

---

# Studien zur Synthese von Cyclitolen

Vom Fachbereich C - Mathematik und Naturwissenschaften der  
Bergischen Universität Wuppertal zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

**Engin Temeltas**

aus Leverkusen

2004

---

---

---

---

# Studien zur Synthese von Cyclitolen

Vom Fachbereich C - Mathematik und Naturwissenschaften der  
Bergischen Universität Wuppertal zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

**Engin Temeltas**

aus Leverkusen

2004

---

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20050079

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20050079>]

---

Eingereicht am:

30. Juli 2004

Tag der mündlichen Prüfung:

12. November 2004

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Koreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

---

Die präparativen Arbeiten der vorliegenden Dissertation wurden in der Zeit von Juni 1994 bis Dezember 1997 im Fach Organische Chemie des Fachbereichs C - Mathematik und Naturwissenschaften der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt. Anschließend erfolgte - berufsbegleitend - die schriftliche Zusammenfassung der Ergebnisse.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach für die sehr interessante Themenstellung, die gewährten Freiheiten bei der Bearbeitung und die angenehme Betreuung. Seinem steten Interesse an dieser Arbeit, sowie der hervorragenden Betreuung auch nach Beendigung der präparativen Arbeiten kann ich nur mit Respekt und Dankbarkeit begegnen.

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

Des weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen, Mitarbeitern und Freunden des Arbeitskreises Altenbach bedanken, die auf vielfältige Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben: Frau Ilka Polanz und Herrn Dr. C. M. Weissshuhn (NMR-Spektroskopie), Frau Jutta Kösters und Frau B. Pongratz (Massenspektroskopie), Herrn Jürgen Dönecke (Chromatographie), Frau Dr. Silke Buchheim-Spiegel und Herrn Dr. G. Pawelke (Arbeiten unter Hochvakuum) sowie meinen Forschungspraktikanten Frau Marion Lackhoff und Herrn Markus Naaßner.

Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle meine Laborkollegen Dr. Stephanie Knieps, Dr. Oliver Block, Dr. Oliver Springer, Dr. Markus Roggel und Dr. Shangli Cheng, sowie stellvertretend für den Arbeitskreis auch Dr. Gaetano Blanda, Achim Kaffe, Dr. Gerd Merhof, Dr. Sonja Nordhoff und Helmut Tölle, die immer Zeit hatten für wertvolle Anregungen oder konstruktiv-kritische Diskussionen.

All ihnen gebührt der Dank auch für die Schaffung einer Atmosphäre, in der forschen auch Spass macht.



---

## Abstract

Cyclitols - carbocyclic compounds bearing several hydroxyl-groups - are widely found as natural compounds showing physiological activity. Others act as starting material for the synthesis of antibiotics, or as enzymatic tools for solving physiological reaction mechanisms.

This thesis deals with studies for the synthesis of cyclitols.

The first part starts using well established phosphorous reagents (alkyl phosphonates / deprotonated phosphorous ylides) as carbon nucleophiles for reaction with sugar derived lactones or esters. These experiments failed: in all cases the basic behaviour of the phosphorous reagent lead to undesired side reactions or decomposition of the substrate.

Classical pathways also have been examined: thiazolium catalyst [31], described by *Stetter*, has been tested for intramolecular cyclization of sugar-derived dialdehydes. Also acyloin-condensation of sugar-acid derivatives should be applied. But these experiments failed: Cyclization of sugar-dialdehyde failed with *Stetter*'s catalyst, so the acyloin reaction of TMS-protected mucic acid dimethyl ester did. Starting from Mannose, it was impossible to receive suitable amounts of starting material for proceeding a multi-step reaction-sequence.

Ring-closing metathesis reaction was successfully applied in the synthesis of conduritol [148] and cycloheptene carbasugar [150]. The metathesis reaction failed in the synthesis of cyclopentene [146] derived from symmetrically substituted heptadiene [145] when using metathesis catalysts of 1<sup>st</sup> generation.

Finally, radical reactions have been examined for ring-closing reactions. Synthesis of an acylchloride [155] as starting material for several radical-induced ringclosure reactions was not successful: the acylchloride could not be yield as pure substance, even in-situ-generation followed by ring-closure conditions failed.

Sugar derived hex-5-enal [68], ketoaldehyde [156] and ketoolefine [157] have been successfully reacted with Samarium diiodide (*Kagan*'s reagent) to yield cyclopentanol [163], [172] and [173].

---

## Zusammenfassung

Cyclitole - carbocyclische Verbindungen mit mehreren Hydroxylgruppen - treten in weiten Bereichen als Naturstoffe mit physiologischer Aktivität auf. Andere fungieren als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Antibiotika oder als „Werkzeuge“ zur Aufklärung enzymatischer Reaktionsmechanismen.

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Herstellung von Cyclitolen.

Im ersten Abschnitt werden gut etablierte Phosphorreagenzien (Alkylphosphonate / deprotonierte Phosphorylide) als Kohlenstoff-Nukleophile für die Umsetzung mit Zucker-basierenden Laktonen oder Estern eingesetzt. Diese Experimente waren nicht erfolgreich: in allen hier untersuchten Fällen führte der basische Charakter des Phosphorreagenzes zu ungeplanten Nebenreaktionen oder zur Zersetzung des Substrates.

Klassische Verfahren wurden ebenfalls untersucht: der erstmalig von *Stetter* beschriebene Thiazolium-Katalysator [31] wurde auf Eignung zur intramolekularen Cyclisierung von Zucker-basierenden Dialdehyden geprüft. Auch die Acyloinkondensation von Zuckersäure-Derivaten sollte zur Anwendung kommen. Diese Experimente scheiterten: so versagte die Cyclisierung des eingesetzten Zucker-dialdehydes mit dem *Stetter*'schen Katalysator ebenso wie die Acyloin-Kondensation von TMS-geschützten Schleimsäuredimethylester. Ausgehend von Mannose war es nicht möglich, handhabbare Mengen eines geplanten Startmaterials für die Durchführung einer mehrstufigen Reaktionssequenz zu erhalten.

Die Ringschluss-Metathesereaktion konnte erfolgreich angewendet werden zur Herstellung eines Konduritols [148] sowie des Cyclohepten-Carbazuckers [150]. Die Metathesereaktion versagte jedoch bei der Umsetzung des symmetrisch substituierten Heptadiens [145] zur Synthese des Cyclopentens [148] bei Verwendung von Metathesekatalysatoren der „ersten Generation“

Schliesslich wurden verschiedene Radikalreaktionen auf ihre Eignung zur Durchführung von Ringschlüssen untersucht: Die Herstellung eines Acylchlorides [155] als Ausgangsmaterial für verschiedene radikalisch induzierte Ringschlussreaktionen war nicht erfolgreich: das Acylchlorid konnte nicht als reine Substanz isoliert werden. Auch die direkte Durchführung der Ringschlussreaktion mit der in-situ erzeugten Verbindung schlugen fehl.

Die Zucker-basierenden Verbindungen: Hex-5-enal [68], Ketoaldehyd [156] und Ketoolefin [157] wurden erfolgreich mit Samariumdiodid (*Kagan*'s Reagenz) zu den Cyclopentanolten [163], [172] und [173] umgesetzt.

---

## Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl-
AIBN	Azobisisobutyronitril
Bn	Benzyl-
br	breit
Bu	Butyl-
Cy	Cyclohexyl-
d	Dublett chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DIBAH	Di-isobutylaluminiumhydrid
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMPU	N,N'-Dimethylpropylurea (N,N'-Dimethylpropylharnstoff)
DMR	Dess–Martin–Reagenz (Periodinan, Tri–acetoxy– <i>ortho</i> –iod–benzoesäure)
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
eq	Äquivalent
Et	Ethyl-
ges.	gesättigt
GMC	Grubbs-Metathese-Katalysator
h	Stunde
Hal	Halogen
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HV	Hochvakuum
iPr	Isopropyl-
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
LAH	Lithiumaluminiumhydrid

---

m	Multipllett
Me	Methyl-
Mes	Methansulfonyl- / Mesyl-
min	Minuten
MS	Massenspektrum
NMR	Kernmagnetische Resonanz
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl-
proz.	prozentig
PTK	Phasentransferkatalysator
q	Quartett
R	Alkylrest
RCM	Ring-Closing-Metathesis (Ringschluss-Metathese)
R <sub>f</sub>	R <sub>f</sub> -Wert („ratio of front“)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
sh	Schulter
SMC	Schrock-Metathese-Katalysator
t	Triplett
TBDMS	tert-Butyldimethylsilyl-
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
Tos, Ts	Tosylat-, Toluolsulfonat-
Tr	Triphenylmethyl- (Trityl-)

---

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Problemstellung .....	1
1.1.	Einführung .....	1
1.2.	Ziele dieser Dissertation .....	8
2.	Durchführung .....	13
2.1.	Olefinierung von Carbonylverbindungen .....	13
2.1.1.	Vorbemerkungen .....	13
2.1.2.	Cyclisierung eines C <sub>5</sub> -Zuckers nach Wittig-Horner .....	13
2.1.3.	Cyclisierung eines C <sub>6</sub> -Zuckers nach Wittig-Horner .....	21
2.1.4.	Cyclisierung eines C <sub>6</sub> -Pseudolactons unter Wittig-Horner-Bedingungen .....	30
2.1.5.	Cyclisierung mittels doppelt deprotonierter Phosphorylide .....	37
2.2.	Zuckersäuren .....	42
2.2.1.	Vorbemerkungen .....	42
2.2.2.	Schleimsäure .....	43
2.2.3.	Mannarsäure .....	44
2.3.	Metathesereaktion .....	49
2.3.1.	Vorbemerkungen .....	49
2.3.2.	Ringschluss-Metathese in der Zuckerchemie .....	50
2.4.	Weitere Hauptgruppen- und Übergangsmetall-katalysierte Cyclisierungen .....	57
2.4.1.	Vorbemerkungen .....	57
2.4.2.	Cyclisierung eines Acylchlorid .....	58
2.4.3.	Radikalische Cyclisierungen I - Elektrocyclisierung .....	62
2.4.4.	Radikalische Cyclisierungen II - Samarium-II-iodid-vermittelte Cyclisierungen.....	64
2.4.5.	Cyclisierung von Zucker-dialdehyden mittels Thiazolium-Salz-Katalysator ...	75
3.	Zusammenfassung .....	79
4.	Experimenteller Teil .....	86
4.1.	Allgemeine Angaben .....	86
4.2.	Versuchsvorschriften – Reagenzien .....	88
4.2.1.	<i>tert</i> -Butyl-hypochlorit .....	88

---

4.2.2.	Dess–Martin–Periodinan (Triacetoxy– <i>ortho</i> -iod-benzoensäure) [117].....	88
4.2.3.	Samariumdiodid.....	89
4.2.4.	Bis(triphenylphosphin)-benzyliden-ruthenium (IV) dichlorid [139].....	89
4.2.5.	3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium-chlorid [31] .....	89
4.2.6.	Trimethylsilyl-imidazol .....	90
4.3.	Versuchsvorschriften – Ausgangsmaterialien und Schlüsselreaktionen .....	91
4.3.1.	3, 4- <i>O</i> -( <i>R</i> )-Benzyliden- <i>D</i> -ribono-1,5-lacton [50] .....	91
4.3.2.	2- <i>O</i> - <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-3,4- <i>O</i> -( <i>R</i> )-benzyliden- <i>D</i> -ribono-1,5-lacton [53] ..	91
4.3.3.	Umsetzung von [53] mit Lithiummethanphosphonat [42] .....	92
4.3.4.	Umsetzung von [53] mit Natrium-dimethylmethanphosphonat .....	92
4.3.5.	Methyl-6- <i>O</i> -trityl- $\alpha$ - <i>D</i> -glucopyranosid [74] .....	93
4.3.6.	Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-6- <i>O</i> -trityl- - <i>D</i> -glucopyranosid [75] .....	93
4.3.7.	Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl- - <i>D</i> -glucopyranosid [76] .....	94
4.3.8.	Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-6-brom-6-desoxy- - <i>D</i> -glucopyranosid [77] .....	95
4.3.9.	Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-6-iodo-6-desoxy- - <i>D</i> -glucopyranosid [78].....	95
4.3.10.	2,3,4-Tri- <i>O</i> -benzyl-5,6-didesoxy- <i>D</i> -xylo-hex-5-eno- <i>s</i> [68] .....	96
4.3.11.	Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-5,6-didesoxy- <i>D</i> -xylo-hex-5-enoat [85] .....	97
4.3.12.	Dimethyl [(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-tribenzyloxy-6,7-didesoxy-hept-6-en-2-on-1-yl] phosphonat [70] .....	98
4.3.13.	Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-6-desoxy- - <i>D</i> -xylo-hex-5-enopyranosid [91].....	100
4.3.14.	(Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl- - <i>D</i> -xylo-pyranosid)-urono-5,1-lacton [95] .....	100
4.3.15.	Umsetzung von Pseudolacton [95] mit Lithiummethanphosphonat [42] ....	102
4.3.16.	Umsetzung von Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-6-halo-6-desoxy- - <i>D</i> -gluco- pyranosiden [77] und [78] mit Metall-Graphit-Reagenzien .....	103
4.3.17.	Methyl-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzyl- - <i>D</i> -glucopyranosid [115].....	104
4.3.18.	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzylglucopyranose [116] .....	104
4.3.19.	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzyl- <i>D</i> -gluconolacton [112] .....	105
4.3.20.	Umsetzung von [95] mit deprotoniertem Phosphorylid [118] .....	106
4.3.21.	Umsetzung von [112] mit deprotoniertem Phosphorylid [118] .....	106
4.3.22.	Galaktarsäuredimethylester [124] .....	106
4.3.23.	2,3,4,5-Tetra- <i>O</i> -trimethylsilyl-galaktarsäuredimethylester [126] .....	107
4.3.24.	Acyloin-Reaktion von TMS-geschütztem Galaktarsäuredimethyl- ester [126] .....	107

---

4.3.25.	Mannarsäuredilacton [128] .....	107
4.3.26.	3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzyl-xylo-1,6-heptadien [145] .....	108
4.3.27.	Metatheseversuch 1: 2,6-Diisopropylphenylimido neophyliden- molybdän (VI) bis(tert-butoxid) [141] .....	110
4.3.28.	Metatheseversuch 2: Bis(triphenylphosphin)-benzyliden-ruthenium (IV) dichlorid [139] .....	111
4.3.29.	Metatheseversuch 3: Bis(tricyclohexylphosphin)-benzyliden-ruthenium (IV) dichlorid [140] .....	111
4.3.30.	Herstellung von 3-Hydroxy-4,5,6-tri- <i>O</i> -benzyl-xylo-okta-1,2;7,8-dien (C <sub>8</sub> -Diolefin) [147] .....	112
4.3.31.	Ringschlussmetathese von [147] .....	113
4.3.32.	Herstellung von 4-Hydroxy-5,6,7-tri- <i>O</i> -benzyl-xylo-nona-1,2;8,9-dien (C <sub>9</sub> -Diolefin) [149] .....	114
4.3.33.	Ringschlussmetathese von [149] .....	116
4.3.34.	Oxidation von [150] .....	118
4.3.35.	Cyclisierung von Hexenal [68] mit Samariumdiodid .....	119
4.3.36.	3,4,5,7-Tetra- <i>O</i> -benzyl- <i>D</i> -gluco-hept-1-enitol [168] .....	120
4.3.37.	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzylsorbitol [171] .....	121
4.3.38.	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzyl-5-ketoglucose [156] .....	122
4.3.39.	Radikalischer Cyclisierungsversuch von Ketoaldehyd [156] mit Tributylzinnhydrid .....	124
4.3.40.	Cyclisierung von Ketoaldehyd [156] mit Samariumdiodid .....	124
4.3.41.	3,4,5,7-Tetra- <i>O</i> -benzyl- <i>D</i> -gluco-hept-1-en-6-on [157] .....	125
4.3.42.	Elektrochemische Umsetzungen von [157] .....	127
4.3.43.	Cyclisierung von Ketoolefin [157] mit Samariumdiodid .....	128
4.3.44.	2,5-Di- <i>O</i> -benzyl-3,4- <i>O</i> -isopropyliden-hexandial [182] .....	129
4.3.45.	Cyclisierungsversuch von [182] mittels Thiazoliumkatalysator [31].....	130
5.	Anhang .....	131
5.1.	Röntgenstrukturdaten von [63]: Karthesische Atomkoordinaten.....	131
5.2.	Röntgenstrukturdaten von [63]: Bindungsliste .....	132
6.	Literaturverzeichnis.....	133

---



# 1. Einleitung und Problemstellung

## 1.1. Einführung

Cyclite<sup>1</sup> – carbocyclische Verbindungen mit mehreren Hydroxylgruppen wie Inosite [1] und Kondurite [2] (Abbildung 1) – gelangten in den vergangenen Jahrzehnten aus vielerlei Gründen in den Blickpunkt wissenschaftlichen Interesses. Eine frühe Zusammenfassung zur Thematik, 1962 von POSTERNAK<sup>2</sup> vorgestellt, verweist bereits auf beobachtete physiologische Wirkungen von Inositen. Später fand man, nicht zuletzt im Rahmen verschiedener Screeningprogramme, weitere Vertreter dieser Substanzklassen als Sekundärstoffwechselprodukte unterschiedlicher Mikroorganismen.<sup>3</sup> Daneben sind sie auch in grosser Anzahl im Pflanzenreich sowie in verschiedenen Körpergeweben von Säugern anzutreffen.

Zu den am besten untersuchten Verbindungen gehören zweifelsohne die Inositphosphate, welche als Botenstoffe – *second messenger* – in verschiedenen wichtigen Stoffwechsel- und Signalvorgängen beteiligt sind. So hat beispielsweise 1,4,5-*myo*-Inosittriphosphat (IP<sub>3</sub>) direkten Einfluss auf die Freisetzung von Ca<sup>2+</sup>-Ionen bei der Regulierung des Zellwachstums.<sup>4</sup> Auch das Auslösen der Muskelkontraktion ist auf IP<sub>3</sub>-vermittelte Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung zurückzuführen.

Cyclite lassen sich – ihrer Struktur nach – in verzweigte und nicht-verzweigte Verbindungen unterteilen: Nicht-verzweigte Cyclite weisen als Funktionalitäten am Carbocyclus lediglich Hydroxylgruppen bzw. davon abgeleitete Ether, Ester, Phosphate oder andere nicht-Kohlenstoff-Gruppen auf, wohingegen verzweigte Cyclite auch eine (oder mehrere) Kohlenstoff-Seitenketten besitzen können.

Zieht man den formalen Austausch eines Kohlenstoff-Atoms aus dem Molekürling gegen ein Sauerstoffatom in Betracht, so lassen sich Cyclite auch als Carbazucker auffassen - siehe Abbildung 1.<sup>5</sup>

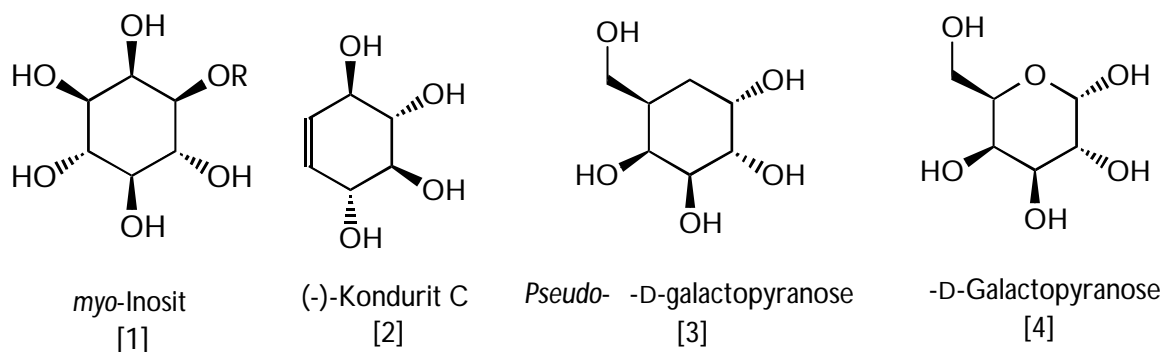


Abbildung 1

Das starke Interesse an Cycliten beruht nicht zuletzt darauf, dass viele ihrer Vertreter über interessante biologische Eigenschaften verfügen, auf die im folgenden kurz eingegangen werden soll.

Eine Reihe von Cycliten, darunter auch Oligosaccharide mit einem oder mehreren carbocyclischen Bausteinen, besitzen zum Teil eine starke Wirksamkeit als Inhibitoren von Glykosidasen oder anderen, glycosidische Bindungen spaltenden Enzymen. Zu den natürlich vorkommenden Verbindungen zählen beispielsweise die aus Mikroorganismen isolierten Verbindungen Glyo II [5] (Glyoxylase–Inhibitor aus *Streptomyces griseosporus*),<sup>3a</sup> Cyclophellit [6] (–Glykosidase–Inhibitor aus *Phellinus species*)<sup>3b</sup> und Valienamin [7] (Saccharase–Inhibitor aus *Pseudomonas maltophila* sowie *Streptomyces hygroscopicus* var. *limoneus*).<sup>6</sup> Das Tetrasaccharid Acarbose [8]<sup>7</sup> wird als Antidiabetikum unter dem Namen Glucobay® seit 1990 in mehr als 40 Ländern therapeutisch eingesetzt.<sup>8</sup>

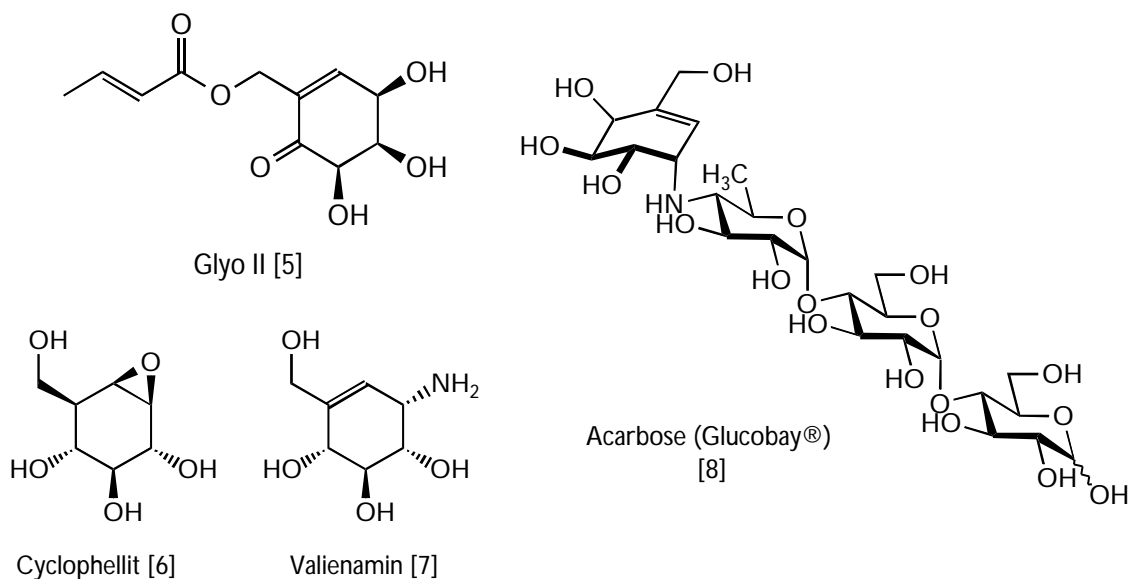


Abbildung 2: Glykosidaseinhibitoren

Außer in der Pharmazie werden auch im chemischen Pflanzenschutz Antibiotika eingesetzt: So finden Kasugamycin [9] (aus *Streptomyces kasugaensis*) und das neben Valienamin [7] ein weiteres Cyclit enthaltende Validamycin [10] (aus *Streptomyces hygroscopicus* var. *limoneus*) Anwendung als Fungizide gegen Reis–Mehltau.<sup>9</sup>

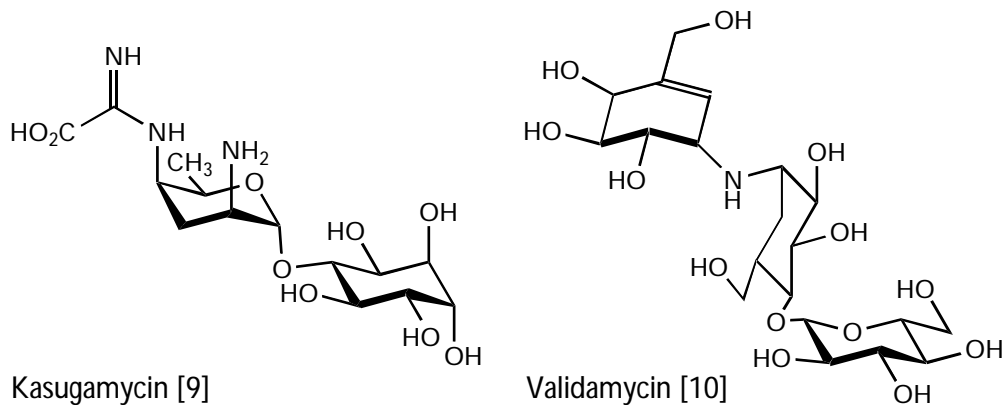


Abbildung 3: Antibiotika im chemischen Pflanzenschutz

Verbindungen wie Neplanocin [11], Aristeromycin [12]<sup>3c-e</sup> und deren Analoga fanden eine Zeit lang reges Interesse als mögliche Therapeutika gegen virale Erkrankungen wie AIDS sowie als Kanzerostatika.<sup>3f</sup> Aufgrund ihrer Struktur wurden sie ferner als Nucleotidbausteine für DNA-Sequenzen herangezogen. Die in Nucleosidanaloga gesteckten Hoffnungen haben sich allerdings bislang aus verschiedenen Gründen nicht erfüllt: so treten in der Therapie mitunter sehr schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die eine Dauerbehandlung ausschließen. Einige Vertreter dieser Substanzklasse werden jedoch weiterhin als Kombinationspräparate in der Behandlung AIDS-kranker Patienten eingesetzt und verzögern den Ausbruch der Krankheit. Daher werden auf der Suche nach verträglicheren Medikamenten nach wie vor immense Anstrengungen unternommen, neue Nucleosidanaloga über Screeningprogramme zu entdecken sowie gezielt zu synthetisieren.<sup>10</sup>

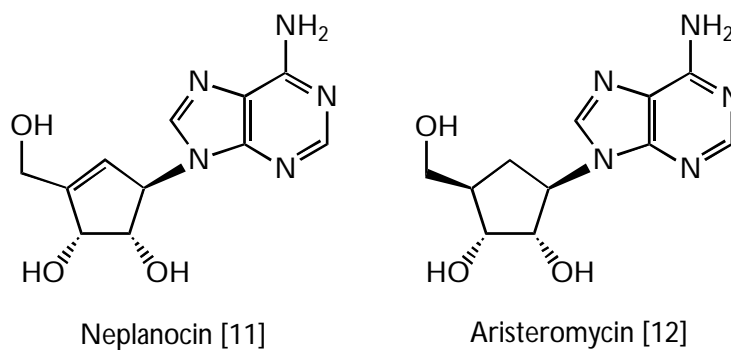


Abbildung 4: Nucleosidanaloga

Die Eigenschaft verschiedener Carbazucker, die aktiven Zentren von zuckerspaltenden Enzymen, den Glykosidasen, kompetitiv zu blockieren, macht diese Verbindungen zur Aufklärung enzymatischer Reaktionsmechanismen interessant. Sie bieten damit auch die Möglichkeiten, um bei verschiedenen Kohlenhydrat-abhängigen Stoffwechselerkrankungen, wie zum Beispiel *Diabetes mellitus*, regulierend einzugreifen.<sup>11</sup>

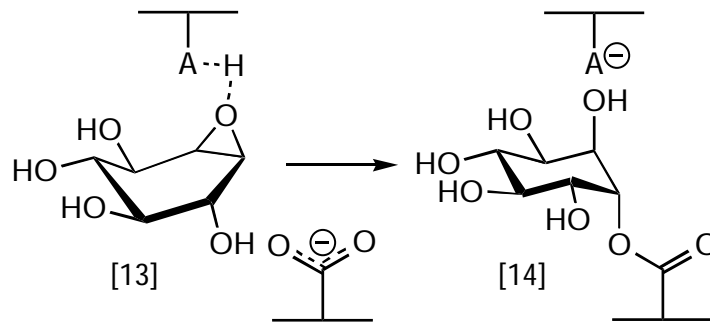


Abbildung 5: Inhibierung einer  $\beta$ -Glykosidase (schematisch): Inaktivierung von  $\beta$ -Glykosidasen (z.B. aus *Aspergillus wentii*) mit Kondurit B-Epoxid [13] durch Veresterung einer Carboxylat-Gruppe im aktiven Zentrum mit (+)-chiro-Inosit [14]

Eines der jüngeren Beispiele für das Auffinden von Cycliten ist die aus *Streptomyceten*-Stämmen isolierte Klasse der *Gabosine* [15], für die der Begriff „Keto-Carbazucker“ vorgeschlagen wurde. Diese Verbindungen besitzen offenbar nur eine geringe physiologische Aktivität, eignen sich aber aufgrund ihrer vielfältigen chemischen Funktionalitäten gut als Synthesebaustein für die Herstellung von Carba-oligosacchariden oder anderen Verbindungen mit einem zuckerähnlichen Grundgerüst. Die einfache biotechnologische Gewinnung ermöglicht zudem die Bereitstellung grösserer Mengen dieser Keto-Carbazucker.<sup>12</sup>

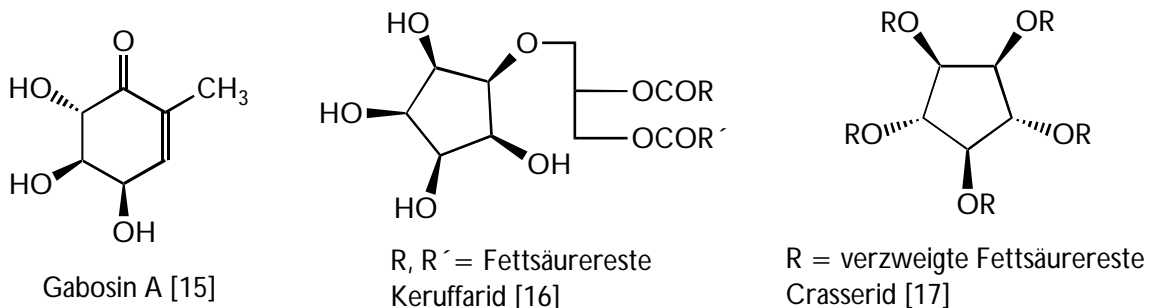
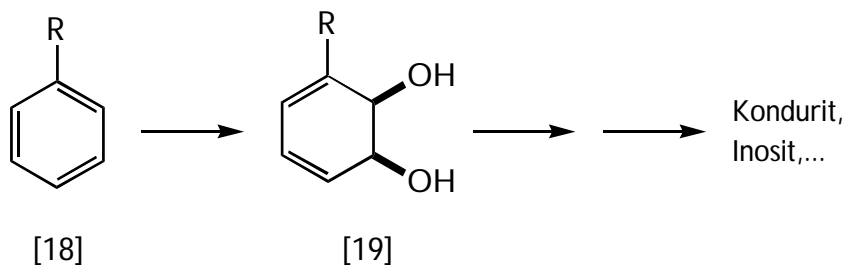


Abbildung 6: Cyclite jüngeren Datums: Gabosin A [15], ein Keto-Carbazucker; Keruffarid [16]; Crasserid [17]

Die erstmals 1993<sup>13</sup> beschriebenen, aus marinen Organismen erhaltenen *Keruffaride* [16] sowie *Crasseride* [17] weisen neben einem C<sub>5</sub>-Cyclit auch verschiedene, z. T. als Diglycerid gebundene Fettsäurereste auf. Bei den Keruffariden ist aufgrund dieser Strukturanalogie eine physiologische Aktivität stark anzunehmen.

Cyclite können auf unterschiedliche Arten hergestellt werden: Neben der zum Teil industriell betriebenen biotechnologischen Gewinnung von z. B. Kasugamycin [9]<sup>14</sup> kommen verschiedene, zum Teil auch im kg-Massstab durchführbare chemische Verfahren zur Anwendung:

*De-novo-Synthese*: Durch *cis*-Dihydroxylierung von Benzol (R = H) oder substituierten Aromaten (R ≠ H) [18] lassen sich im Rahmen einer Biotransformation durch Bakterien des Stammes *Pseudomonas putida* die entsprechenden *cis*-Dihydrodirole [19] erhalten.<sup>15</sup> Dieser Weg wird bereits im Multi-Kilogramm-Massstab betrieben und bietet somit einen Zugang zur Synthese von Inositen (z. B. [1]) und Konduriten (z. B. [2]) in grösseren Mengen. Hierdurch ergibt sich auch die Möglichkeit, weitere pharmakologisch bedeutsame Verbindungen im industriellen Massstab zu synthetisieren.

