1.88 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, CH_b -3), 2.41 (s, 3H, CH-13), 3.26-3.29 (dd, 1H, $J = 5.2$ Hz; 8.2 Hz, CH_a -6), 3.57 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, CH_b -6), 3.67-3.69 (dd, 1H, $J = 2.9$ Hz; 6.1 Hz, CH-2), 3.73 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, CH-4), 4.32-4.34 (ψ t, 1H, $J = 4.5$ Hz, CH-5), 4.53-4.67 (zweimal d, 2H, $J = 11.6$ Hz, CH-14), 5.86 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, CH-1), 7.24-7.80 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/Benzyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 21.53$ (C-13), 29.43 (C-3), 61.92 (C-5), 66.19 (C-6), 67.46 (C-4), 71.14 (C-14), 73.94 (C-2), 87.03 (C-1), 127.67 (C-8; C-9; C-18; C-19), 127.82 (C-20), 128.42 (C-16; C-17), 129.75 (C-10; C-11), 135.96 (C-7), 137.41 (C-15), 144.28 (C-12)

MS (70 eV): m/z [%] = 298 (M^+ -Benzyl; 11), 281 (10), 250 (16), 234 (79), 155 (53), 126 (59), 108 (35), 98 (20), 96 (12), 91 (100), 84 (76), 79 (25), 70 (47), 65 (54), 57 (33), 55 (20), 51 (16), 47 (35), 43 (31), 39 (30)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3557, 3414, 2972-2874, 1596, 1492, 1454, 1399, 1385, 1354, 1335, 1308, 1289, 1258, 1188, 1168, 1138, 1138, 1097, 1044, 1021, 993, 915, 873, 818, 751, 688, 577

HRMS: 434.1298 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{S}$ [$\text{M-H}+\text{HCOOH}$]: 434,1273)

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-4-(Benzyloxy)-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ylacetat **152**

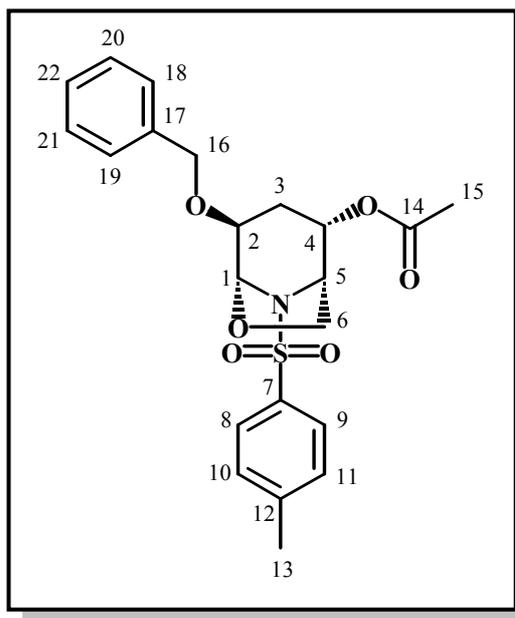
200 mg (0.51 mmol) eines Diastereomerengemisches (5.2:1) von **150** und **151** werden unter Argonatmosphäre in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst und nacheinander mit 53 mg (0.52 mmol) Essigsäureanhydrid sowie einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionslösung wird daraufhin mit 10 mmol Dichlormethan verdünnt und mit 10 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gequenched. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 152 mg (69 %) eines gelben Öls erhalten. Die Diastereomere können durch Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 6 : 4) aufgetrennt werden. Man erhält dabei 127 mg (entspricht 82.7 %, bezogen auf das eingesetzte Gemisch) der Titelverbindung (Hauptkomponente).

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +12.8$ (c= 0.96, Aceton)

Schmp. = 107-109 °C

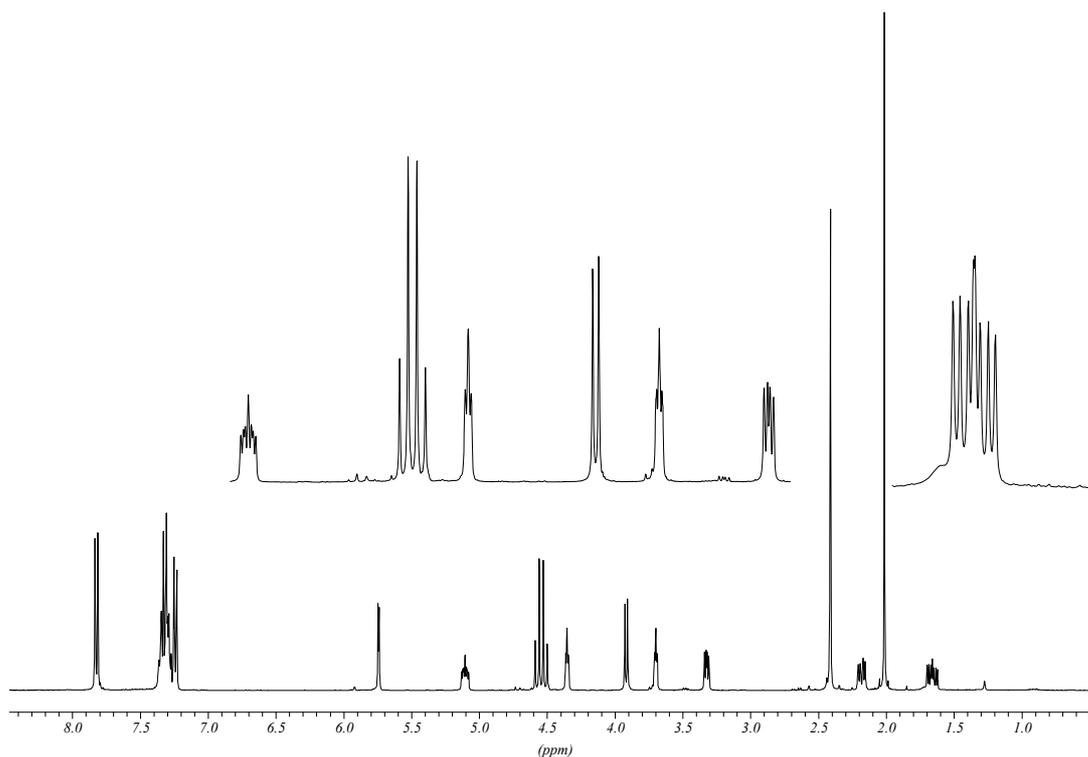
DC $R_f = 0.44$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.62-1.69 (ddd, 1H, J = 14.6 Hz; 10.8 Hz CH_a-3), 2.00 (s, 3H, CH-15), 2.15-2.20 (dd, 1H, J = 14.2 Hz; 6.2 Hz, CH_b-3), 2.40 (s, 3H, CH-13), 3.30 (dd, 1H, J = 8.1 Hz; 4.8 Hz, CH_a-6), 3.67 (m, 1H, CH-2), 3.90 (d, 1H, J = 8.2 Hz, CH_b-6), 4.35 (m, 1H, CH-5), 4.49-4.58 (zweimal-d, 2H, J = 11.7 Hz, CH-16), 5.07-5.13 (m, 1H, CH-4), 5.73 (d, 1H, J = 3.3 Hz, CH-1), 7.22-7.82 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/Benzyl_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.78 (C-15), 21.40 (C-13), 28.83 (C-3), 57.24 (C-5), 64.24 (C-6), 68.26 (C-4), 70.97 (C-2), 86.34 (C-1), 127.51 (C-8, C-9), 127.55 (C-18, C-19), 127.59 (C-20, C-21), 128.22 (C-22), 129.58 (C-10, C-11), 136.15 (C-7), 137.65 (C-17), 144.10 (C-12), 169.41 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3039, 2977-2931, 1741, 1598, 1496, 1455, 1349, 1239, 1141, 1064, 980, 900, 858, 813, 737, 688



MS (70 eV): m/z [%] = 340 (M^+ -Benzyl; 4), 277 (14), 276 (91), 155 (29), 108 (9), 92 (26), 91 (100), 65 (16), 59 (22), 43 (78), 41 (17), 39 (12)

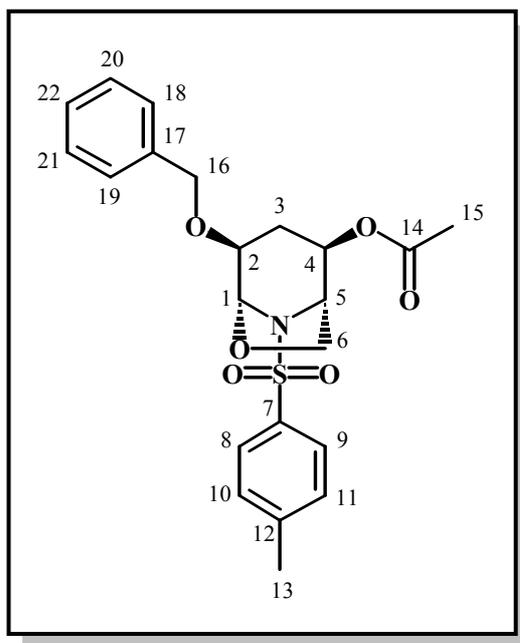
HRMS: 432.1447 (berechnet für $C_{22}H_{26}NO_6S$ [$M+H$]: 432.1481)

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(Benzyloxy)-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ylacetat **153**

Die Titelkomponente entsteht bei der Acetylierung des Diastereomergemisches **150/151** als Nebenprodukt. Man erhält 12.2 mg (7.9%, bezogen auf das eingesetzte Gemisch) eines farblosen Öls.

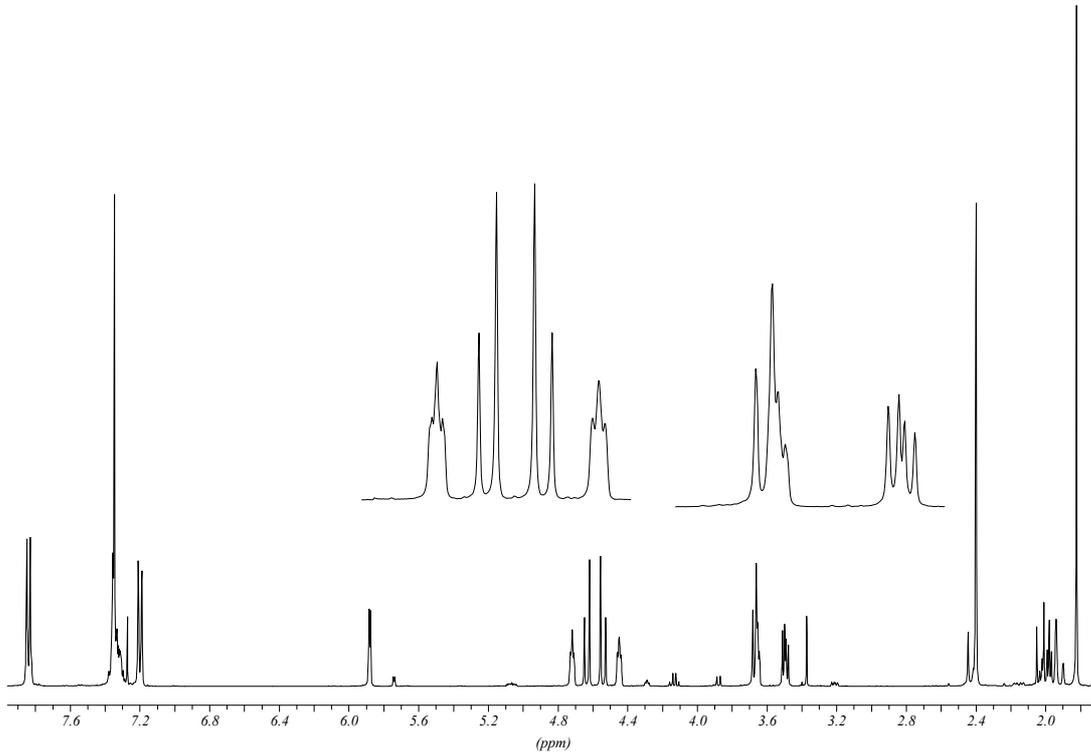
Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.0^{\circ}$ ($c = 1.495$, Aceton)

DC $R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.82$ (s, 3H, CH-15), 1.90-2.05 (m, 2H, CH-3), 2.40 (s, 3H, CH-13), 3.48-3.51 (dd, 1H, $J = 5.4$ Hz; 8.3 Hz, CH_a -6), 3.64-3.68 (m, 2H, $J = 8.3$ Hz; 3.4 Hz, CH-2; CH_b -6), 4.45 (q, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH-5), 4.53-4.65 (zweimal d, 2H, $J = 11.7$ Hz, CH-16), 4.72 (q, 1H, $J = 3.7$ Hz, CH-4), 5.88 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, CH-1), 7.19-7.85 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/Benzyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 20.76$ (C-15), 21.49 (C-13), 26.63 (C-3), 58.07 (C-5), 66.22 (C-6), 68.56 (C-4), 70.80 (C-16), 72.85 (C-2), 86.85 (C-1), 127.52 (C-20; C-21), 127.92 (C-8; C-9), 128.28 (C-18; C-19), 129.39 (C-10; C-11), 136.69 (C-7), 138.11 (C-17), 143.71 (C-12), 170.57 (C-14)



IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3039, 2977-2931, 1741, 1598, 1496, 1455, 1349, 1239, 1141, 1064, 980, 900, 858, 813, 737, 688

MS (70 eV): m/z [%] = 340 (M^+ -Benzyl; 4), 277 (14), 276 (91), 155 (29), 108 (9), 92 (26), 91 (100), 65 (16), 59 (22), 43 (78), 41 (17), 39 (12)

HRMS: 432.1465 (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 432.1481)

(2*S*,3*S*,5*S*)-5-(Benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)piperidin-3-ol **155**

430 mg (1 mmol) **152** werden unter Schutzgas in 40 mL Dimethoxyethan gelöst. Der Reaktionsansatz wird mit drei Millilitern einer 3.5 M Lösung von Natrium-dihydrido-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminat (**Red-Al**[®]) in Toluol versetzt, was einer reinen Substanzmenge von 10.23 mmol entspricht.

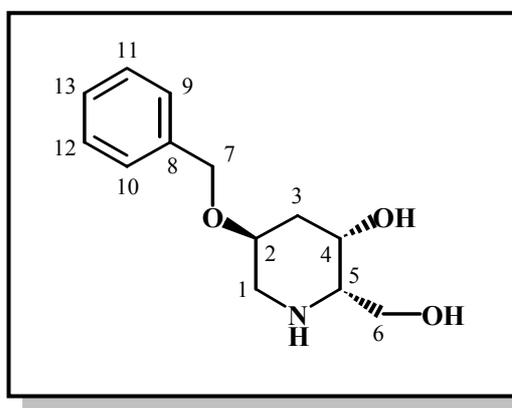
Die Reaktionslösung kocht für 24 Stunden unter Schutzgas am Rückfluß. Zur Aufarbeitung wird die nun grüngelbe Lösung unter Eiskühlung mit 10 mL 0.75 M Salzsäure versetzt. Man filtriert die unlöslichen Aluminate ab, entfernt letzte Lösungsmittelreste mittels Rotationsverdampfer und lyophilisiert die Probe.

Der Rückstand wird in 10 mL tridestilliertem Wasser aufgenommen und auf eine Ionenaustauschersäule, welche mit DOWEX 50 X 8 gefüllt ist, aufgetragen.

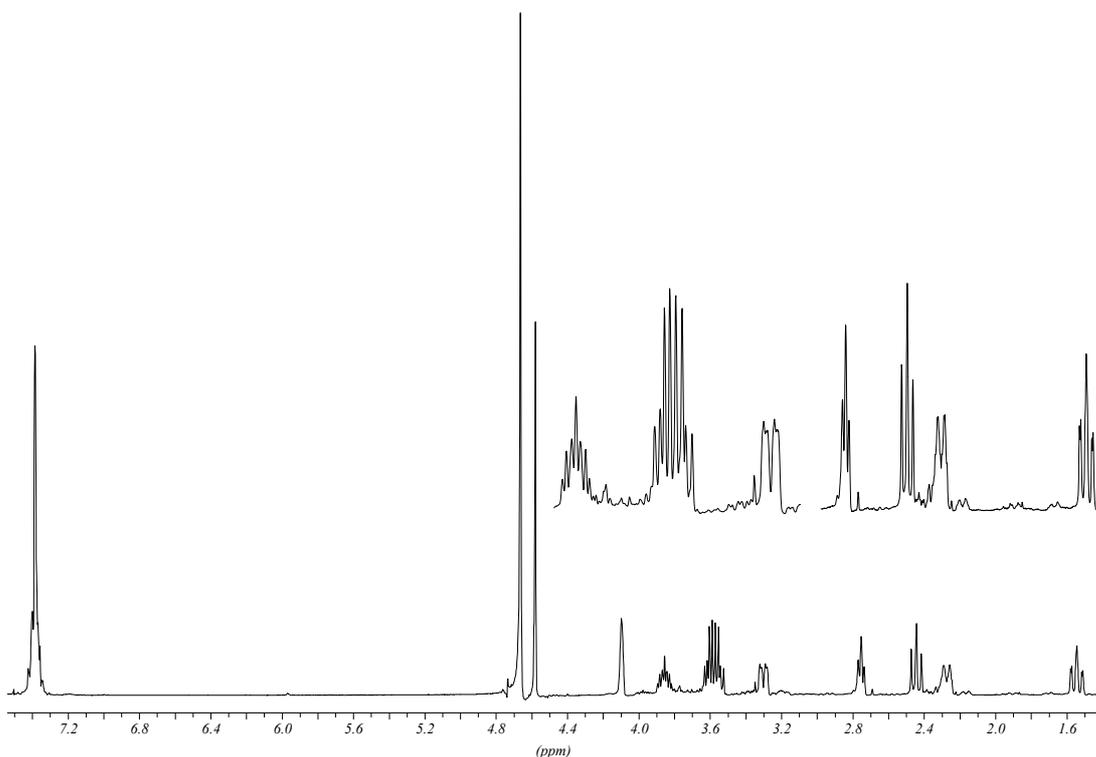
Die Säule wird sukzessive mit je 20 mL tridestilliertem Wasser, 30 mL dest. Methanol und 40 mL tridestilliertem Wasser gewaschen.

Im Anschluss eluiert man die Säule mit je 25 mL einprozentiger, dreiprozentiger, sechsprozentiger, zwölfprozentiger und 50 mL 25prozentiger Ammoniaklösung. Man vereinigt die basischen Fraktionen und befreit sie vom Lösungsmittel. Es werden 123 mg (53.6 %) eines leicht gelben, stark hygroskopischen Feststoffes erhalten.

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +7.8$ (c= 0.45, Wasser dest.)



¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ = 1.60-1.67 (ψ q, 1H, J = 2.2 Hz; 11.3 Hz, CH_a-3), 2.32-2.36 (m, 1H, CH_b-3), 2.62-2.67 (t, 1H, J = 11.7 Hz, CH_a-1), 3.00-3.03 (ψ t, 1H, J = 6.8 Hz, CH-5), 3.43-3.47 (dd, 1H, J = 12.2 Hz, CH_b-1), 3.63-3.68 (dd, 1H, J = 8.1 Hz; 11.8 Hz, CH_a-6), 3.71-3.76 (dd, 1H, J = 5.5 Hz; 11.7 Hz, CH_b-6), 3.97-4.03 (m, 1H, CH-2), 4.20 (s, 1H, CH-4), 4.63 (s, 2H, CH-7), 7.42 (s, 5H, CH_{ar}-Benzyl)



¹³C-NMR (D₂O, 100 MHz): δ = 38.93 (C-3), 50.44 (C-1), 61.34 (C-5), 67.88 (C-4), 72.98 (C-7), 73.16 (C-2), 130.59 (C-13), 130.77 (C-11; C-12), 131.01 (C-9; C-10), 139.05 (C-8)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3373, 3062-3031, 2931, 1675, 1605, 1496, 1454, 1399-1371, 1092, 1077, 1028, 911, 876, 741, 699, 616

MS (70 eV): m/z [%] = 206 (M⁺-CH₂OH; 56), 115 (9), 100 (6), 91 (100), 74 (7), 65 (8), 56 (9), 43 (5), 36 (15)

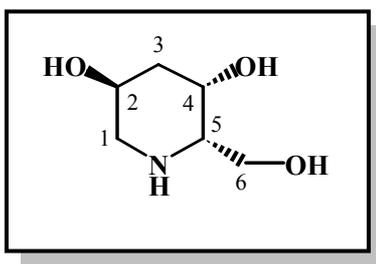
HRMS: 238.1465 (berechnet für C₁₃H₂₀NO₃ [M+H]: 238.1443)

(2*S*,3*S*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)piperidin-3,5-diol
(+)-1,3--Didesoxygulonojirimycin) **148**

70 mg (0.30 mmol) **155** werden in 30 mL tridestilliertem Wasser gelöst und mit 0.3 mL einer 0.75 N Salzsäure versetzt. Man gibt 30mg Hydrierungskatalysator (Pd/C; Feuchtigkeitsgehalt 50.5 %, Degussa), suspendiert in 15 mL tridestilliertem Wasser, hinzu und lässt für zwölf Stunden unter Wasserstoffatmosphäre rühren. Die Katalysatorsuspension sollte zuvor mit Wasserstoff aktiviert werden, um Nebenreaktionen zu vermeiden.