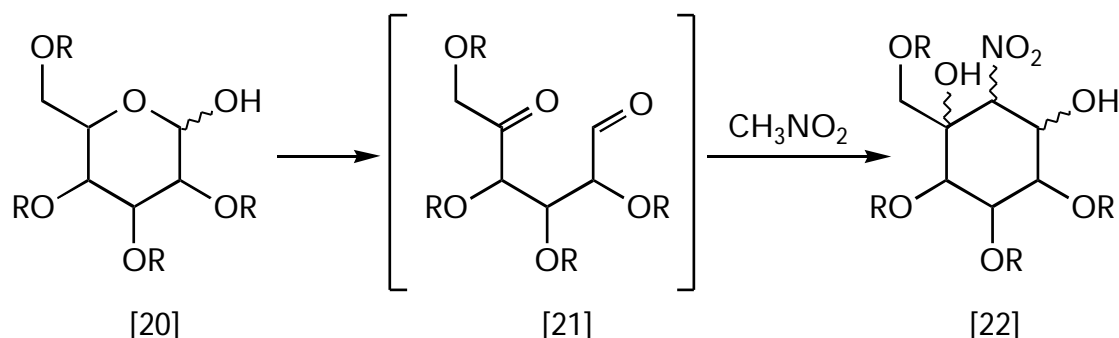


Schema 1: Industrielle *cis*-Hydroxylierung mit Enzymen

*Gewinnung von Cycliten aus Zuckern*:<sup>16</sup> Der Vorteil einer Umwandlung von Zuckern liegt in der Vielzahl der vorhandenen sekundären Hydroxylgruppen, die nicht mehr erst mühsam durch verschiedene Modifikationen in das Substrat eingebracht werden müssen. Für derartige Umwandlungen sind bereits eine Reihe von – zum Teil recht speziellen – Methoden ausgearbeitet worden. Auf allgemein anwendbare Verfahren soll an dieser Stelle kurz eingegangen werden:

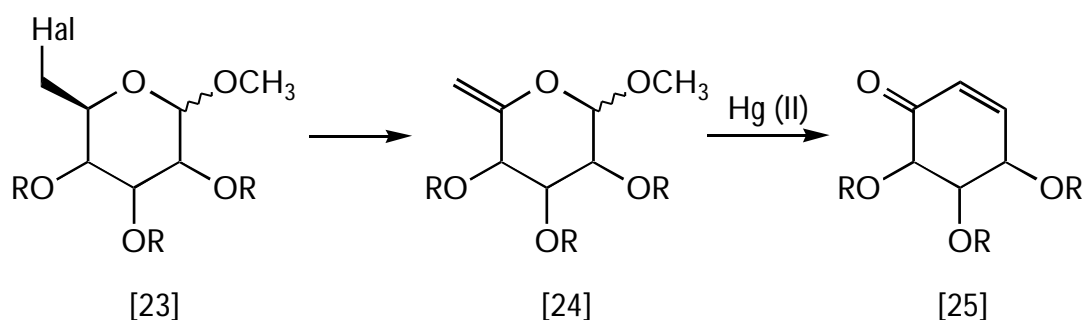
Eine auf Arbeiten von Fischer<sup>17</sup> zurückgehende Methode besteht in einer zweifachen Aldoladdition von Nitromethan an ein geeignetes Zuckerderivat [21]. Auf diese Weise wird

anstelle des Ringsauerstoffs formal ein C<sub>1</sub>-Baustein eingefügt. Nachteilig ist jedoch, dass die sich bei der doppelten Addition von Nitromethan bildenden Diastereomere [22] oft schwierig zu trennen sind.



Schema 2: Fischer-Methode zur Umwandlung von Zuckern in Carbazucker

In dem als Ferrier-Methode bekannt gewordenen Verfahren werden ungesättigte Zuckerderivate (Enolacetale) [24] mittels Quecksilbersalz-Katalyse hydratisiert, um dann in einer intramolekularen Aldolkondensation das entsprechende Cyclohexenon-Derivat [25] zu bilden.<sup>16</sup> Hierbei wird der Ringsauerstoff einer Pyranose durch das C(6)-Atom des Zuckers ersetzt. Die Ferrier-Methode ist nur zur Darstellung von unverzweigten Cyclohexenonen geeignet, erfreut sich aber nach wie vor grosser präparativer Bedeutung.

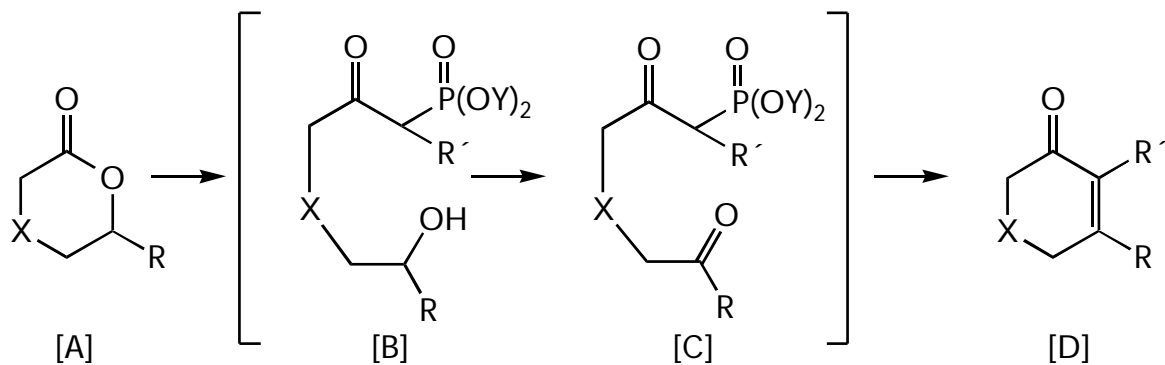


Schema 3: Cyclohexenon-Synthese mittels Ferrier-Reaktion

Eine Methode, die diese Nachteile umgeht, wurde im hiesigen Arbeitskreis erarbeitet<sup>18</sup> und in einer Reihe von Synthesen erfolgreich angewendet, beispielsweise zur Herstellung von Cyclopentenonen aus Ribonolacton,<sup>19</sup> (-)-Terrein aus Weinsäure<sup>20</sup> oder anderen , - ungesättigten cyclischen Ketonen aus Zuckerbausteinen.<sup>21</sup>

Das Verfahren sieht die Addition eines Alkylphosphonat-Anions an die Carbonyl-Gruppe eines Lactons vor [A]. Man erhält ein  $\alpha$ -Keto-phosphonat [B], welches nach Oxidation eine Dicarboxylverbindung [C] liefert, die im Sinne einer intramolekularen Horner-Emmons-Olefinierung zu einem Cyclohexenonderivat cyclisiert werden kann.

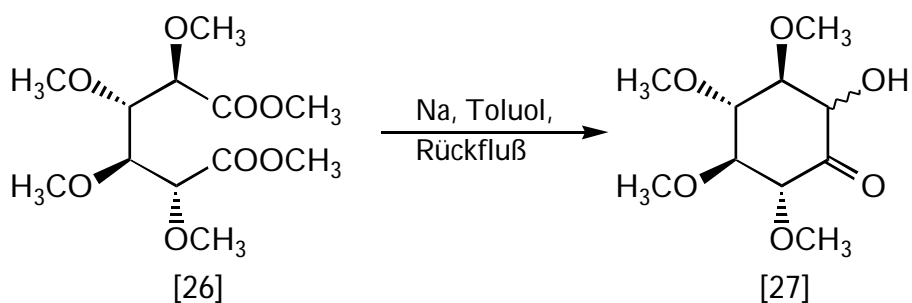
Auf diese Weise lassen sich durch geeignet substituierte Phosphonate gezielt Seitenketten in einen Carbocyclus [D] einfügen.



Schema 4: Cyclisierung von Carbonylverbindungen nach Wittig-Horner

Das ebenfalls etablierte Prinzip radikalischer Cyclisierung wurde in der Zuckerchemie bereits häufig und mit grossem Erfolg zur Synthese von Cycliten angewendet<sup>22</sup>

Auch das „klassische“ Cyclisierungsverfahren wie die Acyloin-Kondensation soll an dieser Stelle erwähnt werden,<sup>23</sup> lässt es sich doch unter aktuellen Gesichtspunkten zur Herstellung von Cycliten heranziehen:



Schema 5: Acyloin-Reaktion von Zuckersäuredimethylester [26]

### 1.2. Ziele dieser Dissertation

Betrachtet man das im vorangegangenen Abschnitt skizzierte Potential polyhydroxylierter Carbocyclen, so wird schnell klar, warum hier auch weiterhin ein grosser Bedarf an flexiblen und effektiven Zugängen zu Cycliten besteht: Es werden für die Entwicklung verträglicherer Medikamente für Therapien gegen HIV sowie Krebs neue Bausteine für Nucleosidanaloga benötigt. Auch die (oft durch Fehlanwendungen bedingte) Resistenzbildung von Mikroorganismen gegen verschiedene Antibiotika zwingt zur Bereitstellung neuer wirksamer Verbindungen.

Gleichzeitig werden zur Aufklärung von Wirkungsmechanismen und Stoffwechselfvorgängen bei der Entwicklung neuer Therapien spezifische „Werkzeuge“ benötigt, das heisst „massgeschneiderte“ Moleküle, welche aufgrund ihrer Konfiguration an einer festgelegten Stelle beispielsweise Enzyme blockieren.

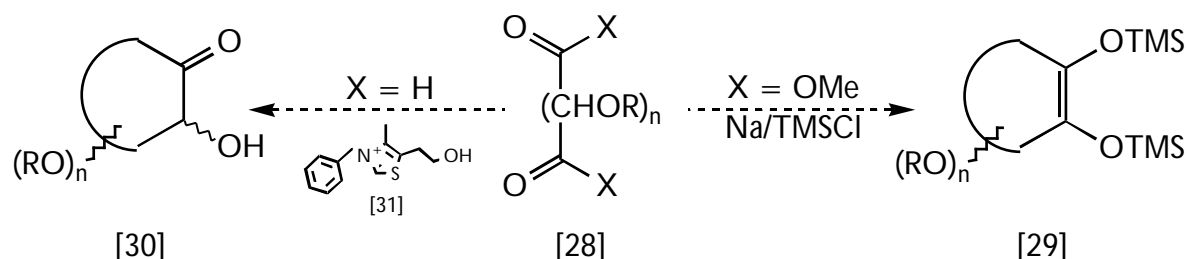
Schließlich besteht seitens der medizinischen Chemie auf der Suche nach neuen Wirkstoffen und Leitstrukturen ein Interesse, Verbindungen, die in leistungsfähigen Screeningtests eine potentielle Wirksamkeit zeigten, in grösseren Mengen für ausführlichere Untersuchungen zur Verfügung zu haben.

In der vorliegenden Arbeit sollen deshalb verschiedene Wege angewendet werden, ausgehend von kommerziell erhältlichen Zuckern geeignete Derivate in carbocyclische Systeme zu überführen. Das Hauptaugenmerk wird dabei auf die folgenden Punkte gelegt:

Geplant ist ein Einsatz von Methoden, die in der Vergangenheit nur unzureichend Anwendung fanden: So soll beispielsweise die altbekannte Acyloin-Reaktion an Zuckersäure<sup>24</sup> auf weitere Systeme ausgedehnt werden, um auf diese Weise neue Wege zu Inosit-Derivaten zu erschließen.

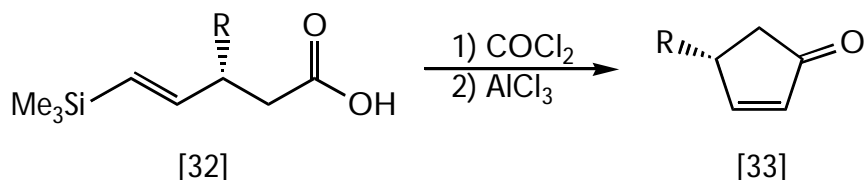
Von Zuckersäuren abgeleitete Dialdehyde [28 / X = H] sollten sich durch Nachahmung eines natürlichen Prozesses intramolekular cyclisieren lassen. Hierzu bietet sich ein von Stetter<sup>25</sup> entwickeltes Methylthiazolium-chlorid [31] an.





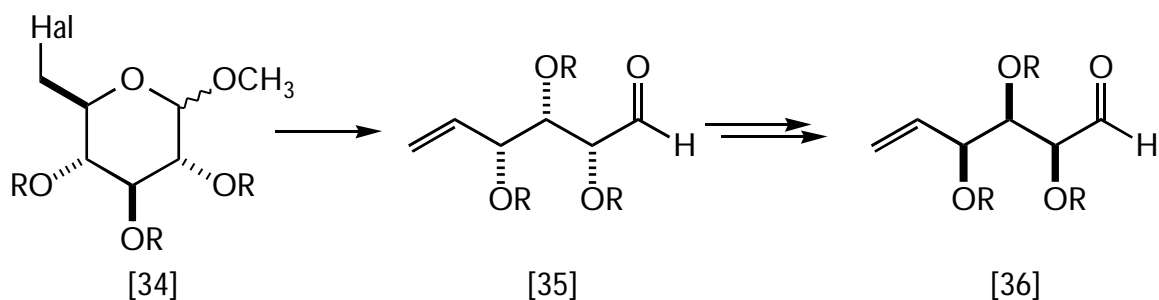
Schema 6: geplante Umsetzungen mittels Methylthiazolium-chlorid [31] bzw. Acyloin-Kondensation zur Darstellung von Cycliten

Daneben sollen Methoden, welche bisher nicht in der Zuckerchemie angewendet wurden, auf ihre Anwendbarkeit zur Synthese interessanter, potentiell physiologisch aktiver Cyclit-Systeme überprüft werden: So sollte sich ein bereits im hiesigen Arbeitskreis erprobtes Verfahren – die Cyclisierung eines geeigneten Säurechlorides mit einer C-C-Doppelbindung nach Art einer Friedel-Crafts-Acylierung – in einen Carbocyclus überführen lassen. Hierbei sollte durch die Wahl der zur Cyclisierung verwendeten Lewis-Säure sowie in Analogie zu Arbeiten von S. Cheng<sup>26</sup> sowie J. Lusztyk<sup>27</sup> die Bildung von verzweigten bzw. unverzweigten Cyclit-Systemen möglich sein.



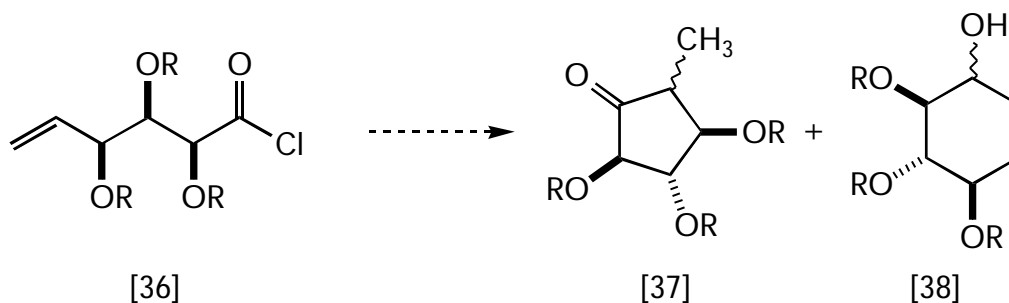
Schema 7: Cyclisierungsreaktion nach S. Cheng

Wie Vasella<sup>28</sup> und Fürstner<sup>29</sup> gezeigt haben, lassen sich aus 6-Halo-6-desoxyzuckern [34] durch fragmentierende Ringöffnung („Vasella-Reaktion“) Hex-5-enale [35] erhalten. Diese mässig stabilen Verbindungen lassen sich nach Fürstner<sup>29b</sup> im Zuge einer Eintopf-Synthese in Hexenale [36] mit der entgegengesetzten Konfiguration überführen. Die Umwandlung dieses Bausteines in ein entsprechendes Säurechlorid, gefolgt von einer Cyclisierungsreaktion nach Friedel-Crafts sollte somit den Zugang zu weiteren interessanten, polyhydroxylierten Systemen ermöglichen (Schema 9). Dies scheint um so reizvoller, da sich aus den gut erhältlichen Stammverbindungen D-Glucose, D-Mannose, D-Galaktose und D-Allose alle acht stereoisomeren Hex-5-enale erhalten lassen.<sup>29b</sup>



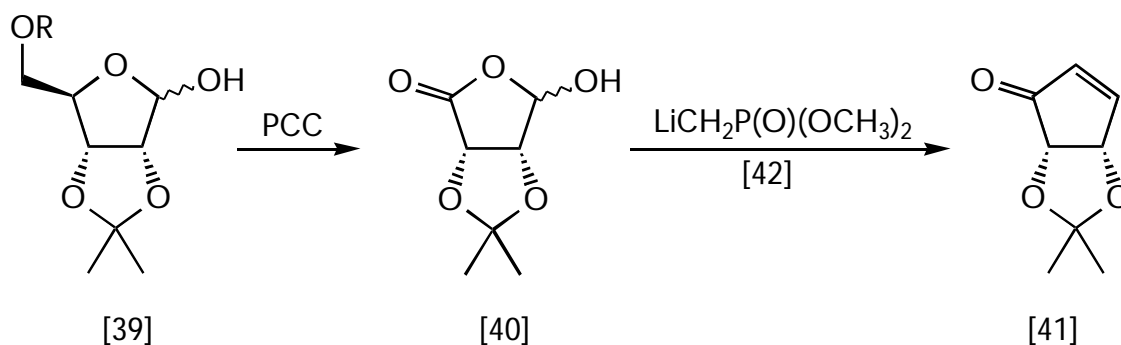
Schema 8: Vasella-Reaktion und Invertierung der Stereozentren nach Fürstner

Aufgrund des oben Genannten hat sich das nach Vasella herstellbare Hex-5-enal [35] in der Vergangenheit bereits als vielfältiger Baustein erwiesen: Vasella konnte ausgehend von Mannose, Galaktose sowie Glucose verschiedene Aminocyclopentan-Systeme herstellen.<sup>28</sup> Fürstner verwendete ein entsprechendes System unter anderem zur Synthese von Amphotericin-Bausteinen.<sup>29d</sup>



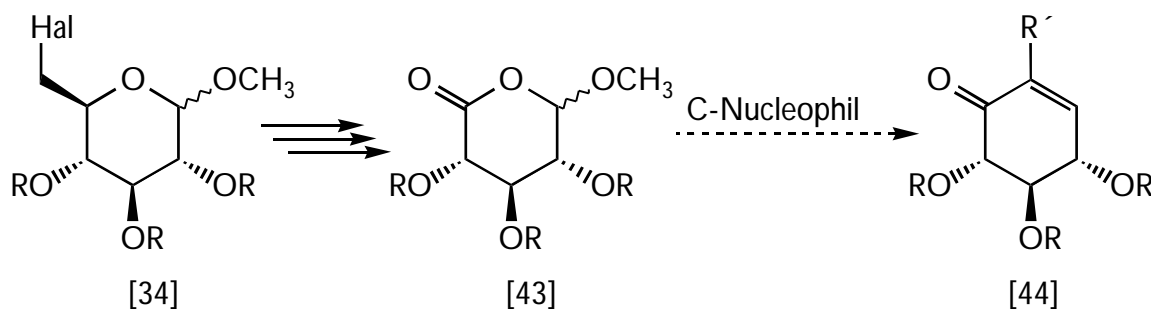
Schema 9: Ziel: radikalische Cyclisierung eines Hex-5-en-acylchlorides [36]

In Analogie zur Cyclopentenon-Synthese nach Gerriets<sup>21</sup> bzw. Borchardt et al.<sup>30</sup> wurde von Vasella<sup>31</sup> eine Reaktionssequenz entwickelt, in welcher sich aus Hexosen erhältliche „Pseudolactone“ (Pseudo-Enol-Lactone) [43] durch Kohlenstoffnucleophile in einem Schritt in Carbocyclen überführen lassen (Schema 11 mit  $R' = \text{CO}_2\text{tBu}$ ).



Schema 10: Cyclopentenonsynthese nach GERRIETS bzw. BORCHARDT

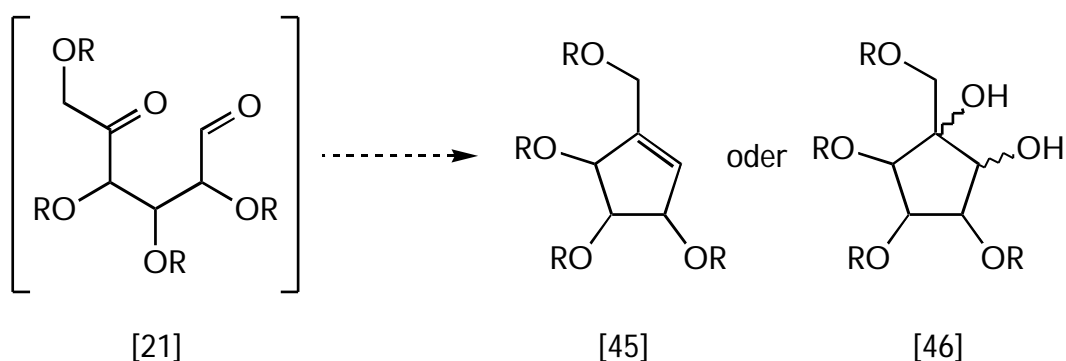
Da die Methanphosphonat-Methode hier bisher nicht für entsprechende Glucosederivate untersucht wurde, liegt es nahe, das Verhalten des aus Methyl-  $\beta$ -D-glucopyranosid [34] erhältlichen Pseudolactons [43] auf die Umsetzung mit Alkylphosphonat-Anionen (z. B.  $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ) [42] zu untersuchen, was auch eine elegante Ergänzung zu dem bis heute immer noch sehr oft angewendeten Ferrier-Verfahren ist. Durch geeignete Wahl des Phosphonat-Reagenzes sollte es somit möglich sein, beispielsweise Verbindungen vom Gabosin-Typ [44] zu synthetisieren.



Schema 11: Syntheseplanung für einen Ketocarbazucker vom Gabosin-Typ [44]

Schließlich soll die Übertragung moderner chemischer Syntheseverfahren auf die Zuckerchemie anhand ausgewählter Verbindungen untersucht werden. So wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl von interessanten Zwischenstufen beschrieben, welche sich aller Voraussicht nach mit neueren Cyclisierungsverfahren in die erwünschten Zielsysteme überführen lassen sollten. Der in Schema 2 bzw. Schema 12 gezeigte Ketoaldehyd [21] könnte zum Beispiel ein ideales System darstellen, welches sich mittels Pinakol-Kupplung<sup>32</sup>

oder im Zuge einer McMurry-Reaktion<sup>33</sup> in einen Carboyclus [45] bzw. [46] überführen lassen sollte. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Anwendung von Samarium-II-iodid gelegt, welches sich bereits in einer Reihe von Synthesen als Mittel der Wahl bei der Kupplung von Carbonylverbindungen erwiesen hat.<sup>34</sup> Die Anwendung in der vorliegenden Arbeit verspricht hierbei einen eleganten Weg, neuartige, potentiell pharmakologisch interessante Cyclit-Systeme zu generieren.



Schema 12: Ketoaldehyd [21] - ein möglicher Baustein für Cyclisierungsreaktionen?

Die vorliegende Arbeit gliedert sich somit in die Untersuchung „klassischer“ (etablierter) Verfahren: Wittig-Horner-Synthesen, Acyloin-Reaktion, Radikalreaktionen, als auch moderner Syntheseverfahren.

## 2. Durchführung

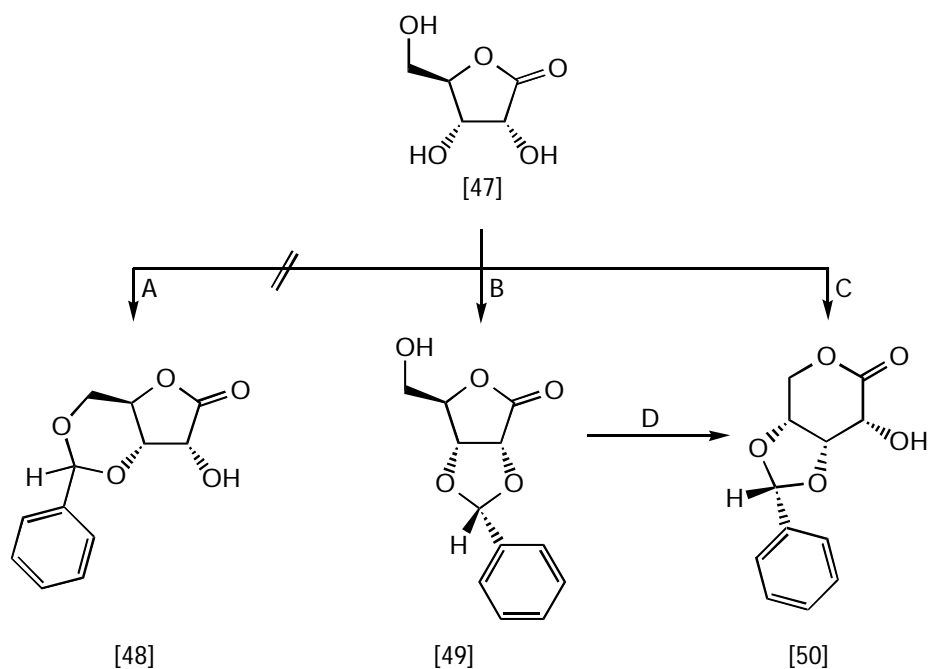
### 2.1. Olefinierung von Carbonylverbindungen

#### 2.1.1. Vorbemerkungen

Zur Cyclisierung von Zuckern mit Hilfe einer Wittig-Horner- bzw. auch Emmons-Wadsworth-Olefinierung<sup>35</sup> sind bereits eine Vielzahl von Phosphor-Reagenzien zum Einsatz gekommen. Das zugrundeliegende Prinzip ist - wie bereits in Kapitel 1 erläutert - immer die Addition eines Kohlenstoff-Nucleophils an eine geeignete Carbonylgruppe, wobei die Aktivierung und die anschließende regioselektive Cyclisierung erst durch das Phosphor-Atom ermöglicht wird. Auf Grund der Erfahrungen im hiesigen Arbeitskreis<sup>18,19,20,21</sup> sollte die Methodik der Addition eines mittels Phosphor-Reagenzien erzeugten C-Nucleophils auf weitere Ausgangsverbindungen angewendet werden.

#### 2.1.2. Cyclisierung eines C<sub>5</sub>-Zuckers nach Wittig-Horner

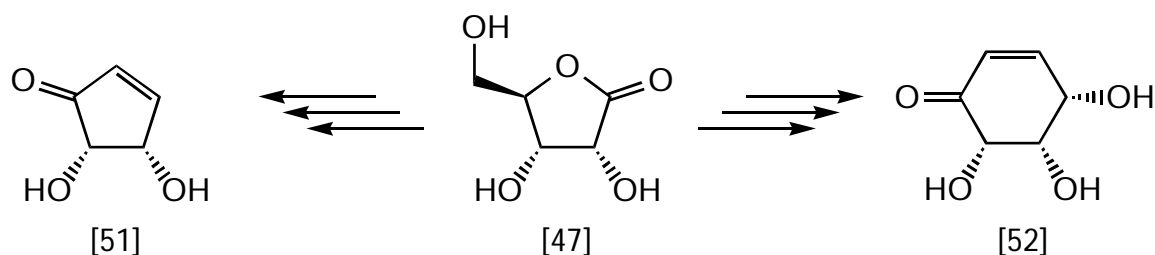
In der Literatur ist beschrieben,<sup>36</sup> dass bei der Acetalisierung von D-Ribonolacton [47] je nach Reaktionsbedingungen ein 5-Ring- bzw. 6-Ring-Benzylidenacetal gebildet wird (siehe Schema 13). Dies konnten die Autoren auch anhand einer Röntgenstrukturanalyse des 6-Ring-Benzylidenacetals (3,4-O-Benzyliden-1,5-ribonolacton) [50] eindrucksvoll belegen.<sup>37</sup>



Schema 13: Benzylidenacetale von D-Ribonolacton [47] - A: wird nicht beobachtet; B:  $\text{PhCH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{SnCl}_2$ , DME, 45 min Rückfluss; C:  $\text{PhCHO} / \text{HCl}$ , RT, 20 h; D: Isomerisierung in wässr. Säure.

Für die vorliegende Arbeit bot es sich deshalb an, dieses Ausgangsmaterial zur Synthese eines Carbocyclus nach der im Arbeitskreis<sup>19,20,21</sup> bereits öfters angewendeten intramolekularen Wittig-Horner-Methode zu verwenden. Der Reiz besteht dabei in der Möglichkeit, einen C<sub>5</sub>-Zucker gemäss der nachfolgend gezeigten Reaktionssequenz in einen C<sub>6</sub>-Carbocyclus zu überführen (Schema 14).

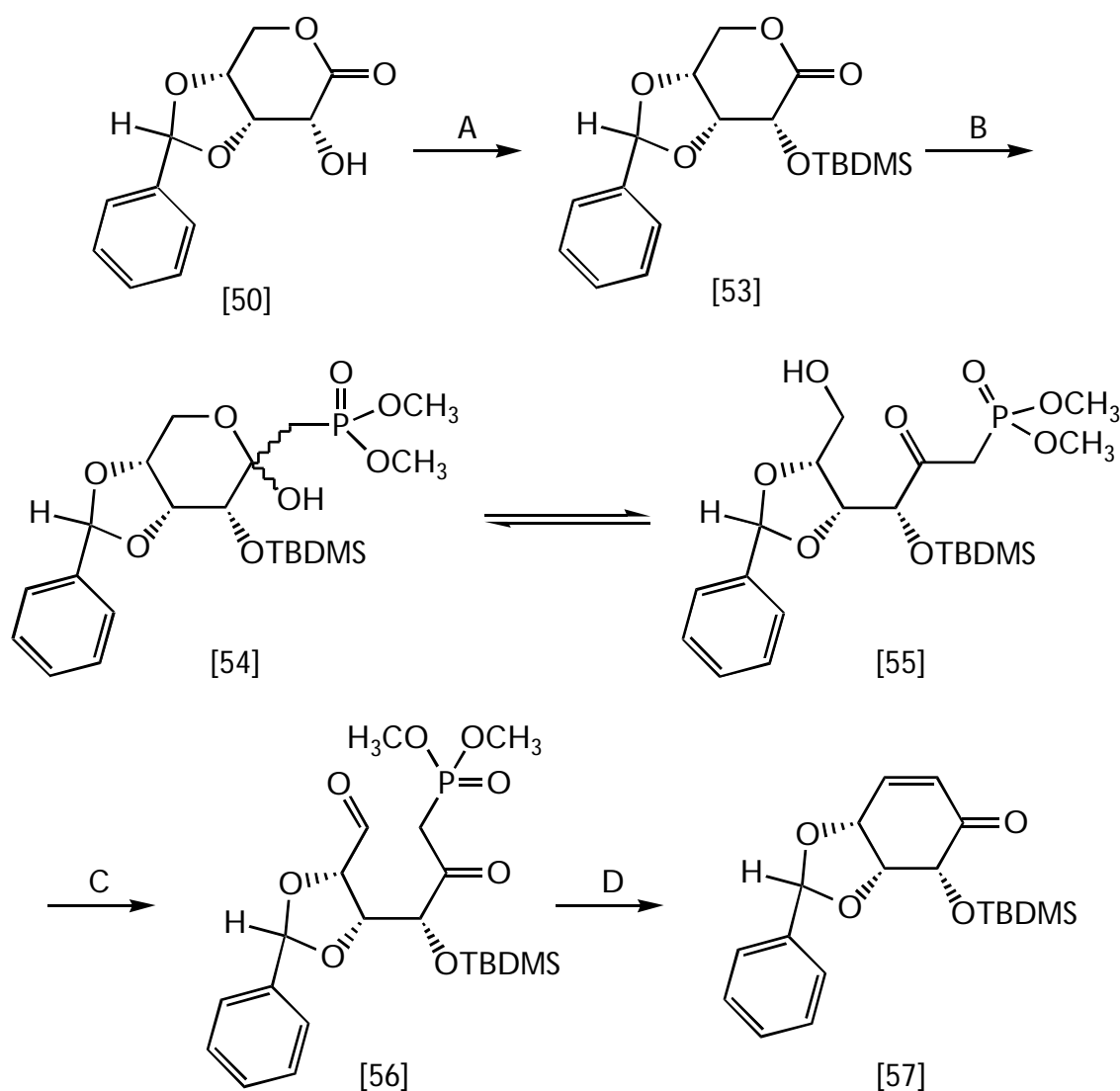
Dies stellt eine Ergänzung zu verschiedenen Arbeiten<sup>38</sup> dar, welche die Herstellung von C<sub>5</sub>-Carbocyclen aus geschützten D-Ribonolactonen beschreiben. Auf diese Weise könnten Ribose-Derivate neben Ausgangsmaterialien in der Nucleosid-Chemie auch den Zugang zu weiteren, partiell geschützten Inositen darstellen.



Schema 14: Ribonolacton als Edukt für 5- und 6-gliedrige Carbocyclen

Gemäss der in Kapitel 1 - Schema 4 - skizzierten Abfolge sollte ein Phosphonat-Anion als C-Nucleophil an die Carbonylgruppe des  $\gamma$ -Lactons [53] addiert werden, gefolgt von der Erzeugung der zweiten Carbonylfunktion in [56]. Die anschließende Cyclisierungsreaktion sollte dann zu Cyclohexenon [57] führen.

Die Wahl der Schutzgruppe fiel aufgrund der geplanten basischen Reaktionsbedingungen auf den sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyldimethylsilylether, zumal bekannt ist, dass Trimethylsilylether für analoge Umsetzungen zu labil sind.<sup>39,40</sup> Benzylidenacetale lassen sich - ebenso wie Silylether - unter kontrollierten Bedingungen wieder abspalten (siehe Koczinski<sup>41</sup>). Damit ergab sich der folgende Synthesepfad:



Schema 15: geplante Synthesesequenz - A: TBDMSCl, Imidazol; B:  $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ; C: Oxidation; D: Cyclisierung

Die Herstellung des Benzylidenacetals durch Umsetzung von D-Ribose mit Benzaldehyd in Gegenwart von konzentrierter Salzsäure und die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schützung gelangen problemlos bei Raumtemperatur. Die Umsetzung des vollständig geschützten Acetals [53] mit dem aus Butyllithium und Methanphosphonsäure-dimethylester bei  $-78^\circ\text{C}$  generierten Methanphosphonat-Anions<sup>19</sup> [42] führte allerdings nicht zu dem gewünschten Alkohol [54].