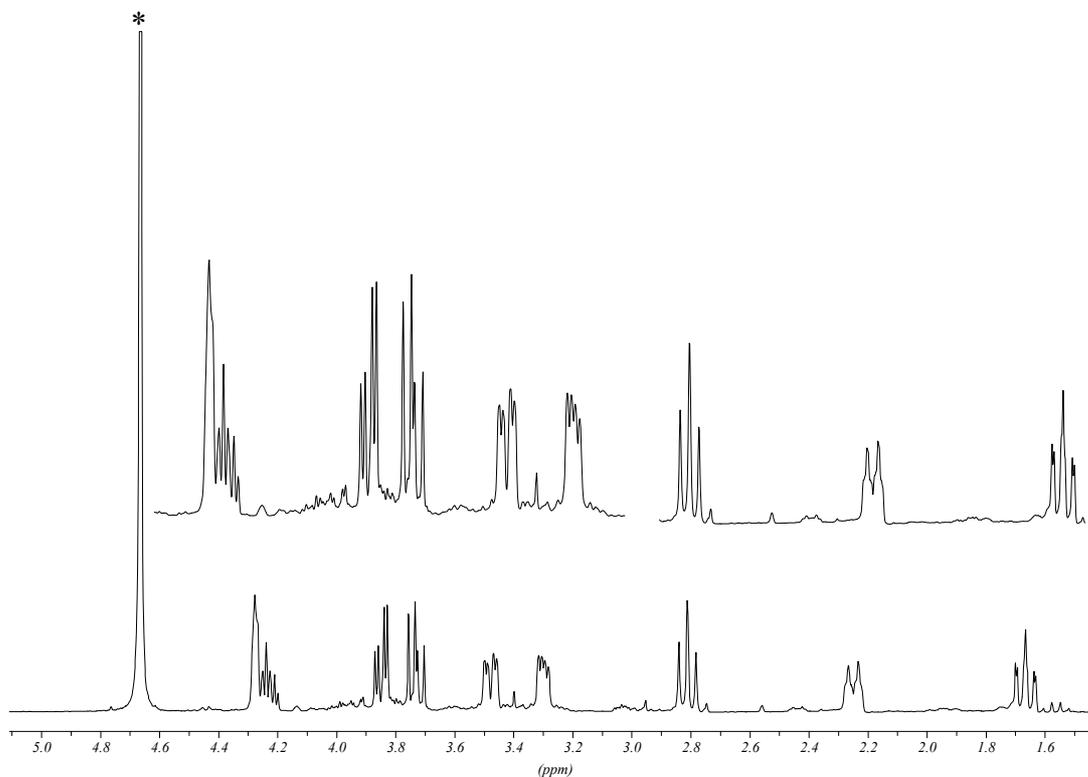
Zur Aufarbeitung filtriert man über Blaubandfilter ab, wobei darauf zu achten ist, dass der Filtrierrückstand gut nachgewaschen wird. Man erhält 40 mg (92.1 %) eines stark hygroskopischen, leicht gelben Feststoffes.

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.2$ (c= 0.91, Wasser dest.)



¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): $\delta = 1.63-1.70$ (ψ q, 1H, $J = 2.5$ Hz; 11.3 Hz, CH_a-3), 2.23-2.27 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, CH_b-3), 2.78-2.84 (ψ t, 1H, $J = 1.6$ Hz, CH_a-1), 3.28-3.32 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz; 8.6 Hz, CH-5), 3.46-3.50 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz; 12.2 Hz, CH_b-1), 3.70-3.76 (dd, 1H,

$J = 8.9$ Hz; 12.3 Hz, CH_a-6), 3.83-3.87 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz; 12.2 Hz, CH_b-6), 4.20-4.25 (m, 1H, CH-2), 4.28 (s, 1H, CH-4)



¹³C-NMR (D₂O, 100 MHz): $\delta = 39.60$ (C-3), 50.10 (C-1), 61.38 (C-6), 62.13 (C-5), 62.51 (C-2), 65.71 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3355, 2956-2819, 1407, 1299, 1115, 1073, 1044, 1011

MS (70 eV): m/z [%] = 147 (M⁺; 2), 116 (100), 100 (8), 98 (19), 74 (17), 70 (169), 60 (46), 56 (39), 43 (30), 36 (96)

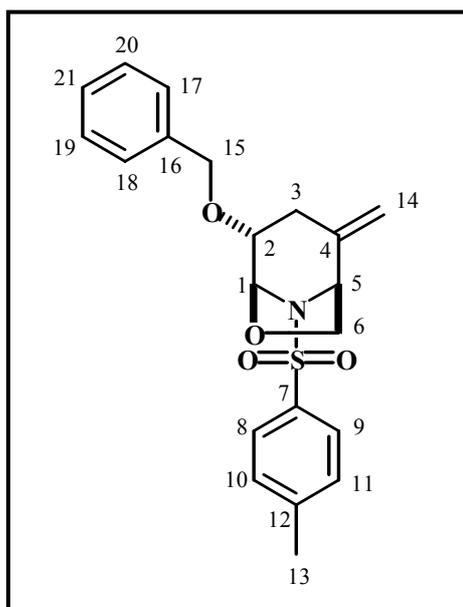
HRMS: 148.0976 (berechnet für C₆H₁₃NO₃ [M+H]: 148.0974)

(1*SR*,4*RS*,5*SR*)-4-(Benzyloxy)-2-methylen-8-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan **127**

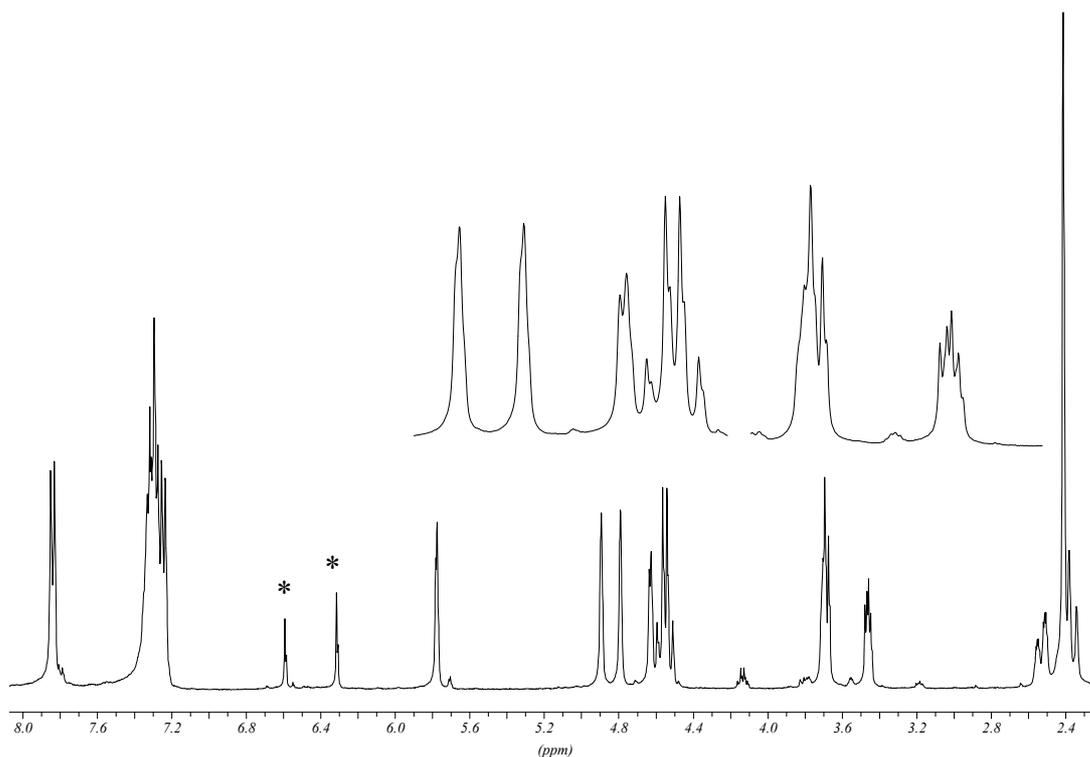
389 mg (1 mmol) **120** werden in 10 mL Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0 °C werden 2 mL Tebbe-Reagenz (0.5 m in Toluol) zugetropft. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für fünfzehn Minuten nach.

Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz mit 20 mL Diethylether verdünnt und langsam mit einem Milliliter 0.1 m Natronlauge versetzt. Nach dem Ende der Gasentwicklung wird mit Natriumsulfat getrocknet und über Kieselguhr filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man ein tiefrotes dünnflüssiges Öl, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) isoliert werden kann. Man gewinnt 305 mg (79.3 %) eines schwach rötlichen Feststoffes. Eine vollständige Aufreinigung gelang im Rahmen dieser Arbeit nicht.

DC R_f = 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.40$ (m, 1H, $\text{CH}_{\text{eq-3}}$), 2.42 (s, 3H, CH-13), 2.51-2.56 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{ax-3}}$), 3.45-3.48 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz; 7.7 Hz, $\text{CH}_{\text{a-6}}$), 3.67-3.70 (m, 2H, $J = 4.2$ Hz; 2.6 Hz, CH-2; $\text{CH}_{\text{b-6}}$), 4.51-4.59 (zweimal d, 2H, $J = 12.1$ Hz, CH-15), 4.63 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH-5), 4.79-4.89 (zweimal s, 2H, CH-14), 5.78 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, CH-1), 7.24-7.85 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/Benzyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 21.54$ (C-13), 31.21 (C-3), 62.18 (C-5), 68.73 (C-6), 70.97 (C-15), 74.69 (C-2), 86.87 (C-1), 111.47 (C-14), 127.65 (C-8; C-9), 127.67 (C-17; C-18), 127.72 (C-19; C-20), 128.33 (C-21), 129.60 (C-10; c-11), 136.65 (C-7), 137.94 (C-16), 140.72 (C-4), 143.94 (C-12)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3067-3019$, 2967-2858, 1649, 1588, 1482, 1446, 1392, 1340, 1298, 1237, 1210, 1179, 1160, 1122, 1082, 1068, 1043 1017, 1003, 959, 900, 843, 809, 742, 691, 669, 609

MS (70 eV): m/z [%] = 294 (M^+ -Benzyl; 9), 248 (10), 246 (23), 231 (41), 155 (18), 138 (23), 122 (17), 110 (22), 95 (28), 91 (100), 89 (21), 82 (11), 80 (30), 70 (17), 65 (98), 63 (16), 53 (35), 51 (21), 41 (62), 39 (71)

HRMS: 386.1446 (berechnet für $C_{21}H_{24}NO_4S$ [M+H]: 386.1426)

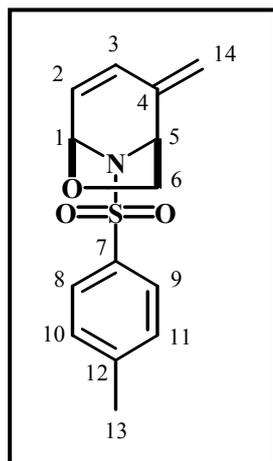
(1*SR*,5*SR*)-2-Methylen-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-en **104**

1.921 g (5.4 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden in einer Argonatmosphäre in 50 mL abs. Tetrahydrofuran suspendiert und auf -75 °C gekühlt. Nun werden 4.8 mL (5.4 mmol) *n*-Butyllithium (als fünfzehnprozentige Lösung in Hexan) hinzugefügt, wobei sich die Suspension hellgelb färbt, und 15 Minuten gerührt. Nach dieser Zeit wird eine Lösung von 1.0 g (3.58 mmol) **42** in 50 mL abs. Tetrahydrofuran zugetropft und 15 Minuten bei -75 °C nachgerührt, wobei sich die Suspension hellbraun färbt. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz für 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt.

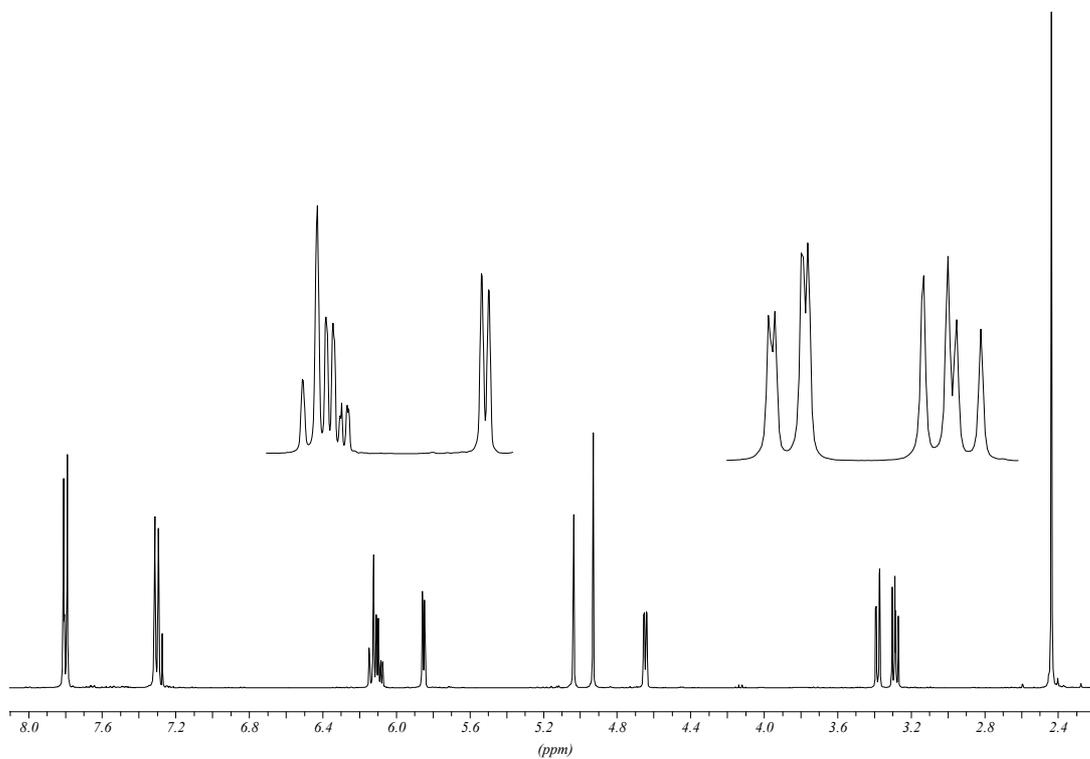
Daraufhin wird der Reaktionsansatz mit 50 mL Wasser gequenched und die separierte wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Man erhält 669 mg (67 %) eines farblosen Feststoffes.

Schmp. = 140-145 °C (Zers.)

DC R_f = 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.40 (s, 3H, CH-13), 3.24 (m, 1H, CH_a-6), 3.34 (m, 1H, CH_b-6), 4.61 (d, 1H, J = 5.6 Hz, CH-5), 4.89 (s, 1H, CH_a-14), 5.00 (s, 1H, CH_b-14), 5.81 (d, 1H, J = 4.6 Hz, CH-1), 6.05 (dd, 1H, J = 4.5 Hz; 9.3 Hz, CH-2), 6.10 (d, 1H, J = 9.2 Hz, CH-3), 7.51 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 21.51 (C-13), 61.12 (C-5), 68.76 (C-6), 83.82 (C-1), 112.25 (C-14), 127.99 (C-8, C-9), 128.64 (C-3), 129.09 (C-2), 129.56 (C-10, C-11), 135.40 (C-7), 144.20 (C-4), 144.24 (C-12)

MS (70 eV): m/z [%] = 277 (M^+ ; 2), 248 (44), 247 (76), 155 (18), 93 (32), 92 (100), 91 (93), 70 (17), 67 (16), 66 (12), 65 (97), 63 (12), 53 (11), 43 (24), 42 (10), 41 (35), 39 (86)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3090-3040, 2960-2890, 1735, 1640, 1590, 1345-1325, 1185-1156, 1100-1080, 1050, 1030, -1010, 890, 870, 815-800, 773, 692, 678, 661

EA	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$					$M = 277.3 \text{ g/mol}$	
	berechnet:	C	60.65 %	H	5.42 %	N	5.05 %
	gefunden:	C	60.65 %	H	5.82 %	N	4.58 %

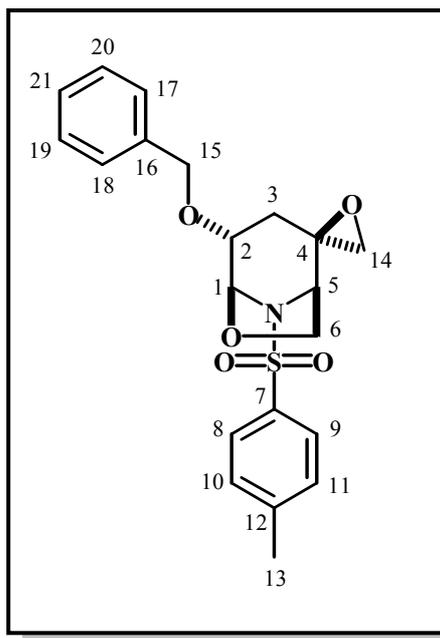
(1*RS*,2*RS*,4*RS*,5*SR*)-4-Benzoyloxy-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-
spiro[6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2,2'-oxiran] **126**

387 mg (1 mmol) **42** werden in ca. 20 mL abs. Tetrahydrofuran unter Schutzgas gelöst und auf -75°C gekühlt. Nach der Zugabe von 0.21 mL (2.74 mmol) Dibrommethan werden 3.77 ml (5.61 mmol) *n*-Butyllithium (als fünfzehnprozentige Lösung in Hexan) bei -75°C so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70°C steigt. Man lässt über Nacht rühren, wobei sich das Kältebad langsam auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung nach Zugabe von 20 mL ges. Ammoniumchloridlösung für fünfzehn Minuten stark gerührt und die separierte wässrige Phase vier- bis fünfmal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 370 mg (92 %) orangefarbenes Öl, welches mittels Flashchromatographie

(Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) grob aufgereinigt werden kann. Man erhält 59 mg (14.7 %) Produkt.

DC R_f = 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.49-1.52 (d, 1H, J = 15 Hz, CH_a -3), 2.22-2.27 (dd, 1H, J = 5.3 Hz; 15 Hz, CH_b -3), 2.40 (Ψ t, 1H, J = 3.2 Hz, CH-2), 2.43 (s, 3H, CH-13), 3.21-3.25 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, 8.2 Hz, CH_a -6), 3.68 (d, 2H, J = 2.4 Hz, CH-14), 3.80 (Ψ t, 1H, J = 3.9 Hz, CH-5), 3.92 (d, 1H, J = 8.2 Hz, CH_b -6), 4.52-4.67 (zweimal d, 2H, J = 11.9 Hz, CH-15), 5.80 (d, 1H, J = 3.2 Hz, CH-1), 7.26-7.82 (m, 9H, CH-Tosyl_{ar}/Benzyl_{ar})

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 21.55 (C-13), 30.43 (C-3), 55.47 (C-14), 57.15 (C-4), 61.78 (C-5), 66.30 (C-6), 71.16 (C-15), 74.57 (C-2), 86.70 (C-1), 127.69 (C-8; C-9), 127.77 (C-17; C-18), 128.34 (C-10; C-11), 128.405 (C-19; C-20), 129.73 (C-21), 136.04 (C-7), 137.77 (C-16), 144.37 (C-12)

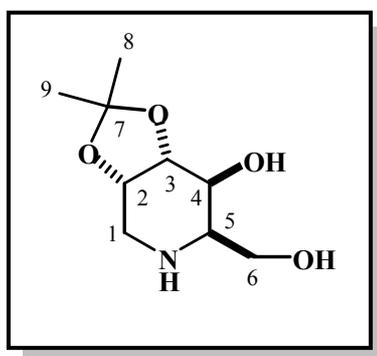
(3a*SR*,6*RS*,7*SR*,7a*RS*)-6-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethylhexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyridin-7-ol (2,3-Isopropyliden-gulonojirimycin)

134

300 mg (0.76 mmol) **133** werden in 30 mL abs. Dimethoxyethan gelöst und die Apparatur mit Schutzgas gespült. Zum Reaktionsansatz werden 2.1 mL einer 3.5 M Lösung von Natrium-dihydrido-(2-methoxy-ethoxy)aluminat [Red-Al[®]] in Toluol (entspricht 7.33 mmol) getropft. Der Ansatz wird dabei leuchtend gelb. Nun wird so lange zum Rückfluss erhitzt, bis kein Edukt mehr per DC-Kontrolle nachzuweisen ist. Dies ist in der Regel nach zwölf Stunden erreicht.