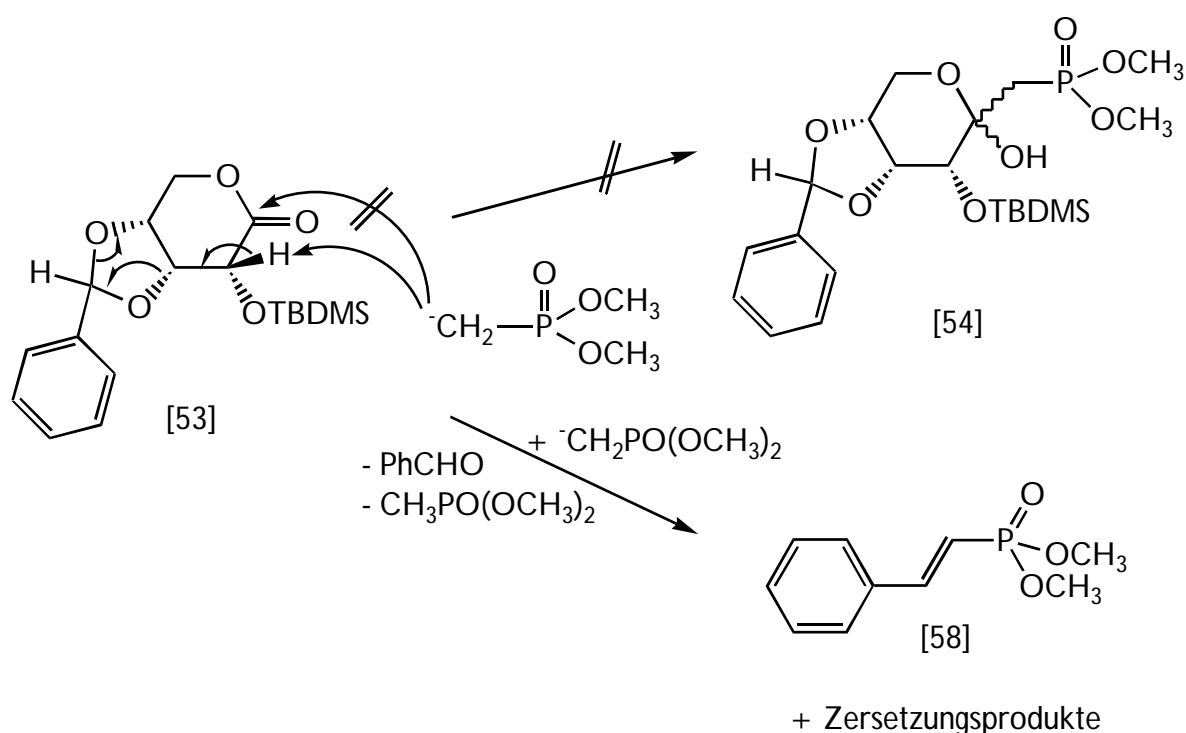
Stattdessen trat Zersetzung des Substrats ein: Das nach wässriger Aufarbeitung des Reak-



tionsgemisches erhaltene Rohprodukt zeigte im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum eine Reihe von Signalen. Wie durch Dünnschichtchromatographie festgestellt wurde, sind neben den sehr polaren Phosphorverbindungen auch eine Reihe deutlich unpolarerer Verbindungen entstanden. Ebenso wurde die Bildung von Benzaldehyd und Methanphosphonsäuredimethylester beobachtet.

Variation der Reaktionsbedingungen z. B. von Temperatur, Nachrührzeit, Quenchen der Reaktion mit Ammoniumchlorid-Lösung, Wasser, Trimethylchlorsilan / Triethylamin (zum Abfangen des erwarteten Produkts) oder Natriumcarbonat-Lösung hatte keinen Einfluss auf die Bildung der Produkte. Es wurde lediglich festgestellt, dass unterhalb von  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  keine Reaktion erfolgt.

Der Versuch einer säulenchromatographischen Auftrennung des Rohgemischs schlug fehl; neben weiteren Zersetzungsprodukten wurde auch die Abspaltung der Silylschutzgruppe beobachtet. Als einziges definierbares Produkt konnte Phenylethenylphosphonat [58] isoliert werden, welches es erlaubte, Rückschlüsse auf den möglichen Reaktionsverlauf zu ziehen (Schema 16):

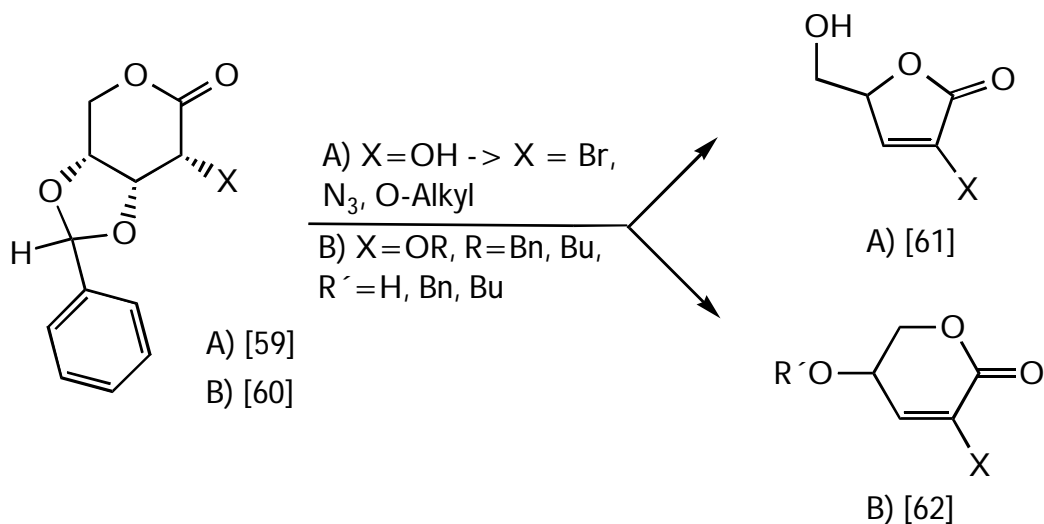


Schema 16: Reaktionsmechanismus der Umsetzung von [53] mit Lithium-methanphosphonat [42].

Bei der Umsetzung mit Lithium-methanphosphonat [42] erfolgte der Angriff des Reagenz  $\text{Li}^+$  offenbar nicht als C-Nucleophil an der Carbonylgruppe des Lactons, sondern als Base, wodurch das in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe befindliche acide H-Atom angegriffen wird. Es resultiert eine Eliminierung, welche die Abspaltung von Benzaldehyd bewirkt. Dieser reagierte mit weiterem Methanphosphonat-Anion unter Bildung des Phenylethenylphosphonates [58].

Ein solches Verhalten deckte sich mit Beobachtungen der Arbeitsgruppe Ortuño.<sup>42</sup> Bei Synthesen zur Darstellung verschiedener ungesättigter Ribonolacton-Derivate wurde 3,4-O-(R)-Benzyliden-D-ribo-1,5-lacton [59] bzw [60] als Zwischenstufe zur Einführung von Substituenten in die C(2)-Position verwendet. Ein anschließend durch Basen wie Natriumhydrid oder DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) eingeleiteter Eliminierungs-Umlagerungs-Prozess führte dann dort zu den Butenoliden [61]. (Schema 17)

Durch die Einwirkung schwacher Basen wie Silber-I-oxid ließen sich O-Alkylgruppen in die C(2)-Position einfügen. Dass ein Überschuss des eingesetzten Alkylierungsmittels jedoch hierbei auch zur Bildung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter  $\gamma$ -Lactone [62] führte, ist auf den basischen Charakter des Silber-I-oxids zurückzuführen. (Schema 17)



Schema 17: nach Ortuño zu erwartende Reaktionsverläufe

Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten ergibt sich bei Betrachtung der Röntgenstruktur von 2-O-Acetyl-3,4-O-(R)-benzyliden-D-ribo-1,5-lacton [63] (Abbildung 7):<sup>43,44</sup>

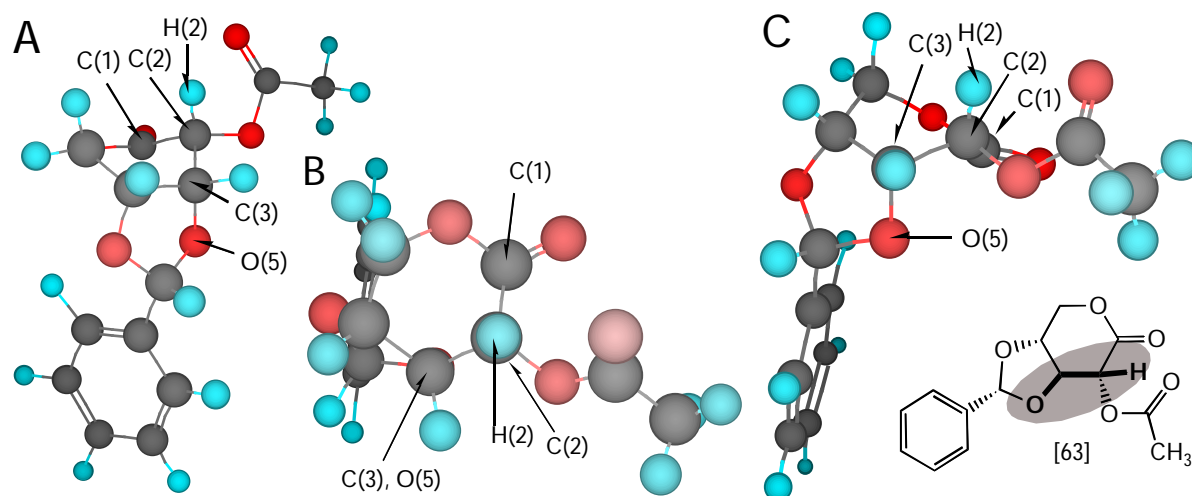


Abbildung 7: Röntgenstruktur von 2-O-Acetyl-3,4-O-(R)-benzyliden-D-ribo-1,5-lacton [63].

Das Vorliegen des Acetals in der „Slipped-Saucer“-Form bewirkt eine Abschirmung der Unterseite des Moleküls; dieser Effekt wird durch die ebenfalls unter dem Lactonring liegende Phenylgruppe verstärkt. Durch eine im Vergleich zur Acetylgruppe grössere Raumerfüllung der *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe kann man also eine fast vollständige Abschirmung der Unterseite der Carbonylgruppe annehmen.

Der Angriff des in dieser Arbeit verwendeten Lithium-methanphosphonats [42] sollte dementsprechend bevorzugt von der Oberseite des Moleküls [63] (bzw. [53]) erfolgen.

Ganz offensichtlich - siehe Abbildung 7 - ist aber das auf der Oberseite des Moleküls an C(2) liegende acide H-Atom H(2) *anti*-ständig zum O(5)-Atom der Benzyliden-Gruppe (Abbildung 7 B und C). Hierdurch wird entlang der Atome H(2)-C(2)-C(3)-O(5) eine H-Abstraktion bei gleichzeitiger Eliminierung von Benzaldehyd gegenüber einem nucleophilen Angriff an der Carbonylgruppe (C(1)) begünstigt.

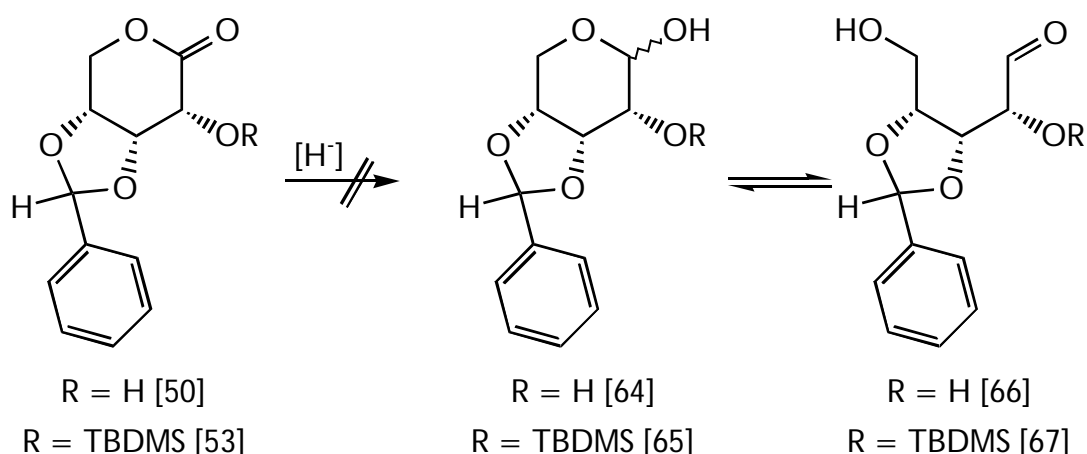
Es ist somit ersichtlich, dass das verwendete 2-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-3,4-O-(R)-benzyliden-D-ribo-1,5-lacton [53] für die geplanten Umsetzungen nicht geeignet ist.

Möglichkeiten, um auf einem ähnlichen Weg aus [53] zum Carbocyclus [57] zu gelangen, sollten sich unter Verwendung weniger basischer C-Nucleophile ergeben. Dies könnte zum Beispiel dadurch erreicht werden, dass ein grösseres Gegenion den basischen Charakter des Methanphosphonat-Anions schwächt.

Der Versuch schlug jedoch bei Verwendung von Natrium als Gegenion fehl.<sup>45</sup> Ein ähnliches

Reaktionssystem wurde von Lygo et al.<sup>46</sup> untersucht, wobei Lithium-, Natrium- und Kaliummethanphosphonat zum Einsatz kamen. In allen Fällen wurden jedoch nur Zersetzungsprodukte erhalten, bedingt durch verschiedene Eliminierungsreaktionen. Aufgrund dieser mangelnden Erfolgswahrscheinlichkeit wurde eine analoge Umsetzung am eigenen System nicht durchgeführt.

Ein anderer Weg, ein für die Addition von Methanphosphonat [42] geeignetes Substrat zu erhalten, bestand in der Reduktion der O-Benzyliden-D-ribonolactone [50] und [53] zu den entsprechenden Lactolen [64] und [65], welche im Gleichgewicht mit der acyclischen Form [66] bzw. [67] vorliegen sollten.<sup>47</sup> Versuche hierzu schlugen unter Verwendung von Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid (LAH) sowie Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) fehl und wurden deshalb nicht weiter verfolgt.



Schema 18: Reduktionsversuche - R=H [50], TBDMS [53]; [H] = LAH, NaBH<sub>4</sub>, DIBALH

Gründe für das Versagen der Reduktionsversuche lassen sich wiederum in der Literatur finden:

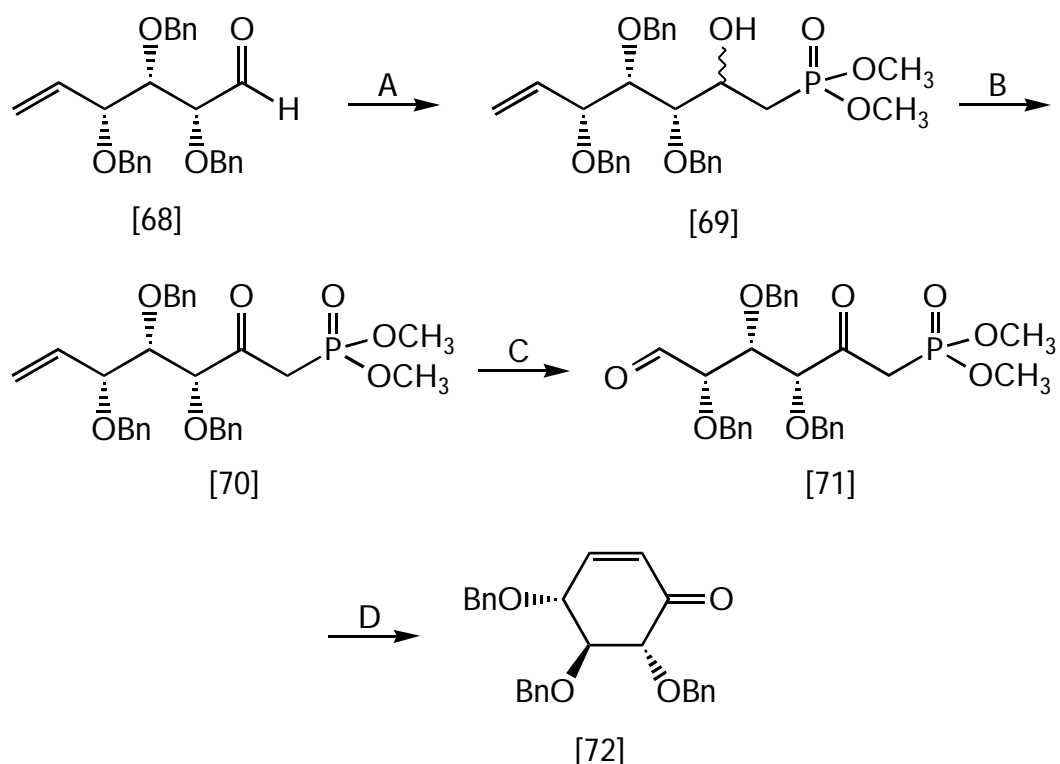
Von Reduktionen mit LAH ist bekannt, dass sie nur in Fällen sterisch anspruchsvoller Lactone auf der Stufe des Lactols gestoppt werden können.<sup>48</sup> DIBALH hingegen spaltet O-Benzylidenacetale unter Bildung von Benzylethern sowie einer freien Alkoholfunktion.<sup>49</sup>

Da somit zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine weiteren Möglichkeiten gesehen wurden, die genannten Probleme zu umgehen, wurden weitere Versuche auf diesem geplanten Syntheseweg nicht unternommen.

2.1.3. Cyclisierung eines C<sub>6</sub>-Zuckers nach Wittig-Horner

Wie Versuche in der hiesigen Arbeitsgruppe<sup>50</sup> und parallel dazu die aktuelle Literatur<sup>28</sup> gezeigt haben, entwickelte sich das auf Arbeiten von Vasella<sup>28a</sup> basierende - leicht zersetzbare - Hex-5-enal [68] sowie dessen Vorstufe, Methyl-tri-O-aryl-6-iodo-6-deoxy- -D-glucopyranosid [78] zu einem hervorragenden Baustein in der Cyclitchemie.

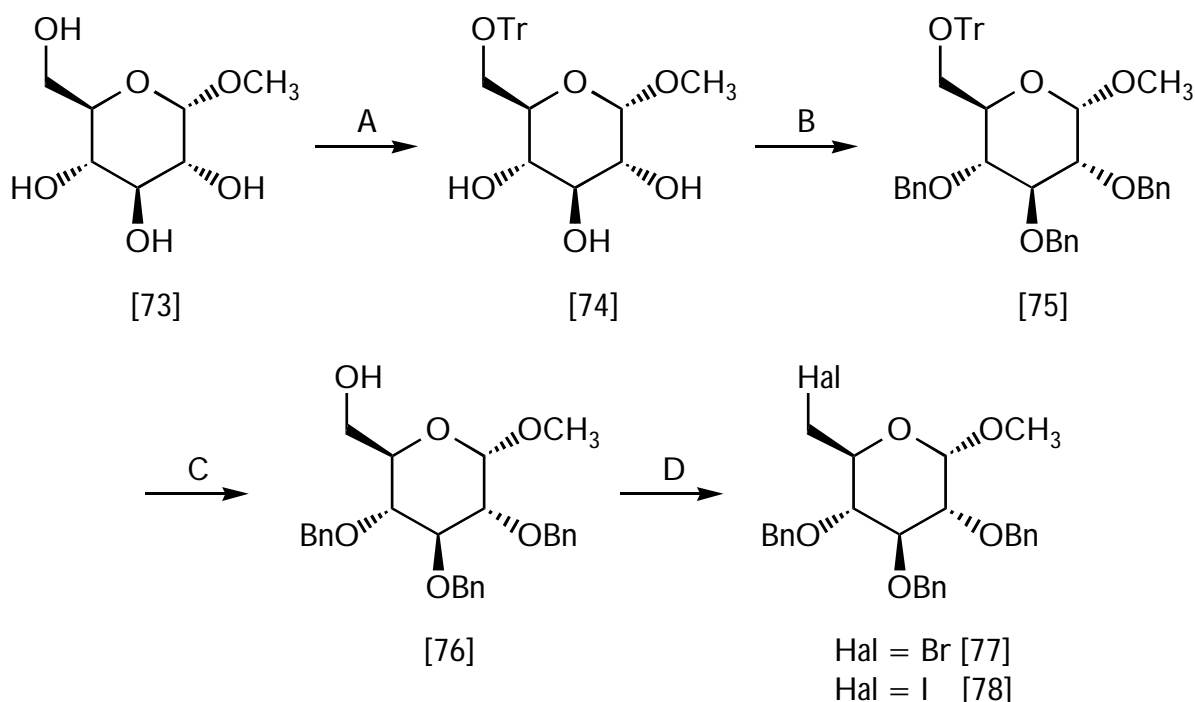
Ausgehend von diesem Hex-5-enal [68] sollte sich in einer kurzen Reaktionssequenz das *gluco*-konfigurierte Cyclohexenon [72] herstellen lassen (Schema 19). Als Schutzgruppen wurden aufgrund der geplanten Reaktionsbedingungen Benzylether vorgesehen, da diese sowohl unter basischen als auch sauren Bedingungen stabil sind.<sup>51</sup> Sie sollten auch unter den für eine oxidative Spaltung von C-C-Doppelbindungen erforderlichen Reaktionsbedingungen nicht reagieren. Eine Abspaltung der Schutzgruppen sollte dann im Anschluss an die geplante Synthesesequenz reaktiv erfolgen.



Schema 19: Planungsschema - A: Addition von Lithiummethanphosphonat [42]; B: Oxidation; C: Olefin-Spaltung; D: Cyclisierung

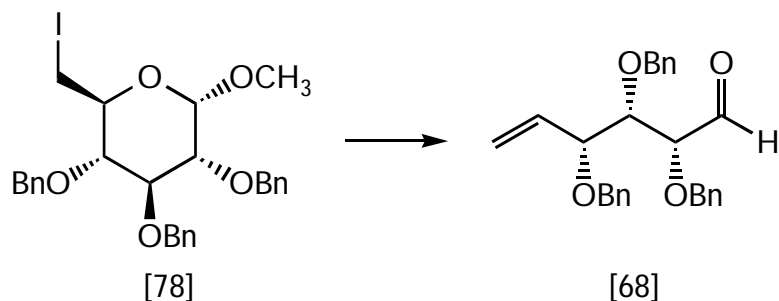
Die Synthese von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-iodo-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid [78] erfolgt in Abwandlung der Arbeiten von Vasella<sup>52,28a</sup> in einer mehrstufigen Synthesesequenz ausgehend von Methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid [73] durch Blockieren der primären Hydroxy-Gruppe als Tritylether, gefolgt von einer Benzylierung der restlichen Hydroxylgruppen. Freisetzen der primären Hydroxylgruppe und anschließende Substitution gegen ein Halogenid lieferte den gewünschten Deoxy-halo-zucker [77] bzw. [78] in mittleren bis guten Ausbeuten (Schema 20).

Die Benzylierung erfolgte dabei nach einem von Dubreuil<sup>53</sup> beschriebenen Lösemittel-freien Verfahren in guten Ausbeuten: der Zucker wurde mit gepulvertem Kaliumhydroxid als Base mit einem Überschuss Benzylbromid in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators bei 50 °C umgesetzt.



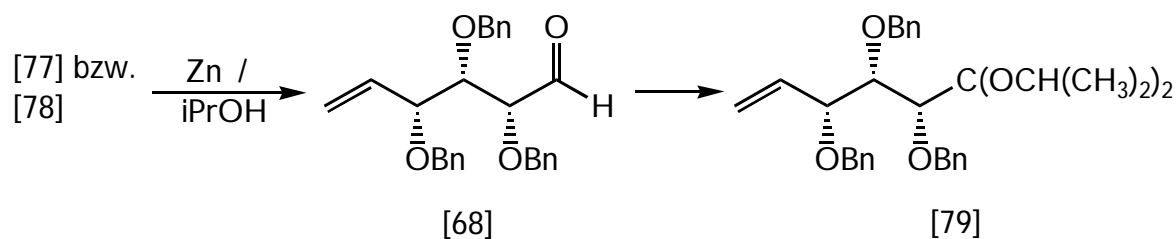
Schema 20: Synthese von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-halo-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid [77] bzw. [78] - A: TrCl, Py; B: KOH, BnBr, PTK; C:  $H^+$ , MeOH; D:  $I_2$ , Imidazol,  $PPh_3$ , Toluol bzw. MesCl, LiBr, Butanon

Problematisch erwies sich zunächst die Herstellung des Hex-5-enals [68] durch fragmentierende Ringöffnung:



Schema 21: Fragmentierung von 6-Deoxy-6-halozuckern

Verschiedene, in der Literatur beschriebene Vorgehensweisen führten nicht bzw. nur eingeschränkt zum Erfolg: Bei Umsetzung von Bromid [77] oder Iodid [78] erfolgte im Anschluss an die mit säureaktiviertem Zink in wässrigem Isopropanol induzierte Fragmentierung bei der Aufarbeitung immer die Bildung des entsprechenden Acetals [79] (Schema 22). Nach Vasella<sup>28a</sup> kann dies durch Zusätze wie Pyridin, Triethylamin oder Aktivkohle verhindert werden. Die hierzu erforderlichen genauen Bedingungen müssten jedoch erst mühsam experimentell ermittelt werden.



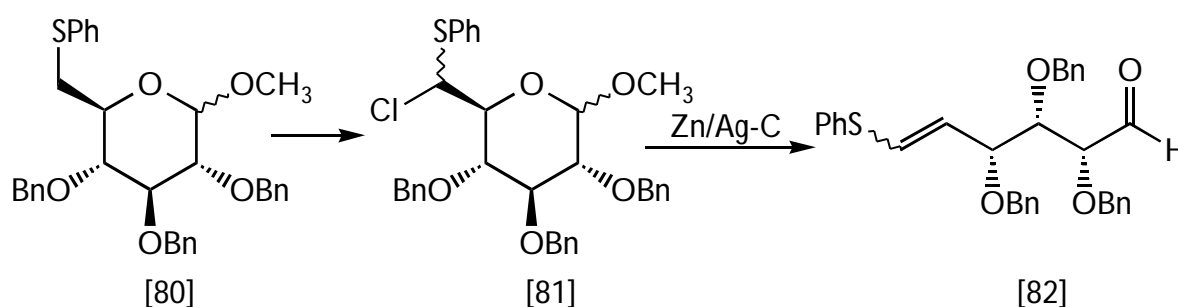
Schema 22: Nebenprodukt bei der Fragmentierung mit Zink / Isopropanol

Ein von Fürstner<sup>29</sup> beschriebenes Verfahren zur fragmentierenden Ringöffnung von 6-Desoxy-6-halozuckern [34] mittels Zink / Silber-Graphit führt in der Regel bei kurzen Reaktionszeiten und einfacher Aufarbeitung zu hohen Ausbeuten, wobei die Bildung von Nebenprodukten nicht beobachtet wird.

Die analoge Umsetzung in der vorliegenden Arbeit gelang für das benzylgeschützte Derivat

[77] nicht; hier erfolgte Zersetzung des Substrates. Das reaktivere Iodid [78] zersetzte sich ebenfalls unter den von Fürstner angegebenen Reaktionsbedingungen.

Erst radikalische Chlorierung des Phenylthioethers [80] (Schema 23) ermöglicht nach Fürstner<sup>29d</sup> für das Benzyl-geschützte Derivat [81] eine Fragmentierung mit Zink / Silber-Graphit. Dieser Weg erscheint aber aufgrund zusätzlicher Reaktionsschritte für die geplanten Umsetzungen weniger geeignet und wurde deshalb nicht durchgeführt.



Schema 23: Fragmentierung von 6-Deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid [81] nach Fürstner

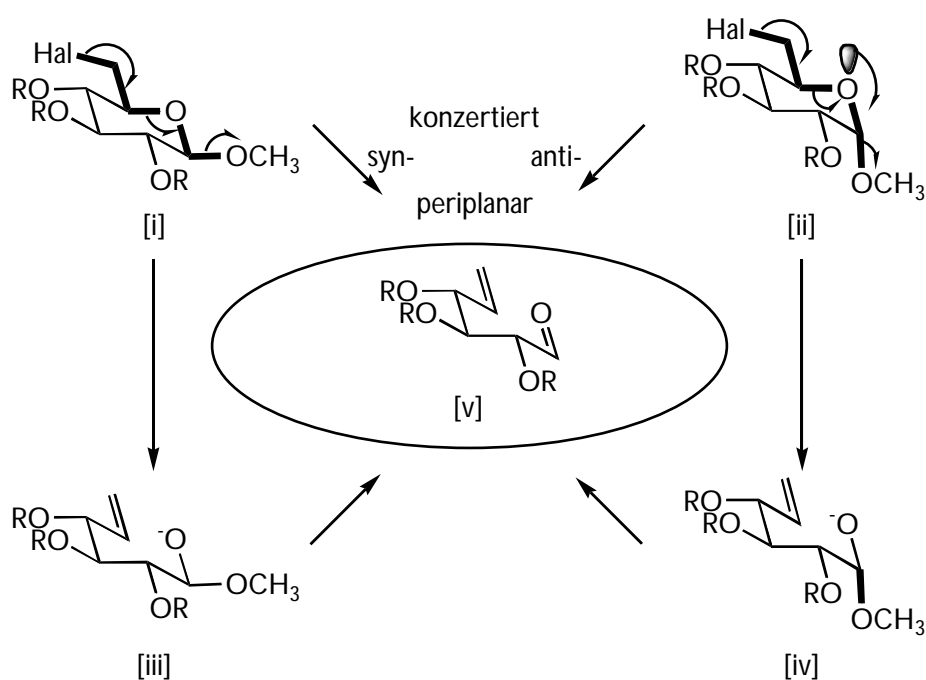
Nach Vasella kann man durch Metall-Halogen-Austausch mit Butyllithium bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  das Hex-5-enal [68] innerhalb von 30 - 50 Minuten in hoher Ausbeute erhalten. Hierbei ist der Einsatz eines etwa 50prozentigen Überschusses des organometallischen Reagenzes erforderlich, was jedoch bei längeren Reaktionszeiten oder bei höheren Temperaturen zur Weiterreaktion unter Bildung des entsprechenden Butyl-addukts führt. Auch ist nach Vasella<sup>31</sup> eine flashchromatographische Reinigung zwingend erforderlich, wobei die Labilität des Hex-5-enals es ferner erforderlich macht, die Verbindung umgehend weiterzuverarbeiten.

Nach eigenen Erfahrungen<sup>50</sup> gelang die Fragmentierung zuverlässig durch die Umsetzung von chromatographisch<sup>[\*]</sup> gereinigtem Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-iodo-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid [78] mit einem geringen Überschuss Butyllithium bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , gefolgt von einer Extraktion aus Ethylacetat / Wasser: Man erhält auf diese Weise quantitativ ein spektroskopisch reines Produkt, welches sich unter Argon-Atmosphäre bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  über Monate aufbewahren lässt.

[\*] Je nach Aufarbeitungsbedingungen lässt sich Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-iodo-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid [78] auch aus der Reaktionslösung heraus in kristalliner Form erhalten, wodurch die chromatographische Reinigung entfällt.<sup>54</sup>

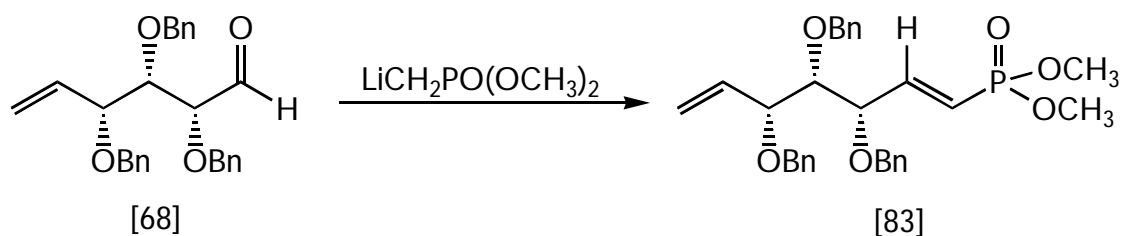


Der Mechanismus der Fragmentierung selbst erfolgt nach Vasella<sup>55</sup> entweder über eine Zwischenstufe beziehungsweise konzertiert *syn-* (bei 6-Halo-6-desoxy- -Verbindungen) bzw. *antiperiplanar* (bei 6-Halo-6-desoxy- -Verbindungen) und steht dabei im Einklang mit den Grob'schen Fragmentierungsregeln (Schema 24).



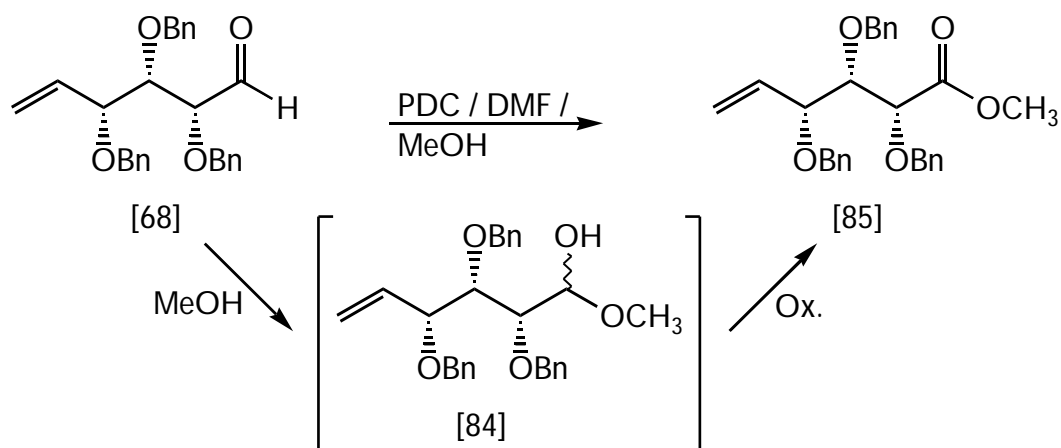
Schema 24: Fragmentierungsmechanismus von 6-Halo-6-desoxyzuckern nach Vasella<sup>55</sup>

Die Umsetzung von Hex-5-enal [68] mit Lithium-methanphosphonat [42] führt in trockenem Tetrahydrofuran bei -78 °C nach der Addition unter sofortiger Wasserabspaltung zum entsprechenden Olefin [83] und nicht zum eigentlich geplanten Phosphonat-Addukt [69] (Schema 25).