Zur Aufarbeitung wird unter Eiskühlung eventuell noch vorhandenes Reagenz durch Zusatz von 10 mL 0.75 N Salzsäure hydrolysiert. Dabei fallen farblose Aluminiumsalze aus. Nach dem Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile wird einmal mit 20 mL Ethylacetat extrahiert. Mittels Rotationsverdampfer entfernt man die letzten Reste des Lösungsmittels und lyophilisiert die zurückbleibende wässrige Phase. Der so gewonnene Feststoff wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

DC R_f = 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.36 (s, 3H, CH-8), 1.50 (s, 3H, CH-9), 2.82-2.87 (dd, 1H, J = 6.9 Hz; 13.2 Hz, CH_a-1), 3.07 (brs, 1H, CH-5), 3.23-3.28 (dd, 1H, J = 5.3 Hz;

13.4 Hz, CH_b-1), 3.80 (Ψt, 2H, *J* = 3.4 Hz; 5.0 Hz, CH-6), 4.04 (brS, 1H, CH-4), 4.19 (dd, 1H, *J* = 2.9 Hz; 5.9 Hz, CH-3), 4.27-4.31 (dd, 1H, *J* 5.9 Hz; 11.8 Hz, CH-2)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 25.60 (C-8), 27.72 (C-9), 46.14 (C-1), 54.20 (C-5), 63.83 (C-6), 68.62 (C-4), 70.83 (C-3), 75.69 (C-2), 109.06 (C-7)

(3*aRS*,4*SR*,7*RS*,8*SR*,8*aRS*)–2,2-dimethyl-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]hexahydro-4,7-epimino[1,3]dioxolo[4,5-*c*]oxepin-8-ylacetat **133**

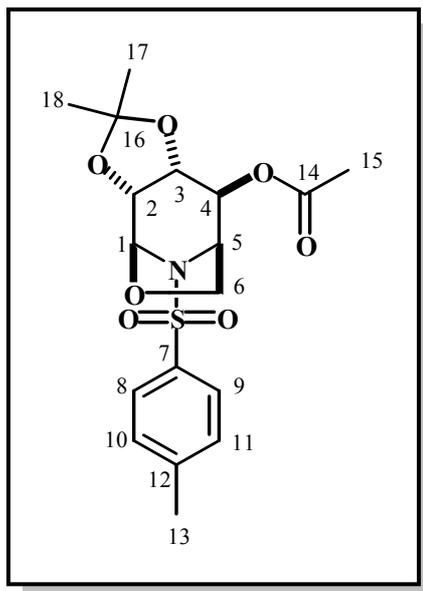
357 mg (1 mmol) **132** werden in 30 mL eines 2:1-Gemisches von Dimethoxypropan/Aceton gelöst und mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Der Reaktionsansatz rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts (DC-Kontrolle) wird mit 50 mL Ethylacetat verdünnt.

Man wäscht die organische Phase zweimal mit je 20 mL zehnpromzentiger Natriumhydrogencarbonatlösung. Die wässrige Phase wird mit 30 mL Ethylacetat extrahiert.

Man vereinigt die organischen Phasen, trocknet über Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Das Rohprodukt fällt in Form eines Öls an und wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt. Man erhält 251 mg (63.1 %) eines weissen Feststoffs. Abgebildet wird das Rohspektrum, da die Datei des sauberen Spektrums durch einen defekten Datenträger verloren ging.

Schmp. = 109-111 °C

DC *R_f* = 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.31 (s, 3H, CH-18), 1.44 (s, 3H, CH-16), 2.06 (s, 3H, CH-15), 2.43 (s, 3H, CH-13), 3.23 (m, 1H, CH_a -6), 3.75 (d, 1H, J = 8.1 Hz, CH_b -6), 4.20 (dd, 1H, J = 5.1 Hz; 6.6 Hz, CH-3), 4.29 (dd, 1H, J = 2.6 Hz; 6.6 Hz, CH-2), 4.47 (Ψ t, 1H, CH-5), 4.92 (m, 1H, CH-4), 5.81 (d, 1H, J = 2.6 Hz, CH-1), 7.30-7.82 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 20.85 (C-15), 21.54 (C-13), 25.85 (C-18), 27.36 (C-16), 55.83 (C-5), 63.98 (C-6), 74.76 (C-4), 75.91 (C-5), 76.58 (C-2), 86.16 (C-1), 112.23 (C-17), 127.64 (C-8; C-9), 129.75 (C-12; C-13), 136.05 (C-8), 144.48 (C-12), 169.51 (C-12)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3023-3014, 2992-2903, 1746, 1656, 1598, 1488, 1449, 1378, 1346, 1309, 1296, 1268, 1247, 1235, 1190, 1168, 1092-1080, 1051, 1021, 1011, 994, 943, 909, 858, 810, 793, 770, 749, 711, 685, 633, 609

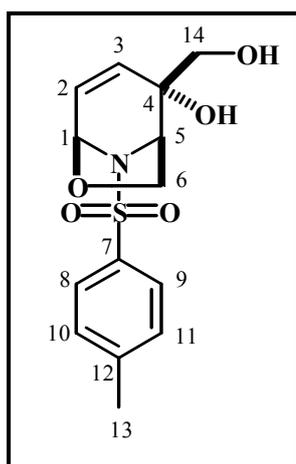
MS (70 eV): m/z [%] = 397 (M^+ ; 9), 382 (66), 242 (83), 238 (13), 184 (19), 171 (10), 164 (12), 155 (99), 142 (94), 140 (419), 137 (11), 129 (10), 124 (43), 115 (13), 112 (12), 108 (19), 100 (16), 97 (24), 95 (26), 91 (15), 85 (39), 70 (69), 65 (34), 59 (16), 57 (15), 43 (100), 39 (11)

HRMS: 398.1285 (berechnet für C₁₈H₂₄NO₇S [M+H]: 398.1273)

(1*RS*,2*SR*,5*SR*)-2-(Hydroxymethyl)-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-ol **124**

100 mg (0.34 mmol) **105** werden in 20 mL eines Gemisches aus Tetrahydrofuran/Wasser (2:1) gelöst und mit einer Spatelspitze PPTS versetzt. Der Reaktionsansatz rührt für achtundvierzig Stunden bei Raumtemperatur (nach dieser Zeit war kein Edukt mehr per DC-Kontrolle nachweisbar).

Zur Aufarbeitung wird, nach Zusatz von 30 mL Ethylacetat, mit 20 mL fünfprozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 35 mg (34.2%) eines klaren Öls, welches sich nicht weiter aufreinigen lässt.



¹H-NMR (d₆-Aceton, 400 MHz): δ = 2.41 (s, 3H, CH-13), 2.93 (Ψt, 1H, *J*= 4.4 Hz, CH_a-14), 3.06 (Ψt, 1H, *J*= 6.9 Hz, CH_a-6), 3.16 (Ψt, 1H, *J*= 4.2 Hz, CH_b-14), 3.68 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, CH_b-6), 3.99 (d, 1H, *J*= 4.9 Hz, CH-5), 5.35 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz, CH-3), 5.88 (d,

^1H , $J = 4.0$ Hz, CH-1), 6.29-6.32 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz; 9.4 Hz, CH-2), 7.37-7.80 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

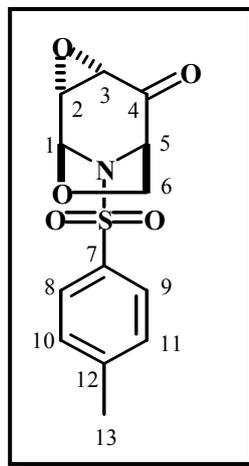
$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -Aceton, 100.6 MHz): $\delta = 22.15$ (C-13), 55.56 (C-14), 62.00 (C5), 62.84 (C-4), 66.29 (C-6), 85.41 (C-1), 129.69 (C-8; C-9), 130.92 (C-3), 131.18 (C-10; C-11), 134.29 (C-2), 137.12 (C-7), 146.04 (C-12)

(1*SR*,2*RS*,4*SR*,6*RS*)-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3,8-dioxa-9-aza-tricyclo[4.2.1.0^{2,4}]nonan -5-on **114**

279 mg (1 mmol) **42** werden in 50 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst. Bei -10 °C setzt man nacheinander 182 μL dreißigprozentige Wasserstoffperoxidlösung und 1.1 mL 0.5 n Natriumhydroxidlösung zu. Der Reaktionsansatz rührt bis zum vollständigen Umsatz des Edukts bei -10 °C (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird mit 3 mL zehnpromzentiger Natriumthiosulfatlösung gequenched und die Reaktionslösung dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit 10 mL fünfprozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung und 10 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende Öl wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt. Man erhält 269 mg (91 %) der beiden möglichen Epoxide im Verhältnis von 3.2:1 bezüglich der Hauptkomponente. Es gelang bisher noch keine vollständige Aufreinigung dieses Diastereomers. Die NMR-Auswertung erfolgte deshalb aus dem Mischspektrum nach Abzug des Spektrums von **115**. Da die chromatographische Trennung des korrespondierenden Epoxyalkohol-Gemischs problemlos verläuft, wurde an dieser Stelle auf die komplette Aufreinigung dieses Diastereomers verzichtet.

DC $R_f = 0.25$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-Aceton}$, 400 MHz): $\delta = 2.40$ (s, 3H, CH-13), 2.98-3.03 (m, 2H, $\text{CH}_a\text{-6}$; CH-3), 3.25-3.26 (dd, 1H, $J = 2.6$ Hz; 4.2 Hz, CH-2), 3.78-3.80 (dd, 1H, $J = 1.3$ Hz; 8.5 Hz, $\text{CH}_b\text{-6}$), 3.97 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, CH-5), 5.89 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, CH-1), 7.36-7.79 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-Aceton}$, 100.6 MHz): $\delta = 22.13$ (C-13), 51.65 (C-2), 56.15 (C-3), 65.65 (C-5), 66.05 (C-6), 87.06 (C-1), 129.31 (C-8; C-9), 131.13 (C-10; C-11), 137.98 (C-7), 145.78 (C-12), 206.89 (C-4)

(1*SR*,2*SR*,4*RS*,6*RS*)-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3,8-dioxa-9-azatricyclo[4.2.1.0^{2,4}]nonan -5-on **115**

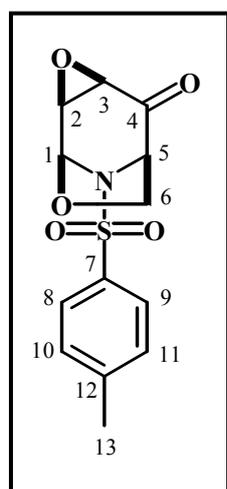
279 mg (1 mmol) **42** werden in 50 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst. Bei Raumtemperatur setzt man nacheinander 182 μL dreißigprozentige Wasserstoffperoxidlösung und 1.1 mL

0.5 n Natriumhydroxidlösung zu. Der Reaktionsansatz rührt bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle).

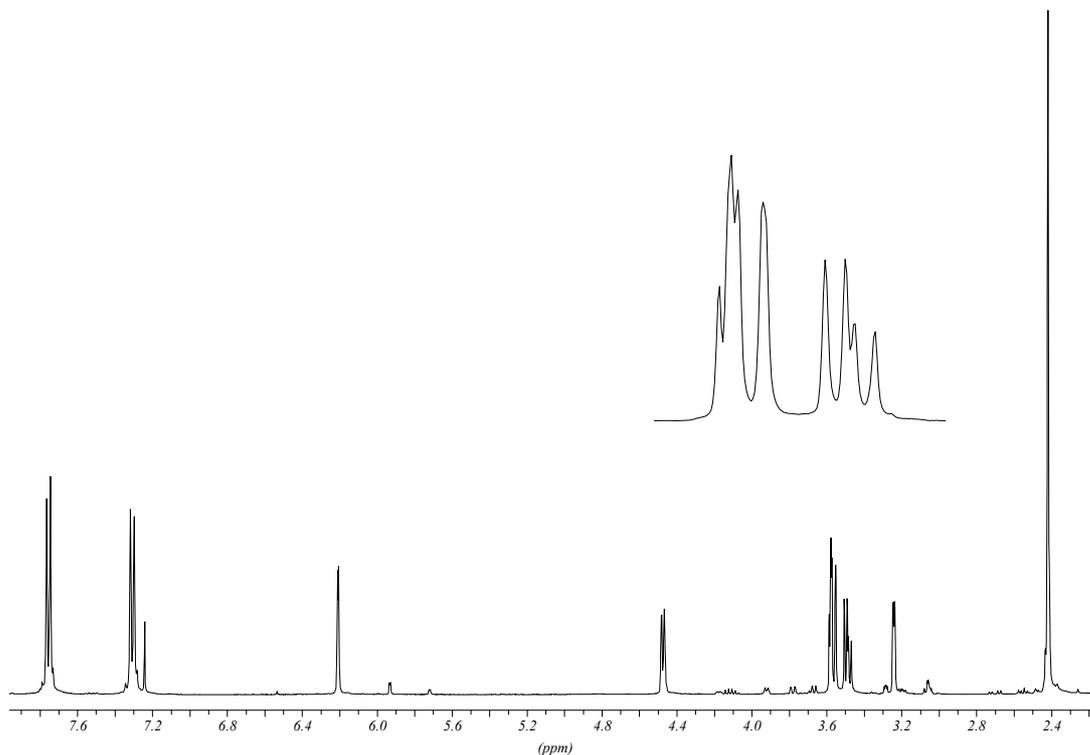
Zur Aufarbeitung wird mit 3 mL zehnpromzentiger Natriumthiosulfatlösung gequenched und die Reaktionslösung dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit 10 mL fünfprozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung und 10 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende Öl wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt. Man erhält 275 mg (93.2 %) der beiden möglichen Epoxide im Verhältnis von 1:1.5 bezüglich der Titelkomponente. Mehrfaches Chromatographie ergab eine kleine Menge der Titelkomponente (8 mg).

Schmp. = 144-146 °C

DC R_f = 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.42 (s, 3H, CH-13), 3.24 (d, 1H, J = 2.8 Hz, CH-3), 3.47-3.51 (m, 2H, J = 6.2 Hz; 8.9 Hz, CH-6), 3.55-3.59 (m, 1H, CH-2), 4.47 (d, 1H, J = 6.1 Hz, CH-5), 6.21 (d, 1H, J = 2.3 Hz, CH-1), 7.30-7.77 (m, 4H, CH-Tosylar)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 21.60$ (C-13), 50.13 (C-2), 52.23 (C-3), 63.81 (C-5), 66.63 (C-6), 86.01 (C-1), 127.70 (C-8; C-9), 129.88 (C-10; C-11), 135.38 (C-7), 145.05 (C-12), 194.99 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3083-3017, 2997-2889, 1738, 1592, 1489, 1478, 1395, 1343, 1304, 1289, 1240, 1213, 1179, 1255, 1088, 1047, 1026, 1010, 989, 970, 933, 928, 878, 853, 805, 754, 737, 706, 672, 602

MS (70 eV): m/z [%] = 295 (M^+ ; 13), 225 (65), 155 (95), 140 (93), 112 (36), 108 (33), 97 (37), 91 (100), 85 (16), 82 (45), 70 (94), 65 (74), 55 (22), 42 (41)

EA	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$				$M = 295$ g/mol
berechnet:	C	52.88 %	H	4.41 %	N 4.75 %
gefunden:	C	52.70 %	H	4.64 %	N 4.61 %

(1*SR*,2*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3,8-dioxa-9-azatricyclo[4.2.1.0^{2,4}]nonan -5-ol **116**

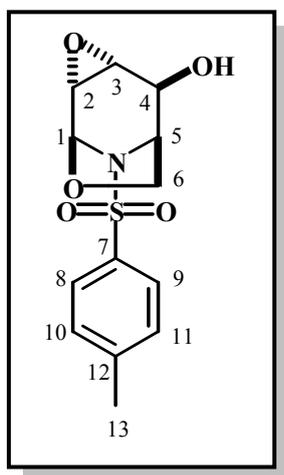
660 mg (2.24 mmol) eines Diastereomerengemisches aus **114** (Hauptdiastereomer) und **115** werden in einem Gemisch aus 15 mL Methyl-*tert.*-Buthylether und 15 mL Ethylacetat gelöst. Bei Eisbadtemperatur werden 381 mg (4.5 Äquivalente) Natriumborhydrid, gelöst in 3 mL Wasser, langsam zugetropft. Nach einer Stunde Reaktionszeit ist das Edukt verbraucht (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird mit 10 mL Wasser gequenched und für dreissig Minuten stark gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit 10 mL ges. Natriumchloridlösung verdünnt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert.

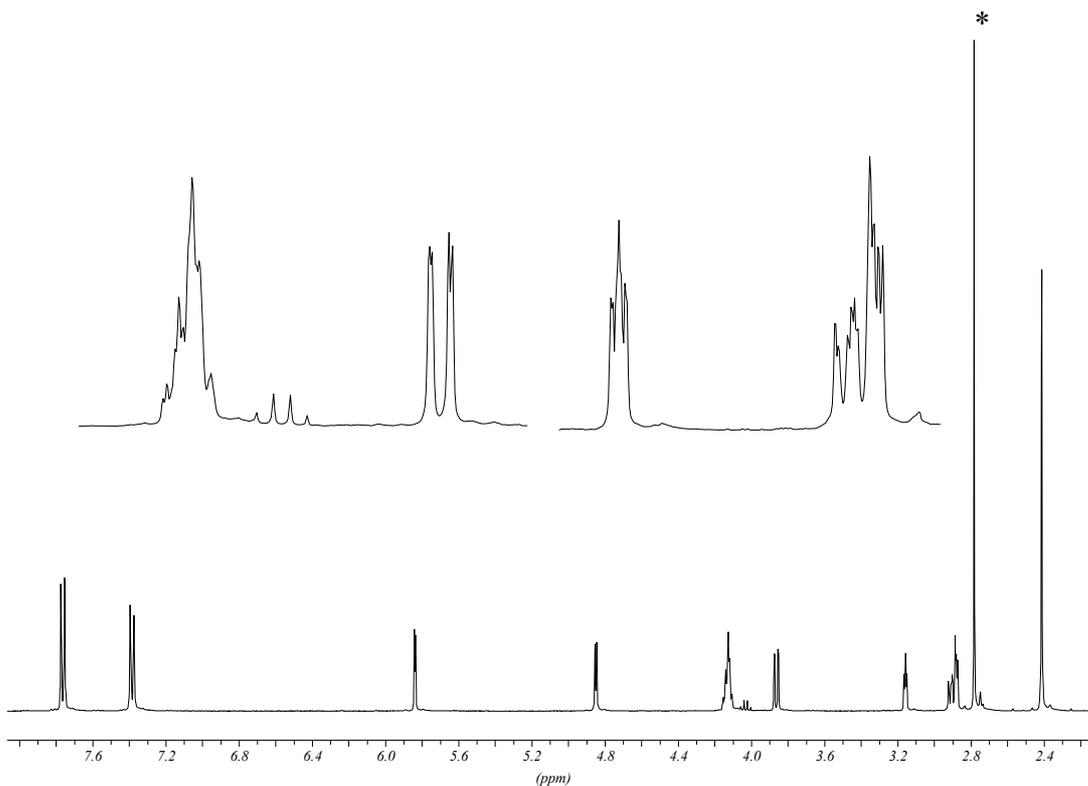
Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Diastereomere werden mittels Flashchromatographie getrennt. Man erhält 290 mg (83.7 %, bezogen auf das im Edukt enthaltene Diastereomer) eines weissen Feststoffs.

Schmp. = 156 – 159 °C (Zers.)

DC R_f = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton, 400 MHz): $\delta = 2.41$ (s, 3H, CH-13), 2.88 (dd, 1H, $J= 1.9$ Hz; 4.1 Hz, CH-3), 2.90 (dd, 1H, $J= 1.4$ Hz; 2.5 Hz, CH_a -6), 3.15 (dd, 1H, $J= 1.8$ Hz; 4.0 Hz, CH-2), 3.86 (dd, 1H, $J= 1.4$ Hz; 8.7 Hz, CH_b -6), 4.11-4.15 (m, 2H, CH-4; CH-5), 4.87 (d, 1H, $J= 4.1$ Hz, CH-OH), 5.84 (d, 1H, $J= 2.3$ Hz, CH-1), 7.37-7.77 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -Aceton, 100.6 MHz): $\delta = 22.14$ (C-13), 51.85 (C-2), 54.45 (C-3), 59.48 (C-5), 64.42 (C-6), 66.83 (C-4), 86.97 (C-1), 129.35 (C-8; C-9), 131.25 (C-10; C-11), 137.93 (C-7), 145.90 (C-12)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3520, 3038\text{-}3009, 2983\text{-}2887, 1589, 1483, 1477, 1422, 1333, 1308, 1293, 1272, 1251, 1217, 1182, 1174, 1150, 1114, 1081, 1052, 1030, 1016, 1006, 994, 974, 953, 935, 883, 858, 829, 802, 753, 728, 674$

MS (70 eV): m/z [%] = 297 (M^+ ; 2), 225 (29), 155 (81), 142 (38), 133 (15), 108 (15), 91 (50), 73 (13), 70 (100), 65 (29), 57 (16), 55 (10), 45 (24), 43 (74)

EA	$C_{13}H_{15}NO_5S$					$M = 297 \text{ g/mol}$
	berechnet:	C	52.52 %	H	5.05 %	N 4.71 %
	gefunden:	C	52.75 %	H	5.10 %	N 4.75 %

(1*SR*,2*SR*,4*SR*,5*RS*,6*RS*)-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3,8-dioxa-9-azatricyclo[4.2.1.0^{2,4}]nonan -5-ol **117**

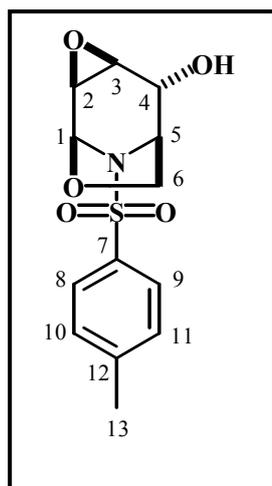
660 mg (2.24 mmol) eines Diastereomeregemisches aus **114** (Hauptdiastereomer) und **115** werden in einem Gemisch aus 15 mL Methyl-*tert.*-Buthylether und 15 mL Ethylacetat gelöst. Bei Eisbadtemperatur werden 381 mg (4.5 Äquivalente) Natriumborhydrid, gelöst in 3 mL Wasser, langsam zugetropft. Nach einer Stunde Reaktionszeit ist das Edukt verbraucht (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird mit 10 mL Wasser gequenched und für dreissig Minuten stark gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit 10 mL ges. Natriumchloridlösung verdünnt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert.

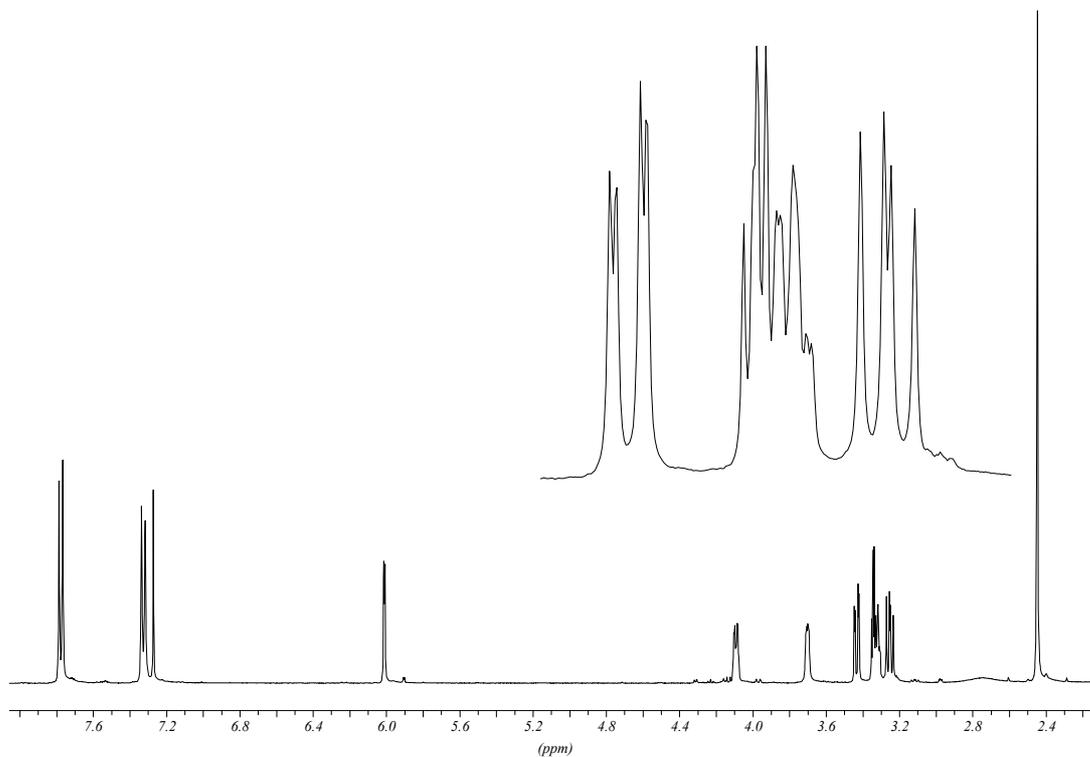
Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Diastereomere werden mittels Flashchromatographie getrennt. Man erhält 151 mg (74.5 %, bezogen auf das im Edukt enthaltene Diastereomer) eines weissen Feststoffs.

Schmp. = 167 – 170 °C (Zers.)

DC $R_f = 0.22$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.44 (s, 3H, CH-13), 3.22-3.26 (dd, 1H, J = 6.6 Hz; 8.6 Hz, CH_a-6), 3.30-3.35 (m, 2H, CH-2; CH-3), 3.42-3.44 (dd, 1H, J = 1.7 Hz; 8.6 Hz, CH_b-6), 3.69-3.72 (m, 1H, CH-4), 4.08-4.10 (dd, 1H, J = 1.7 Hz; 6.6 Hz, CH-5), 6.01 (d, 1H, J = 2.3 Hz, CH-1), 7.31-7.78 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 21.59 (C-13), 50.23 (C-3), 50.76 (C-2), 61.52 (C-5), 65.11 (C-6), 66.73 (C-4), 85.68 (C-1), 127.80 (C-8; C-9), 129.86 (C-10; C-11), 135.35 (C-7), 144.66 (C-12)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3526, 3031-3029, 2983-2887, 1599, 1480, 1477, 1424, 1333, 1308, 1293, 1251, 1217, 1182, 1174, 1156, 1083, 1052, 1033, 1014, 1009, 994, 974, 953, 933, 883, 829, 802, 753, 726, 674

MS (70 eV): m/z [%] = 297 (M^+ ; 2), 225 (29), 155 (81), 142 (38), 133 (15), 108 (15), 91 (50), 73 (13), 70 (100), 65 (29), 57 (16), 55 (10), 45 (24), 43 (74)

EA	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$					$M = 297 \text{ g/mol}$	
	berechnet:	C	52.52 %	H	5.05 %	N	4.71 %
	gefunden:	C	52.78 %	H	5.13 %	N	4.79 %

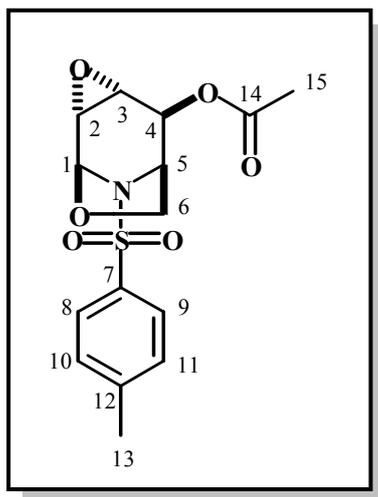
(1*SR*,2*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3,8-dioxa-9-azatricyclo[4.2.1.0^{2,4}]non-5-ylacetat **118**

297 mg (1 mmol) **116** werden in 10 mL eines 1:1-Gemisches aus Pyridin und Acetanhydrid gelöst. Der Reaktionsansatz rührt für 4 h bei Raumtemperatur nach. Der Ansatz färbt sich dabei dunkelrot.

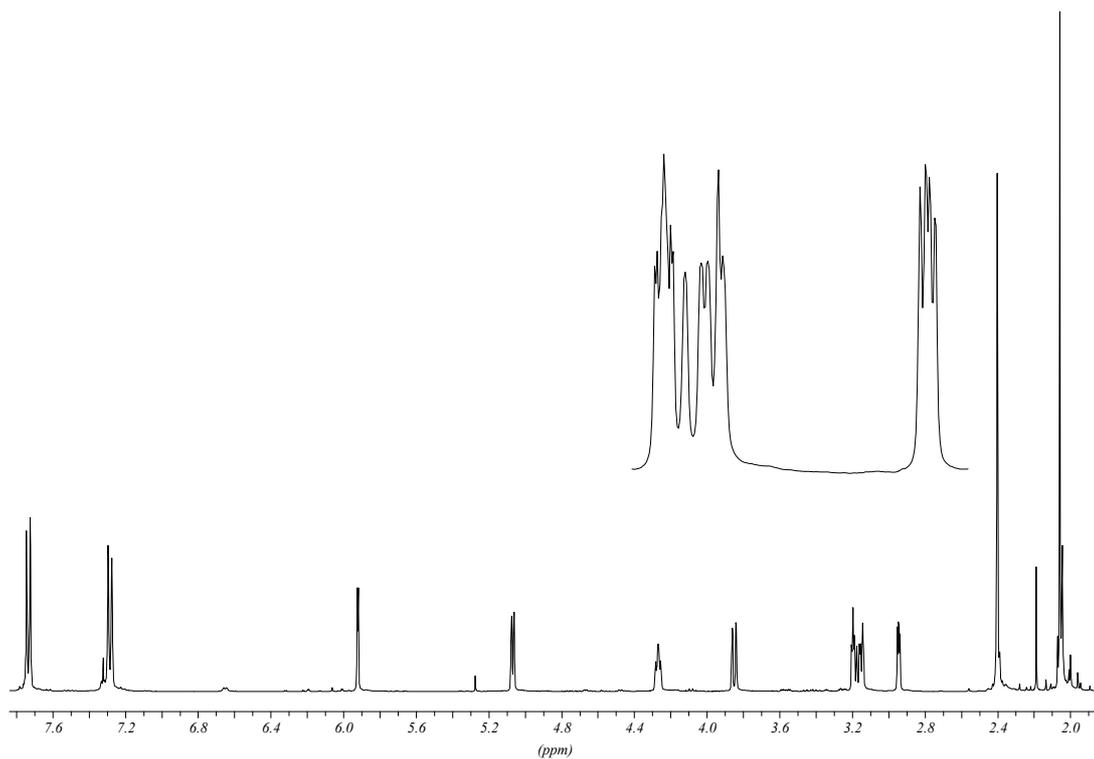
Zur Aufarbeitung werden sämtliche flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt. Man erhält ein schwarzbraunes Öl, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1) aufgereinigt wird. Man gewinnt 305 mg (89.9 %) eines weissen Feststoffs.

Schmp. = 151 – 153 °C

DC R_f = 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.06 (s, 3H, CH-15), 2.40 (s, 3H, CH-13), 2.95 (dd, 1H, J = 2.1 Hz; 3.6 Hz, CH-3), 3.16 (dd, 1H, J = 0.6 Hz; 2.5 Hz, CH_a -6), 3.18-3.20 (m, 1H, CH-2), 3.85 (dd, 1H, J = 1.4 Hz; 8.7 Hz, CH_b -6), 4.26-4.29 (m, 1H, CH-5), 5.07 (d, 1H, J = 5.0 Hz, CH-4), 5.91 (d, 1H, J = 2.4 Hz, CH-1), 7.28-7.75 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 20.54 (C-15), 21.41 (C-13), 50.03 (C-2), 50.63 (C-3), 55.23 (C-5), 64.07 (C-6), 66.67 (C-4), 85.24 (C-1), 127.60 (C-8; C-9), 129.85 (C-10; C-11), 135.40 (C-7), 144.51 (C-12), 169.05 (C-14)

MS (70 eV): m/z [%] = 339 (M⁺; 3), 155 (44), 98 (10), 91 (96), 70 (84), 65 (23), 43 (100), 39 (14)

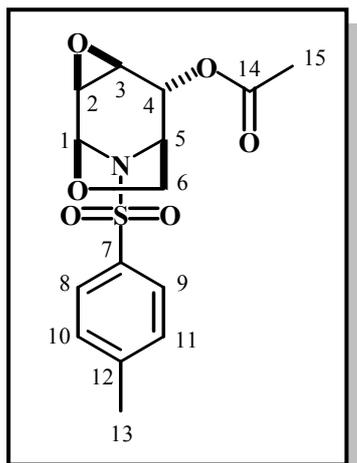
(1*SR*,2*SR*,4*SR*,5*RS*,6*RS*)-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3,8-dioxa-9-azatricyclo[4.2.1.0^{2,4}]non-5-ylacetat **119**

297 mg (1 mmol) **117** werden in 10 mL eines 1 : 1-Gemisches aus Pyridin und Acetanhydrid gelöst. Der Reaktionsansatz rührt für 24 h bei Raumtemperatur nach. Der Ansatz verfärbt sich dabei nicht.

Zur Aufarbeitung werden sämtliche flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt. Man erhält ein schwarzbraunes Öl, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt wird. Man gewinnt 289 mg (85.3 %) eines weissen Feststoffs.

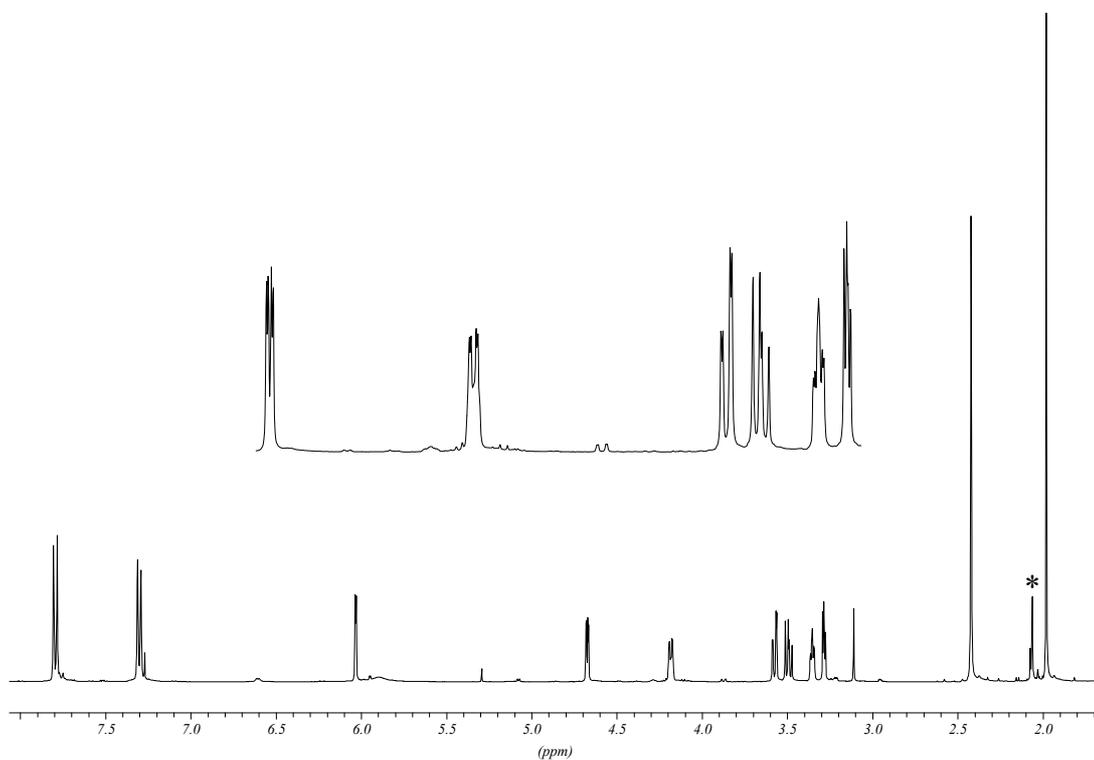
Schmp. = 135 – 138 °C

DC R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.97 (s, 3H, CH-15), 2.41 (s, 3H, CH-15), 3.27 (dd, 1H, J = 2.5 Hz; 3.9 Hz, CH-2), 3.33-3.36 (dd, 1H, J = 1.7 Hz; 8.4 Hz, CH-3), 3.46-3.50 (dd, 1H,

$J = 6.6$ Hz; 8.7 Hz, CH_a-6), 3.57 (dd, 1H, $J = 1.7$ Hz, 8.7 Hz, CH_b-6), 4.18 (dd, 1H, $J = 1.7$ Hz, 6.6 Hz, CH-5), 4.67 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz; 4.8 Hz, CH-4), 6.02 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH-1), 7.29 - 7.80 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



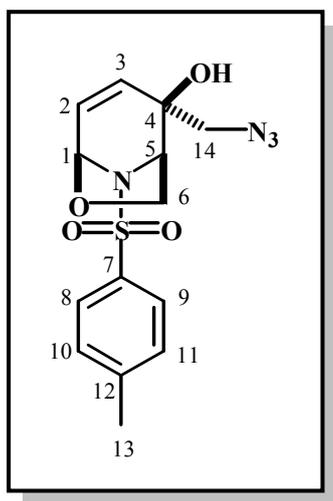
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): $\delta = 20.41$ (C-15), 21.45 (C-13), 47.47 (C-3), 49.45 (C-2), 58.21 (C-5), 65.78 (C-6), 68.97 (C-4), 85.14 (C-1), 127.83 (C-8; C-9), 129.50 (C-10; C-11), 135.85 (C-7), 144.22 (C-12), 170.23 (C-14)

MS (70 eV): m/z [%] = 339 (M⁺; 5), 155 (61), 140 (37), 112 (17), 98 (29), 91 (96), 70 (96), 65 (33), 43 (100), 39 (16)

(1*RS*,2*SR*,5*SR*)-2-(Azidomethyl)-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-ol **125**

150 mg (0.51 mmol) **105** werden in einem Gemisch aus 6 mL Dimethoxyethan, 4 mL Wasser und 4 mL Ethanol gelöst. Bei Raumtemperatur werden nacheinander 156 mg (2.04 mmol) Natriumazid und 109 mg (2.04 mmol) Ammoniumchlorid zugesetzt. Der Ansatz kocht für eine Woche am Rückfluß. Nach dieser Zeit ist kein Edukt mehr per DC-Kontrolle nachweisbar.

Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit 20 mL Wasser verdünnt, das Gemisch wird dabei trübe. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und die gelbe Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels werden letzte flüchtige Bestandteile im Hochvakuum entfernt. Man erhält 91 mg (53.4 %) eines gelbbraunen Schaums, welcher mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 6:4) grob aufgereinigt wird.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.44 (s, 3H, CH-13), 3.04-3.08 (dd, 1H, J = 6.1 Hz; 8.6 Hz, CH_a-6), 3.48 (d, 1H, J = 12.2 Hz, CH_a-14), 3.73 (d, 1H, J = 12.3 Hz, CH_b-14), 3.89-3.92 (dd, 1H, J = 1.4 Hz; 8.6 Hz, CH_b-6), 4.13 (d, 1H, J = 5.5 Hz, CH-5), 5.48-5.51 (d, 1H,

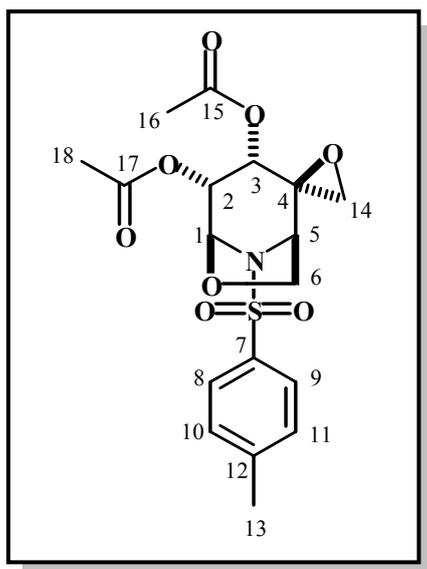
$J = 1.7$ Hz; 9.5 Hz, CH-3), 5.79 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, CH-1), 5.97-6.00 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz; 9.6 Hz, CH-2), 7.31-7.80 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 21.57$ (C-13), 56.09 (C-14), 60.29 (C-5), 62.01 (C-6), 75.39 (C-4), 83.58 (C-1), 128.17 (C-8; C-9), 128.45 (C-3), 129.58 (C-2), 129.69 (C-10; C-11), 134.60 (C-7), 144.70 (C-12)

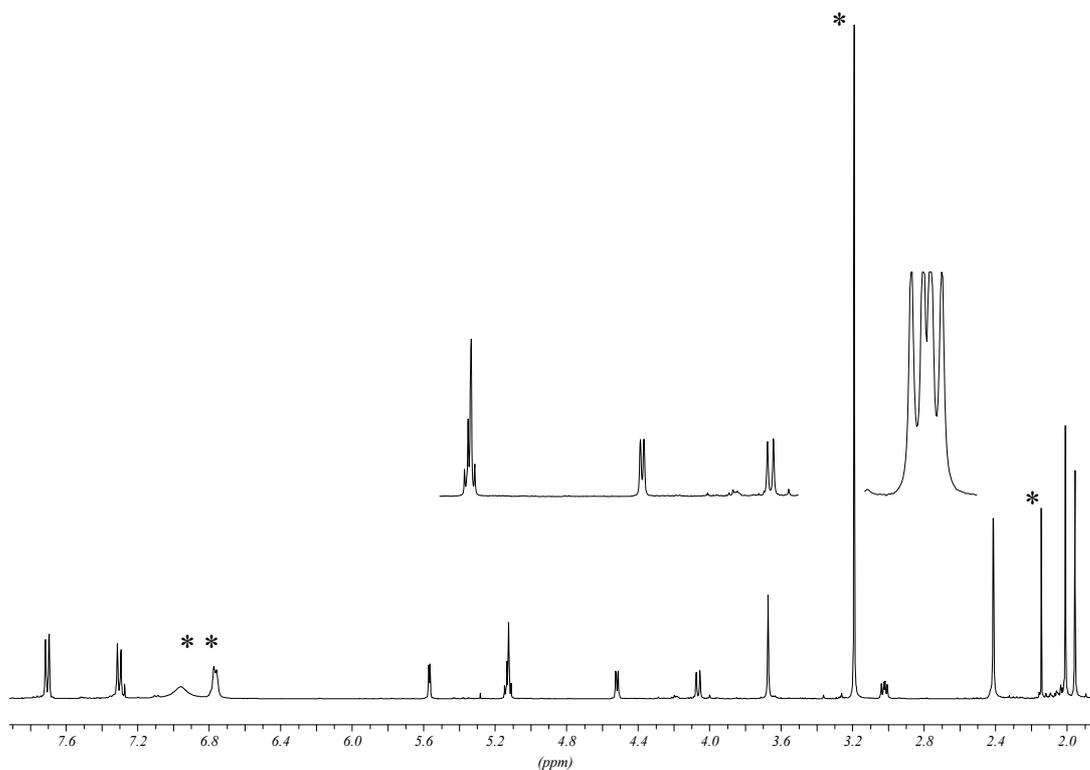
(1RS,2RS,3SR,4RS,5SR)-3-(Acetyloxy)-8-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]hexahydrospiro[6-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2,2'-oxiran]-4-ylacetat **123**