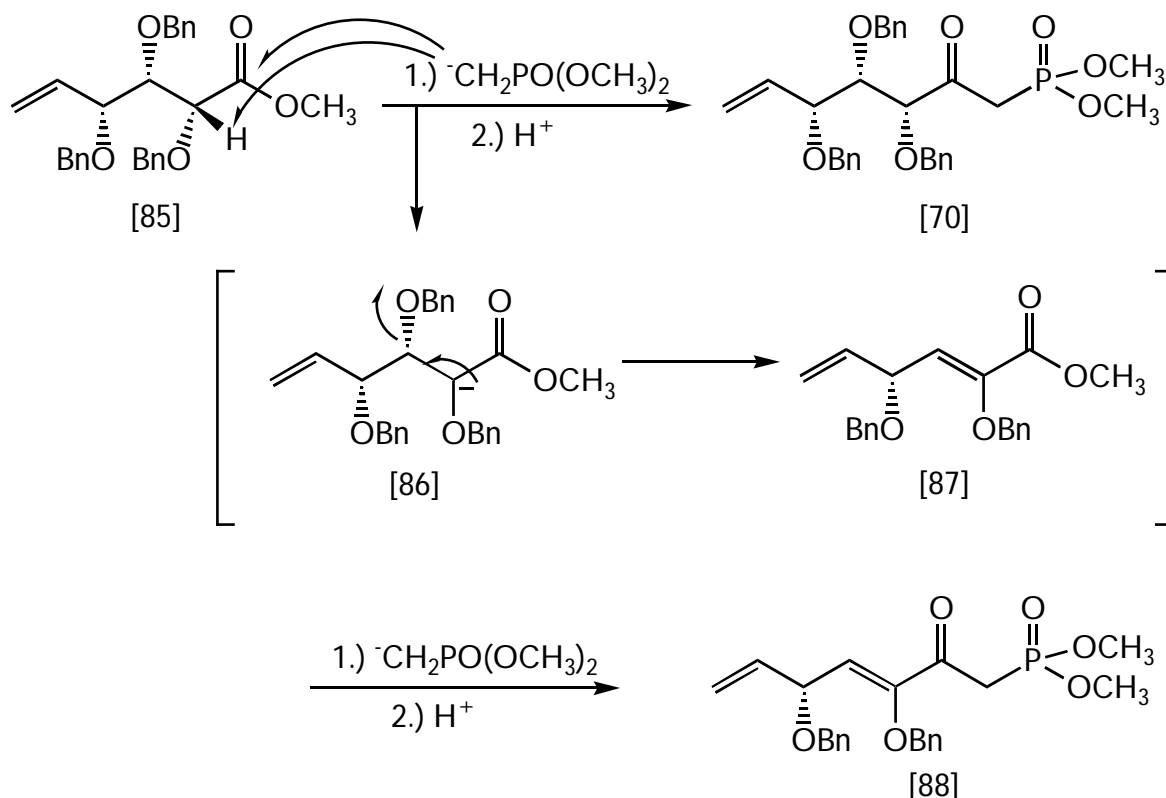
Schema 25: Reaktion von Hex-5-enal [68] mit Lithium-methanphosphonat [42]

Dieses Ergebnis machte es erforderlich, die geplante Reaktionsfolge von Phosphonataddition und Oxidation zu vertauschen. Dazu wurde in Analogie zu Arbeiten von Fürstner<sup>29d</sup> das Hex-5-enal [68] in einer Eintopfreaktion mit Pyridiniumdichromat und Methanol in Dimethylformamid als Lösemittel zum entsprechenden Methylester [85] oxidiert. Die Oxidation gelingt in diesem Fall, weil das mit Methanol gebildete Halbacetal [84] schneller oxidiert wird als Methanol selbst.<sup>56</sup>



Schema 26: Oxidation von Hexenal [68] zum Methylester [85]

Die anschließende Addition zum Phosphonat [70] verlief erfolgreich, jedoch wurde im Verhältnis von ca. 3:7 ein unerwünschtes Nebenprodukt [88] gebildet, welches auf den ambivalenten Charakter des verwendeten Lithium-methanphosphonats zurückgeführt werden kann: Das Phosphonat-Anion greift als C-Nucleophil direkt an der Carbonylgruppe von [85] an und erzeugt das  $\alpha$ -Ketophosphonat [70]. Aufgrund seiner basischen Eigenschaften kann es jedoch auch zuerst die Abstraktion eines zur Carbonylgruppe  $\alpha$ -ständigen aciden Wasserstoffatoms bewirken (Schema 27). Dabei wird am  $\alpha$ -ständigen C-Atom (C(3)) von [86] unter Abspaltung von Benzylalkohol eine in Konjugation zur Carbonylgruppe des Esters [87] befindliche C-C-Doppelbindung ausgebildet. Die normale Additionsreaktion von weiteren Methanphosphonat-Anionen führt dann zum ungesättigten Nebenprodukt [88].

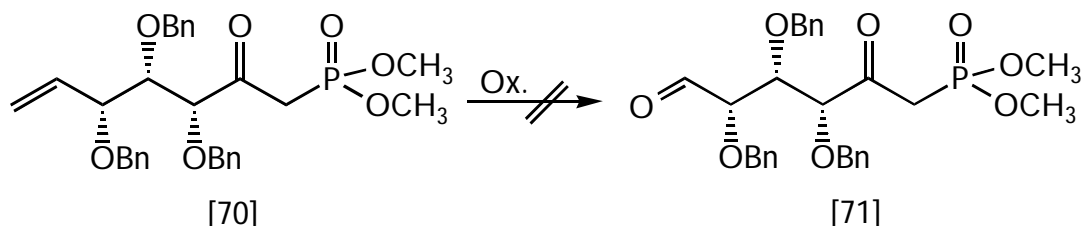


Schema 27: Vorgeschlagener Mechanismus für die Umsetzung von [85] mit Lithium-methanphosphonat [42]

Durch den Angriff weiterer Methanphosphonat-Anionen als Base jeweils an die doppelt acidifizierten Methylengruppen der  $\beta$ -Ketophosphonate [70] bzw. [88] wurden die gebildeten Produkte jedem weiteren Angriff des Reagenzes entzogen.

Als weitere Schwierigkeit erwies sich die oxidative Spaltung der C-C-Doppelbindung des gereinigten  $\beta$ -Ketophosphonates [70], welche zur 1,5-Dicarbonylverbindung [71] führen sollte: Nach Ozonolyse<sup>57</sup> bei  $-78^\circ\text{C}$  in Dichlormethan wurde ein Rohprodukt erhalten, in welchem laut  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie verschiedene Phosphorverbindungen enthalten waren. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigte sich hingegen weder eine Aldehydfunktion von [71] noch ein etwaiges Cyclisierungsprodukt.

Auch eine *cis*-Hydroxylierung mit direkter in-situ-Glycolspaltung<sup>58</sup> führte nicht zu dem gewünschten Produkt (Schema 28)



Schema 28

Eine Begründung für dieses Verhalten lässt sich bei ausführlicher Betrachtung der zum  $\beta$ -Ketophosphonat [70] gehörenden Spektren ableiten: das  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum zeigt neben einem starken Resonanzsignal bei  $\delta = 23,91$  ppm ein schwaches Signal bei  $\delta = 23,41$  ppm im Intensitätsverhältnis 24:1. Eine im IR-Spektrum (Abbildung 8) sichtbare OH-Absorption bei  $\tilde{\nu} = 3580\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$  neben einer Carbonyl-Absorption bei  $\tilde{\nu} = 1720\text{ cm}^{-1}$  zeigt das Vorhandensein der Enol-Form [89] des  $\beta$ -Ketophosphonats.

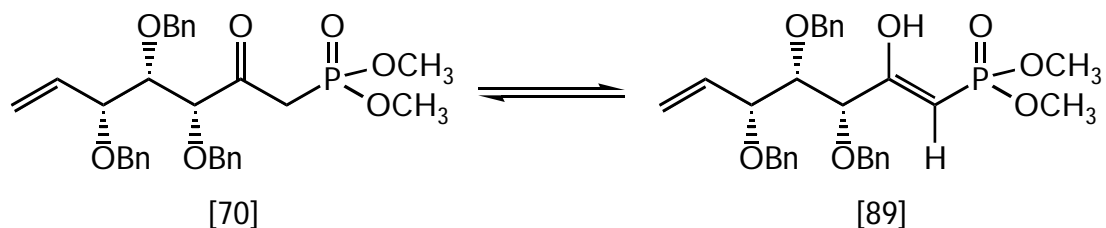
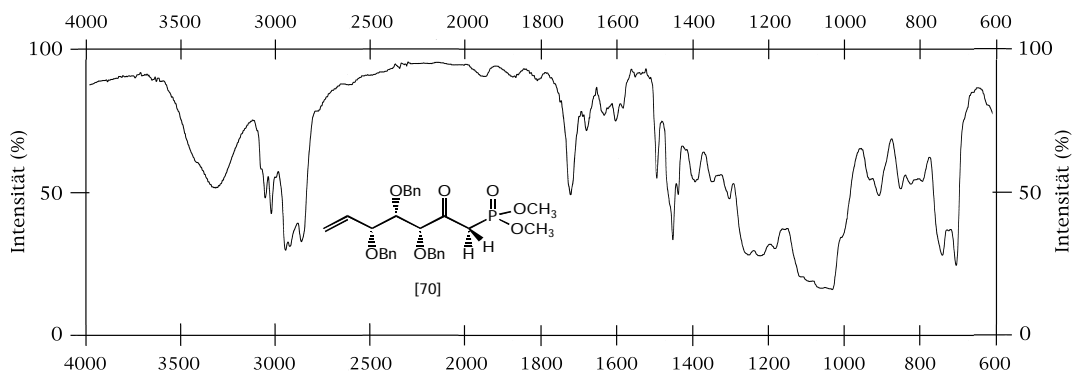
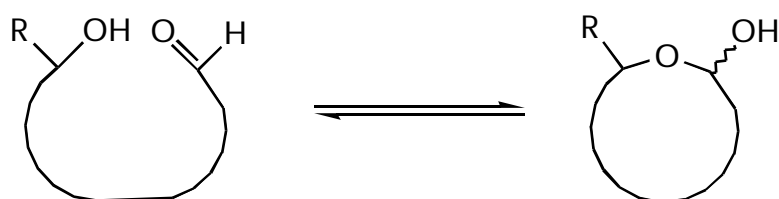
Schema 29: Keto-Enol-Tautomerie von  $\beta$ -Ketophosphonat [70]

Abbildung 8: Infrarot-Spektrum von [70]

Diese Keto-Enol-Tatomerie bedingt das Vorliegen einer polaren und damit sehr reaktiven C-C-Doppelbindung, welche dementsprechend bei oxidativen Spaltungsmethoden wie Ozonolyse oder *cis*-Hydroxylierung mit direkter Glycolspaltung ebenfalls reagieren kann. Wässrige Spaltungsmethoden kommen als Alternative nicht in Betracht, da durch das Auftreten freier Hydroxylgruppen in derartigen Substraten mit reaktiven Carbonylgruppen intramolekulare Cyclisierungsreaktionen bevorzugt sind<sup>59</sup> (Schema 30).



Schema 30: mögliche intramolekulare Hydroxy- / Carbonyl-Cyclisierung

Ein weiterer Grund, speziell für das Versagen der Ozonolyseversuche, könnte in der Labilität der Benzylether-Schutzgruppen im vorliegenden Molekül bestehen: Benzylether reagieren in einer Reihe von Beispielen unter den angegebenen Ozonolysebedingungen bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  nicht; sie lassen sich aber nach Defaye<sup>60</sup> bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  oxidativ abspalten. Hierbei erfolgt die Oxidation der Benzylether durch Ozon zu den entsprechenden Benzoaten, welche zum Teil von selbst abgespalten werden. Vollständig erfolgt dies aber bei der Aufarbeitung.

Eine entsprechende unselektive Abspaltung der Schutzgruppen im vorliegenden Molekül [70] sollte dann unter anderem auch durch die Bildung freier Hydroxylgruppen zu intramolekularen Cyclisierungen führen.

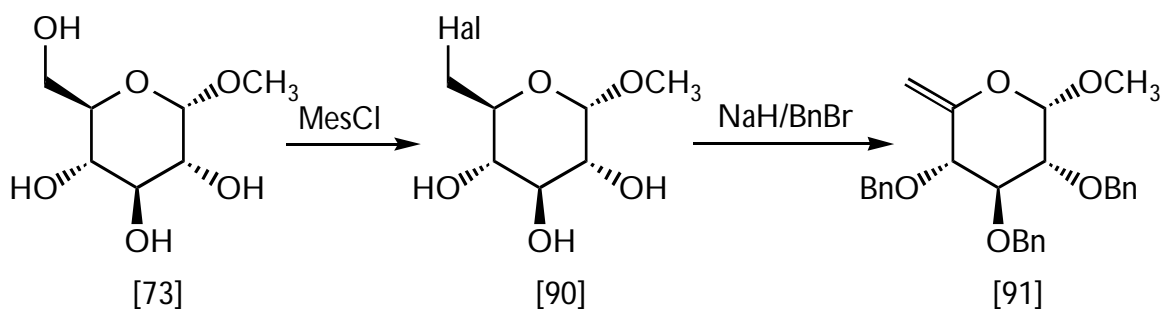
Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde der eingeschlagene Syntheseweg nicht weiter verfolgt. Mögliche weitere Alternativen<sup>50,61</sup> wie beispielsweise Epoxidation des -Keto-phosphonates und anschließende Epoxidöffnung durch Periodsäure, welche das Auftreten einer freien Hydroxylgruppe ausschließt, oder eine komplette Änderung des Synthesepfades wurden an dieser Stelle in Betracht gezogen. Aufgrund des Einflusses der Enolstruktur in [89] konnte der Erfolg nicht garantiert werden.

2.1.4. Cyclisierung eines C<sub>6</sub>-Pseudolactons unter Wittig-Horner-Bedingungen

Der als Vorstufe zur Synthese von Hex-5-enalen eingesetzte 6-Deoxy-halo-zucker [78] ist ein häufig eingesetztes Vorläufermolekül für die Überführung in das entsprechende Enol-Acetal [91], das seinerseits zur Synthese von Cyclohexenonen mittels Quecksilbersalz-Katalyse<sup>16</sup> oder auch anderer Metalle eingesetzt wird (vgl. Arbeiten von Lazlo et al. (Palladium-dichlorid)<sup>62</sup> bzw. Sinaÿ et al. (Triisobutyl-Aluminium)<sup>63</sup>) (Schema 3).

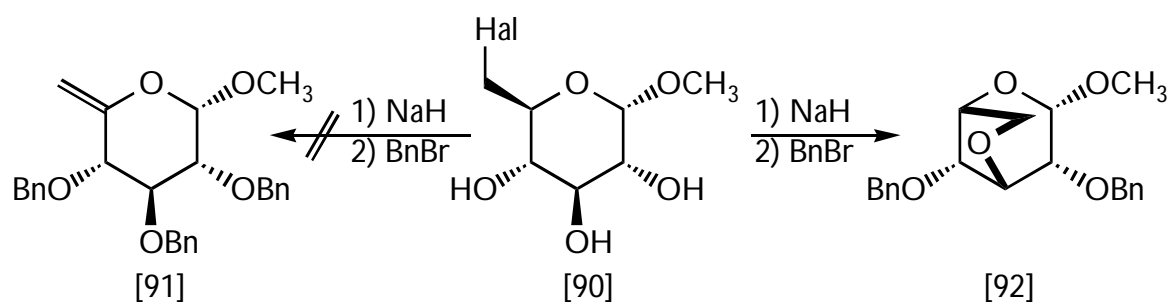
Oxidative Spaltung der C-C-Doppelbindung des Acetals [91] führt zu einem Pseudolacton [95], welches sich analog der Arbeiten von Vasella<sup>31</sup> mit einem geeigneten C-Nucleophil in einem Schritt in den entsprechenden Carbocyclus überführen lassen sollte. Auf diesem Wege sollten sich dann durch Verwendung geeigneter, substituierter C-Nucleophile auch verzweigte C<sub>6</sub>-Cyclite analog der Klasse der Gabosine<sup>12a,64</sup> erhalten lassen (Abbildung 6).

Um genug Ausgangsmaterial für die geplanten Cyclisierungsversuche zu erhalten, wurde daher parallel zu der „konventionellen“ Herstellungsweise<sup>28</sup> nach alternativen Herstellungswegen für das Enol-Acetal [91] bzw. das Pseudolacton [95] gesucht. So beschrieb Uzan et al.<sup>65</sup> eine zweistufige Umsetzung von 6-Halo-methyl- -D-glucopyranosid [90] zu [91] (Schema 31) durch Chlorierung der primären Hydroxylgruppe und anschließender Benzilylierung unter gleichzeitiger Dehydrohalogenierung.



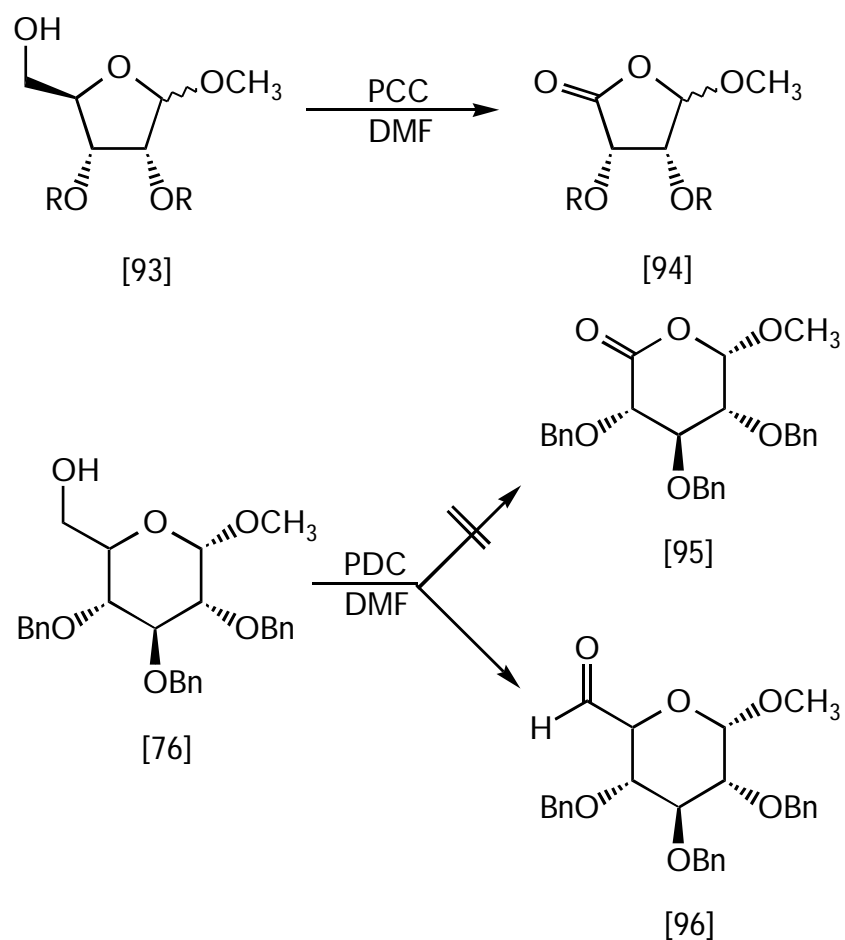
Schema 31: Weg zum „Ferrier-Olefin“ [91] nach Uzan et al. - 2-Stufen-Synthese

Diese Umsetzung ließ sich experimentell nicht nachvollziehen: in eigenen Versuchen wurde der Bicyclus [92] als Hauptprodukt isoliert. Dieser ungewünschte Reaktionsverlauf wird auch von Dubreuil et al.<sup>53</sup> sowie Sato<sup>66</sup> bestätigt.



Schema 32: Reaktionsprodukt der Umsetzung von 6-Halo-methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid [90] nach Dubreuil et al.<sup>53</sup> bzw. Sato<sup>66</sup>

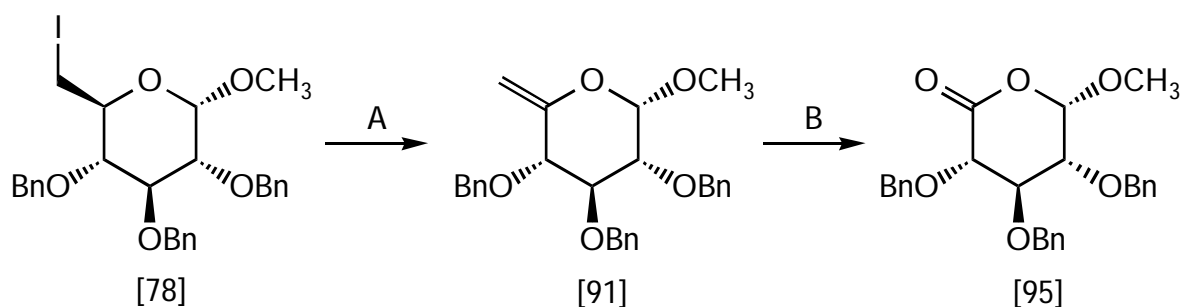
Ein von Borchardt et al.<sup>67</sup> beschriebenes Verfahren zur oxidativen Spaltung einer C-C-Bindung unter Ausbildung einer Carbonylfunktion ließ sich nicht zur Erzeugung des -Pseudolactons [95] verwenden (Schema 33). Hierbei wurde jedoch Pyridiniumdichromat in Dimethylformamid eingesetzt, welches die stärkste Oxidationskraft der verschiedenen Chromat-Oxidationsmethoden aufweist.<sup>68</sup>



Schema 33: Oxidative C-C-Bindungsspaltung mit PDC in Dimethylformamid nach Borchardt<sup>67</sup>

Die Umsetzung von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- -D-glucopyranosid [76] mit Pyridiniumdichromat in DMF bewirkte lediglich die Oxidation der primären Hydroxy-Gruppe; eine oxidative Spaltung wurde nicht beobachtet. Somit schied der direktere Weg aus, die gewünschte Schlüsselverbindung [95] zu synthetisieren.



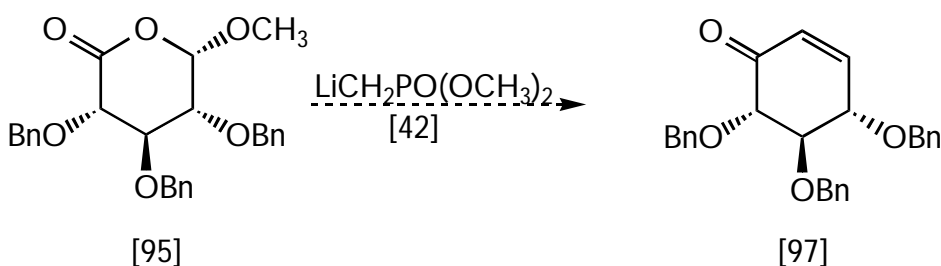


Schema 34: Synthese von Pseudolacton [95] - A: *t*BuOK oder DBU; B: Ozonolyse

Die von Fürstner<sup>29</sup> beschriebene Umsetzung von 6-Deoxy-halo-zuckern mit Kalium-Graphit-Laminat (C<sub>8</sub>K) führte in eigenen Versuchen ebensowenig zum gewünschten Ferrier-Olefin [91]: Es trat hier lediglich Zersetzung des Eduktes auf, wobei sich eine Mischung verschiedener aromatischer Verbindungen nachweisen ließ.

Als geeignet für die Dehydro-Halogenierung zur Erzeugung von [91] erwies sich schließlich die Umsetzung mit Kalium-*tert*-Butylat in THF<sup>69</sup> oder DBU als Base.<sup>70</sup> Anschließende Ozonolyse<sup>31</sup> lieferte dann das Pseudolacton [95] in quantitativer Ausbeute.

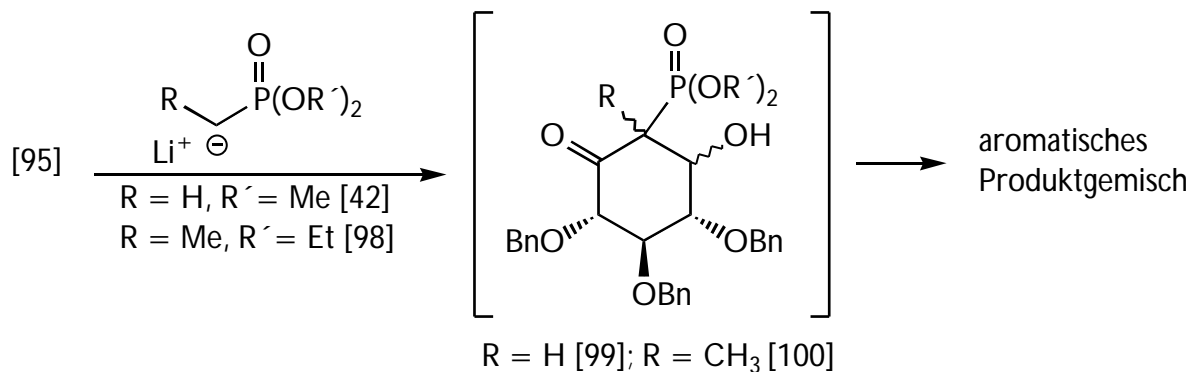
Die Umsetzung des Pseudolactons [95] mit Lithiummethanphosphonat [42] lieferte in der Folge jedoch nicht das erwartete Cyclohexenon [97], sondern Vinylphosphonat [104], welches anhand des Vergleichs der NMR-Spektren von Edukt [95] und Rohprodukt identifiziert wurde.



Schema 35: geplante Umsetzung von Pseudolacton [95] mit Lithiummethanphosphonat [42]

Eine chromatographische Auftrennung des Rohgemischs gelang nicht: aus dem sich zersetzenden Reaktionsgemisch konnte lediglich 2,4-Dibenzyloxyphenol [105] isoliert

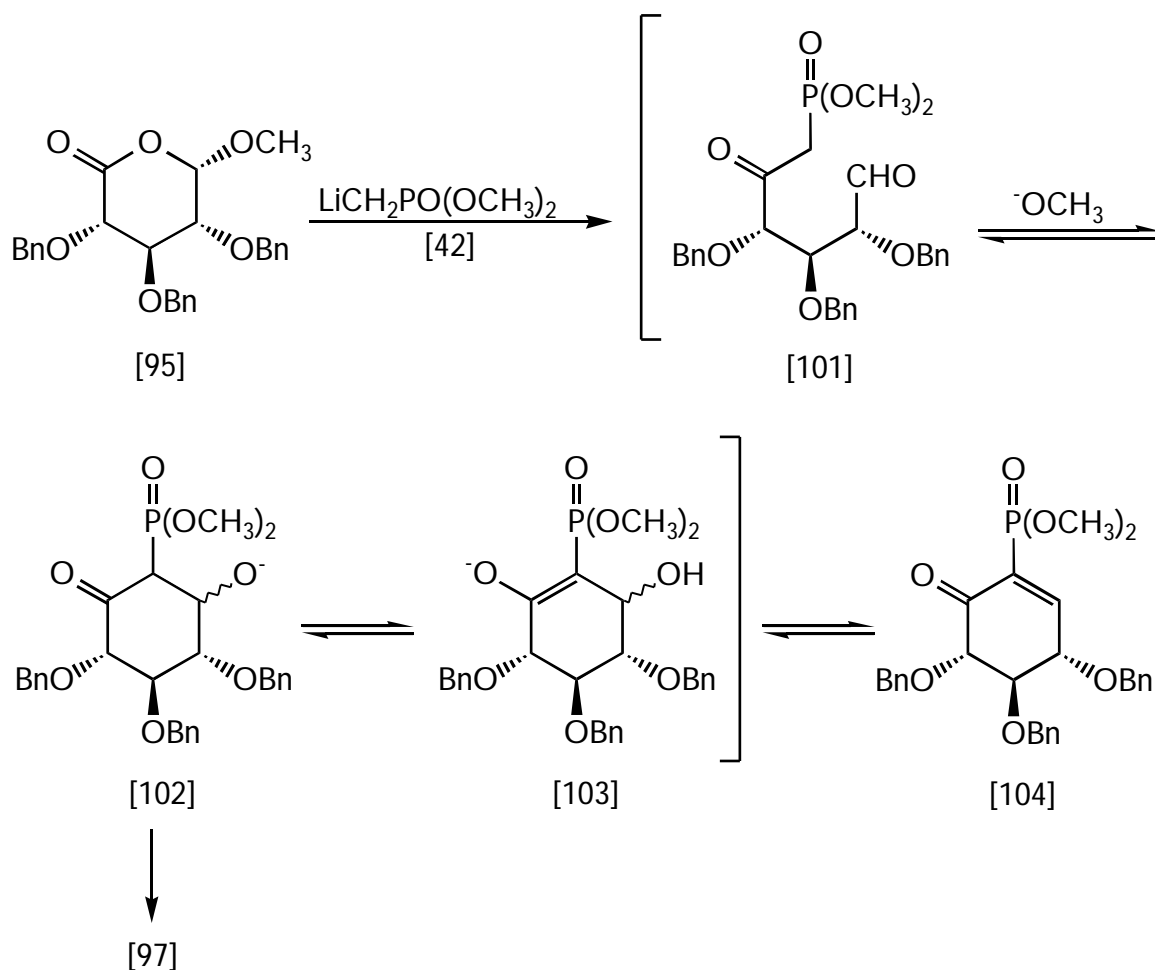
werden. Auch die Umsetzung von [95] mit dem aus Butyllithium und Ethanphosphonsäure-diethylester generierten Anion [98] lieferte nur ein aromatisches Produktgemisch.



Schema 36: Umsetzung von Pseudolacton [95] mit Lithium-methanphosphonat [42] bzw. Lithium-ethanphosphonat [98]

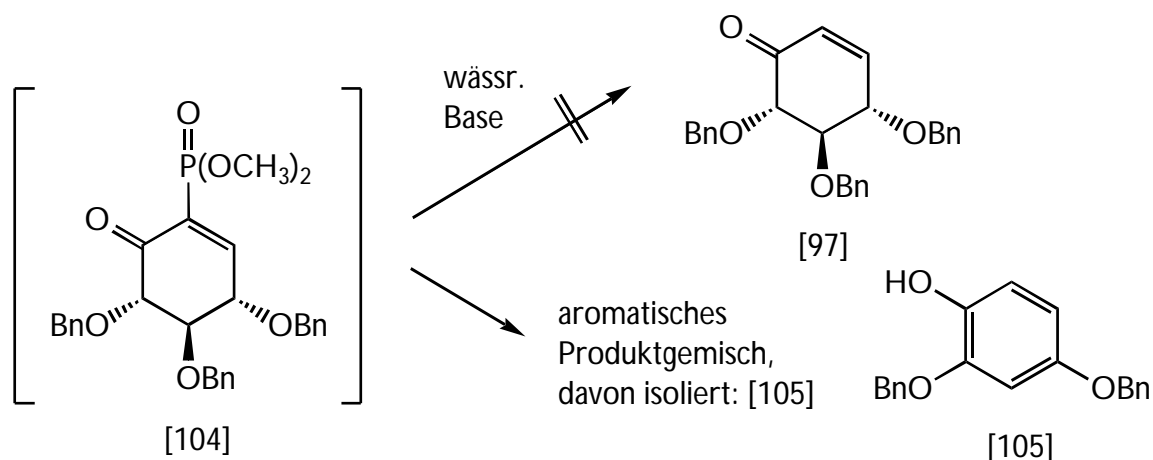
Sowohl die erwartete, jedoch nicht erfolgte Bildung von Cyclohexenon [97] als auch die von Vinylphosphonat [104] lässt sich mit folgendem Reaktionsmechanismus nach Lygo<sup>46</sup> erklären:

Der Angriff des Methanphosphonat-Anions erfolgt als C-Nucleophil an die Carbonylgruppe des Pseudolactons [95] und führt unter Abspaltung von Methanolat zur Bildung eines acyclischen  $\alpha$ -Ketophosphonates [101]. Durch das in der Reaktionslösung vorliegende Methanolat-Anion erfolgt die Abstraktion eines doppelt acidifizierten Protons in einer Gleichgewichtsreaktion, wodurch der Ringschluss durch Reaktion mit der endständigen Carbonylfunktion erfolgt. Durch die Eliminierung von Wasser aus der Zwischenstufe [103] erfolgt die Bildung von Vinylphosphonat [104], wogegen die Abspaltung eines Phosphonsäureesters zur Bildung des Cyclohexenons [97] führt.



Schema 37: Mechanismus der Produkt-Bildung nach Lygo

Aus dem von Lygo<sup>43</sup> vorgeschlagenen Mechanismus zur Produktbildung bei der Umsetzung von Pseudolactonen wie [95] ergibt sich ebenfalls ein Weg, die möglichen Reaktionsprodukte [104] und [97] ineinander umzuwandeln (Schema 38): Durch Umsetzung mit wässrigen Basen wie Tetraethylammoniumhydroxid oder Lithiumhydroxid in Wasser / THF sollte die Umwandlung in das gewünschte Cyclohexenon [97] möglich sein. Die entsprechende Umsetzung in der vorliegenden Arbeit führte nur zu einem Gemisch verschiedener aromatischer Verbindungen, die sich nicht weiter auftrennen ließen. Initiiert wurde diese Aromatisierung durch eine Basen-induzierte *cis*-Eliminierung von Benzylalkohol.