130 mg (0.40 mmol) **122** werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.13 mL (1.20 mmol) Acetanhydrid und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Der Reaktionsansatz rührt über Nacht. Am nächsten Morgen ist kein Edukt mehr per DC-Kontrolle nachweisbar.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 15 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Man lässt bis zur Beendigung der Gasentwicklung stark rühren, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit je 20 mL Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Entfernung der letzten flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum erhält man 69 mg (42.1 %) eines farblosen, wachsartigen Feststoffs.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.96$ (s, 3H, CH-16), 2.01 (s, 3H, CH-18), 2.41 (s, 3H, CH-13), 3.03 (Ψt , 1H, $J = 5.3$ Hz; 3.2 Hz, CH_a -6), 3.67 (Ψs , 2H, CH-14), 4.06 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, CH_b -6), 4.52 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, CH-5), 5.11-5.13 (m, 2H, CH-2; CH-3), 5.57 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, CH-1), 7.29-7.72 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 20.54 (C-16), 20.61 (C-18), 21.51 (C-13), 38.16 (C-14), 60.84 (C-5), 64.79 (C-6), 68.67 (C-2 oder C-3), 71.53 (C-2 oder C-3), 74.71 (C-4), 86.16 (C-1), 127.48 (C-8; C-9), 129.94 (C-10; C-11), 135.44 (C-7), 144.69 (C-12), 169.55 (C-15; C-17)

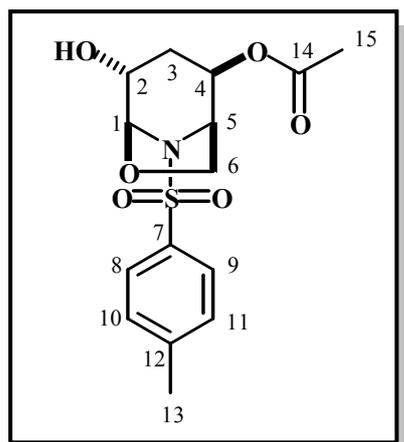
(1*RS*,2*RS*,4*RS*,5*SR*)-4-Hydroxy-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ylacetat **154**

150 mg (0.35 mmol) **152** werden in 5 mL Ethanol gelöst und zu einem Gemisch aus 5 mL Ethanol und 10 mg Hydrierungskatalysator (Palladium auf Kohle) gegeben. Das Katalysator-/Lösungsmittelgemisch muss dabei vorher unbedingt mit Wasserstoff voraktiviert werden, um eine Zersetzung des Edukts zu vermeiden.

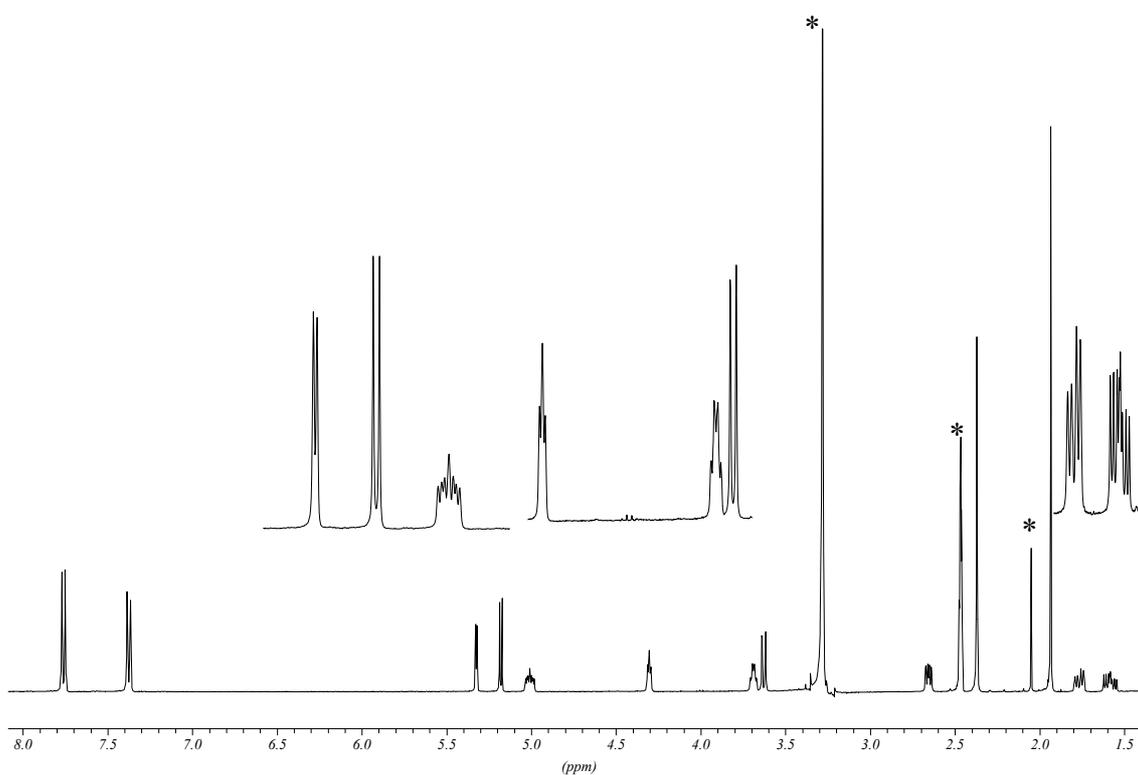
Der Ansatz rührt bei Raumtemperatur für zwölf Stunden unter Wasserstoffatmosphäre. Nach vollständigem Umsatz des Edukts wird der Reaktionsansatz über einen Blaubandfilter gegeben. Der Filtrierrückstand wird mit reichlich Aceton gespült, da erhebliche Mengen des Produkts am Katalysator verbleiben und erst langsam heruntergelöst werden müssen.

Die vereinigten organischen Phasen werden im Hochvakuum von allen flüchtigen Bestandteilen befreit. Man erhält 83 mg (69.8 %) eines weissen Feststoffs.

Schmp. = 225-227 °C (Zers.)



¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ = 1.59 (m, 1H, CH_{ax}-3), 1.78-1.83 (dd, 1H, J = 6.3 Hz; 14.1 Hz, CH_{eq}-3), 1.98 (s, 3H, CH-15), 2.41 (s, 3H, CH-13), 2.70 (dd, 1H, J = 4.9 Hz; 8.3 Hz, CH_a-6), 3.67 (d, 1H, J = 8.4 Hz, CH_b-6), 3.71-3.75 (dd, 1H, J = 4.2 Hz; 9.2 Hz, CH-2), 4.35 (Ψt, 1H, J = 4.0 Hz, CH-5), 5.03-5.08 (m, 1H, CH-4), 5.22 (d, 1H, J =5.9 Hz, OH), 5.37 (d, 1H, J = 3.4 Hz, CH-1), 7.41-7.81 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 100.6 MHz): δ = 20.78 (C-15), 20.99 (C-13), 30.50 (C-3), 56.83 (C-5), 62.83 (C-6), 66.98 (C-2), 67.66 (C-4), 88.68 (C-1), 127.53 (C-8; C-9), 129.78 (C-10; C-11), 135.48 (C-7), 144.16 (C-12), 169.46 (C-14)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3394, 2974-2909, 1736, 1592, 1495, 1406, 1352, 1313, 1282, 1247, 1134, 1091, 1072, 1060, 1014, 940, 812, 726, 691, 610, 567, 555

MS (70 eV): m/z [%] = 186 (M^+ -Tosyl; 99), 155 (33), 144 (22), 126 (100), 108 (22), 100 (25), 91 (89), 81 (52), 70 (33), 65 (24), 55 (29), 43 (74)

HRMS: 342.1018 (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 342.1011)

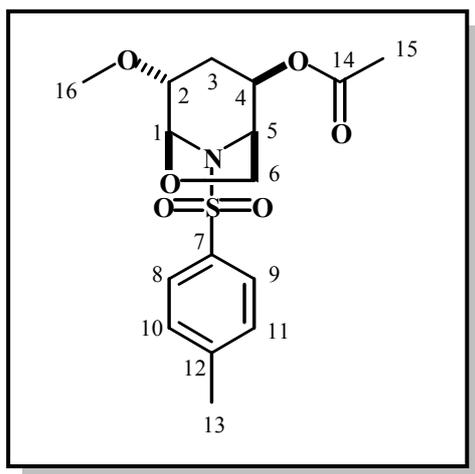
(1*RS*,2*RS*,4*RS*,5*SR*)-4-Methoxy-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ylacetat **98**

930 mg eines Produktgemisches (Säulenfraktion der Aufreinigung von **95**) wird in 40 mL Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 10 mL Acetanhydrid und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin rührt der Reaktionsansatz bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und bis zur Beendigung der Gasentwicklung stark gerührt. Nach Separierung der Phasen wird die wässrige Phase zweimal mit je 20 mL Dichlormethan gegengeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 700 mg eines farblosen Öls. Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) ergibt 588 mg (84 %) der Titelverbindung als weissen Feststoff.

Schmp. = 157-158 °C

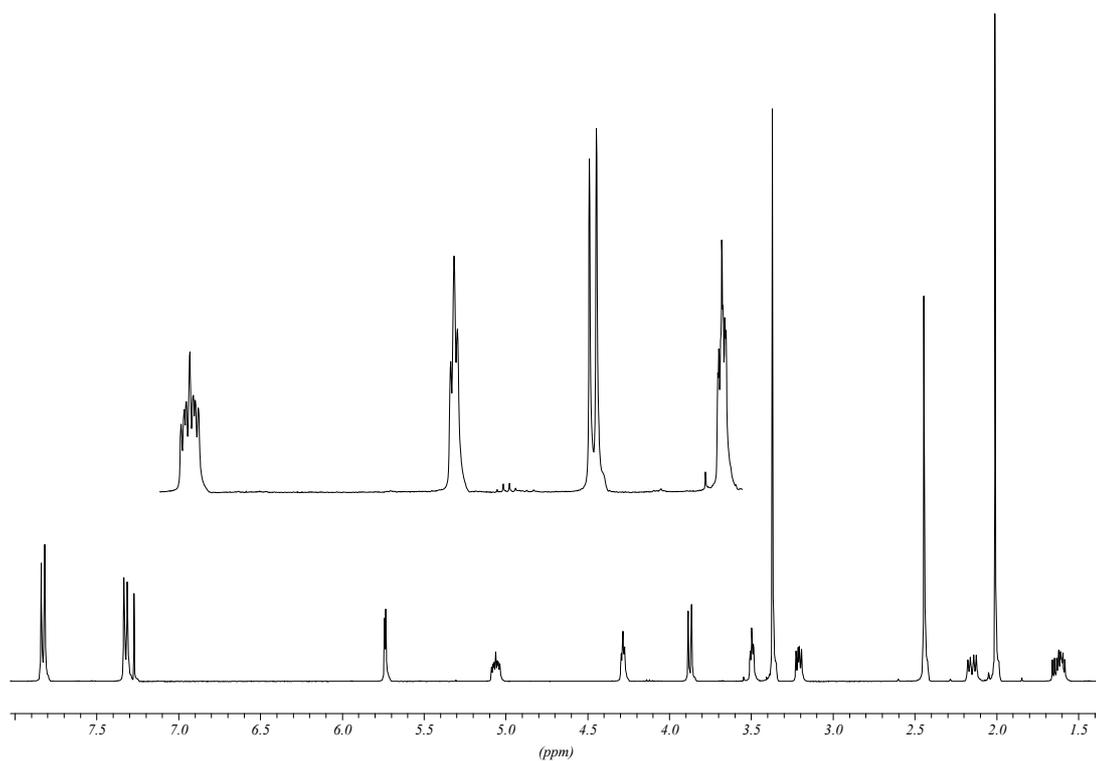
DC R_f = 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/ H_2SO_4



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.58-1.67 (m, 1H, CH_a -3), 2.01 (s, 3H, CH-15), 2.12-2.18 (dd, 1H, J = 6.2 Hz; 14.3 Hz, CH_b -3), 2.44 (s, 3H, CH-13), 3.19-3.23 (dd, 1H, J = 5.1 Hz; 8.5 Hz, CH_a -6), 3.37 (s, 3H, CH-16), 3.49-3.51 (m, 1H, CH-2), 3.88 (d, 1H, J = 8.2 Hz, CH_b -6), 4.28 (Ψ t, 1H, J = 4.0 Hz, CH-5), 5.04-5.08 (m, 1H, CH-4), 5.74 (d, 1H, J = 3.3 Hz, CH-1), 7.31-7.84 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ = 20.92 (C-15), 21.58 (C-15), 28.23 (C-3), 57.03 (C-16), 57.45 (C-5), 64.19 (C-6), 68.31 (C-4), 76.92 (C-2), 86.13 (C-1), 127.77 (C-8; C-9), 129.77 (C-10; C-11), 136.13 (C-7), 144.33 (C-12), 169.46 (C-14)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2983-2927, 1739, 1597, 1490, 1357, 1237, 1166, 1141, 1093, 1075, 1024, 978, 935, 905, 816, 736, 685, 607



MS (70 eV): m/z [%] = 200 (M^+ -Tosyl; 100), 155 (11), 140 (94), 91 (49), 82 (48), 71 (20), 65 (13), 59 (11), 43 (89)

EA	$C_{16}H_{21}NO_6S$				$M = 355 \text{ g/mol}$	
berechnet:	C	54.09 %	H	5.92 %	N	3.94 %
gefunden:	C	53.91 %	H	5.91 %	N	3.95 %

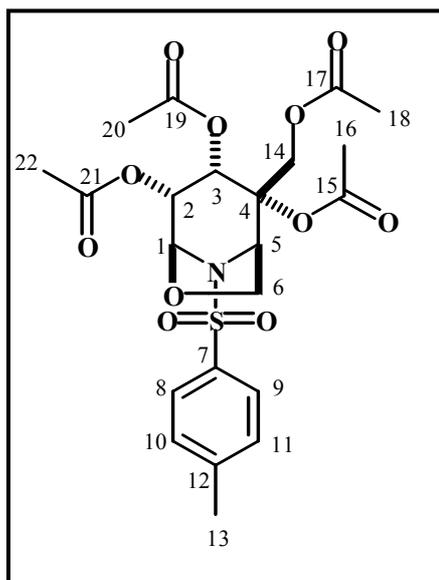
(1*RS*,2*SR*,3*SR*,4*RS*,5*SR*)-3-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-2-acetyloxy-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-4-ylacetat **142**

1.06 g (3.82 mmol) **104** werden in 80 mL destillierten Aceton gelöst, mit 1.26 g *N*-Morpholin-*N*-oxid und 12.03 mL einer wässrigen Osmiumtetroxidlösung (2 g/l) versetzt und für vier Tage gerührt.

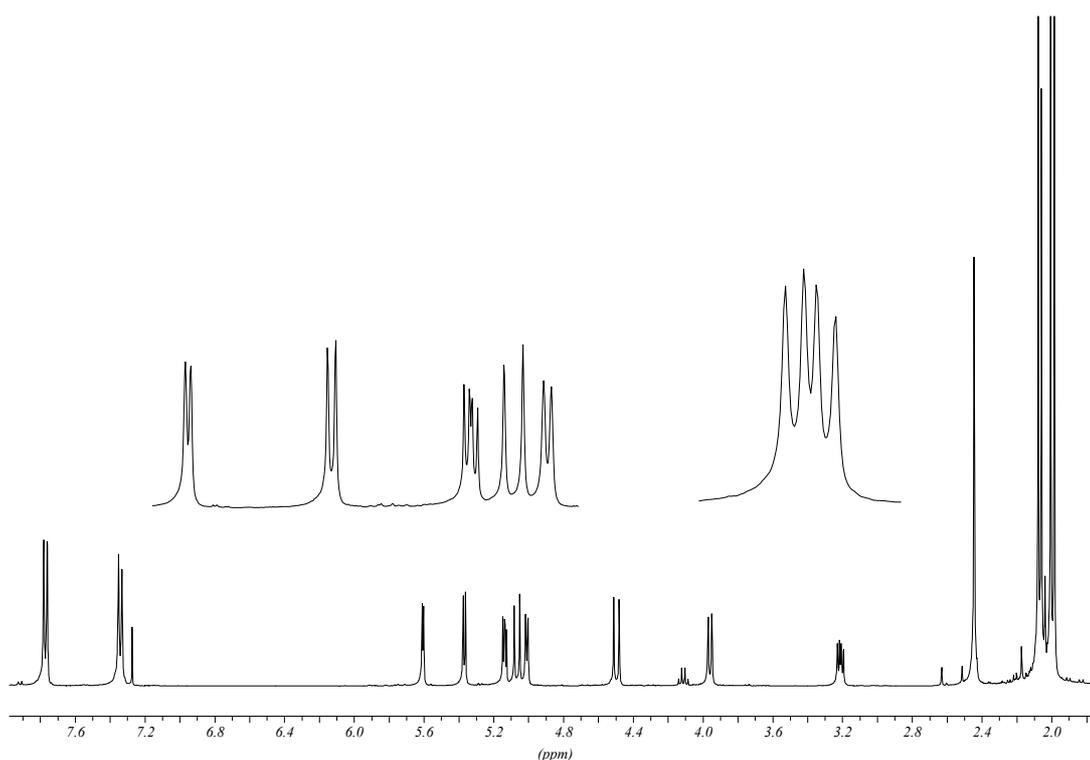
Zur Aufarbeitung wird mit 10 eq (bezogen auf OsO₄) Natriumthiosulfat, gelöst in 30 mL Wasser, versetzt, für eine Stunde gerührt und danach zur Trockne einrotiert. Die Rohmasse wird mit je 20 Millilitern Acetanhydrid und Pyridin versetzt und für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt und der schwarze Rückstand in je 200 Millilitern gesättigter Natriumchloridlösung und Ethylacetat aufgenommen. Nach einer Stunde kräftigen Rührens werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 2.5 g eines schwarzen, extrem widerlich riechenden Öls. Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) ergibt 416 mg der Titelverbindung als hellbraunen Schaum.

Schmp. = 54-57 °C

DC R_f = 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.98 (s, 3H, CH-18), 2.01 (s, 3H, CH-16), 2.06 (s, 3H, CH-20), 2.08 (s, 3H, CH-22), 2.44 (s, 3H, CH-13), 3.19-3.23 (dd, 1H, J = 5.3 Hz; 8.9 Hz, CH_a-6), 3.96 (d, 1H, J = 8.9 Hz, CH_b-6), 4.50 (d, 1H, J = 12.5 Hz, CH_a-14), 5.01 (d, 1H, J = 5.1 Hz, CH-5), 5.07 (d, 1H, J = 12.5 Hz, CH_b-14), 5.13-5.15 (dd, 1H, J = 3.7 Hz; 5.4 Hz, CH-2), 5.37 (d, 1H, J = 5.3 Hz, CH-3), 5.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz, CH-1), 7.33-7.78 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 20.52, 20.56, 20.68$ (C-16; C-20; C-22), 21.60, 21.72 (C-13; C-18), 57.52 (C-5), 61.14 (C-14), 65.22 (C-6), 68.75 (C-2), 69.20 (C-3), 82.30 (C-4), 86.01 (C-1), 127.72 (C-8; C-9), 130.00 (C-10; C-11), 135.11 (C-7), 145.00 (C-12), 169.02, 169.32, 169.60, 169.95 (C-15; C-17; C-19; C-21)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063, 2972-2922, 1752, 1597, 1493, 1433, 1369, 1228, 1168, 1106, 1041, 954, 908, 881, 861, 817, 737, 684, 613

MS (70 eV): m/z [%] = 513 (M^+ ; 2), 454 (18), 358 (80), 352 (31), 326 (13), 316 (40), 292 (31), 242 (24), 238 (81), 224 (69), 210 (81), 196 (77), 168 (39), 155 (97), 138 (63), 126 (67), 108 (81), 91 (100), 84 (15), 70 (59), 55 (22), 43 (98)

HRMS: 514.1406 (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_{11}\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 514.1383)

(1*RS*,2*SR*,3*SR*,4*RS*,5*SR*)-3-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-2-hydroxy-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-4-ylacetat **141**

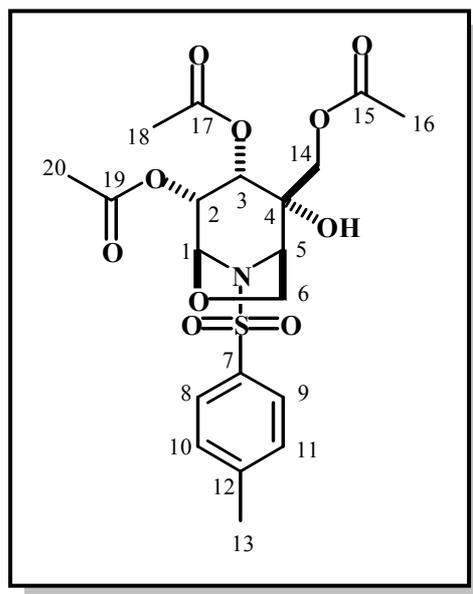
1.06 g (3.82 mmol) **104** werden in 80 mL destillierten Aceton gelöst, mit 1.26 g *N*-Morpholin-*N*-oxid und 12.03 mL einer wässrigen Osmiumtetroxidlösung (2 g/l) versetzt und für vier Tage gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit 10 eq (bezogen auf OsO_4) Natriumthiosulfat, gelöst in 30 mL Wasser, versetzt, für eine Stunde gerührt und danach zur Trockne einrotiert. Die Rohmasse wird mit je 20 Millilitern Acetanhydrid und Pyridin versetzt und für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt und der schwarze Rückstand in je 200 Millilitern gesättigter Natriumchloridlösung und Ethylacetat aufgenommen. Nach einer Stunde kräftigen Rührens werden die Phasen getrennt und die

wässrige Phase dreimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 2.5 g eines schwarzen, extrem widerlich riechenden Öls. Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) ergibt 482 mg der Titelverbindung als hellbraunen Schaum.

Schmp. = 164-167 °C (Zers.)

DC R_f = 0.19, (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.06 (s, 6H, CH-18; CH-20), 2.13 (s, 3H, CH-16), 2.45 (s, 3H, CH-13), 3.10-3.14 (dd, 1H, J = 5.2 Hz; 8.6 Hz, CH_a-6), 4.06 (d, 1H, J = 8.7 Hz, CH_b-6), 4.31 (d, 1H, J = 12.1 Hz, CH_a-14), 4.38 (d, 1H, J = 5.0 Hz, CH-5), 4.50 (d, 1H, J = 12.1 Hz, CH_b-14), 5.10 (d, 1H, J = 5.1 Hz, CH-3), 5.16-5.19 (dd, 1H, J = 3.7 Hz; 5.1 Hz, CH-3), 5.62 (d, 1H, J = 3.6 Hz, CH-1), 7.32-7.77 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 20.57, 20.61, 20.78 (C-16; C-18; C-20), 21.60 (C-13), 58.74 (C-5), 64.81 (C-6), 64.86 (C-14), 68.47 (C-2), 71.83 (C-3), 74.47 (C-4), 85.90 (C-1),

127.54 (C-8; C-9), 129.95 (C-10; C-11), 135.50 (C-7), 144.85 (C-12), 169.48, 170.47, 170.51 (C-15; C-17; C-19)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3476, 3083, 2973-2906, 1751, 1597, 1372, 1231, 1167, 1128, 1090, 1044, 947, 910, 855, 817, 728, 685, 615

MS (70 eV): m/z [%] = 412 (M^+ -OAc, 16), 316 (88), 274 (43), 224 (10), 214 (12), 196 (23), 172 (15), 155 (68), 138 (58), 130 (14), 124 (13), 111 (13), 108 (17), 103 (12), 96 (11), 91 (100), 84 (16), 71 (43), 65 (30), 55 (36), 43 (74), 39 (16)

HRMS: 516.116 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_{12}\text{S}$ [$\text{M}+\text{HCOOH}$]: 516.1176)

(2*RS*,3*SR*,4*SR*,5*SR*)-2,3-Bis(hydroxymethyl)piperidin-3,4,5-triol

143

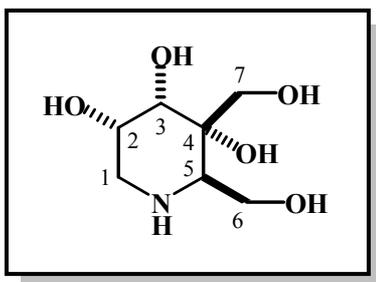
365 mg (0.71 mmol) **141** werden unter Schutzgas in 40 mL Dimethoxyethan gelöst. Der Reaktionsansatz wird mit 2.1 mL einer 3.5 M Lösung von Natrium-dihydrido-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminat (**Red-Al**[®]) in Toluol versetzt, was einer reinen Substanzmenge von 7.16 mmol entspricht.

Die Reaktionslösung kocht für 24 Stunden unter Schutzgas am Rückfluß. Zur Aufarbeitung wird die nun grüngelbe Lösung unter Eiskühlung mit 10 mL 0.75 M Salzsäure versetzt. Man filtriert die unlöslichen Aluminate ab, entfernt letzte Lösungsmittelreste mittels Rotationsverdampfer und lyophilisiert die Probe.

Der Rückstand wird in 10 mL tridestilliertem Wasser aufgenommen und auf eine Ionenaustauschersäule, welche mit DOWEX 50 X 8 gefüllt ist, aufgetragen.

Die Säule wird sukzessive mit je 20 mL tridestilliertem Wasser, 30 mL dest. Methanol und 40 mL tridestilliertem Wasser gewaschen.

Im Anschluss eluiert man die Säule mit je 25 mL einprozentiger, dreiprozentiger, sechsprozentiger, zwölfprozentiger und 50 mL 25prozentiger Ammoniaklösung. Man vereinigt die basischen Fraktionen und befreit sie vom Lösungsmittel. Es werden 56 mg (41 %) eines leicht gelben, stark hygroskopischen Feststoffes erhalten.

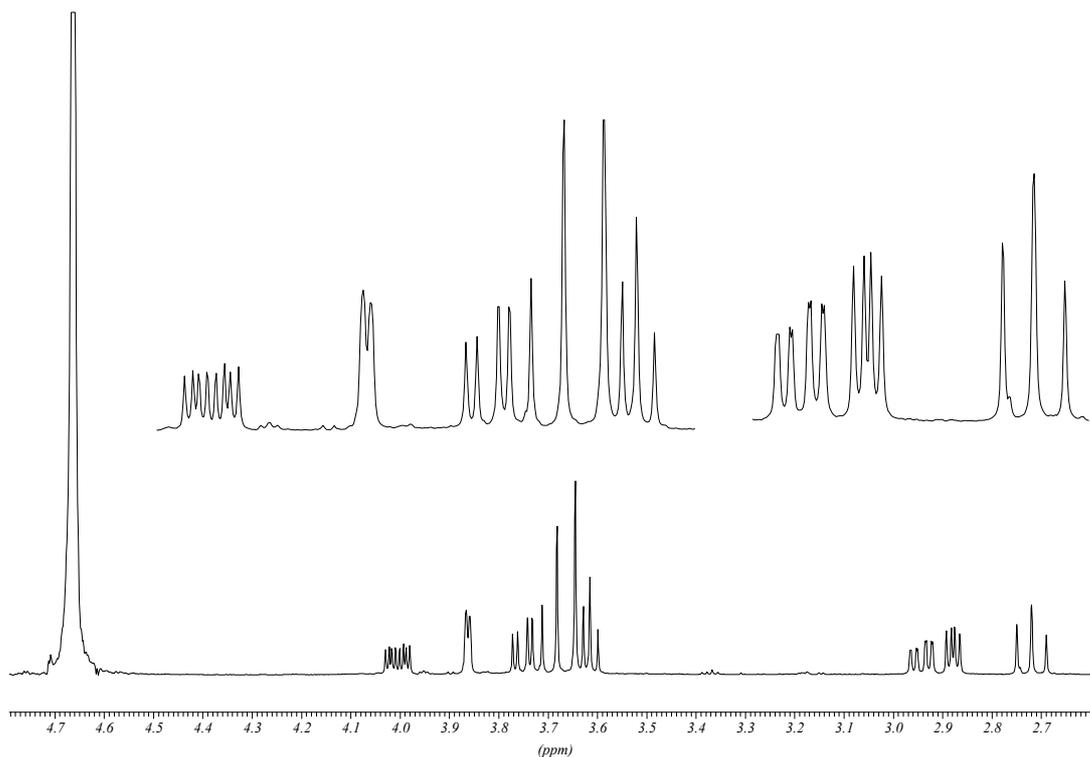


$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): $\delta = 2.70\text{-}2.76$ (Ψt , 1H, $J = 11.8$ Hz; 12.0 Hz, $\text{CH}_a\text{-1}$), 2.86-2.90 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz; 4.1 Hz, CH-5), 2.91-2.98 (m, 1H, $\text{CH}_b\text{-1}$), 3.59-3.79 (m, 4H, CH-6; CH-7), 3.86 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, CH-3), 3.98-4.04 (ddd, 1H, $J = 11.7$ Hz; 5.1 Hz; 3.1 Hz, CH-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 100.6 MHz): $\delta = 46.15$ (C-1), 57.37 (C-5), 62.69 (C-6), 66.29 (C-7), 67.85 (C-2), 72.21 (C-3), 77.33 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3382, 2928, 1284, 1050, 1005

MS (70 eV): m/z [%] = 193 (M^+ ; 11), 162 (74), 144 (12), 114 (12), 102 (21), 84 (15), 73 (52), 60 (100), 56 (19), 43 (37)



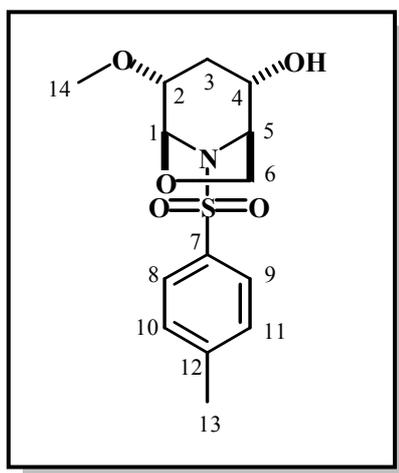
HRMS: 194.1028 (berechnet für C₇H₁₆NO₅ [M+H]: 194.1021)

(1*RS*,2*SR*,4*RS*,5*SR*)-4-Methoxy-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **97**

930 mg eines Produktgemisches (Säulenfraktion der Aufreinigung von **95**) wird in 40 mL Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 10 mL Acetanhydrid und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin rührt der Reaktionsansatz bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und bis zur Beendigung der Gasentwicklung stark gerührt. Nach Separierung der Phasen wird die wässrige Phase zweimal mit je 20 mL Dichlormethan gegengeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels

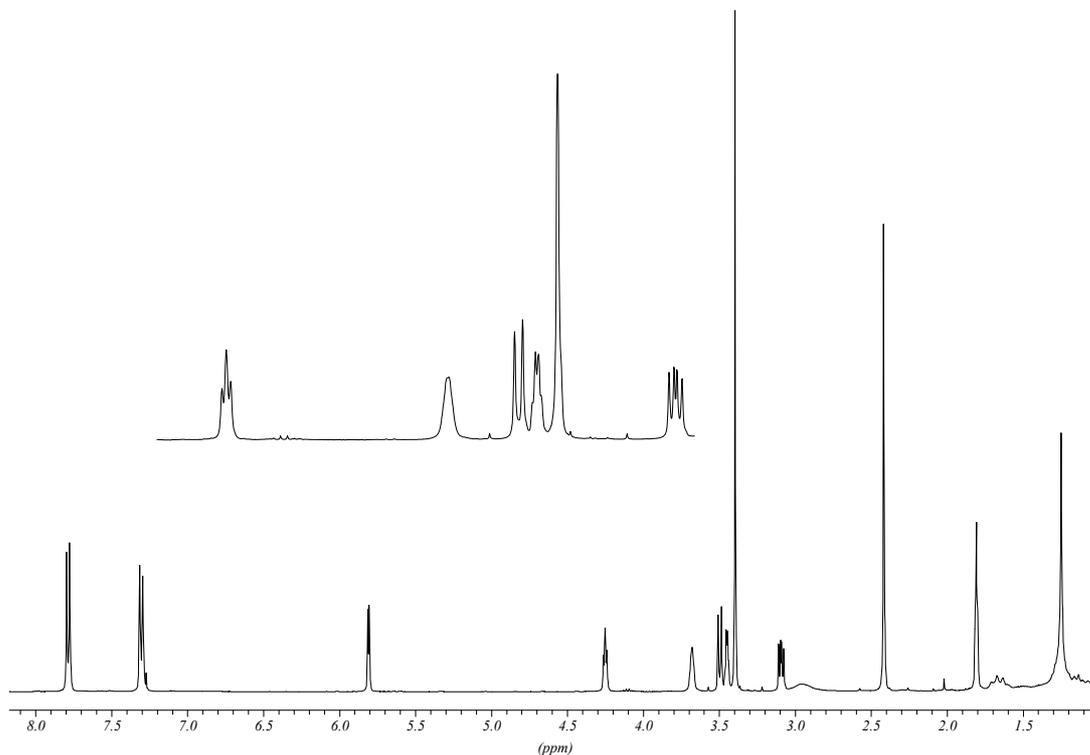
Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 700 mg eines farblosen Öls. Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) ergibt 63 mg (9 %) der Titelverbindung als weissen Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.25 (s, 1H, CH_a -3), 1.80-1.82 (m, 1H, CH_b -3), 2.42 (s, 3H, CH-13), 3.08-3.11 (dd, 1H, J = 5.2 Hz; 8.2 Hz, CH_a -6), 3.40 (s, 3H, CH-14), 3.44-3.45 (m, 1H, CH-2), 3.49-3.51 (d, 1H, J = 8.3 Hz, CH_b -6), 3.68 (s, 1H, CH-4), 4.24-4.26 (Ψ t, 1H, J = 4.5 Hz, CH-5), 5.81 (d; 1H, J = 3.7 Hz, CH-1), 7.30-7.80 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 21.47 (C-13), 29.52 (C-3), 57.03 (C-14), 61.82 (C-5), 65.86 (C-6), 67.30 (C-4), 76.22 (C-2), 86.73 (C-1), 127.64 (C-8; C-9), 129.75 (C-10;C-11), 135.68 (C-7), 144.35 (C-12)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3443, 3054, 2925-2855, 1639, 1597, 1404, 1349, 1189, 1166, 1091, 1063, 1045, 970, 907, 817, 687, 619



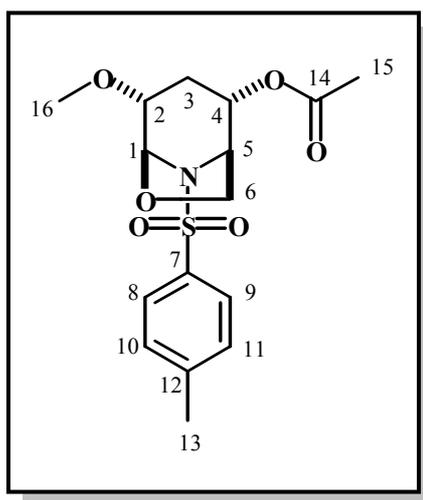
MS (70 eV): m/z [%] = 158 (M^+ -Tosyl; 87), 155 (16), 140 (100), 100 (20), 91 (87), 87 (37), 82 (57), 71 (28), 65 (34), 59 (29), 43 (18), 39 (19)

(1*RS*,2*SR*,4*RS*,5*SR*)-4-Methoxy-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ylacetat **99**

930 mg eines Produktgemisches (Säulenfraktion der Aufreinigung von **95**) wird in 40 mL Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 10 mL Acetanhydrid und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin rührt der Reaktionsansatz bis zum vollständigen Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und bis zur Beendigung der Gasentwicklung stark gerührt. Nach Separierung der Phasen wird die wässrige Phase zweimal mit je 20 mL Dichlormethan gegengeschüttelt.

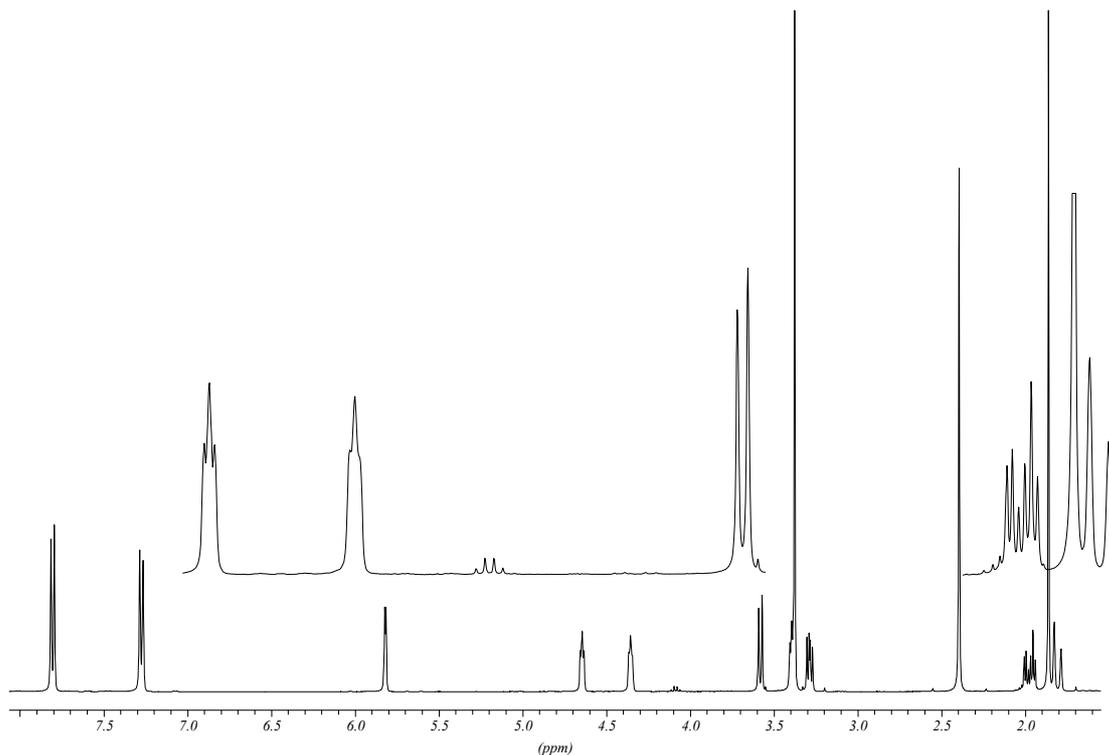
Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 700 mg eines farblosen Öls. Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) ergibt 21 mg (3 %) der Titelverbindung als farbloses Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.79\text{-}1.83$ (m, 1H, $\text{CH}_a\text{-}3$), 1.86 (s, 3H, $\text{CH-}15$), 1.94-2.01 (m, 1H, $\text{CH}_b\text{-}3$), 2.40 (s, 3H, $\text{CH-}13$), 3.27-3.30 (dd, 1H, $J = 5.5$ Hz; 8.3 Hz, $\text{CH}_a\text{-}6$), 3.38 (s, 3H, $\text{CH-}16$), 3.40-3.41 (m, 1H, $\text{CH-}2$), 3.57-3.59 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, $\text{CH}_b\text{-}6$), 4.36 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, $\text{CH-}5$), 4.64-4.66 (Ψt , 1H, $J = 4.1$ Hz, $\text{CH-}4$), 5.82 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, $\text{CH-}1$), 7.27-7.82 (m, 4H, $\text{CH-Tosyl}_{\text{ar}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 20.78$ (C-15), 21.38 (C-13), 26.69 (C-3), 56.90 (C-16), 57.91 (C-5), 65.83 (C-6), 68.34 (C-4), 75.10 (C-2), 86.19 (C-1), 127.73 (C-8; C-9), 129.44 (C-10; C-11), 136.28 (C-7), 143.88 (C-12), 170.57 (C-14)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3054, 2928-2828, 1735, 1597, 1428, 1354, 1248, 1195, 1164, 1094, 1056, 1015, 983, 939, 902, 817, 750, 684, 65, 616



MS (70 eV): m/z [%] = 200 (M^+ -Tosyl; 100), 155 (15), 140 (100), 108 (11), 91 (77), 82 (80), 71 (33), 65 (25), 59 (20), 43 (98), 39 (15)

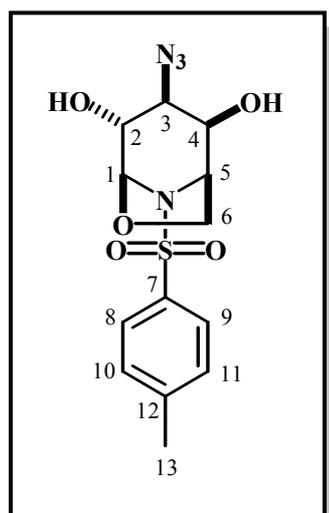
(1*RS*,2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*SR*)-3-Azido-8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2,4-diol **128**

297 mg (1 mmol) **116** werden in 30 mL eines Gemischs aus Methanol/Wasser (8:1) gelöst. Nach Zugabe von 409 mg (6.3 mmol) Natriumazid und 135 mg (2.5 mmol) Ammoniumchlorid wird der Reaktionsansatz bis zum vollständigen Umsatz zum Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Nach vier Wochen war das Edukt komplett umgesetzt. Während dieser Zeit wurde noch einmal dieselbe Menge an Natriumazid und Ammoniumchlorid zugegeben.