Schema 38: Versuch zur Isomerisierung von [104] nach Lygo

Das Versagen der hier geplanten und durchgeführten Synthesesequenz kann wie folgt rationalisiert werden:

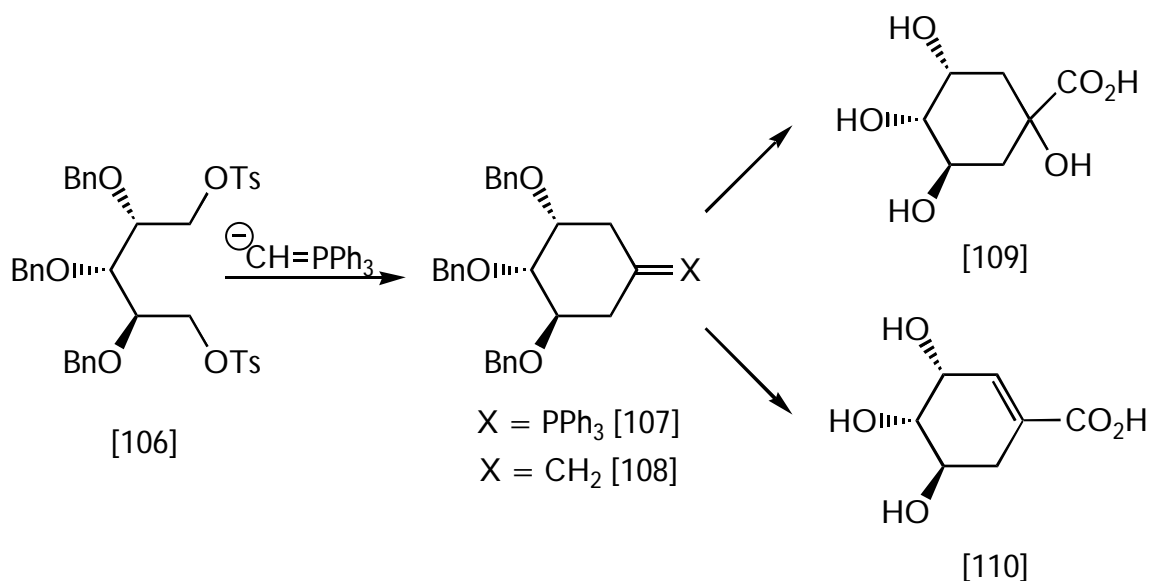
1. Vasella<sup>31</sup> beschrieb die erfolgreiche Addition von Lithium-*tert*-butylacetat an ein Pseudolacton zur Synthese von Glyo II [5], was in einem scheinbaren Widerspruch zu der in dieser Arbeit untersuchten Synthesesequenz steht. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Lithiumalkylphosphonate [42] bzw. [98] einen basischen Charakter aufweisen, der gegenüber den nucleophilen Eigenschaften überwiegt. Ergänzend dazu erwiesen sich auch bei Vasella verschiedene aus Diethylcyanomethylphosphonat, Ethylacetat, Essigsäure oder Trimethylsilylessigsäure gebildete C-Nucleophile als ungeeignete Reaktionspartner für Pseudolactone.

2. Von *gluco*-konfigurierten *O*-benzylierten Cyclohexenonen und -hexanen ist die hier beobachtete Aromatisierung unter Abspaltung von Benzylalkohol auch in früheren Arbeiten berichtet worden.<sup>20,71</sup> Möglichkeiten zur Umgehung des Problems wurden dort aufgezeigt, jedoch ist eine Anpassung auf das in dieser Arbeit verwendete Reaktionssystem erforderlich.

Aufgrund des sehr grossen Untersuchungs- und Optimierungsbedarfes zur Überwindung der hier auftretenden Probleme wurde die Bearbeitung der Synthesesequenz zugunsten anderer Lösungsansätze eingestellt.

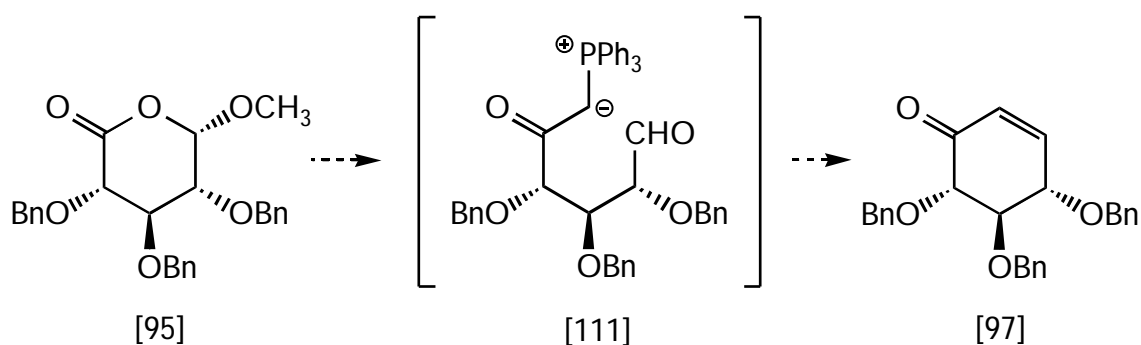
## 2.1.5. Cyclisierung mittels doppelt deprotonierter Phosphorylide

H. J. Bestmann et al.<sup>72</sup> beobachteten, dass sich kurze Alkane, welche Halogen- oder Sulfonyloxy-Substituenten an - und -Position tragen, mit deprotonierten Methyltriphenylphosphoran<sup>73</sup> zu carbocyclischen Produkten umsetzen lassen (Schema 39). Das hierauf basierende Verfahren wurde unter anderem zur Überführung von C<sub>5</sub>-Zuckerdialdehyden in C<sub>6</sub>-Carbocyclen angewendet, welche in die entsprechenden Ditosylate [108] überführt wurden. Die Cyclisierungsreaktion läuft dabei unter sukzessiver nucleophiler Substitution ab.

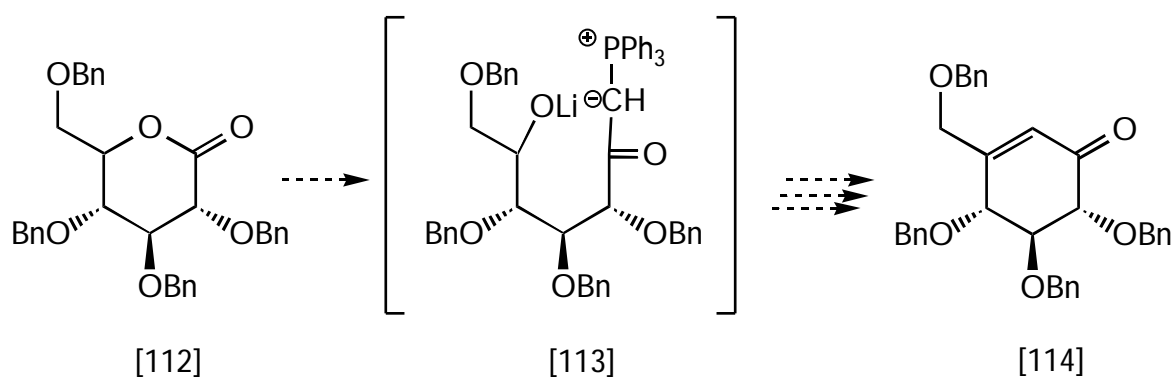


Schema 39: Einsatz deprotonierter Phosphorylide nach Bestmann

In Analogie zu den in vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Synthesesequenzen sollte deshalb versucht werden, deprotonierte Phosphorylide als Alternative zur Wittig-Horner-Methode einzusetzen. Angewendet werden sollte die Methode für Pseudolacton [95] sowie für Tetra-O-benzyl-gluconolacton [112], welches ein zentraler Baustein bei grundlegenden Arbeiten zur Anwendung der Wittig-Horner-Reaktion war.<sup>20</sup>

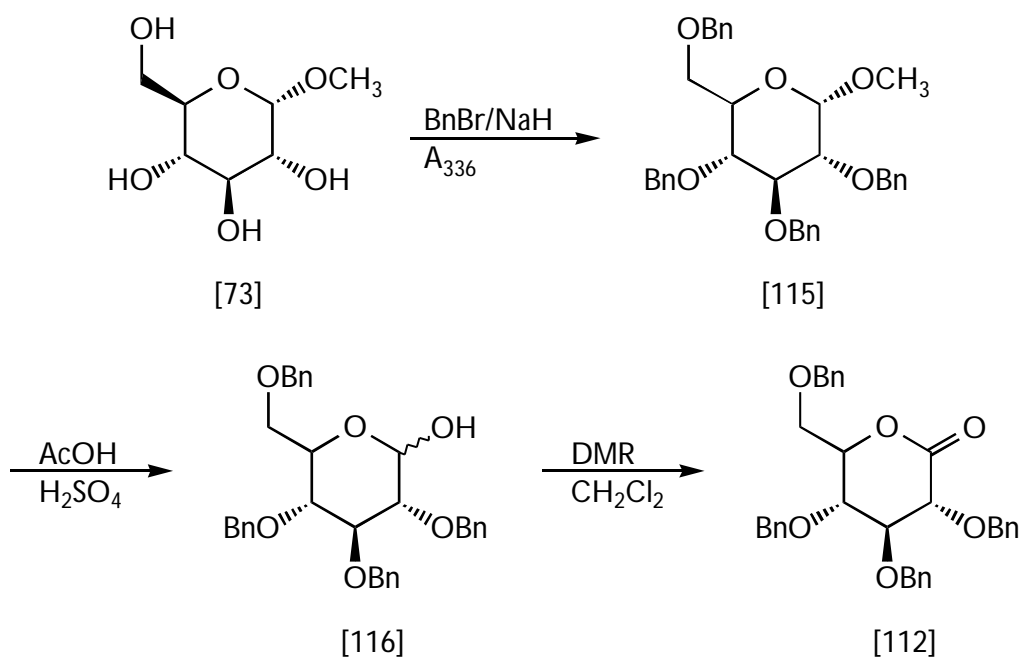


Schema 40: geplante Reaktionssequenz zur Umsetzung von Pseudolacton [95] nach Bestmann

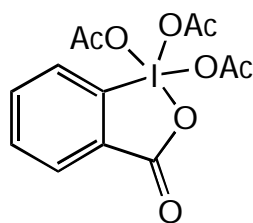


Schema 41: geplante Reaktionssequenz zur Umsetzung von Tetra-O-benzyl-gluconolacton [112] nach Bestmann

Tetra-O-benzyl-gluconolacton [112] wurde ausgehend von Methyl-  $\alpha$ -D-glucofuranosid [73] entlang der folgenden bekannten Schritte synthetisiert (Schema 42): Benzilyerung mittels Natriumhydrid / Benzylbromid in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators,<sup>53</sup> gefolgt von saurer Acetalsspaltung<sup>55,74</sup> und anschließender Oxidation. Zur Oxidation erwies sich das von Dess und Martin entwickelte Triacetoxyperiodinan [117] (Dess-Martin-Reagenz, DMR)<sup>75</sup> als hervorragend geeignet. Als störend erwies sich jedoch die Chargen-Abhängigkeit<sup>76,77</sup> des Reagenzes: die für Oxidationsreaktionen einzusetzende optimale Menge des Reagenz muss bei jeder neuen Charge erneut ermittelt werden, was das reproduzierbare Gelingen einer Reaktionssequenz schwierig macht.



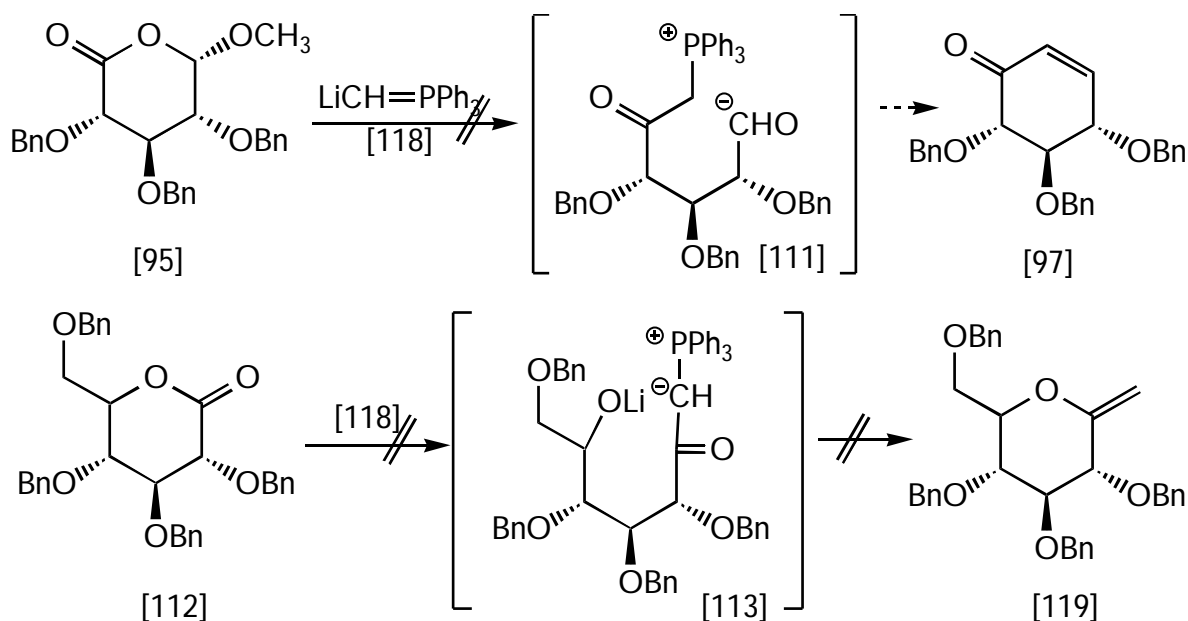
Schema 42: Herstellung von Tetra-O-benzyl-gluconolacton [112]



[117]

Abbildung 9: Dess-Martin-Reagenz [117] (12-*I*-5-Triacetoxyperiodinan)

Zur Erzeugung des deprotonierten Ylids [118] wurde Methyltriphenylphosphoniumbromid mit *n*-Butyllithium, gefolgt von *t*-Butyllithium in Tetrahydrofuran umgesetzt, wobei das Reagenz als heterogene Suspension erhalten wurde. Anschließend erfolgte die Zugabe von [95] respektive [112], wobei jedoch nach Beendigung und Aufarbeitung des jeweiligen Reaktionsgemischs die Bildung keiner der erwarteten Zwischen- oder Endprodukte [111], [113] bzw. [119] nachgewiesen werden konnte.

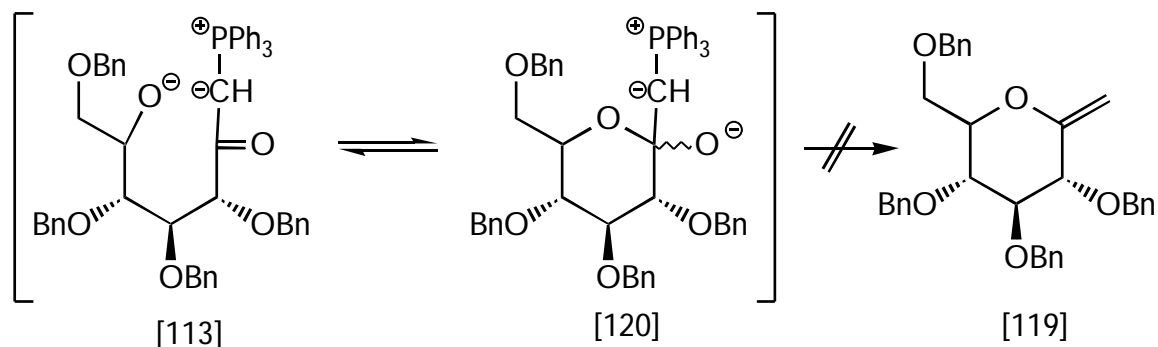


Schema 43: Versuche zur Anwendung doppelt deprotonierter Phosphorylide als C-Nucleophil

Für das Misslingen der Reaktion können folgende Ursachen angeführt werden: Im Falle des *gluco*-konfigurierten Pseudolacton [95] erweist sich das Molekül bereits bei der Umsetzung mittels der Alkylphosphonate [42] und [98] als labil gegenüber den vorherrschenden basisch-nucleophilen Reaktionsbedingungen. Da das Ylid [118] dieselbe Reaktivität sogar in stärker ausgeprägter Form aufweist, scheint Pseudolacton [95] ein ungeeigneter Synthesebaustein für die hier vorgestellte intramolekulare Wittig-Cyclisierungsreaktion zu sein.

Für die fehlgeschlagene Umsetzung von Tetra-O-benzyl-gluconolacton [112] kann ebenfalls der basisch-nucleophile Charakter des Ylids [118] als mögliche Ursache angesehen werden: Eine gelungene Umsetzung setzt das Abfangen der Zwischenstufe [113] nach dem Quenchen der Reaktionsmischung voraus (Schema 44). Dies gelang jedoch nicht.





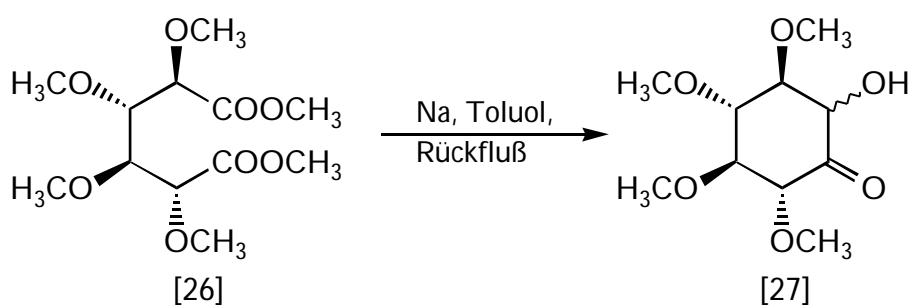
Schema 44: mögliches Alternativprodukt [119] bei der Umsetzung von [112] nach Bestmann

Frühere Arbeiten<sup>19,20</sup> zur Wittig-Horner-Reaktion mit geschütztem Gluconolacton legen nahe, dass auch hier die Bildung eines im Gleichgewicht vorliegenden Moleküls [120] möglich ist. In der Abfolge sollte hier dann letztendlich durch konventionelle Wittig-Olefinierung die Bildung des Enolethers [119] erfolgen. Aber auch in dieser hier durchgeführten Synthesesequenz konnten nach Aufarbeitung nur Gemische nicht weiter charakterisierbarer aromatischer Zersetzungsprodukte erhalten werden.

## 2.2. Zuckersäuren

## 2.2.1. Vorbemerkungen

Ein recht altes und erfolgreich auch in der Zuckerchemie angewendetes Verfahren zur Herstellung carbocyclischer Ringsysteme ist die Acyloin-Kondensation. Beschrieben sind beispielsweise die Überführung der Dimethylester von Adipinsäure<sup>24a,b</sup> sowie von Zucker- und Schleimsäure<sup>79</sup> [123] in die entsprechenden Carbocyclen.



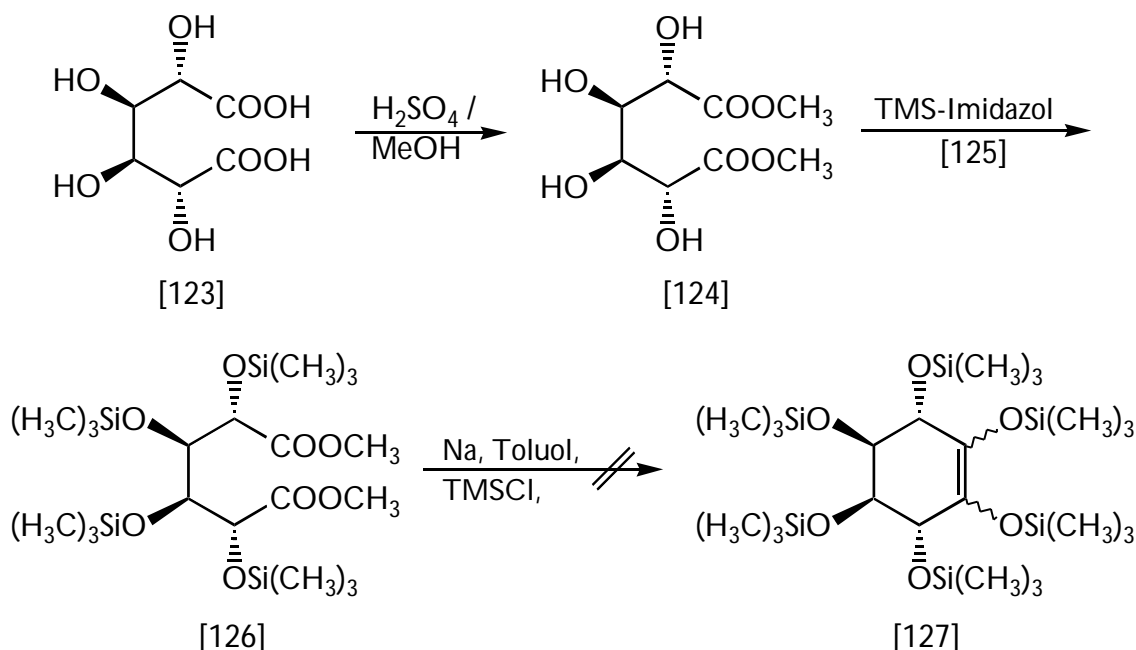
Schema 45: Acyloin-Reaktion am Beispiel der Zuckersäure

Die Wahl der Schutzgruppe ist mitunter für das Gelingen der Schlüsselreaktion, jedoch auch später für die Folgereaktionen von entscheidender Bedeutung. Daher sollte untersucht werden, in wieweit sich hier die aus konventionellen Zuckern erhältlichen Dicarbonsäuren cyclisieren lassen, wobei mit Blick auf die weiteren Umsetzungen bewusst darauf verzichtet wurde, freie Hydroxylgruppen als Methylether zu schützen. Ausgewählt wurden Mannose und Galactose als Startbaustein, da diese nach Durchführung der Schlüsselreaktion Carbocyclen bilden werden, die eine Symmetrieachse ( $C_2$ ) bzw. -ebene ( $\sigma_2$ ) aufweisen.



Prozedur: in dieser wird das gebildete Acyloin durch in der Reaktionslösung vorhandenes Trimethylchlorsilan abgefangen.

Aus dem Rohgemisch konnte die erwartete Acyloinbildung (bzw. des als TMS-Ether abgefangenen Acyloins [127]) nicht nachgewiesen werden, ebensowenig konnte ein anderes Produkt identifiziert werden (Schema 47).



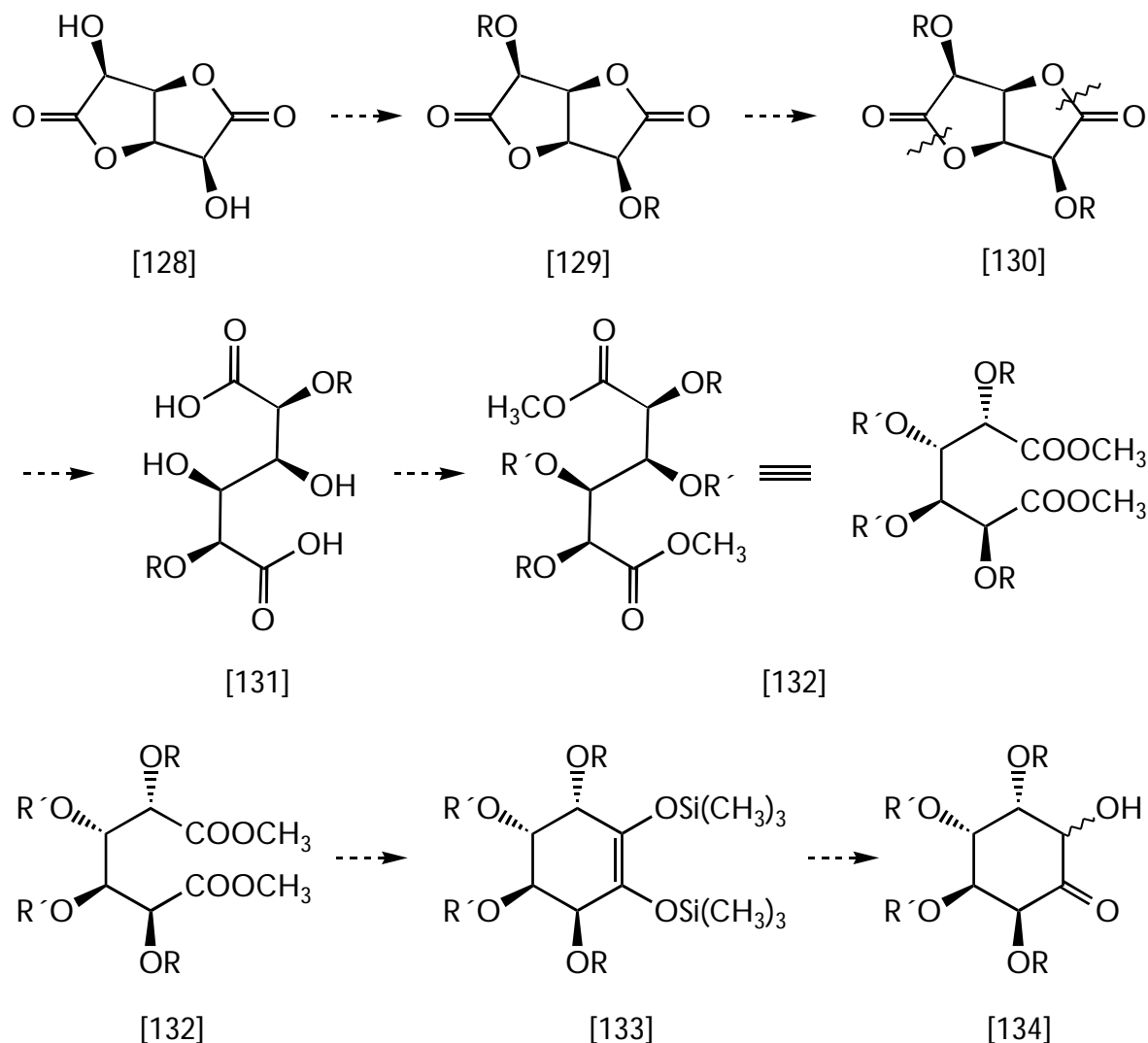
Schema 47

Die beobachtete Zersetzung könnte hier auf die angewendeten, drastischen Bedingungen für die Durchführung der Acyloinreaktion zurückzuführen sein: Abspalten einer Schutzgruppe und Reaktion der freien Hydroxylgruppe mit dem Ester in Gegenwart von geschmolzenem Natrium sind hier ideale Voraussetzungen zur Erzeugung eines wilden Produktgemischs. TMS-Gruppen scheinen sich somit nicht als Schutzgruppen für derartige Umsetzungen zu eignen.

### 2.2.3. Mannarsäure

Mannose [135] sollte sich anhand von Standardprozeduren in das entsprechende Dilacton [128] überführen lassen.<sup>84</sup> Anschließend würde die Schützung der freien Hydroxylgruppen, gefolgt von Spaltung des Lactonringes in [130] und Blockierung der freien Hydroxylgruppen

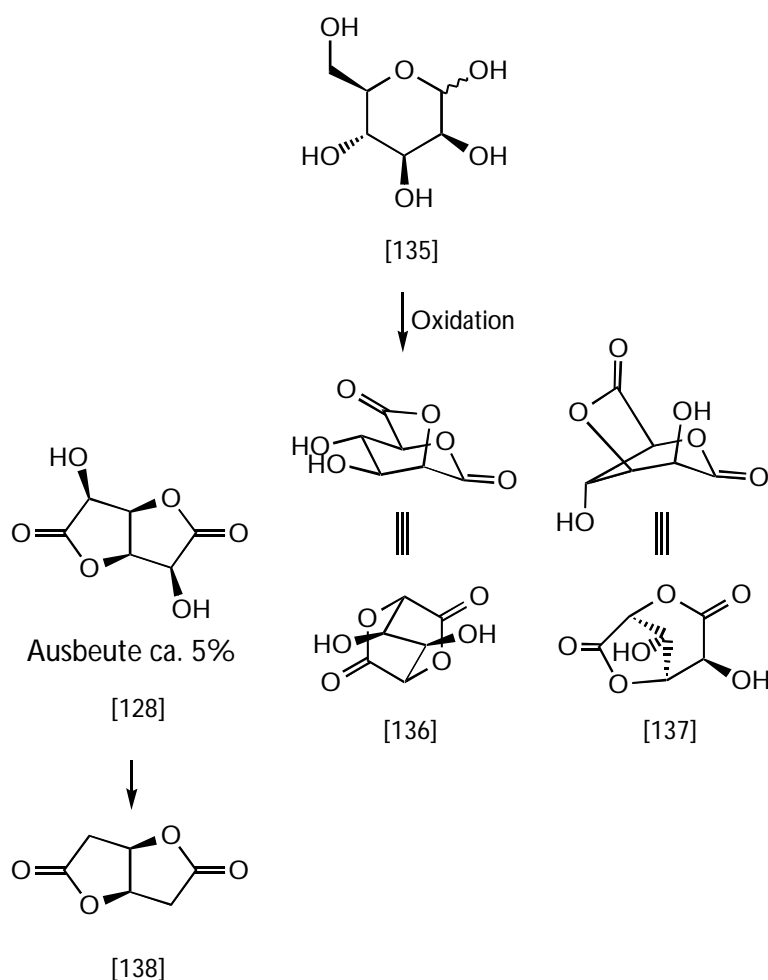
zur Bildung des symmetrisch funktionalisierten Mannarsäure-dialkylesters [132] führen (Schema 48).



Schema 48: Geplante Sequenz zur Acyloin-Reaktion ausgehend von D-Mannose

Die Synthese des Dilactons [128] zum selektiven Schützen der OH-Gruppen scheiterte: Es wurde ein Gemisch verschiedener Mono- und Dilactone erhalten (Schema 49; dargestellt sind hier nur die Dilactone [128], [136] sowie [137]). Es gelang anfangs nicht, aus dem erhaltenen Feststoffgemisch durch Umkristallisation ein reines Isomer [128] bzw. [136] zu erhalten. Vielmehr erfolgte neben der Säurebildung auch die bei Mannosederivaten leicht auftretende Eliminierung der zur Carboxylgruppe benachbarten Hydroxylgruppe, was die Isolierung eines reinen Dilactons weiter erschwerte.

Durch langsames<sup>[\*]</sup> Verdunsten von Ethanol aus einer gesättigten Lösung verschiedener Mannarsäure-Oxidationsprodukte wurde schließlich ein Feststoff isoliert, welcher in seiner Gesamtausbeute etwa 5% entsprach und im NMR-Spektrum die für eine  $c_2$ -symmetrische Verbindung typischen Signale zeigte (Abbildung 10):



Schema 49: Mögliche Produkte bei der Oxidation von D-Mannose

[\*] nach Stehenlassen der zur Kristallisation verwendeten ethanolischen Lösung für 20 Tage bei Raumtemperatur wurden Kristalle des Dilactons [128] erhalten.

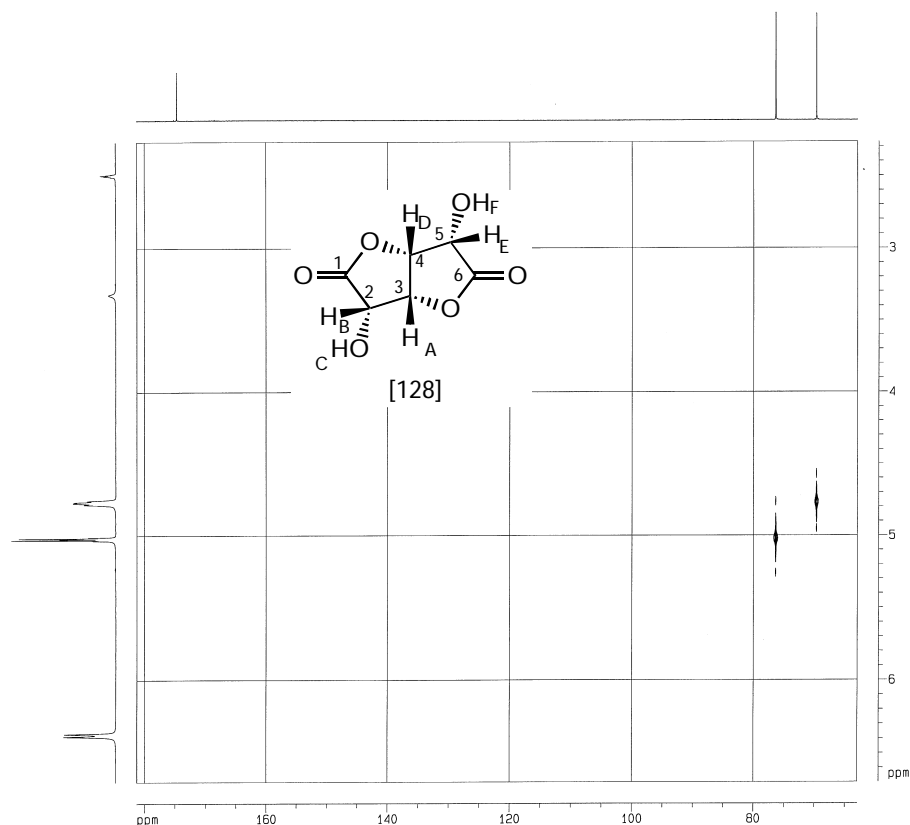


Abbildung 10:  $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -COSY-NMR-Spektrum des in eigenen Versuchen isolierten Dilactons [128]

Die Auswertung der NMR-Signale bestätigte das Vorliegen des  $c_2$ -symmetrischen - Dilactons [128]: Aufspaltung eines Doppeldoublets mit  $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 6.5 Hz für das Brücken-H-Atom mit dem zweiten Brückenatom sowie mit dem an C(2) befindlichen H-Atom. Weiterhin wird für das an C(2) befindliche Wasserstoffatom eine  $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung mit dem Proton der Hydroxylgruppe von 9 Hz beobachtet, welche nach Austausch mit Deuteriumoxid verschwindet.

Der beobachtete  $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungsbereich ist typisch für das Vorliegen *cis*-ständiger Wasserstoffatome in Fünfringsystemen<sup>85</sup> und erklärt sich in diesem Falle bei Betrachtung eines Molekülmodells des Dilactons [128] (Abbildung 11 A): die beteiligten H-Atome liegen nahezu alle in einem Winkel von weniger als  $20^\circ$ , was nach der Carplus-Conroy-Beziehung einer Kopplung von ca. 6 Hz entspricht.

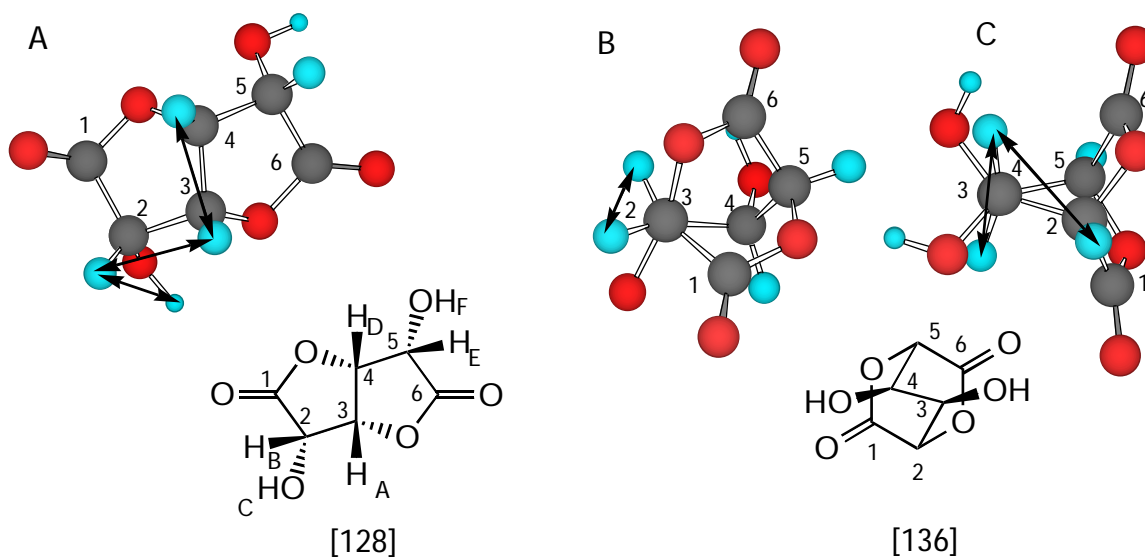


Abbildung 11: Molekülmodelle von symmetrischen Mannarsäuredilacton [128] bzw. [136].

Das ebenfalls mögliche -Dilacton [136] kann anhand dieser Feststellungen ausgeschlossen werden: in diesem Falle müsste die einer *trans*-diaxialen  $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung entsprechende Kopplung von über 8 Hz beobachtet werden (Abbildung 11 C) in Kombination einer weiteren, sehr kleinen Kopplung, da hier das entsprechende Modell einen Winkel von nahezu  $90^\circ$  anzeigt (Abbildung 11 B).

Im Unterschied zu dem Fehlschlag verweist Shalaby bei seinen Arbeiten auf den Erfolg der weiter oben genannten Herstellungsverfahren, verwendete jedoch Material, welches er seinerseits aus einer Sammlung für seltene Zucker erhalten hat:<sup>86</sup> und zwar wurde dieses Mannarsäuredilacton in einer Substanzbibliothek von Produkten mariner Organismen enthalten.

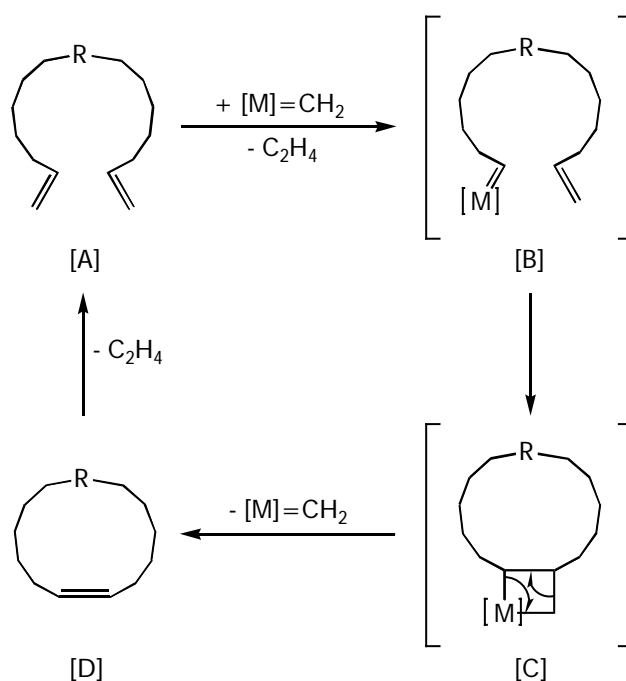
Abschließendes Fazit: Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde diese Synthesesequenz nicht weiter verfolgt. Die niedrige Ausbeute des gewünschten Dilactons [128] ist für den Aufbau bzw. die Durchführung einer mehrstufigen Synthesesequenz vom ökonomischen Standpunkt her nicht sinnvoll. Alternative Synthesewege, beispielsweise ausgehend von Mannitol, würden den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen und sollten daher separat untersucht werden.



## 2.3. Metathesereaktion

## 2.3.1. Vorbemerkungen

Metathesereaktionen erlangten in der jüngsten Zeit verstärkt Aufmerksamkeit, nachdem durch Arbeiten von R. R. Schrock et al.<sup>87</sup> sowie R. H. Grubbs et al.<sup>88</sup> Katalysatorsysteme vorgestellt wurden, die sich hervorragend zur Verknüpfung von Olefinen verwenden ließen. Besonderes präparatives Interesse fand dabei die Ringschluss-Metathese (RCM), da hierbei durch intramolekulare Olefinmetathese Diolefine unter Abspaltung von leicht flüchtigem Ethylen zu cyclischen Produkten umgewandelt werden können (siehe Schema 50). Die dabei eingesetzten Katalysatorsysteme werden nach ihren Entwicklern als Grubbs-Metathese-Katalysator (GMC) (Ruthenium-Alkyliden-Verbindungen, z. B. [138] bis [140]) und Schrock-Metathese-Katalysatoren (SMC) (Molybdän-Carben-Verbindungen vom Typ [141]) bezeichnet (Abbildung 12). Diese Systeme zeigten sich einer Vielzahl von funktionellen Gruppen gegenüber verträglich, wodurch sich die RCM in der Folgezeit zu einem Werkzeug entwickelte, welches sich bereits in vielen Totalsynthesen bewährt hat.<sup>89,90</sup>



Schema 50: Mechanismus der Ringschluss-Metathese (RCM):  $[M]$  = Übergangsmetall-Alkyliden-Komplex vom Schrock- oder Grubbs-Typ

Aufgrund der Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen sowie der erfolgreich beschriebenen Anwendung zur Synthese 5-, 6- und mehrgliedriger Ringsysteme bot es sich deshalb an, die RCM auch in der vorliegenden Arbeit auf ihre Anwendbarkeit in der Zuckerchemie zu überprüfen.

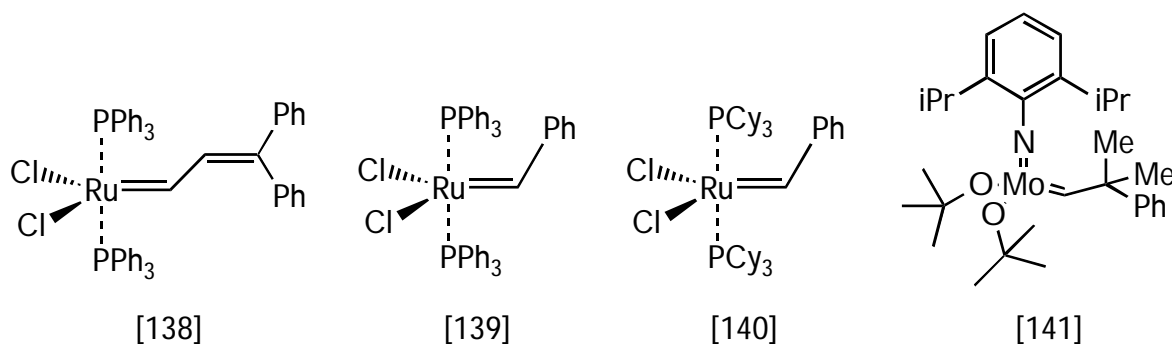


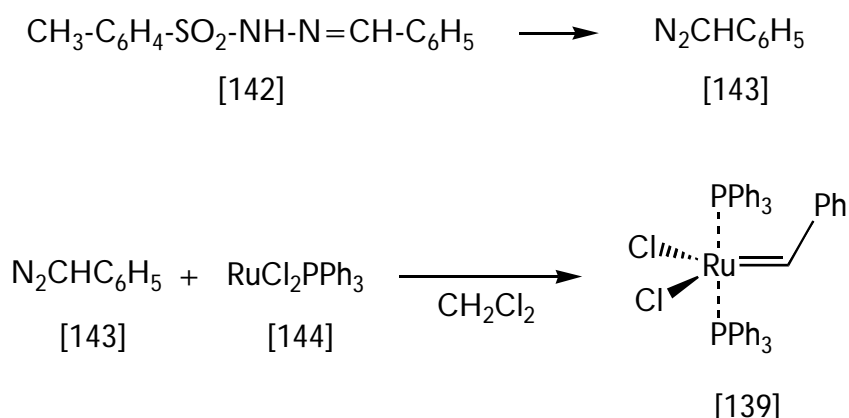
Abbildung 12: Metathese-Katalysatoren

### 2.3.2. Ringschluss-Metathese in der Zuckerchemie

Die präparative Bedeutung der RCM zeigte sich in der Folgezeit auch durch Einsatz von Zuckerderivaten, welche durch Metathese-Ringschluss in Azazucker sowie verschiedene Aminosäuren überführt wurden.<sup>91</sup>

Es wurden deshalb - ausgehend von den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Synthesebausteinen - Syntheseprotokolle erarbeitet, bei denen durch RCM Cyclite gebildet werden sollten. Aufgrund der Empfindlichkeit der oben beschriebenen Katalysatorsysteme gegenüber Luft sowie Spuren von Feuchtigkeit war eine kommerzielle Verfügbarkeit anfangs nur eingeschränkt gegeben. Es war jedoch bereits bekannt, dass die Katalysatoren vom Grubbs-Typ in der Handhabung gegenüber den Schrock-Katalysatoren überlegen sind. Katalysatoren vom Schrock-Typ hingegen haben sich aufgrund ihrer höheren Metathesereaktivität bewährt, wobei auch sterisch anspruchsvollere Diolefine umgesetzt wurden. Aus diesem Grunde wurden zunächst [139] und [141] für die Durchführung der RCM ausgewählt.<sup>92</sup>

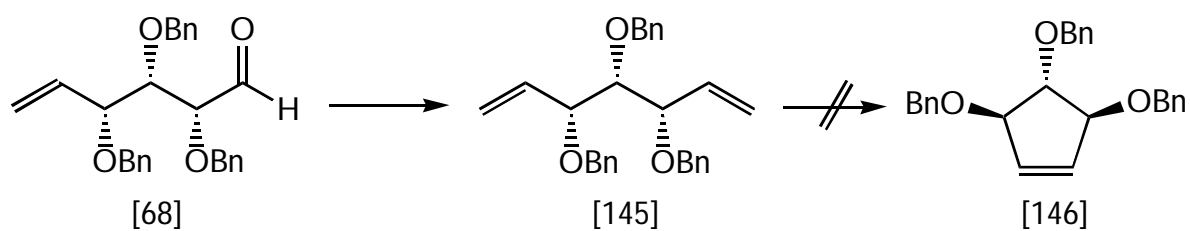
Die Herstellung von [139] erfolgte entsprechend dem von Grubbs beschriebenen Verfahren<sup>93</sup> durch thermische Zersetzung des *N*-Benzyl-Tosylhydrazons [142]. Das dabei gebildete Phenyldiazomethan [143] wurde anschließend mit Tris-triphenylphosphindichlorruthenium-II [144] umgesetzt.



Schema 51: Herstellung von Metathesekatalysator [139] nach Grubbs<sup>93</sup>

Durch Ligandenaustausch kann [139] in die aktivere - und gegenüber verschiedenen Reaktionsbedingungen unempfindlichere - Verbindung [140] überführt werden. Da dieser Katalysator aber inzwischen auch kommerziell erhältlich ist,<sup>92</sup> wurde der Ligandenaustausch in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt.

Zur Synthese der Schlüsselverbindung wurde zunächst das Hex-5-enal [68] durch Wittig-Reaktion<sup>94</sup> in das  $c_2$ -symmetrische Diolefin [145] überführt, welches nach chromatographischer Aufreinigung in 69 %iger Ausbeute erhalten wurde. Anschließend wurde es unter striktem Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss in abs. Benzol mit jeweils 20 mol% [139] bzw. [141] zum Rückfluss erhitzt, wobei jedoch eine Cyclitbildung nicht stattfand. Es wurde lediglich die Zersetzung der Katalysatoren beobachtet.



Schema 52: Versuche zur Bildung eines 5-Ring-Cyclits mittels Ringschluss-Olefinmetathese unter Verwendung von GMC [139], [140] und SMC [141].

Nach kommerzieller Verfügbarkeit des durch tris-Cyclohexylphosphin-Liganden stabilisierten Rutheniumkomplexes [140] wurde das Experiment wiederholt. Wiederum

erfolgte keine Umsetzung von [145] zu [146]. Auch die Wiederholung der Experimente in Dichlormethan als Lösemittel führte nicht zum Durchbruch.

Das Scheitern der RCM von [145] unter Verwendung der ersten verfügbaren Metathesekatalysatoren dürfte sehr wahrscheinlich auf die sterischen Umstände zurückzuführen sein, welche sich auch aus dem oben skizzierten Mechanismus der Olefinverknüpfung am Übergangsmetall ergeben (Schema 50): Durch die beiden in Allylposition befindlichen O-Benzylgruppen erscheint die Annäherung einer Olefin-Funktion an das Carben-Zentrum des Übergangsmetall-Katalysators nur unter hohem Energieaufwand möglich.

Wie im Fortgang dieser Arbeit gezeigt wurde, ließen sich analog funktionalisierte C<sub>8</sub>-Diolefine erfolgreich mittels des Grubbs-Katalysators umsetzen. Dies unterstützt das nachstehend skizzierte Modell für die unterbleibende weitere Reaktion des Olefin-Katalysator-Komplexes: die Annäherung der freien Olefingruppe zur Bildung des Fünfring-Cyclit wird sehr wahrscheinlich durch die entstehende Ringspannung des sich ausbildenden Fünfringes in Nachbarschaft eines Vierring behindert, welche in Kombination mit der in Allylposition befindlichen O-Benzylgruppe der Bildung von Ethylen im Wege steht. Makroskopisch lässt sich folgendes beobachten: Der Katalysator verschwindet aus der Reaktionsmischung und der grösste Teil des Eduktes wird zurückerhalten.

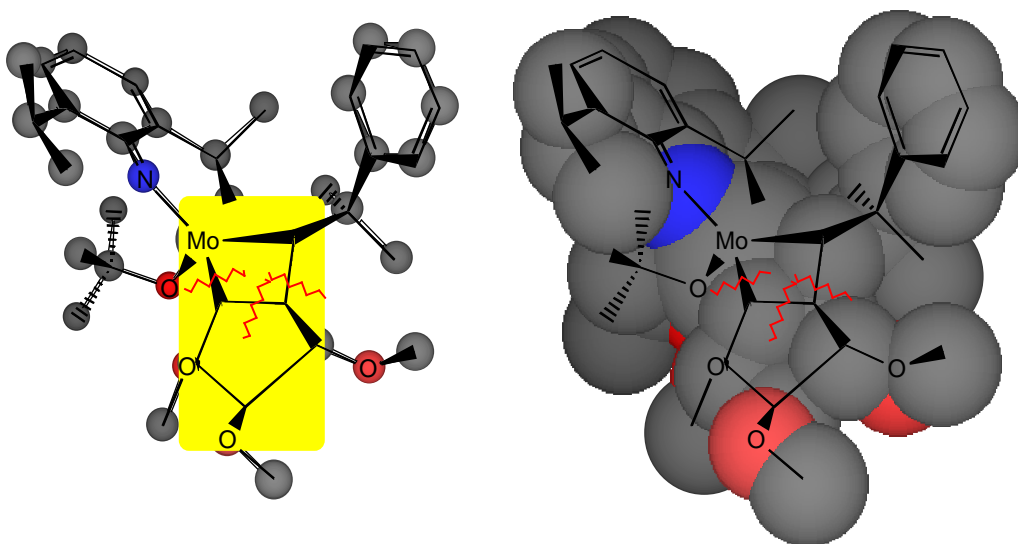
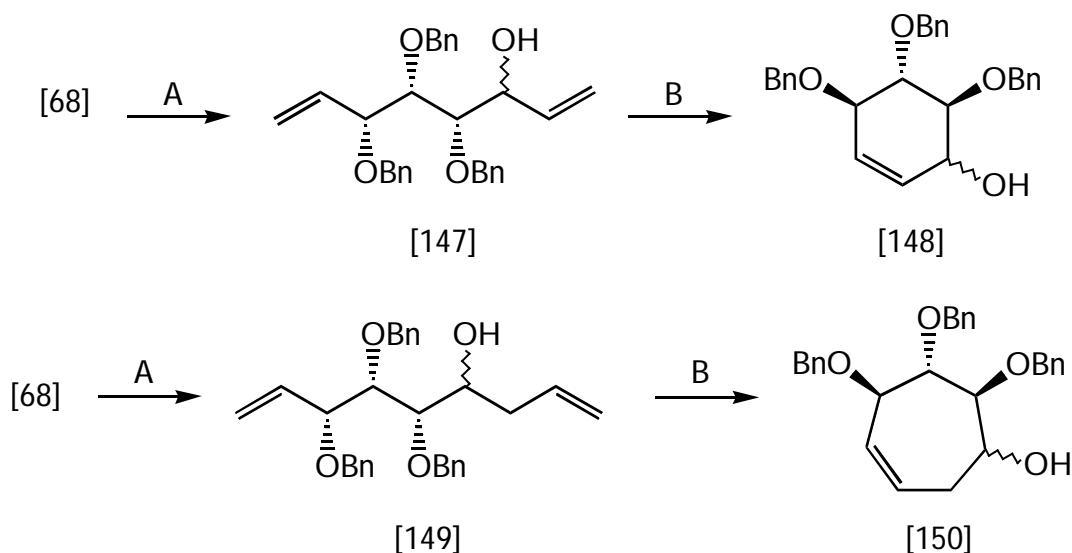


Abbildung 13: Modell: sterische Einflüsse bei der Bildung des Metathese-Übergangszustandes am Beispiel des Schrock-Metathese-Katalysators [141]. H-Atome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet. Die Benzylschutzgruppen in Molekül [146] wurden ebenfalls nicht eingezeichnet.<sup>44</sup>

Da die Ringgröße des Metatheseproduktes unabhängig ist von Heteroatomen im Cyclus,<sup>95</sup> und auch diverse funktionelle Gruppen als Seitenkette toleriert werden, wurde nun untersucht, in wie weit eine Vergrößerung des Abstandes zwischen funktioneller Gruppe und Olefin auf einer Seite des Substrates die Metatheseaktivität beeinflusst.

Hierzu wurde das Hexenal [68] durch Umsetzung mit Vinyl-magnesiumbromid bzw. Allyl-magnesiumbromid einer Kettenverlängerung unterzogen.<sup>96</sup> Gebildet wurden laut NMR-Spektrum das jeweilige (S)-Diastereomer von [147] in einem Überschuss von 7% sowie von [149] mit ca. 10% Überschuss. Auf eine Trennung der Verbindungen wurde an dieser Stelle verzichtet. Die gebildeten Diolefine [147] und [149] konnten anschließend in Benzol mittels GMC [140] in die entsprechenden 6- und 7-gliedrigen Cyclite [148] und [150] umgewandelt werden (Schema 53).

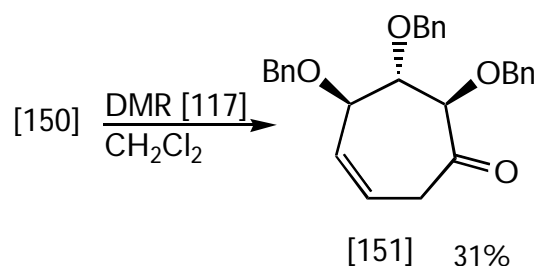


Schema 53: Bildung von Cycliten mittels Ringschluss-Olefinmetathese (A = Grignard-Reagenz, B = Metathese mit GMC)

Das Vorhandensein freier Hydroxylgruppen in räumlicher Nähe zur Olefinbindung störte die Cyclitbildung nicht. Das Gelingen dieses Reaktionsschrittes zeigte jedoch die Eignung der Metathese als Werkzeug zur Synthese von Cycliten und lieferte mit [150] einen neuen synthetischen Vertreter dieser Verbindungsklasse. [150] eignet sich aufgrund der in dieser Arbeit verwendeten Schutzgruppen als Baustein für die Herstellung unterschiedlich modifizierter Hydroxylgruppen und somit auch zur Synthese von z. B. Carba-disacchariden.<sup>97</sup> In die gleiche Richtung zielen auch jüngere Arbeiten von Sinay: Hier wird

Glucose mittels Metathese in Cyclooctan-Carbaglucose umgewandelt, welches ebenfalls eine neue Klasse von Kohlenhydratmimetika darstellt.<sup>98</sup>

Die anschließende Oxidation von [150] zu Cycloheptenon [151] verlief wiederum unter Einsatz von Dess-Martin-Reagenz [117] problemlos.



Schema 54: Oxidation von [150]

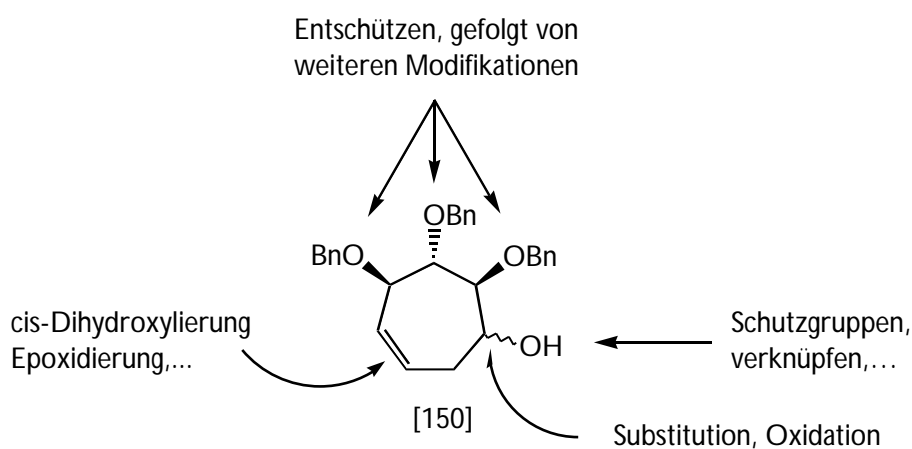


Abbildung 14: mögliche Modifikationen für Cyclit [150]

Die Cyclisierungssequenz zum Kondurit-System [148] (Schema 53 oben) wurde am identischen System Anfang 1999 von D´Alarcao<sup>99</sup> beschrieben. Er verwendete dabei das - in der vorliegenden Arbeit ebenfalls erfolgreich angewendete - Ruthenium-System [140] von Grubbs.

Hier vorgestellt ist somit ein frühes Beispiel für die Anwendung der RCM in der Zuckerchemie unter Einsatz von Schrock- und Grubbs-Katalysatoren der ersten Generation.

In der Folgezeit konnte das Potential dieser Reaktion durch eine Vielfalt von Arbeiten beträchtlich erweitert werden,<sup>100</sup> wobei auch Katalysatorsysteme neuerer Generation zum Einsatz kamen.<sup>101</sup>

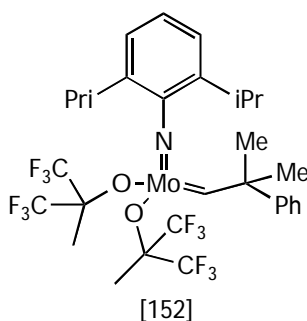
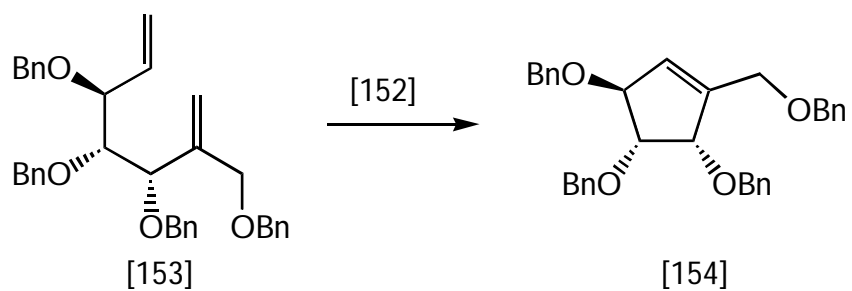


Abbildung 15: weiterentwickelter Schrock-Molybdän-Katalysator der 1. Generation

Durch Anwendung von verbesserten Systemen der ersten Generation, wie der abgebildete Trifluormethyl-substituierte Schrock-Molybdän-Katalysator [152] konnten nach Abschluss der eigenen Arbeiten durch Ausarbeitung neuer Reaktionsprotokolle auch sterisch anspruchsvollere Diolefine zu Cyclopenten cyclisiert werden.<sup>102</sup> Erklären lässt sich dies durch die Änderung des elektronischen Umfeldes in [152] gegenüber dem mit Methylgruppen-haltigen Liganden umgebenen [141]: durch die Trifluormethylgruppen wird aufgrund der Elektronegativität des Fluor Elektronendichte vom Zentralatom abgezogen. Dadurch wird die Anlagerung von weiterem Olefin an das Zentralatom erleichtert. Die Triebkraft der Reaktion - die Abspaltung von Ethen - trägt dann ihren Teil dazu bei, den Metathesecyclus zu vervollständigen: Der Molybdän-Katalysator wird wieder für einen weiteren Katalysecyclus aktiviert.

An dieser Stelle macht sich die Überlegenheit des Schrock-Metathesekatalysators [152] für sterisch anspruchsvoll blockierte Systeme bemerkbar: Agrofoglio et al.<sup>102f</sup> gelang die in nachfolgendem Schema gezeigte Umsetzung eines Diolefins [153] zum Cyclopenten [154] mit 85% Ausbeute unter Verwendung des SMC [152]. Bei Einsatz des GMC [140] hingegen wurde unter den von Agrofoglio gewählten Reaktionsbedingungen nur eine minimale Ausbeute (<11%) an Cyclisierungsprodukt [154] beobachtet.



Schema 55: Cyclisierung eines Diolefins zum Fünfringcyclit [154] mittels SMC [152]<sup>102f</sup>

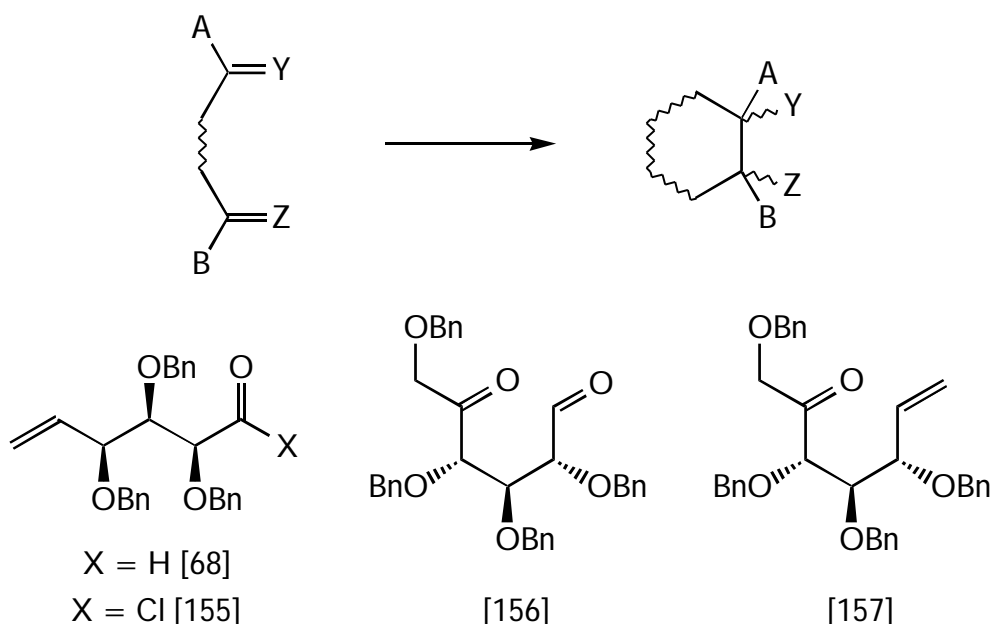
Daher sollte es unter Verwendung der aktuellen Syntheseprotokolle nun möglich sein, auch die in Schema 52 (Seite 51) beschriebene erfolglos verlaufene Umsetzung von [145] erfolgreich abzuschließen.



## 2.4. Weitere Hauptgruppen- und Übergangsmetall-katalysierte Cyclisierungen

## 2.4.1. Vorbemerkungen

Voraussetzung für Substrate, die für radikalische bzw. Metall-katalysierte Reaktionen einsetzbar sind, sind entsprechende (radikalstabilisierende) funktionelle Gruppen. Bei intramolekularen Cyclisierungsreaktionen, dem Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit, wurden dabei im Laufe der Durchführung folgende geeignete gluco-konfigurierte Derivate ermittelt: das auf dem Vasella-Hexenal [68] basierende System [155], sowie Ketoaldehyd [156] und das Ketoolefin [157], die sich beide von Tetrabenzylglucose [116] ableiten.



Schema 56: Mögliche geeignete Derivate für radikalische Cyclisierungen

Betrachtet man diese Verbindungen, so sollten sie sich durch geeignete Reaktionsprotokolle in ihre korrespondierenden Cyclite umwandeln lassen. Hierzu in Frage kommende Methoden sind beispielsweise die langbekannten Pinakol-Kupplungen sowie verschiedene neuere Carbonyl-Olefin-Kupplungen, auf die nachfolgend eingegangen wird.

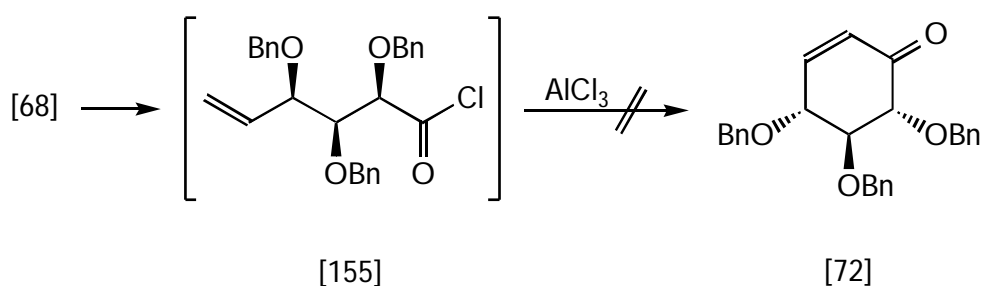


basierend auf Erfahrungen im hiesigen Arbeitskreis,<sup>106</sup> zur Synthese des Acylchlorids die Methode nach Ginsburg<sup>107</sup> anzuwenden: diese bedient sich der radikalischen Chlorierung von Aldehyden durch *tert*-Butylhypochlorit<sup>108</sup> zur Erzeugung von Acylchloriden unter sehr milden Bedingungen.

Die Chlorierung von [68] zur Bildung von [155] in abs. Tetrachlorkohlenstoff konnte anhand des Infrarot-Spektrum im Rohprodukt nachgewiesen werden durch eine ausgedehnte Carbonylschwingung bei  $\tilde{\nu} = 1750 \text{ cm}^{-1}$  sowie im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei  $\delta = 169.3 \text{ ppm}$ . Eine Aufarbeitung zur Isolierung scheiterte aber infolge rascher Hydrolyse und nachfolgender Zersetzung des Moleküls. Auch konnte das Lösemittel sowie überschüssiges *tert*-Butylhypochlorit und bei der Reaktion gebildetes *tert*-Butanol nicht einfach im Hochvakuum entfernt werden, da der Rückstand anschließend zu einer glasartigen Masse polymerisierte.

Es wurde daher versucht, ohne Isolierung<sup>[\*]</sup> der Zwischenstufe im Anschluss an die Chlorierung direkt den Cyclisierungsschritt einzuleiten, in dem das Rohprodukt in hinreichend grosser Verdünnung mit Aluminiumtrichlorid versetzt wird.