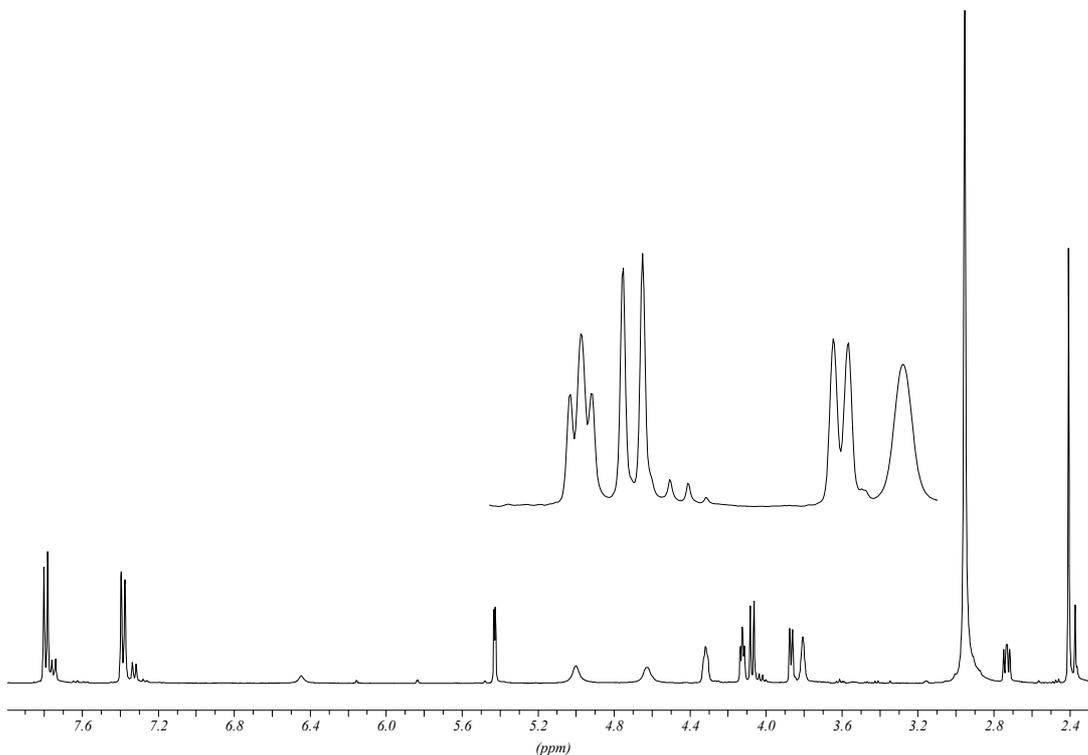
Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 30 mL Wasser verdünnt. Danach werden alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und die zurückbleibende wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Rotationsverdampfer und Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 259 mg (76.3 %) eines weissen Feststoffs.

Schmp. = 189-193 °C (Zers.)

DC R_f = 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



¹H-NMR (d₆-Aceton, 400 MHz): δ = 2.41 (s, 3H, CH-13), 2.72-2.75 (dd, 1H, J = 5.7 Hz, 7.3 Hz, CH_a-6), 3.81 (s, 1H, CH-2), 3.87 (d, 1H, J = 5.8 Hz, CH-3), 4.06-4.08 (d, 1H, J = 7.8 Hz, CH_b-6), 4.11-4.13 (Ψ t, 1H, J = 4.5 Hz, CH-5), 4.32 (s, 1H, CH-4), 4.63 (s, 1H, OH-2), 5.00 (s, 1H, OH-4), 5.43 (d, 1H, J = 3.0 Hz, CH-1), 7.37-7.80 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -Aceton, 100.6 MHz): $\delta = 22.13$ (C-13), 61.07 (C-5), 64.58 (C-6), 65.77 (C-3), 69.21 (C-4), 73.43 (C-2), 90.01 (C-1), 129.32 (C-8; C-9), 131.23 (C-10; C-11), 137.97 (C-7), 145.97 (C-12)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3519, 3422, 3027-3028, 2991-2898, 2107, 1591, 1489, 1395, 1342, 1320, 1300, 1262, 1180, 1162, 1098, 1038, 1019, 1003, 981, 923, 882, 810, 779, 720, 676

MS (70 eV): m/z [%] = 298 ($\text{M}^+ - \text{N}_3$; 32), 155 (24), 126 (29), 91 (100), 70 (25), 65 (23), 57 (13), 43 (23), 39 (11)

HRMS: 385.083 (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ [$\text{M} - \text{H} + \text{HCOOH}$]: 385.081)

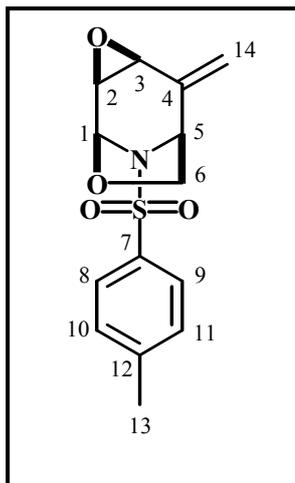
(1*SR*,2*SR*,4*SR*,6*SR*)-5-Methylen-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3,8-dioxa-9-azatricyclo[4.2.1.0^{2,4}]nonan **129**

536 mg (1.5 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden in 30 mL abs. THF suspendiert. Die Apparatur wird mit Schutzgas gespült. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 1.34 mL einer fünfzehnprozentigen *n*-Buthyllithium-Lösung in Hexan (1.5 mmol *n*-Buthyllithium) langsam zugetropft. Der Reaktionsansatz nimmt dabei tiefgelb. Nach fünfzehn Minuten, in denen die gelbe Färbung nicht verschwinden darf, werden 295 mg (1 mmol) **115**, gelöst in 5 mL abs. THF, langsam zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens lässt man für weitere fünfzehn Minuten nachrühren und entfernt dann die Kühlung. Der Reaktionsansatz erwärmt dabei sich innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur und nimmt eine orange Farbe an. Man lässt bis zum vollständigen Umsatz des Edukts rühren (DC-Kontrolle).

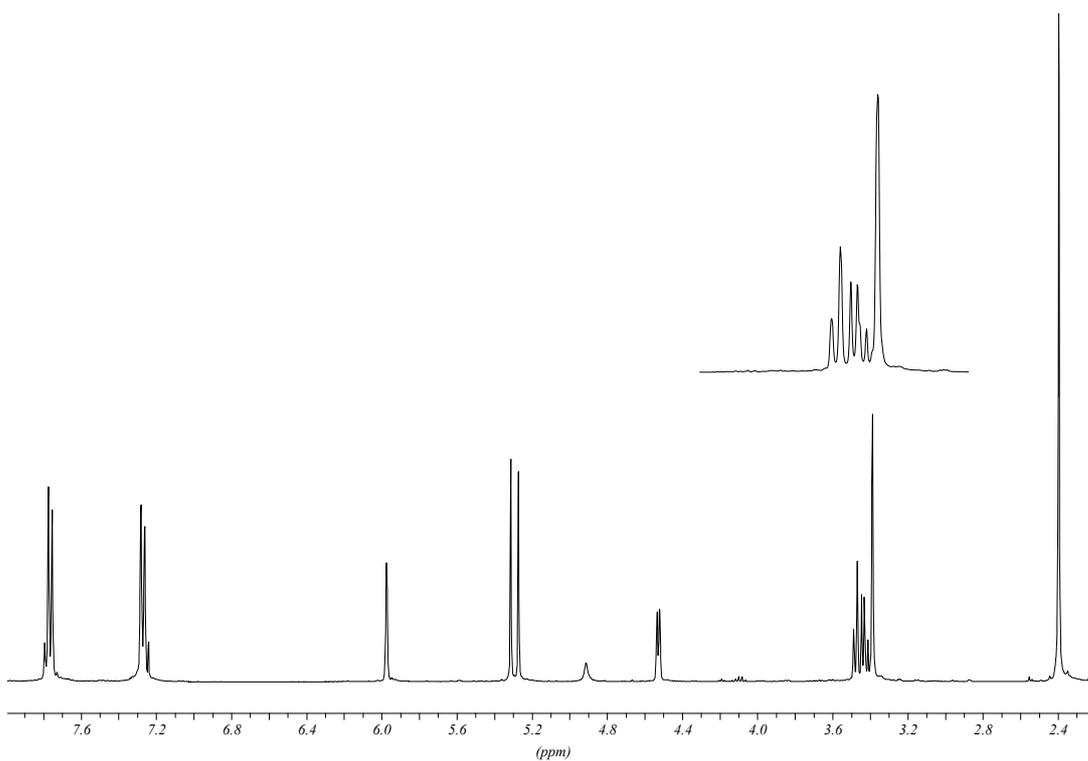
Zur Aufarbeitung wird mit 30 mL Wasser gequenched und anschließend viermal mit je 40 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Rotationsverdampfer und Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 158 mg öliges Rohprodukt, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1) aufgereinigt werden kann. Zurück bleiben 58 mg (19.8 %) eines weissen Feststoffs.

Schmp. = 138-145 °C (Zers.)

DC $R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); UV-Detektion, anfärbbar mit Vanillin/H₂SO₄



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.40$ (s, 3H, CH-13), 3.39 (s, 2H, CH-2; CH-3), 3.41-3.49 (m, 2H, CH-6), 4.53 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, CH-5), 5.27-5.31 (d, 2H, $J = 16.3$ Hz, CH-14), 5.97 (s, 1H, CH-1), 7.26-7.79 (m, 4H, CH-Tosyl_{ar})



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 21.53$ (C-13), 50.29, 50.99 (C-2; C-3), 59.91 (C-5), 70.46 (C-6), 85.41 (C-1), 119.32 (C-14), 127.62 (C-8; C-9), 129.62 (C-10; C-11), 136.16 (C-7), 139.87 (C-4), 144.27 (C-12)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3359, 3261, 3047-3011, 2958-2897, 1596, 1452, 1344, 1306, 1188, 1167, 1093, 1065, 1029, 987, 924, 898, 855, 815. 784, 713, 678, 607

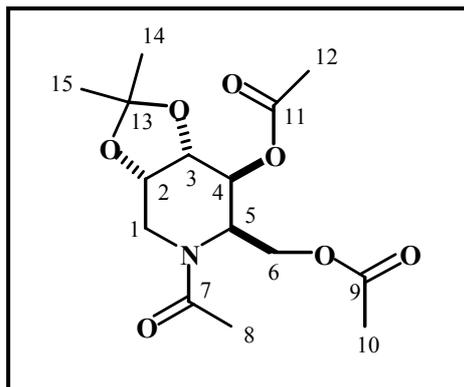
MS (70 eV): m/z [%] = 293 (M^+ ; 1), 263 (15), 138 (15), 108 (37), 94 (27), 91 (100), 80 (14), 65 (27), 53 (24), 42 (18), 39 (23)

EA	$C_{14}H_{15}NO_4S$					$M = 293 \text{ g/mol}$	
	berechnet:	C	57.34 %	H	5.12 %	N	4.78 %
	gefunden:	C	57.02 %	H	5.23 %	N	4.60 %

[(3a*SR*,6*RS*,7*SR*,7a*SR*)-5-Acetyl-7-(acetyloxy)-2,2-dimethylhexahydro[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyridin-6-yl]methylacetat **135**

Für die Herstellung einer geeigneten Probe zur Röntgenstrukturanalyse wurden 50 mg **134** (Rohprodukt) in 10 mL eines Acetanhydrid/Pyridin-Gemisches (1:1) für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung werden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt. Das zurückbleibende schwarze Öl wird mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 97 : 3) aufgereinigt. Aus der Produktfraktion konnten nach Aufnahme von NMR-Spektren durch Umkristallisation einige Kristalle gewonnen werden, mit denen erfolgreich eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden konnte.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.28, 1.35$ (zweimal s, zweimal 3H, CH-14, CH-15), 1.97, 2.05 (zweimal s, zweimal 3H, CH-10, CH-12), 2.11 (s, 3H, CH-8), 3.47-3.51 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, CH_a -1), 3.69-3.73 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, CH_b -1), 4.05-4.09 (dd, 1H, $J = 10.4$ Hz; 5.5 Hz, CH_a -6), 4.19-4.24 (Ψ t, 1H, $J = 10.3$ Hz, CH_b -6), 4.30-4.33 (m, 2H, CH-2, CH-3), 4.82-4.87 (m, 1H, CH-5), 5.48-5.50 (m, 1H, CH-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 20.65, 20.74$ (C-10; C-12), 21.58 (C-8), 24.20, 25.86 (C-14; C-15), 44.57 (C-1), 48.85 (C-5), 59.19 (C-6), 66.04 (C-4), 71.29, 72.53 (C-2; C-3), 110.38 (C-13), 169.27, 170.49, 171.56 (C-7; C-9; C-11)

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. a) L. Streyer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1991**
b) M.J. Horowitz, W. Pigman, *The Glycokonjugates*, Vol. 1-4, Academic Press, New York **1982**
c) J. Lehmann, *Kohlenhydrate*, Thieme Verlag, Stuttgart **1996**
2. a) C.K. Mathews, K.E. van Holde, *Biochemistry*, Benjamin/Cummings Publishing Company, Redwood City **1990**
b) J.E. Darnell, H. Lodish, D. Baltimore, *Molecular Cell Biology*, Scientific American Books, New York **1990**
3. a) J.P. McCoy, W.H. Chambers, *Glycobiology* **1991**, 1, 312
b) G. Cornelius, *Naturw. Rundschau* **1994**, 5, 181
c) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97
d) M. Fukuda, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 207
4. J.F.G. Vlieghehart, H. Schachter, J. Montreuil, *Glycoproteins*, Part 1, Vol. 29A, Elsevier **1995**
5. R.C. Hughes, *Glycoproteins*, Chapman and Hall, London **1983**
6. a) L.A. Lasky, *Science* **1992**, 258, 9642
b) A.S. Tyms, D.J. Tayler, P.S. Sundara, M.S. Kong, "Glycoprotein Synthesis and human Immunodeficiency Viruses" in *Design of Anti-AIDS Drugs*, de Clerk, E. (Ed.), Elsevier, New York **1990**
7. a) T. Kolter, *Angew. Chem.* 109, **1997**, 2044
b) .M. Platt, G.R. Neises, G. Reinkensmeier, M.J. Townsend, V.H. Perry, R.L. Proia, B. Winchester, R.A. Dweck, T.D. Butters, *Science*, **1997**, 276, 428
8. a) G.C. Look, C.H. Fotsch, C.-H. Wong, *Acc. Chem. Res.* 26, **1993**, 82
b) S.G. Withers, *Pure and Appl. Chem.* 67, **1995**, 1673
9. a) R.A. Gruters, J.J. Neefjies, M. Tersmette, R.E.Y. de Goede, A. Tulp, H.G. Huismann, H. Ploegh, *Nature*, **1987**, 330, 74
b) G.W.J. Fleet, A. Karpas, R.A. Dweck, S. Petursson, S.K. Namgoong, L.E. Fellows, A.S. Tyms, F. Wilson, D.R. Witty, Th.W. Rademacher, *FEBS Lett.* **1988**, 237, 128
10. a) S.V. Evans, L.E. Fellows, T.K.M. Shing, G.W.J. Fleet, *Phytochemistry* **1985**, 24, 1953
b) N. Ishida, K. Kumagai, T. Tsuruko, H. Yumuto, *J. Antibiot., Ser. A* **1967**, 20, 66

-
- c) H. Häusler, R.P. Kawakami, E. Mlaker, W.B. Severn, T.M. Wrodnigg, A.E. Stütz, *J. Carbohydrate Chemistry* **2000**, *19*, 435
11. a) P.E. Gross, M.A. Baker, J.P. Carver, J.W. Dennis, *Clin. Cancer Res.* **1**, **1995**, 935
b) M.J. Humphries, K. Matsumoto, S.L. White, K. Olden, *Cancer Res.* **46**, **1986**, 5215
c) M.A. Spearman, J.M. Ballon, J.M. Gerrard, A.H. Greenberg, J.A. Wright, *Cancer Lett.* **60**, **1991**, 185
d) C.-H. Wong, D.P. Dumas, Y. Ichikawa, K. Koseki, S.J. Danishefsky, B.W. Westone, J.B. Lowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7321
e) T. Tsuruoka, H. Fukuyasu, M. Iishi, T. Usui, S. Shibahara, S. Inouye, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 155
12. a) P.B. Anzeveno, L.J. Cremer, J.K. Daniel, C.-H. King, P.S. Liu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2539
b) P.S. Liu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4717
c) E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. Schmidt, W. Wingender, *Angew.Chem.* **1981**, *20*, 744
d) J.A. Balfour, D. McTavish, *Drugs* **1993**, 1025
e) A.D. Elbein, *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497
f) P.H. Joubert, C.P. Venter, L. Hillebrand, *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *28*, 705
g) J. Arends, B.H.L. Willms, W. Wingender, *Horm. Metab. Res.* **18**, **1986**, 761
13. B.D. Walker, M. Kowalski, W.C. Goh, K. Kozarsky, M. Krieger, C. Rosen, I. Rohrschneider, W.A. Haseltine, I. Sodroski, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, **1987**, 8120
14. R. Pili, J. Chang, R.A. Partis, R.A. Mueller, F.J. Chrest, A. Pasaniti, *Cancer Res.* **55**, **1995**, 1920
15. L.A. Liotta, P.S. Steeg, W.G. Stetler-Stevenson, *Cell* **1991**, *64*, 327
16. H. Bischoff, H.J. Ahr, D. Schmidt, J. Stoltefuß, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, *42*, 1119
17. D.L. Zechel, S.G. Withers, *Acc. Chem. Res.* **33**, **2000**, 11
18. R. Wolfenden, X. Lu, G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, **1998**, 6814
19. H. Ganem, G. Papandreou, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, **1991**, 8984
20. L. Pauling, *Chem. Eng. News* **24**, **1946**, 1375

-
21. Y. Chapleur (Hrsg.), *Carbohydrate Mimics*, Wiley-VCH, Weinheim **1998**
 22. M. Ichikawa, *Bioorg. Med. Chem.* **3**, **1995**, 161
 23. a) G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **48**, **1990**, 319
b) Y. Ishikawa, Y. Igarashi, M. Ishikawa, Y. Suhara, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007
c) G. Legler, *Naturwissenschaften* **1993**, *80*, 397
 24. a) M.L. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171
b) A.J. Kirby, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 305
c) D.G. Gorenstein, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1047
 25. a) M.P. Dale, H.E. Ensley, K. Kern, K.A.R. Sastry, L.D. Byers, *Biochemistry* **1985**, *24*, 3530
b) J.P. Richard, R. Huber, C. Heo, T.L. Amyes, S. Lin, *Biochemistry* **1996**, *35*, 12387
c) J.B. Kempton, S.G. Withers, *Biochemistry* **1992**, *31*, 9961
d) R.W. Franck, *Bioorg. Chem.* **1992**, *20*, 77
 26. a) M. Bols, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1
b) siehe auch 31 b)
 27. T.D. Heightman, P. Ermert, D. Klein, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 514
 28. H.-Y. Lai, B. Axelrod, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **54**, **1973**, 463
 29. P. Lalegérie, G. Legler, J.M. Yon, *Biochimie* **64**, **1982**, 977
 30. IUPAC/IUBMB, *Pure Appl. Chem.* **68**, **1996**, 1919
 31. S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron* **1968**, *23*, 288; der Artikel zitiert umfangreiche Sekundärliteratur
 32. a) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 501; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 495
b) I. Sangster, K. Heyms, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 802
 33. E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D.D. Schmidt, *Angew. Chem.* **1981**, *20*, 738
 34. a) B. Junge, M. Matzke, J. Stoltefuss, *Handbook of Experimental Pharmacology* **1996**, *119*, 411
b) F.M. Platt, G.R. Neises, R.A. Dwek, T.D. Butters, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 8362