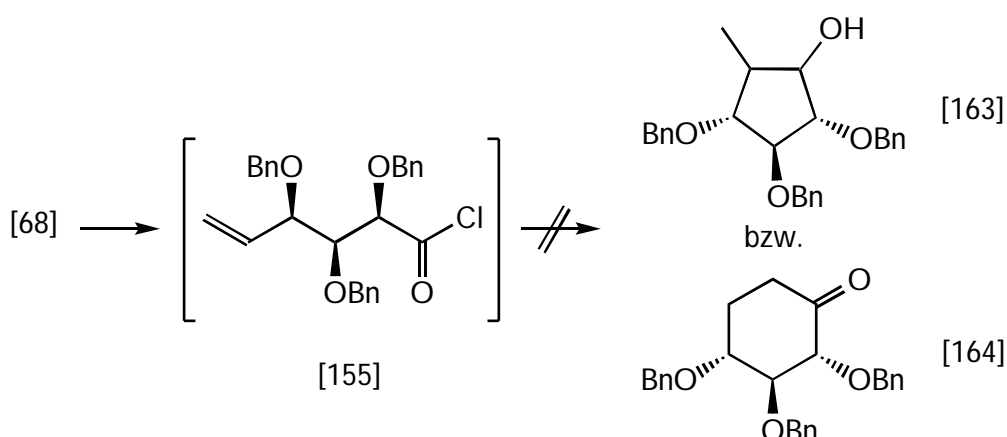
Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde ein Gemisch erhalten, aus welchem nach chromatographischer Auftrennung keine verwertbaren Produkte erhalten wurden.



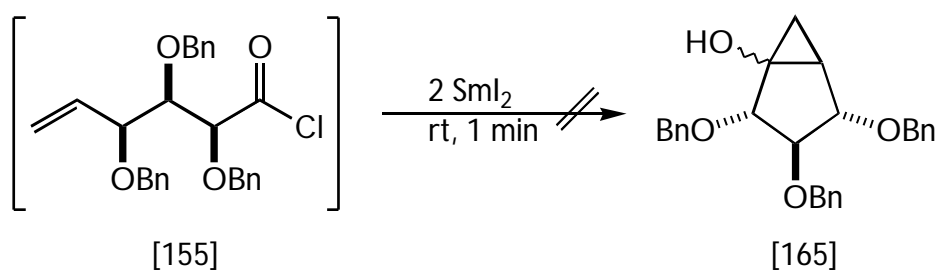
Schema 59: geplante Cyclisierung nach S. Cheng

Ebenso erfolglos verlief die Cyclisierung von Acylchlorid-Rohgemischen [155] mit Tributylzinnhydrid,<sup>109</sup> Tris(trimethylsilyl)silan<sup>104</sup> und die doppelte Cyclisierung mittels Samarium-II-iodid:<sup>105</sup> nach Aufarbeitung und chromatographischer Auftrennung der Rohgemische wurden auch hier keine verwertbaren Produkte erhalten.

[\*] es wurde lediglich ein Teil der flüchtigen Bestandteile mittels Hochvakuum entfernt, ohne dass das Material thermisch belastet wurde.

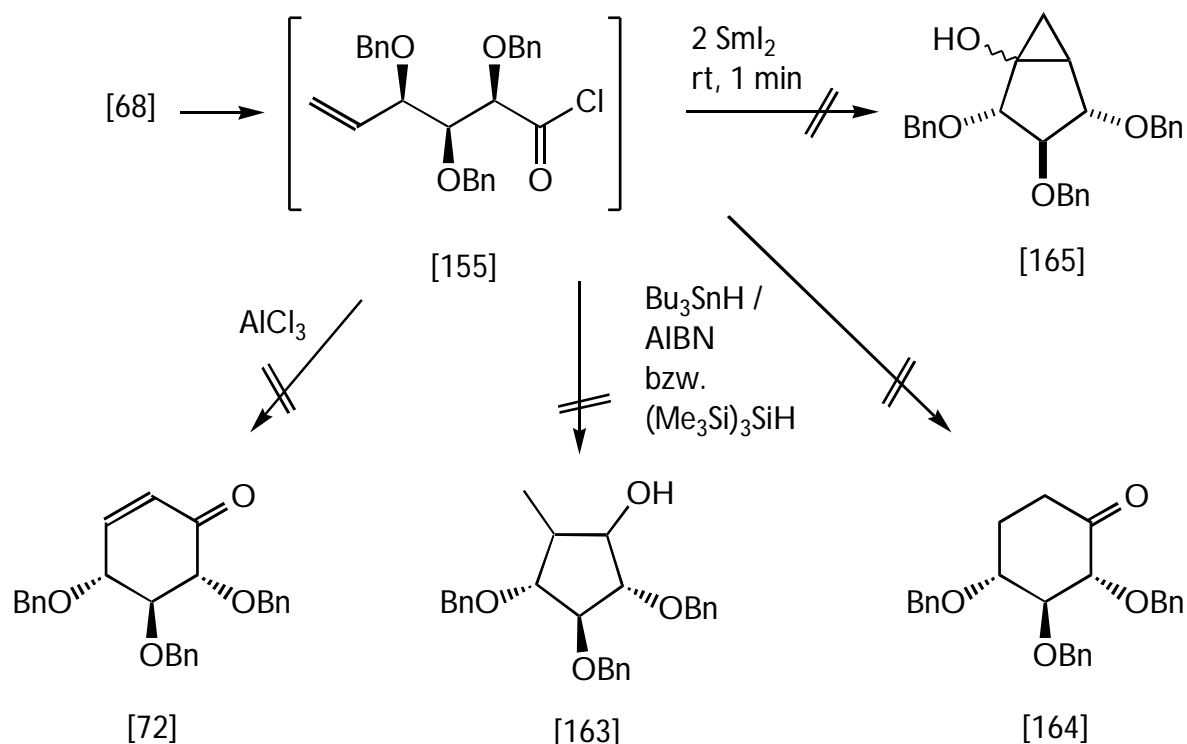


Schema 60: Chlorierung mit *tert*-Butylhypochlorit und anschließende Cyclisierungsversuche



Schema 61: Doppelte Cyclisierung von Acylchlorid [155] mit Samarium-II-iodid

In einem weiteren Versuch zur Chlorierung wurde Hexenal [68] mit Sulfurylchlorid / AIBN in Benzol erhitzt, wobei das Edukt nach vier Stunden umgesetzt war (dünnschichtchromatographische Kontrolle). Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu einer vorgelegten Samarium-II-iodid-lösung zugegeben. Nach Aufarbeitung wurde ein gelbes Öl erhalten, aus welchem nach chromatographischer Auftrennung jedoch ebenfalls keine verwertbaren Produkte erhalten wurden.

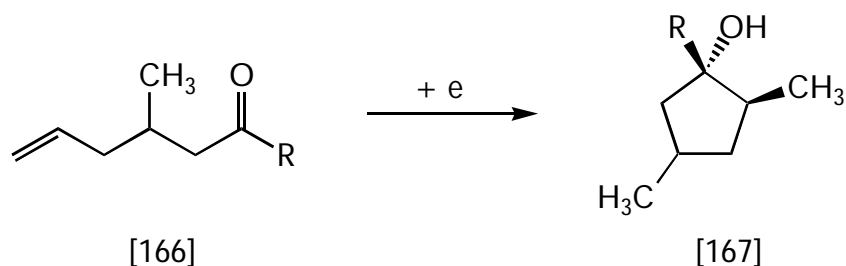


Schema 62: Synthese von Acylchlorid [155] und Folgeumsetzungen

Zusammenfassend müssen die in diesem Abschnitt beschriebenen Versuche als Fehlschlag gewertet werden: aufgrund der Labilität des - nur im Reaktionsgemisch nachweisbaren - Acylchlorid [155] ist die Durchführung weiterer Versuche nicht sinnvoll, solange es keine Möglichkeit gibt, die Verbindung in Substanz zu isolieren. Da im Verlauf der Untersuchungen auch keine eindeutigen Nebenprodukte isoliert werden konnten, stellt sich an dieser Stelle auch die Frage, ob das gewählte System [155] überhaupt geeignet ist, unter den gegebenen Reaktionsbedingungen die gewünschten bzw. geplanten Cyclisierungsreaktionen einzugehen, oder ob Zersetzung unter diesen Bedingungen vorprogrammiert ist. Diese Fragestellung kann jedoch nur in weitergehenden Untersuchungen geklärt werden, die den Rahmen dieser vorliegenden Arbeit sprengen würden.

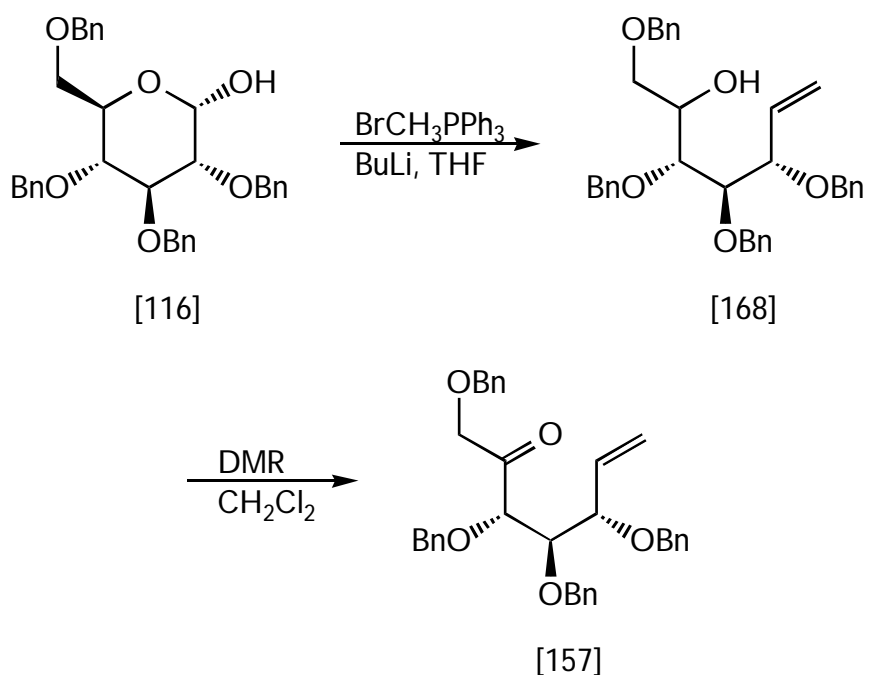
## 2.4.3. Radikalische Cyclisierungen I - Elektrocyclisierung

Elektrosynthesen setzen - ebenso wie alle anderen Reaktionsschritte, die die Ausbildung von Radikalzentren zur Voraussetzung haben - geeignete funktionelle Gruppen voraus. Utley<sup>110</sup> stellte in einer Übersicht dar, dass auch mittels Elektrochemie vielfältige Reaktionen - Oxidation, Reduktion, Dimerisierung und Cyclisierung - möglich sind. Shono et al.<sup>111</sup> gelang es bereits 1978, durch elektrochemische Cyclisierung Ketoolefine [166] in hydroxyfunktionelle Cyclopentane [167] umzuwandeln (Schema 63). Das Spektrum an geeigneten Funktionalitäten konnte schließlich auch noch durch Arbeiten von Pak und Lee<sup>112</sup> erweitert werden, in dem diese verfeinerte mechanistische Untersuchungen durchführten.



Schema 63: Elektrocyclisierung nach Shono et al.

Die für die Durchführung der Reaktion benötigte Schlüsselverbindung wurde ausgehend von Tetra-O-benzyl-glucose [116] erhalten durch Wittig-Reaktion,<sup>113</sup> gefolgt von anschließender Oxidation (Schema 64).<sup>114</sup> Die Oxidation gelang nicht mit PDC in DMF; auch hier erwies sich das Dess-Martin-Reagenz [117] als das Mittel der Wahl.



Schema 64: Herstellung von Ketoolefin [157]

Basierend auf Erfahrungen im hiesigen Arbeitskreis<sup>115</sup> wurde Ketoolefin [157] unter den Bedingungen von Shono<sup>111</sup> eingesetzt: alle Versuche zur Cyclisierung des Ketoolefins [157] in DMF unter Verwendung von Kohleelektroden und Tetraethylammonium-Tosylat schlugen fehl; eine Umsetzung fand nicht statt. Es wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten, wobei im Dünnschichtchromatogramm auch das Auftreten von einer geringen Menge an Zersetzungsprodukten beobachtet wurde.



Schema 65: Elektrocyclisierung von Ketoolefin [157]

Ketoolefin [157] erweist sich unter den angewendeten Reaktionsbedingungen als nicht geeignet, um mittels elektrochemischer Methoden in den entsprechenden Carbocyclus [169] überführt zu werden.

Mit [157] steht jedoch ein gut zugänglicher Baustein zur Verfügung, der radikalischen Cyclisierungen nicht verschlossen bleiben sollte, wie im nachfolgenden Abschnitt gezeigt wird.

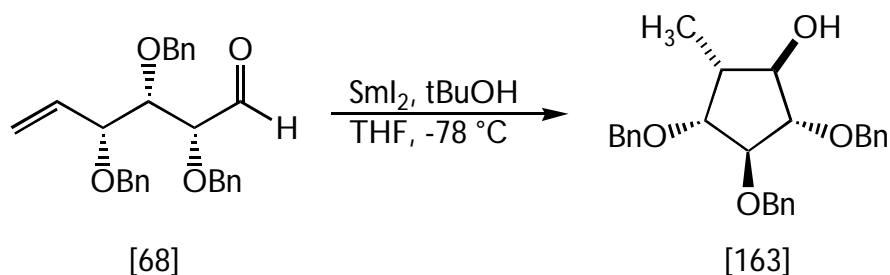
### 2.4.4. Radikalische Cyclisierungen II - Samarium-II-iodid-vermittelte Cyclisierungen

Samarium-II-iodid<sup>116</sup> entwickelte sich in den vergangenen Jahren zu einem Standardreagenz in der organischen Synthese,<sup>34,117</sup> wenn es darum ging, reduktive Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen durchzuführen. Ein Schwerpunkt für die Anwendung stellte dabei die Samariumdiodid-induzierte Pinakolkupplung dar, welche eine Abwandlung des Titan-tetrachlorid-induzierten Verfahrens nach McMurry ist. In der Folge wurde die Anwendung dann auf intramolekulare Cyclisierungsreaktionen ausgedehnt.<sup>118</sup>

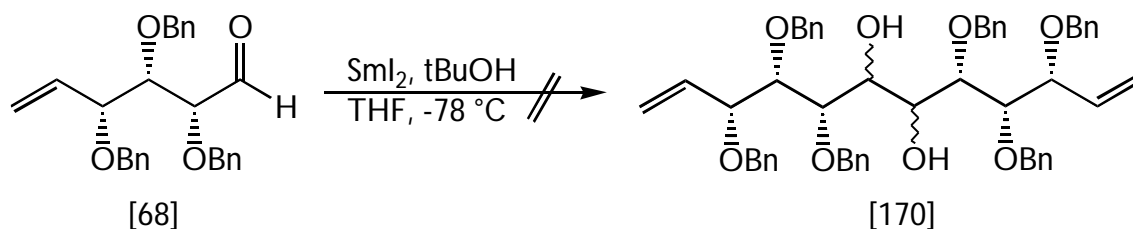
Wie bereits in Schema 56 (Seite 57) angedeutet, bietet sich auch eine genauere Untersuchung von [68], [156] und [157] zur Umsetzung mit dem Kagan-Reagenz<sup>119</sup> an: Nachdem alle Versuche zur Synthese von Acylchlorid [155] scheiterten, wurde nun auf direktem Wege versucht, Hexenal [68] mit Samariumdiodid zu cyclisieren: Nachdem verschiedene Arbeitsgruppen bereits Erfolge mit einer Reihe von Zuckersystemen vorweisen konnten,<sup>120</sup> waren die Erwartungen an den eigenen Syntheseschritt entsprechend hoch. Im Gegensatz dazu waren durch Arbeiten von Enholm et al.<sup>121</sup> bereits Grenzen für derartige Cyclisierungsreaktionen beschrieben, die jedoch durch die hier vorliegende Arbeit widerlegt wurden:

Die Umsetzung von [68] mit Samariumdiodid lieferte nach chromatographischer Aufarbeitung den Carbocyclus [163] als weißen Feststoff in ca. 60% Ausbeute. Eine nach Enholm zu erwartende Dimerisierung von [68] unter Ausbildung von [170] wurde nicht beobachtet (Schema 67).





Schema 66:  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Cyclisierung von Hex-5-enal [68]



Schema 67: nach Enholm zu erwartender, in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht beobachteter Verlauf bei Umsetzungen von Hex-5-enalen mit  $\text{SmI}_2$

Anhand des NMR-Spektrums lässt sich eine Aussage über die Stereochemie<sup>85</sup> des Cyclus [163] treffen und somit auch der Mechanismus des Ringschluss ableiten (siehe Schema 68):

So ergibt sich für die „xylo“-Anordnung der Protonen an C(2) - C(4) jeweils eine Kopplungskonstante<sup>[\*]</sup> von  $^3J_{\text{HH}} = 3.7 - 6.9 \text{ Hz}$  (Diederwinkel: ca.  $120-130^\circ$ ). Das Proton an C(1) weist eine Konstante von  $^3J_{\text{HH}} = 6.5 \text{ Hz}$  auf („anti“-Stellung zum Proton an C(2); Diederwinkel von ca.  $130^\circ$ ) sowie  $^3J_{\text{HH}} = 7.3 \text{ Hz}$  („anti“-Stellung zum Proton an C(5); Diederwinkel ca.  $125^\circ$ ). Die zweite Kopplung an C(4) von  $^3J_{\text{HH}} = 8.0 \text{ Hz}$  weist auf einen Diederwinkel von ca.  $10^\circ$  („syn“-Stellung zum Proton an C(5)) hin.

[\*] entsprechende  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen: siehe Seite 120

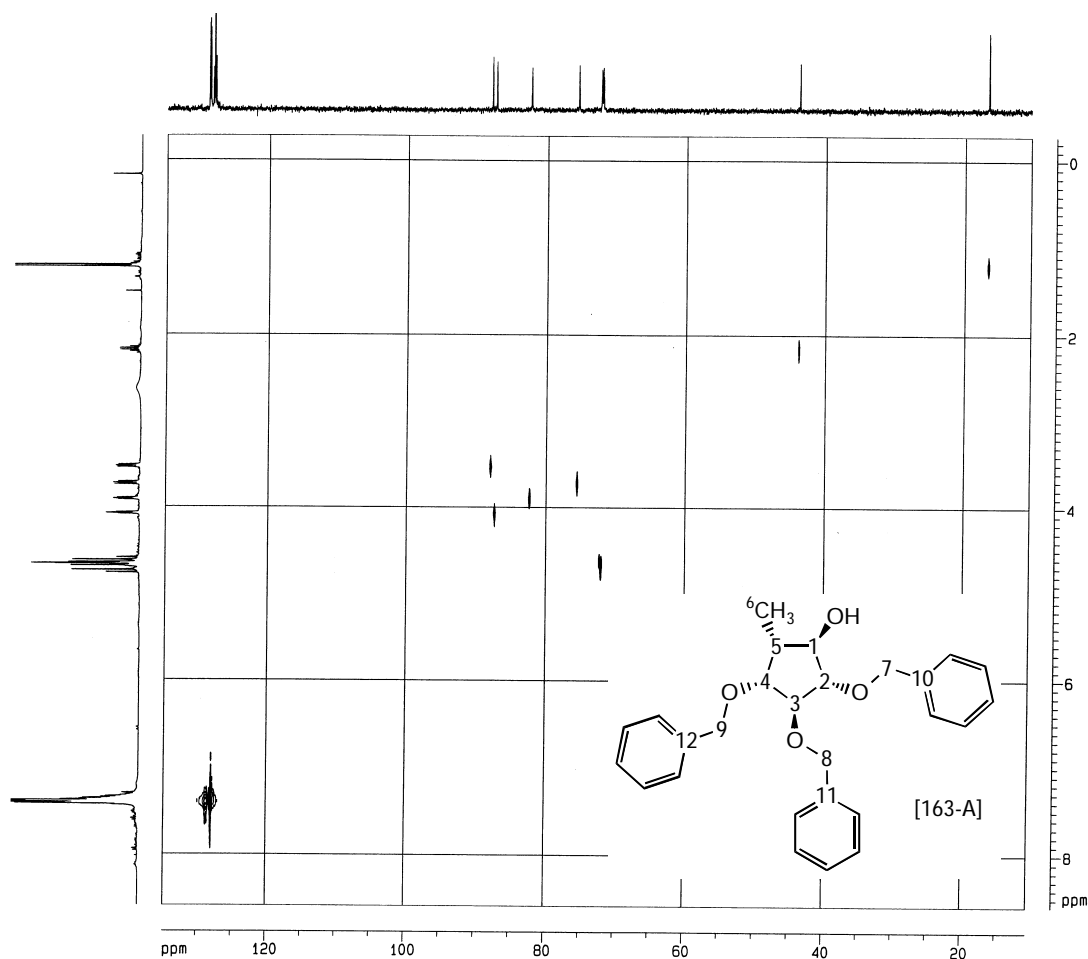
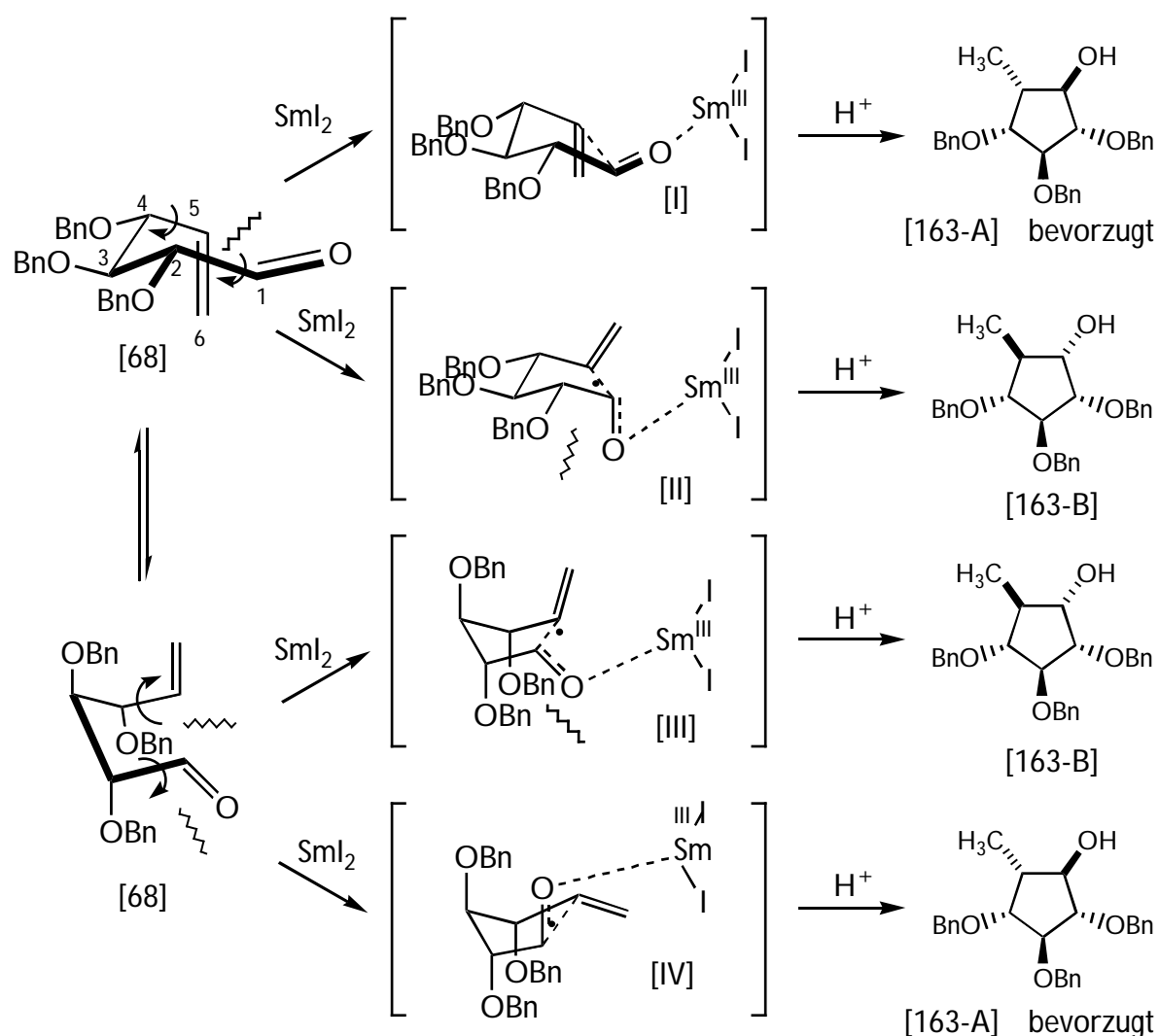


Abbildung 16: NMR-Spektrum von [163-A]

Der Angriff des Samariumdiodids zur Übertragung eines Radikals kann aus zwei möglichen Konformationen auf das Molekül erfolgen. Der Angriff des Samarium erfolgt dabei koordinierend über den Carbonyl-Sauerstoff, wobei die olefinische Doppelbindung den jeweils grösstmöglichen Abstand einnimmt. Bei der anschließenden Ausbildung des Carbocyclus ist dabei die Konformation bevorzugt, in welcher die reagierende Carbonylgruppe den grösstmöglichen Abstand zu der in Position 2 befindlichen O-Benzylgruppe aufweist.



Schema 68: mögliche Übergangszustände bei der SmI<sub>2</sub>-vermittelten Cyclisierung von Hexenal [68]

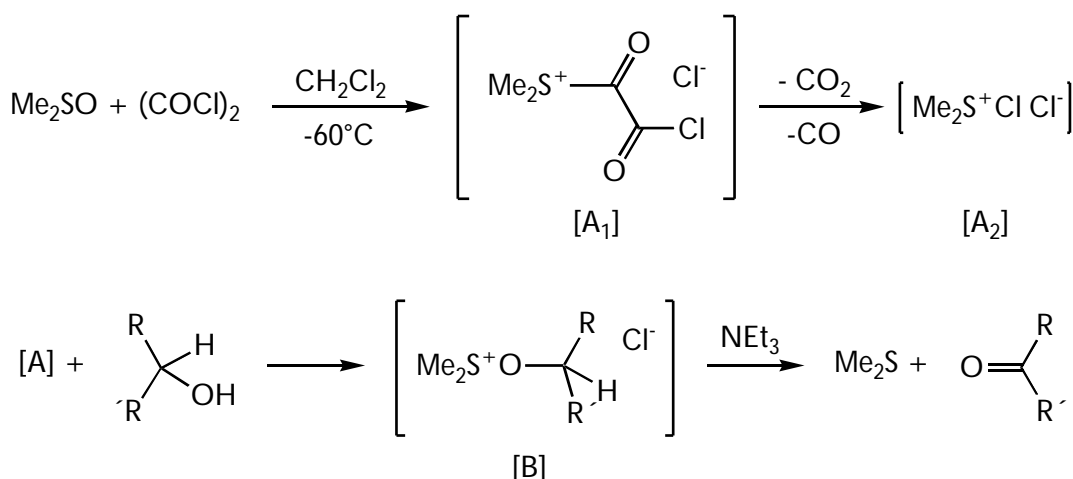
Verbindung [163-B], welche dem Produkt aus dem weniger bevorzugten Übergangszustand entspricht, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Die Bildung einer theoretisch möglichen „syn“-Variante, in welcher Methyl- und Hydroxylgruppe auf der selben Seite des Moleküls stehen, ist in der hier vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht beobachtet worden.

Unabhängig von der vorliegenden Arbeit wurde die Synthesesequenz von Holzapfel et al.<sup>122</sup> zeitgleich beschrieben. Durch Einsatz von HMPA (Hexamethyl-phosphorsäuretriamid) als Komplexierungsmittel konnte Holzapfel bei dem Cyclisierungsschritt eine leicht verbesserte

Ausbeute von bis zu 65% erzielen. Aufgrund der toxischen Eigenschaften von HPMA wurde in der vorliegenden Arbeit auf den Einsatz weitgehend verzichtet. Wo ein Verzicht nicht möglich war, wurde stattdessen DMPU (N,N'-Dimethylpropylharnstoff) verwendet.<sup>123</sup>

In einer weiteren Synthesesequenz sollte versucht werden, Ketoaldehyd [156] als Schlüsselbaustein für die Anwendung der intramolekularen Pinakol-Kupplung zu verwenden. Ausgehend von 2,3,4,6-Tetra-O-benzylglucose [116] wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-sorbitol [171] als farbloses Öl erhalten.<sup>74</sup> Natriumborhydrid erwies sich für die Durchführung der reduktiven Ringöffnung als ungeeignet.

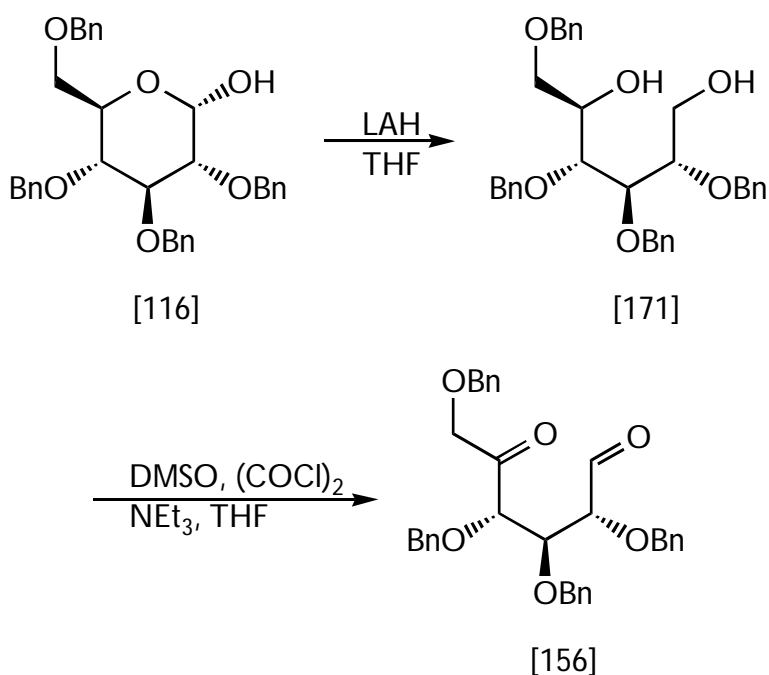
Der sich anschließende Oxidationsschritt erweist sich zunächst als problematisch: Aufgrund der Tendenz zur Cyclisierung bei gleichzeitigem Vorliegen von Hydroxy- und Carbonylgruppe im selben Molekül (Schema 30) muss eine Methode angewendet werden, welche die gleichzeitige Oxidation von primärer und sekundärer Hydroxylgruppe gewährleistet. Dies lässt sich durch die Swern-Oxidation<sup>125</sup> erreichen, bei welcher in einem ersten Schritt die Hydroxylgruppe mit aktiviertem DMSO ein Sulfoxonium-Intermediat [B] bildet. Dieses zerfällt dann in einem zweiten Schritt nach Zugabe von Triethylamin unter Ausbildung der Carbonylgruppen.



Schema 69: Mechanismus der Swern-Oxidation

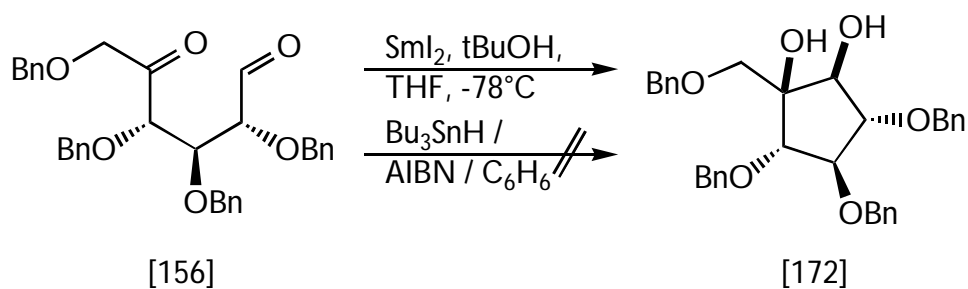
Nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde ein Rohproduktgemisch erhalten, bei welchem die NMR- und IR-Spektren mehrere freie Hydroxylgruppen anzeigten. Aufgrund

der Empfindlichkeit gegenüber der Standard-Aufarbeitung im wässrigen Milieu bildeten sich an den Carbonylfunktionen Hydrate, wodurch fast sofortige unselektive Cyclisierung des Ketoaldehyds [156] erfolgte. Es wurde deshalb auf die wässrige Aufarbeitung verzichtet und stattdessen alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt.<sup>124</sup> Aus dem erhaltenen gelben Öl konnte nach chromatographischer Reinigung die Bildung von [156] nachgewiesen werden.



Schema 70: Herstellung von Ketoaldehyd [156]

Die anschließende Umsetzung mit Samariumdiodid in THF bei -78 °C lieferte den erwarteten Carbocyclus [172]. Eine parallel durchgeführte Umsetzung mit Tributylzinnhydrid / AIBN in Benzol führte nicht zur Ausbildung eines Carbocyclus.