- c) X. Block, X. Lu, F.M. Platt, G.R. Foster, W.H. Gerlich, B.S. Blumberg, R.A. Dwek, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 2235
35. G.W.J. Fleet, P.W. Smith, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 971
36. C.W. Eckhart, M.H. Fechter, P. Hadwiger, E. Mlaker, A.E. Stütz, A. Tauss, T.M. Wrodnigg, in: *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*, A.E. Stütz (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 253
37. L.D. Hohenschutz, E.A. Bell, P.J. Jewiss, D.P. Leworthy, R.J. Pryce, E. Arnold, J. Clardy, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811
38. R.J. Molyneux, M. Benson, R.Y. Wong, J.E. Tropea, A.D. Elbein, *J. Nat. Prod.* **51**, **1988**, 1198
39. S.M. Colgate, P.R. Dorling, C.R. Huxtable, *Aust. J. Chem.* **32**, **1979**, 2257
40. A.D. Elbein, R.J. Molyneux, *Alkaloids: Chem. Biol. Perspect.*, S.W. Pelletier (Ed.), Elsevier, Oxford, **1981**, 1
41. P.S. Wright, D.E. Cross-Doerson, K.K. Schroeder, T.L. Bowlin, P.P. McCann, A.J. Bitonti, *Biochem. Pharmacol.* **41**, **1991**, 1855
42. F. Villalta, F. Kierszenbaum, *Mol. Biochem. Parasitol.* **16**, **1985**, 1
43. D. Tepfer, A. Goldmann, N. Pamboukdjian, M. Maille, A. Lepingle, D. Chevalier, J. Denarié, C. Rosenberg, *J. Bacteriol.* **170**, **1988**, 1153
44. a) A. Goldmann, B. Message, D. Tepfer, R.J. Molyneux, O. Duclos, F.-D. Boyer, Y.T. Pan A.D. Elbein, *J. Nat. Prod.* **59**, **1996**, 1137
b) A. Goldmann, M.-L. Milat, P.-H. Ducrot, J.-Y. Lallemand, M. Maille, A. Lepingle, I. Charpin, D. Tepfer, *Phytochemistry* **29**, **1990**, 2125
45. N. Asano, A. Kato, K. Matsui, A.A. Watson, R.J. Nash, R.J. Molyneux, L. Hackett, J. Topping, B. Winchester, *Glycobiology* **7**, **1997**, 1085
46. A.A. Watson, D.R. Davies, N. Asano, B. Winchester, A. Kato, R.J. Molyneux, B.L. Steglmeier, R.J. Nash, "Natural and Synthetic Toxins: Biological Implications", W. Graffield, A.T. Tu (Ed.), Am. Chem. Soc. Symposium Series 745, **1999**
47. Ausgewählte Synthesen finden sich unter: a) D.W.C. Jones, R.J. Nash, E.A. Bell, N. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3125
b) G.W.J. Fleet, P.W. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1469
c) T. Ziegler, A. Straub, F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1988**, *27*, 716
d) L. Lay, F. Nicotra, A. Paganini, C. Pangrazio, L. Panza, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4555

- e) L. Provencher, D.H. Steensma, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 1179
f) C.M. Huwe, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1621
g) I. McCort, S. Fort, A. Duréault, J.-C. Depezay, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 135
48. Repräsentative Beispiele finden sich unter: a) S. Hanessian, *Chemistry and Industry* **1966**, 2126
b) G. Legler, E. Jülich, *Carbohydrate Res.* **1984**, *128*, 61
c) R.L. Pederson, M.-J. Kim, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4645
d) A.B. Hughes, A.J. Rudge, *J. Natural Prod. Rep.* **1994**, 135 (Review)
e) L.A.:G.M. van den Broek, D.J. Vermaas, B.M. Heskamp, C.A.A. van Boeckel, M.C.A.A. Tan, J.G.M. Bolscher, H.L. Ploegh, F.J. van Kemenade, R.E.Y. de Goede, F. Miedema, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **112**, **1993**, 82 (Review)
f) H.-J. Altenbach, K. Himmeldirk, *Tetrahedron: Asym.* **6**, **1995**, 1077
g) H.-J. Altenbach, R. Wischnat, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4983
h) K. Asano, T. Hakogi, S. Iwama, S. Katsumura, *Chem. Commun.* **1999**, 41
i) M. Ruiz, V. Ojea, J.M. Quintela, *Synlett* **1999**, 204
j) A. Kilonda, F. Compennolle, K. Peeters, G.J. Joly, S. Toppet, G.J. Hoornaert, *Tetrahedron* , **2000**, *56*, 1005
k) P. Szolcsányi, T. Gracza, M. Koman, N. Prónayová, T. Liptaj, *Chem. Commun.* **2000**, 471
l) N. Jotterand, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8973
49. Anschauliche Beispiele finden sich bei: a) H. Ina, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 52
b) S.F. Martin, H.-J. Chen, C.-P. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2867
c) M. Naruse, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1358
d) S.H. Kang, G.T. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5049
e) C.R.D. Correia, A.R. de Faria, E.S. Carvalho, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109
f) A.A. Bell, L. Pickring, A.A. Watson, R.J. Nash, R.C. Griffiths, M.G. Jones, G.W.J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8561
g) S.E. Denmark, A. R. Hurd, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2875/ 2887
50. a) M.J. Blanco, F.J. Sardina, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3411
b) P. Soro, G. Rassu, P. Spanu, L. Pinna, F. Zanardi, G. Cashiraghi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5172
51. a) N. Ikota, *Heterocycles* *36*, **1993**, 2035

-
- b) K.H. Park, Y.J. Yoon, S.G. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 2621
52. C.R.R. Matos, R.S.C. Lopes, C.C. Lopes, *Synthesis* **1999**, 571
53. N. Ikota, *Heterocycles* **1989**, 29, 1469
54. a) N. Chida, Y. Furuno, S. Ogawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1230
b) N. Chida, Y. Furuno, H. Ikemoto, S. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1992**, 237, 185
55. H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3337
56. a) R.L. Pederson, M.-J. Kim, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4645
b) R.L. Pederson, C.-H. Wong, *Heterocycles* **1989**, 28, 477
c) T. Ziegler, A. Straub, F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 717
d) A. Straub, F. Effenberger, P. Fischer, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3926
e) K.K.-C. Liu, T. Kajimoto, L. Chen, Z. Zhong, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6280
57. G.C. Look, C.H. Fotsch, C.-H. Wong, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 182
58. G.R. Cook, L.G. Beholz, J.R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3575
59. a) R. Wischnat, Dissertation, BUGH Wuppertal, 1996
b) K. Himmeldirk, Dissertation, BUGH Wuppertal, 1992
c) G. Blanda, Dissertation, BUGH Wuppertal, 1999
d) F. Schieweck, Dissertation, BUGH Wuppertal, 2000
60. a) K. Koseki, T. Ebata, H. Kawakami, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh, *Heterocycles* **1987**, 25, 521
b) T. Ebata, K. Matsumoto, H. Yoshikoshi, K. Koseki, H. Kawakami, K. Okano, H. Matsushita, *Heterocycles* **1993**, 36, 1017
c) K. Matsumoto, T. Ebata, K. Koseki, H. Kawakami, H. Matsushita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2309
d) siehe c)
e) K. Matsumoto, T. Ebata, K. Koseki, H. Kawakami, H. Matsushita, *Heterocycles* **1991**, 32, 2225
f) T. Ebata, K. Matsumoto, H. Matsushita, *Heterocycles* **1994**, 38, 2231
g) K. Matsumoto, T. Ebata, K. Koseki, K. Okano, H. Kawakami, H. Matsushita, *Carbohydr. Res.* **1993**, 246, 345
61. a) H.J. Altenbach, *Nach. Chem. Tech. Lab.* **1988**, 36, 999
b) U. Schöllkopf, T. Tiller, J. Bardenhagen, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 44, 5293
c) R.M. Williams, M.N. Im, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9276

- d) D. Seebach, R. Fitzi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5293
62. T. Hudlicky, D.A. Entwistle, K.K. Pitzer, A.J. Thorpe, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195
63. a) G. W. Fleet, N.G. Ramsden, D.R. Witty, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2871
b) S. Vonhoff, K. Piens, M. Pipelier, C. Braet, M. Claeysens, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 963
c) J. Kang, C.W. Lee, G.J. Lim, B.T. Cho, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 657
64. a) R. Wischnat, *Neue Synthesen von Azazuckersystemen*, Diplomarbeit, BUGH Wuppertal, **1994**
65. K. Onabe, *J. Antibiot. (Japan)* **1978**, *31*, 555
66. J.C.P. Hopman, E. van den Berg, L.O. Ollero, H. Hiemstra, W.N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4315
67. a) Y.-M. Xu, W. Zhou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 741
b) Y.-M. Xu, W. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1461
c) Z.-H. Lu, W. Zhou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 593
d) L.-X. Liao, Z.-M. Wang, H.-X. Zhang, W. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3649
68. M.A. Ciufolini, C.Y.W. Hermann, Q. Dong, T. Shimizu, S. Swaminathan, N. Xi, *Synlett* **1998**, 105
69. O. Achmatowicz Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973
70. Y. Levebre, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 133
71. J. Ostrowski, *Untersuchungen zur Darstellung und flexiblen Nutzung von enantiomerenreinen Bausteinen für Azapyranosen*, BUGH Wuppertal **1997**
72. a) O. Springer, *Untersuchungen zur flexiblen Synthese von hydroxylierten Piperidinderivaten als Zuckeranaloga*, BUGH Wuppertal **1999**
73. a) T. Honda, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1997**, *19*, 463
b) K.A. Marshall, A.K. Mapp, C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2725
c) S.F. Martin, P.W. Zinke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6600
d) M.P. Georgiadis, E.A. Couladouros, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2725
e) O. Achmatowicz Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973
74. T. Taniguchi, H. Ohnishi, K. Ogasawara, *Chem. Commun.* **1996**, 1477

-
75. a) S. Martin, C. Gluchowski, C.L. Campell, R. Chapman, *Tetrahedron* **1980**, *44*, 3171
b) H.C. Brown, U.S. Racherla, Y. Liao, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6614
76. W. Rasshofer in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*; H. Hagemann, D. Klamann, Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, Bd. E 14a/2, 595
77. I. Thomson, B.V. Ernholz, M. Bols, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9357
78. a) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 1978, *90*, 602
b) Neptra INC. (Italien), Schering AG (Deutschland), "DMAP in der Synthese", Firmenmitteilung 1992, 1
79. M. H. Haukaas, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 401
80. a) S. Fornarini, Mass spectrometry of sulfonic acids and their Derivatives. In: *The Chemistry of Sulphonic Acid Esters and their Derivatives*, S. Patai, Z. Rappoport, Eds.; Wiley: Chichester **1991**, 73
b) E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag 2000, ISBN 3-540-67815-8, Seite 356
81. .K Himmeldirk, *Synthese von enantiomerenreinen Azazuckern aus Serin*, Dissertation **1992**, Paderborn
82. M. Tishler, S. Omura, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1221
83. R. Thiergardt, G. Rihs, P. Hug, H.-H. Peter, *Tetrahedron* **1995**, *3*, 733
84. B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035
85. G. Blanda, Versuche zur Synthese von *Fagomin-Analoga*, Dissertation **1999**, Wuppertal
86. a) M. Hudlicky, *Oxidation of Organic Compounds*, No.186, 67, American Chemical Society, Washington, **1990**
b)A.H. Haines, *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1988**
87. a) T.K.M. Shing, V.W.-F. Tai, E.K.W. Tam, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2408
b) T.K.M. Shing, E.K.W. Tam, V.W.-F. Tai, I.H.F. Chung, Q. Jiang, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50
88. A. Fatiadi, *Synthesis* **1987**, 85
89. a) R. Ray, D.S. Matteson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 449
b) V. van Rheenen, R.C. Kelly, D.Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973
c) N. Iwasawa, T. Kato, Narasaka *Chem. Lett.* **G**, 1721

-
90. A.S. Kende, R.A. Bentley, D. Ridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4332
 91. M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766
 92. N.A. Milas, Sussmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *60*, 2345
 93. a) K.B. Sharpless, K. Akashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986
b) K.B. Sharpless, K. Akashi, R.E. Palermo, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2063
 94. a) B.B. Lohary, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *2*, 1317
b) H.C. Kolb, M.S. van Nieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483
 95. H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie Band I*, Verlag Salle + Sauerländer, Frankfurt am Main, 2. Auflage **1992**, 821
 96. A.L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454
 97. D.R. Bundle, T. Iverson, H.-P. Wessel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247
 98. S.G. Levine, M.E. Wall, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2826
 99. a) Y. Gao, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538
b) A. Defoin, H. Sarazin, T. Sifferlen, C. Strehler, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1417
 100. B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035
 101. K.P.M. Vanhessche, K.B. Sharpless, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 517
 102. A. Defoin, H. Sarazin, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 560
 103. D.A. Tomalia, J.C. Falk, *Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 891
 104. R. Graf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 172
 105. J.K. Rasmussen, A. Hassner, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 389
 106. a) M. Hirama, T. Shigemoto, Y. Yamazaki, S. Itô, *J. Am. Soc.* **1985**, *107*, 1797
b) M. Hirama, T. Shigemoto, Y. Yamazaki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4133
c) M. Hirama, T. Shigemoto, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4137
d) M. Hirama, I. Nishizaki, T. Shigemoto, S. Itô, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 393
e) M. Hirama, T. Shigemoto, S. Itô, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3342
 107. Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Ed. G.E. Müller, Band 4.2, 509; Thieme-Verlag, Stuttgart, **1955**
 108. C.J. Chen, C. Sih, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 711
 109. a) H. Suemune, M. Hizuka, T. Kamashita, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1379

- b) E.J. Toone, M.J. Werth, J.B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4946
c) J. Ehrler, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 379
110. A.N.E. Weissfloch, R.J. Katzlauskas, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6959
111. a) C.R. Johnson, A. Golebiowski, T.K. McGill, D.H. Steensma, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2597
b) K. Burgess, L.D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129
c) R.L. Katzlauskas, A.N. Weissfloch, A.T. Rappot, L.A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656
d) U. Ader, P. Andersch, M. Berger, U. Goergens, R. Seemayer, M. Schneider, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1165
112. L.E. Janas, R.J. Katzlauskas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3719
113. I.J. Colton, S.N. Ahmed, R.J. Katzlauskas, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 212
114. a) K. Drautz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**
b) C.-H. Wong, G.M. Whitesides, *Enzymes in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1994**
115. C.-H. Wong, J.-M. Fang, *Synlett* **1994**, 393
116. S.D. Koulocheri, S.A. Haroutounian, C.D. Apostolopoulos, R.K. Chada, E.A. Couladouros, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1449
117. Eine exzellente Übersicht bietet: Levoglucosenone and Levoglucosans, *Chemistry and Applications*, Z.J. Witczak (Ed.), in: *Frontiers in Biomedicine and Biotechnology*, Vol.2, **1994**, ATL Press Inc., Science Publishers, P.O. Box 697, Mount Prospect, IL 60056, U.S.A., ISBN 1-882360-13-3
118. D. Horton, J.P. Roski, P. Norris, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3783
119. A.L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454
120. R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum, Akad. Verl., **1996**, ISBN 3-8274-0096-1
121. Dissertation A. Vogt, Wuppertal **1996**
122. F. Reber, A. Lardon, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 45
123. K. Kanai, I. Sakamoto, S. Ogawa, T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529
124. Übersichtsartikel zur Wittig-Reaktion: a) A. Maercker, *Org. React.* **1965**, *14*, 270
b) I. Gosney, A.G. Rowley, in *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, J.I.G. Cadogan (Ed.), Academic Press, London, **1979**, S. 17-153

- c) B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863
125. K.E. Holt, F.J. Leeper, S. Handa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 231
126. Siehe zum Beispiel: P. Letellier, R. Ralainairina, D. Beaupère, R. Uzan, *Synthesis* **1997**, 925
127. a) E.J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1354
128. T.J. Michnick, D.S. Matteson, *Synlett* **1991**, 631
129. C. Marschner, G. Penn, H. Griengl, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5067
130. F. Oberdorfer, R. Haeckel, G. Lauer, *Synthesis* **1998**, 201
131. a) T. Tsuchiya, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 91
b) ACS Symposium Series 374. *Fluorinated carbohydrates, Chemical and Biochemical Aspects*; N.F. Taylor (Ed.), Am. Chem. Soc.: Washington, DC, **1988**
132. a) B.R. Grün, U. Berger, F. Oberdorfer, W.E. Hull, H. Ostertag, D. Keppler, *Adv. Enzyme Reg.* **1990**, *30*, 231
b) B.R. Grün, U. Berger, F. Oberdorfer, W.E. Hull, H. Ostertag, E. Friedrich, J. Lehmann, D. Keppler, *Eur. J. Biochem.* **1990**, *190*, 11
133. a) G. Buecker, H. Hoerster, W. Gajewski, *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 623
b) S. Bartel, F. Bohlmann, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 685
c) D. Gravel, J. Bordeleau, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8035
134. a) Y.-H. Zhu, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 31
b) Y.-H. Zhu, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 666
c) Y.-H. Zhu, R. Demange, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 263
135. a) F.N. Tebbe, G.W. Parshall, G.S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611
b) S.H. Pine, G.S. Shen, *Synthesis* **1991**, 165
Alternative Darstellungsmethoden beschreiben: c) L.F. Cannizzo, R.H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2386
d) S.H. Pine, G. Kim, V. Lee, *Org. Synthesis* **1990**, *65*, 72
136. M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York **1984**, ISBN 3-13-576102-9
137. a) P.A. Fürst, A. Plattner, *Abstracts of Paper, 12th International Congress of Pure and Applied Chemistry* **1951**, 409
b) D.N. King, *Chemistry and Industry* **1973**, 109
138. a) P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *38*, 2301

- b) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 340
139. a) Isolation aus *Lonchocarpus sericeus*: L.E. Fellows, E.A. Bell, D.G. Lynn, F. Pilkiewicz, I. Miura, K. Nakanishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 977
b) Erste Synthese: G. Kinast, M. Schedel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 805
140. a) Isolation aus Mulberries: M. Yagi, T. Kouno, Y. Aoyagi, H. Murai, *Nippon Nogeikaku Kaishi* **1976**, *50*, 571
Synthesen: b) H. Paulsen, I. Sangster, K. Heyns, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 802
c) R. Polt, D. Sames, J. Chroma, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6147
Review: M.H. Fechter, A.E. Stütz, A. Tauss, *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 269
141. a) K. Leontein, B. Lindberg, J. Lonngren, *Acta Chem. Scand. B* **1982**, *36*, 515
b) Y. Le Merrer, L. Poitout, J.-C. Depezay, I. Dosbaa, S. Geoffroy, M.-J. Foglietti, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519
142. A.S. Tyms, E.M. Berrie, T.A. Ryder, R.J. Nash, M.P. Hegarty, T.L. Taylor, M.A. Moberly, J.M. Davis, E.A. Bell, D.J. Jeffries, D. Taylor-Robinson, L.E. Fellows, *Lancet* **1987**, 1025
143. a) H.R. Snyder, R.E. Heckert, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2006
b) R.C. Roemmele, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936
c) S.C. Bergmeier, S.L. Fundy, P.P. Seth, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8025
144. a) Sungchui Ji, B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank, W.D. Closson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5310
b) J.R. Henry, L. R. Marcin, M. C. Macintosh, P.M. Scola, G.D. Harris Jr., S.M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709
c) R.C. Roemmele, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2367
d) M.T. Reetz, R. Jaeger, R. Drewlies, M. Hübel, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 76
e) T. Rein, R. Kreder, P. von Zezschwitz, C. Wulff, O. Reiser, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1099
f) S.C. Bergmeier, P.P. Seth, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6181
145. a) T.N. Birkinshaw, A.B. Holmes, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 813
b) J. Löfstedt, H. Petterson-Fasth, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2225
146. a) T.S. Kaufman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1993**, 403
b) T.S. Kaufman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1996**, 2497
c) T. Luker, H. Hiemstra, W.N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3592

- d) C. Yang, L. Liao, Y. Xu, H. Zhang, P. Xia, W. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2311
147. a) E.H. Gold, E. Babad, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2208
b) A.B. Holmes, J. Thompson, A.J.G. Baxter, J. Dixon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 37
148. a) P.T. Cotrell, C.K. Mann, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3579
b) K. Okumura, T. Iwasaki, M. Matsuoka, K. Matsumoto, *Chem. Ind. (London)* **1971**, 929
c) T. Iwasaki, K. Matsumoto, M. Matsuoka, T. Takahashi, K. Okumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 852
d) V.G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*, 281
e) L. Horner, H. Neumann, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3462
149. a) B. Umezawa, O. Hoshino, S. Sawaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1120
b) L.S. Hedegus, J. L. Toro, W.H. Miles, P.J. Harrington, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3319
c) H. Muratake, T. Takahashi, M. Natsume, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1963
d) D. Mellier, J.P. Pete, C. Portella, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *47*, 4555
e) D. Mellier, J.P. Pete, C. Portella, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *47*, 4559
f) M.H. Gelb, K. Fearon, W. Yuon, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 906
150. G. Zhao, C. Deo, B. Ganem, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 201
151. T.M. Jespersion, W. Dong, T. Skrydstrup, M.R. Sierks, I. Lundt, M. Bols, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 1778
152. Y. Ishikawa, Y. Igarashi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4585
153. a) E. Ruoslahti, *Sci. Am.* **1996**, *275*(3), 72
b) L. Roden, in: *The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans*, W.G. Lennarz (Ed.), Plenum Press, New York, **1980**, 267-271
154. M. Ichikawa, Y. Igarashi, Y. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1767
155. C.R. Johnson, A. Golebiowski, M.P. Braun, H. Sundram, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1833
156. D. Gryko, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8275
157. M. Lobell, Dissertation BUGH Wuppertal **1993**
158. a) *Organikum*, Hrsg. Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 16. Auflage, Berlin **1988**

- b) D.D. Perrin, W.L.F. Armarengo, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1988**
159. a) USA Patent 3325478 **1967**, C.A. 66, 88642g **1967**
b) West Germany Patent 2123796 **1971**, C.A. 76, 72122h **1972**
160. ^1H - und ^{13}C -Simulationsprogramme der Firma ACD