Schema 71:  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Cyclisierung von Ketoaldehyd [156]

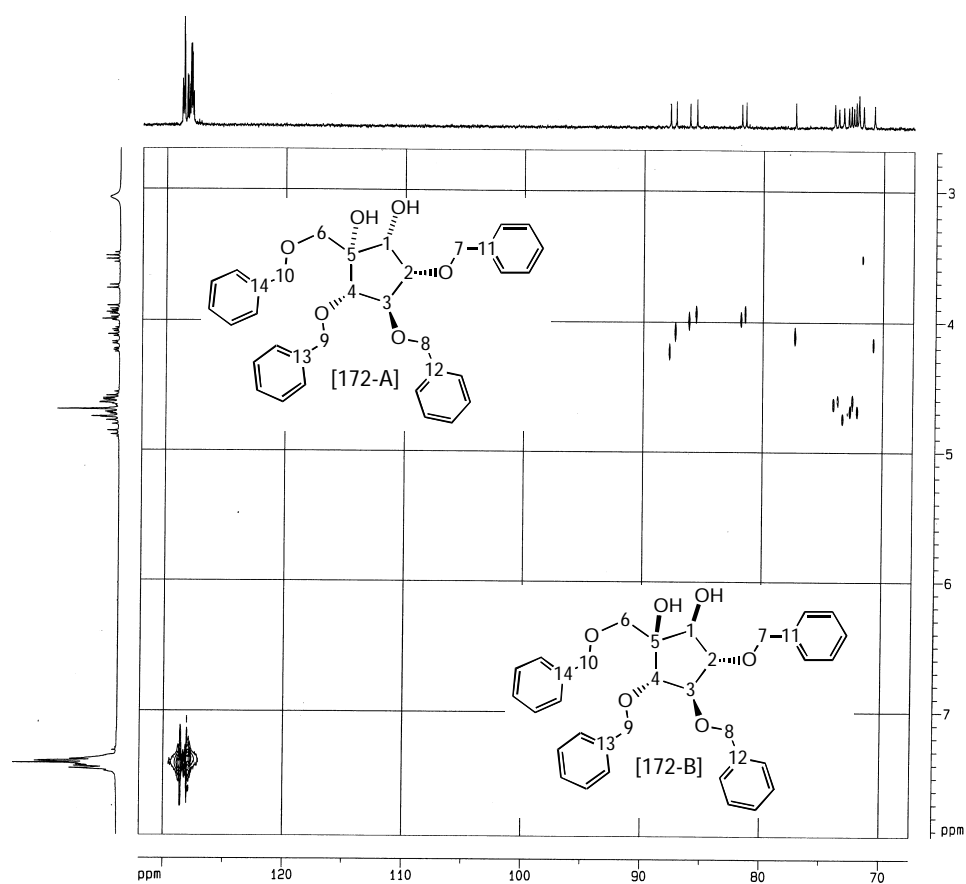
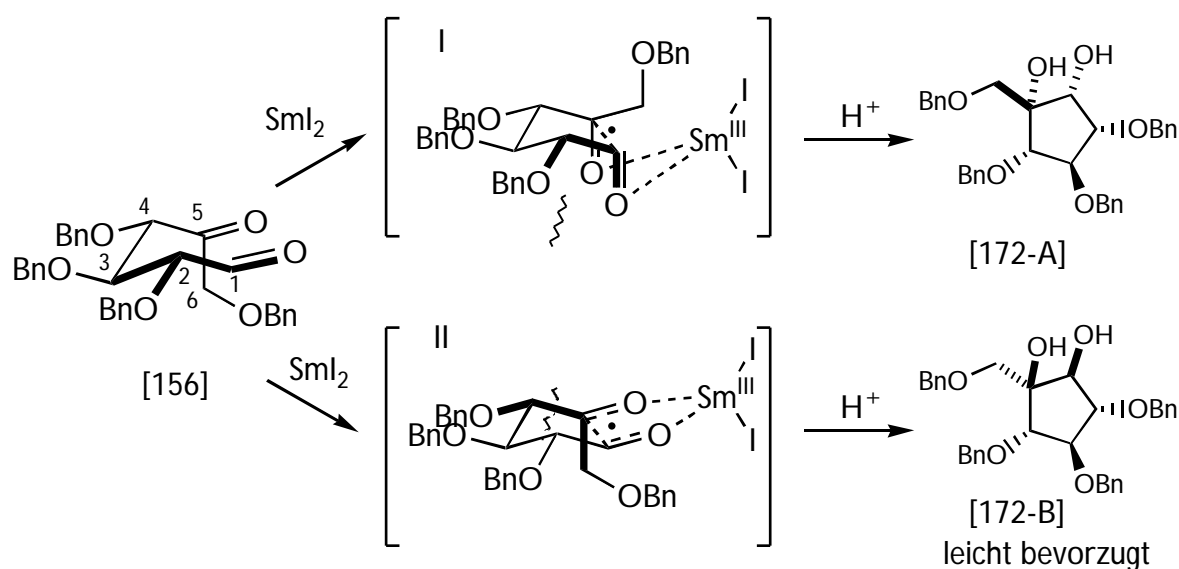


Abbildung 17: NMR-Spektrum von [172]

Erhalten wurden zwei Diastereomere, welche im Verhältnis [172-A] 46 : [172-B] 54 gebildet wurden.

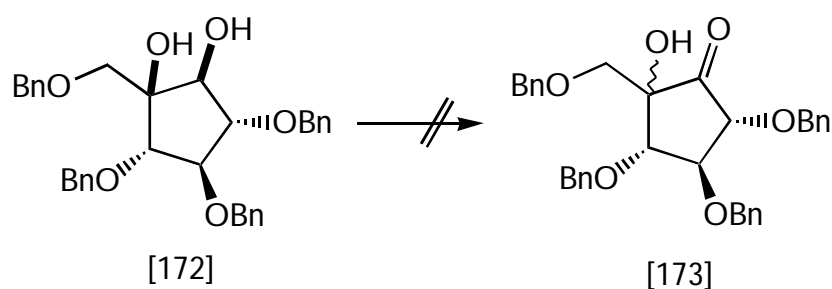
Für die Bildung der beiden Diastereomere [172-A] und [172-B] lassen sich die selben Überlegungen anführen wie für die Cyclisierung von Hex-5-enal [68] (Schema 68), jedoch führt hier das Vorhandensein zweier Carbonylgruppen zu einer „syn“-Koordinierung der sich ausbildenden Hydroxylgruppen durch das Samarium. Die Ausbildung des Carbocyclus erfolgt dann in der Weise, dass durch die in Position 6 befindliche O-Benzylgruppe eine (wenn auch schwächer ausgeprägte) Bevorzugung von Diastereomer [172-B] stattfindet.



Schema 72: mögliche Übergangszustände bei der  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Cyclisierung von Ketoaldehyd [156]

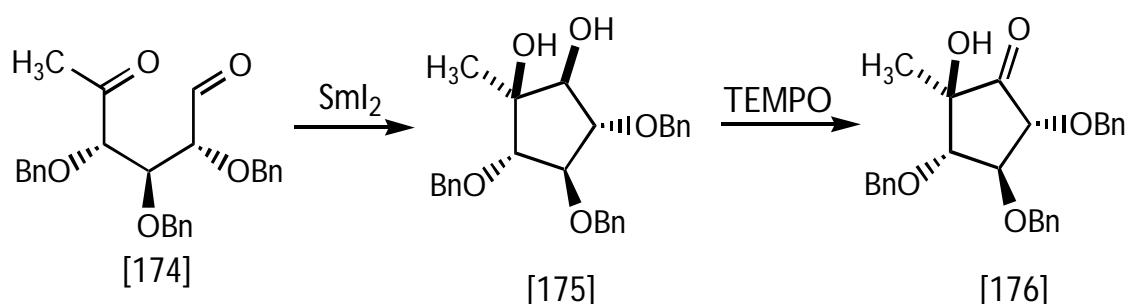
Aufgrund der zur Verfügung stehenden Mengen der Substanz wurde auf eine Trennung mittels HPLC verzichtet. Stattdessen sollte zur Beurteilung des präparativen Nutzens der durchgeführten Cyclisierungssequenz versucht werden, die sekundäre Hydroxylgruppe von [172] zum Keton [173] zu oxidieren, was weitere interessante Reaktions- bzw. Anwendungsperspektiven versprach.

Oxidationsversuche zur Generierung einer Carbonylfunktion scheiterten: Versuche unter Verwendung von PDC in DMF bzw. PCC in Dichlormethan sowie Swern- und Dess-Martin-Oxidation lieferten nur Zersetzungsprodukte.



Schema 73: Oxidationsversuche

In einer zeitgleich veröffentlichten Arbeit von Iadonisi et al.<sup>126</sup> wurde das analoge - an C(6) Methyl-substituierte - Derivat [174] nach gleichem Muster umgesetzt. Eine anschließende Oxidation gelang dort mittels Natriumhypochlorit-TEMPO-vermittelter Oxidation.



Schema 74: von Iadonisi zeitgleich durchgeführte Synthesesequenz

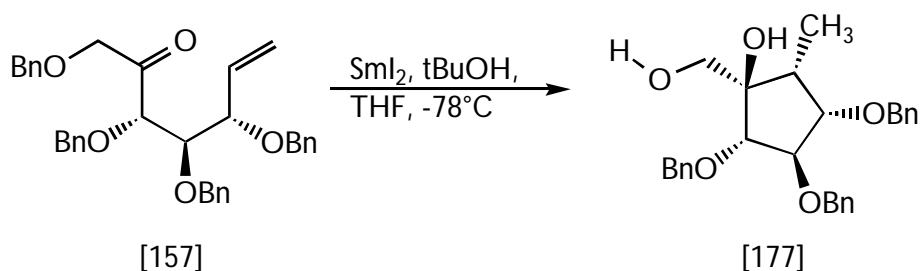
Die Anwendung der von Iadonisi beschriebenen Oxidationsbedingungen führte jedoch für das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Cyclit nicht zum Erfolg: eine Oxidation von [172] fand nicht statt.

Dies wurde auch in einer 1998 erschienenen Publikation der Arbeitsgruppe Iadonisi<sup>127</sup> bestätigt: das Molekül ist an dieser Stelle einer Oxidation nicht zugänglich. Weitere Reaktionen an [172] wurden deshalb nicht durchgeführt.

In einer dritten Sequenz wurde das in Abschnitt 2.4.3. bereits verwendete Ketoolefin [157] mit Samariumdiodid umgesetzt: Auch in diesem Falle konnte die Bildung eines Carbocyclus [177] beobachtet werden. Bemerkenswert ist hier die in dieser Art noch nicht beobachtete Abspaltung der primären Benzyl-Schutzgruppe. Ein ähnliches Verhalten



konnte bei der vorangehenden Cyclisierungssequenz nicht beobachtet werden und verdient deshalb weitere ausführliche Untersuchungen, die jedoch den Rahmen der hier vorliegenden Arbeit sprengen würden. Berichtet wurde bereits über das Abspalten einer zur Carbonylgruppe -ständigen O-Benzyl-Gruppe<sup>122a</sup> sowie die Eliminierung von Hydroxylgruppen sowie Acetaten und Benzoaten in Nachbarschaft zu Carbonylen mittels Samariumdiodid.<sup>128</sup>



Schema 75:  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Cyclisierung von Ketoolefin [157]

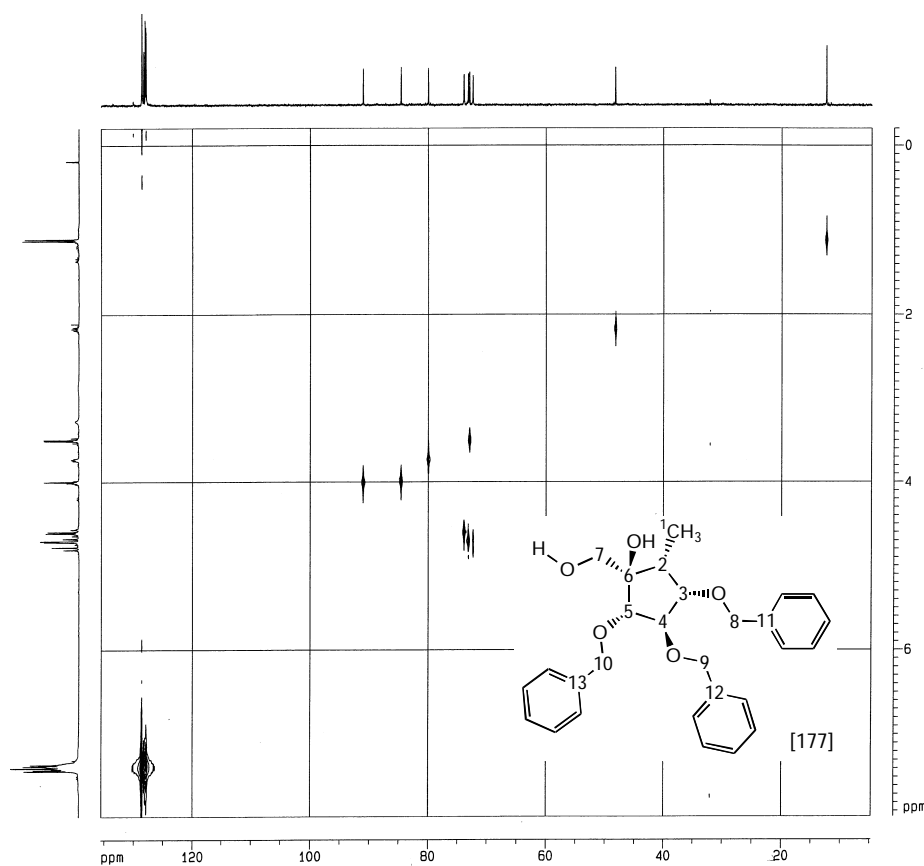
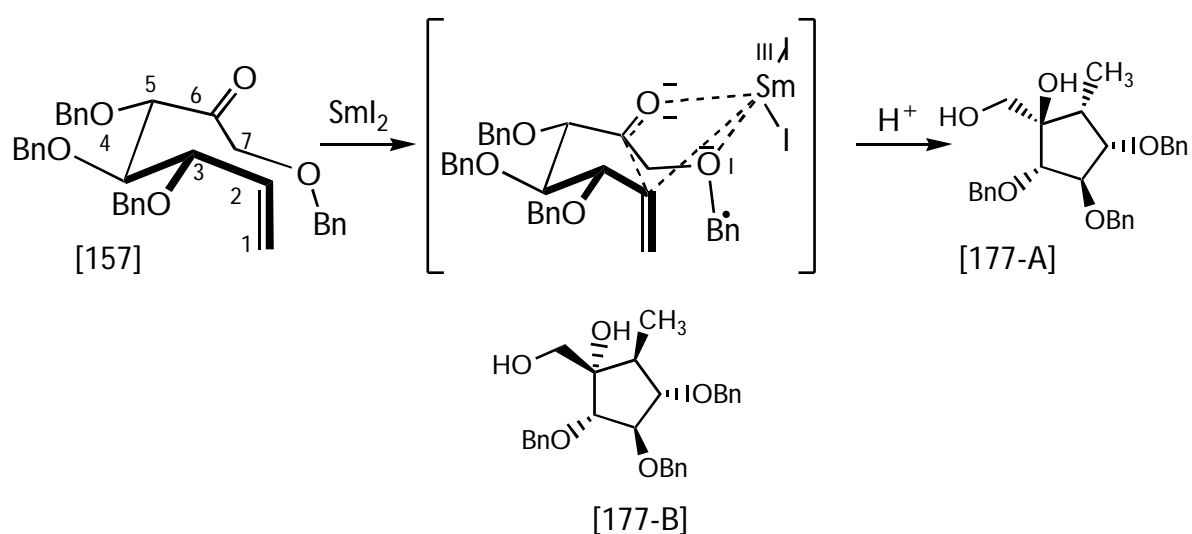


Abbildung 18: NMR-Spektrum von [177]

Für den Mechanismus der Produktbildung gilt prinzipiell das für die beiden vorangegangenen Cyclisierungsreaktionen Gesagte. Besonderes Augenmerk muss an dieser Stelle aber auf die Abspaltung der primären Benzylgruppe gelegt werden.

Hier erfolgt der Angriff des Samariumdiodids primär an den Carbonyl-Sauerstoff. An dieser Stelle scheint nun eine weitere Koordination des Samariumdiodids möglich über das O-Atom der primären O-Benzylgruppe mit entsprechender Radikalübertragung. Abspaltung des Benzylradikals führt in Verbindung mit dem nachfolgenden Protonierungsschritt zur Ausbildung einer freien primären Hydroxylgruppe. Das im Überschuss vorhandene Samarium bewirkt dabei letztendlich auch den Radikalübertrag zur Ausbildung des Methylsubstituierten C<sub>5</sub>-Carbocyclus.

Der genaue Mechanismus der Benzylgruppenabspaltung in Verbindung mit der Samariumdiodid-vermittelten Cyclisierung muss noch genauer untersucht werden, was jedoch nicht mehr Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist.



Schema 76: möglicher Übergangszustand bei der SmI<sub>2</sub>-vermittelten Cyclisierung von Ketoolefin [157]

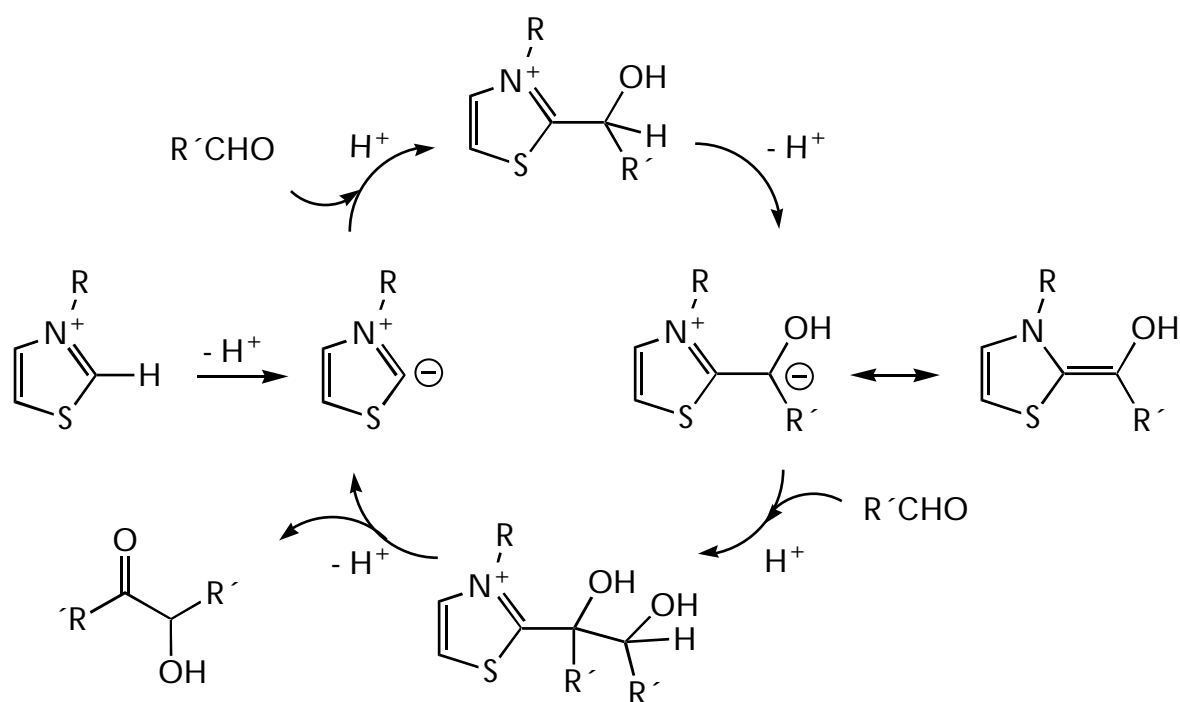
Verbindung [177-B], welche dem weniger bevorzugten mechanistischen Ablauf entspricht, sowie weitere Produkte konnten in der vorliegenden Arbeit auch mit Hilfe von HPLC-Trennung nicht nachgewiesen werden.

Die hier gezeigte erfolgreiche Anwendung von Samariumdiodid zur Synthese von Cycliten

reicht sich ein in eine Vielzahl von präparativen Beispielen und verdeutlicht somit das herausragende Potential dieser Methode. Es konnte gezeigt werden, dass praktisch jedes zur Radikalbildung geeignete, d. h. hinreichend stabile System einer intramolekularen Cyclisierung zugänglich ist.

#### 2.4.5. Cyclisierung von Zucker-dialdehyden mittels Thiazolium-Salz-Katalysator

Thiazolium-Systeme wurden bereits früh als zentrale Bestandteile bei der Katalyse von biochemischen Prozessen erkannt. So ist ein Thiazolium-Strukturelement das aktive Reaktionszentrum des Transketolase-Coenzym TPP (Thiaminpyrophosphat) bei den wechselseitigen Umwandlungen im Pentosephosphat-Weg.<sup>129</sup> Der katalytische Mechanismus der Reaktion wurde bereits 1958 von Breslow<sup>130</sup> vorgeschlagen (Schema 77).

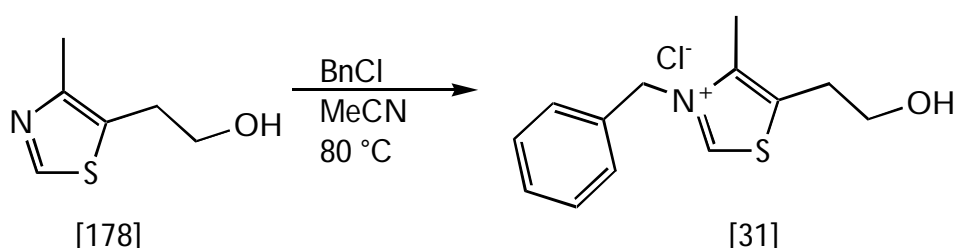


Schema 77: Mechanismus der Thiazoliumsalz-Katalyse nach Breslow

Stetter konnte dieses Prinzip zur Synthese von Acyloinen und Benzoinen unter Verwendung von Thiazoliumsalz-Katalysatoren präparativ nutzen.<sup>25,131</sup> In der Folgezeit konnten Ciganek<sup>132</sup> sowie Enders et al.<sup>133</sup> das als *Stetter-Reaktion* etablierte Reaktionsprinzip auch zur Durchführung intramolekularer Cyclisierungen nutzen.

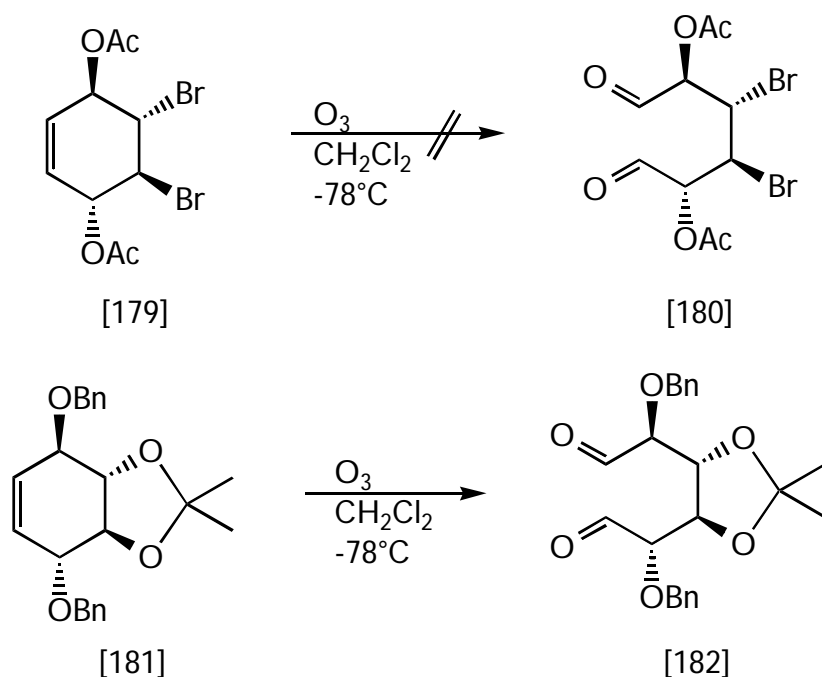
In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, das von Stetter<sup>134</sup> erstmalig beschriebene Thiazol-System [31] als Katalysator zur intramolekularen Cyclisierung von Zucker-Dialdehyden zu verwenden. Modellhaft wurde deshalb versucht, von Kondurit-Systemen (z. B. [179]) abgeleitete Zucker-Dialdehyde mittels dieses biomimetischen Prinzips intramolekular zu cyclisieren.

Die Herstellung des Thiazolium-Katalysators [31] (3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium-chlorid) erfolgte ausgehend von 5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol [178] durch Umsetzung mit Benzylchlorid in Acetonitril.<sup>134</sup>



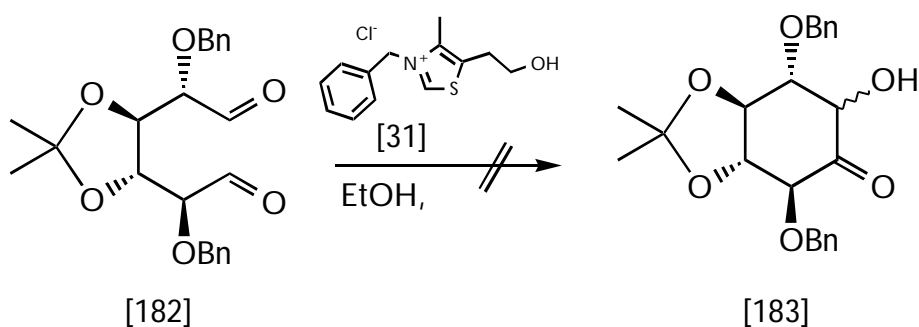
Schema 78: Herstellung von [31]

Zur Herstellung einer Modellverbindung wurde zunächst das Acetyl-geschützte Dibromkondurit [179] mit Ozon umgesetzt: es wurden nur Zersetzungsprodukte erhalten. Dies deckt sich mit Erfahrungen im Arbeitskreis,<sup>76</sup> nach denen Acetylgruppen sich unter Ozonolyse-Bedingungen abspalten können und die dabei entstehenden freien Hydroxylgruppen mit der gebildeten Aldehydgruppe intramolekular nach Schema 30 cyclisieren können. Die Umsetzung des Benzyl-isopropyliden-geschützten Kondurits [181] lieferte problemlos den erwarteten Dialdehyd [182], welcher nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum direkt weiter umgesetzt wurde.



Schema 79: Generierung von Zucker-Dialdehyden

Die Umsetzung von [182] mit dem Thiazolium-Katalysator [31] in Gegenwart von Triethylamin wurde in abs. Ethanol durchgeführt.<sup>131</sup> Nach Beendigung der Reaktion zeigte das entstandene Produktgemisch im Dünnschichtchromatogramm das Vorhandensein mehrerer, zum Teil sehr polarer aromatischer Verbindungen. Es wurde deshalb versucht, das Produktgemisch chromatographisch aufzutrennen. Dies misslang jedoch: es wurden lediglich gelblich-braune nicht-kristallisierende Fraktionen erhalten, in welchen NMR-spektroskopisch kein definiertes Produkt nachgewiesen werden konnte.



Schema 80: Umsetzung von Dialdehyd [182] mit Thiazol-System [31]

Zuckerdialdehyde - zumindest das hier exemplarisch vom eingesetzten Kondurit [181] erhältliche [182] - lassen sich nicht unter Verwendung von Thiazolium-Katalysator [31] in ein Acyloin überführen. Eine mögliche Ursache für das Misslingen kann auf die Labilität des Dialdehyds zurückzuführen sein: derartige Verbindungen wurden in verschiedenen Synthesen umgesetzt, wobei diese Systeme niemals thermisch belastet wurden, wie es die hier angewendeten Bedingungen für die Acyloin-Bildung erfordern. Die Labilität der Dialdehyde könnte unter den Reaktionsbedingungen auch zur Ausbildung von Halbacetalen mit dem verwendeten Lösemittel Ethanol führen, wodurch sich in diesem Falle sofort wieder die intramolekulare Cyclisierung anschließt.

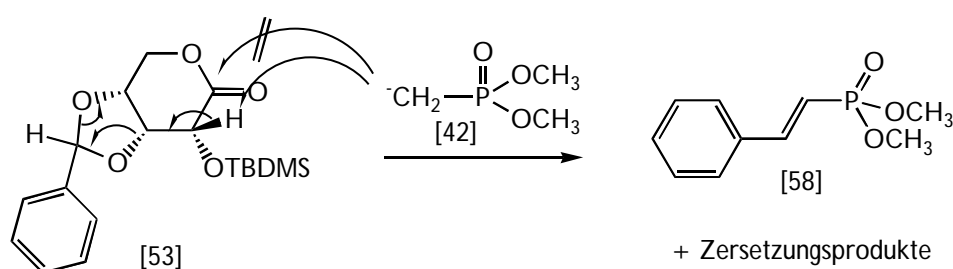
Aufgrund dieser Feststellung wurde der hier untersuchte Syntheseweg zugunsten anderer in dieser Arbeit beschriebener Methoden nicht weiter verfolgt.

### 3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit sich klassische und moderne chemische Synthesemethoden zur Synthese von Cycliten aus Kohlenhydraten anwenden lassen. Zur Anwendung kommen sollten dabei auch das im Arbeitskreis etablierte und bereits an verschiedenen Systemen erfolgreich eingesetzte Verfahren der Wittig-Horner-Reaktion sowie die ringschließende Metathese.

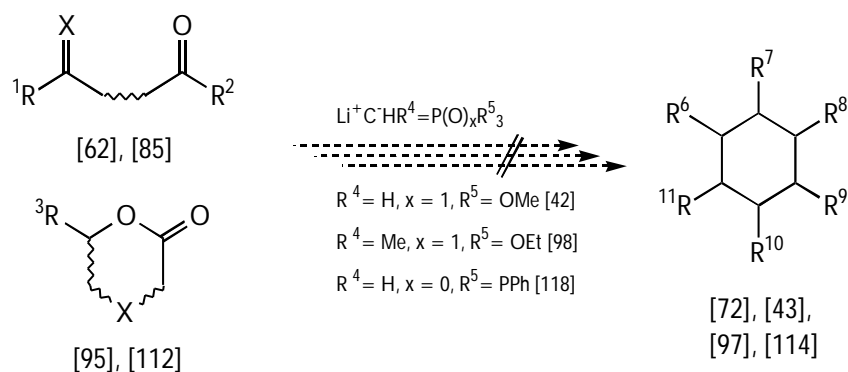
Zu Beginn wurden Syntheseverfahren untersucht, in denen ein Kohlenstoffatom mittels Phosphorreagenzien zur Herstellung der carbocyclischen Verbindung verwendet wird.

Die hier beschrittenen Wege erwiesen sich allesamt als Fehlschlag: Bei der Umsetzung von Methanphosphonat-Anionen [42] mit *O*-Benzyliden-geschütztem D-Ribonolacton [53] überwog der basische Charakter den nucleophilen Charakter des Anions. Dies führte aufgrund der Geometrie des geschützten Lactons nicht zu einem Angriff am Carbonyl-C-Atom, sondern durch Abstraktion des  $\alpha$ -ständigen H-Atoms zur Zersetzung des Moleküls.



Schema 81: Umsetzung von [53] mit Lithium-methanphosphonat [42]

Weitere Verbindungen, die mit Phosphorreagenzien umgesetzt wurden, waren Benzylgeschützte Derivate von Gluconolacton [112], einem Pseudo-Enollacton [95] sowie das von Vasella entwickelte und als sehr empfindlich klassifizierte Hex-5-enal [62], welches erstmals als lagerstabile Verbindung synthetisiert werden konnte. In diesen Fällen führte das Auftreten von reaktiven Zwischenstufen zu Nebenreaktionen, welche die erfolgreiche Umsetzung der hier angewendeten Phosphor-basierenden Syntheseprotokolle verhinderten.

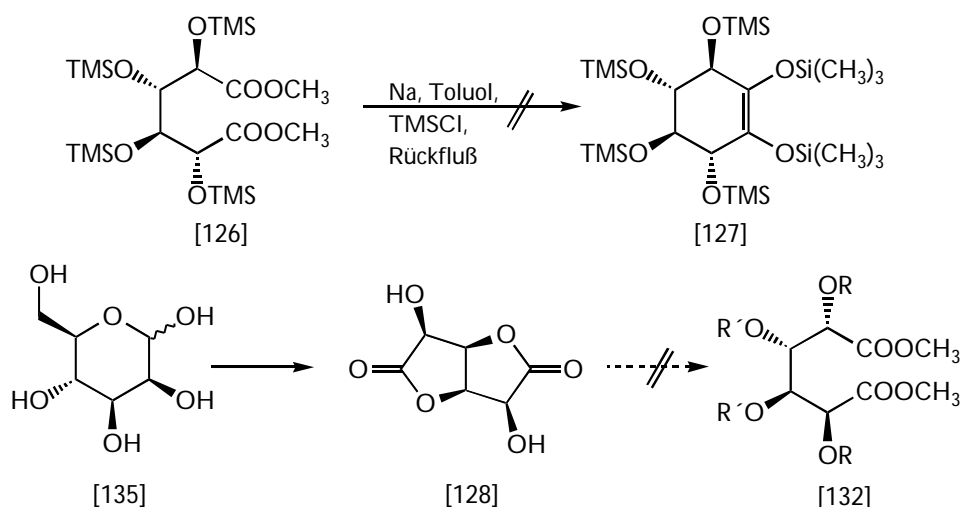


Schema 82: Umsetzungen mit Lithium-alkylphosphonat [42] bzw. [98] und doppelt deprotoniertem Wittig-Reagenz [118]

Eine weitere Versuchsreihe zielte auf die Cyclisierung verschiedener Zuckersäuren mittels Acyloin-Kondensation. In Ergänzung zum bereits bekannten Glucarsäuredimethylester sollten Schleimsäure- und Mannarsäure-derivate [126] bzw. [128] zur Synthese von symmetrischen Cycliten verwendet werden. Die Umsetzung des Trimethylsilyl-geschützten Schleimsäuredimethylesters [126] unter den Bedingungen der Acyloin-Kondensation lieferte nur Zersetzungsprodukte. TMS-Ether sind unter den hier angewendeten Bedingungen nicht stabil. Die Verwendung von Methylethern als Schutzgruppe wurde im Hinblick auf die geplanten Folgeumsetzungen bewusst ausser Acht gelassen. Aufgrund der Unlöslichkeit des reinen Schleimsäuredimethylesters war es jedoch auch nicht möglich, andere, beispielsweise Benzylschutzgruppen zu verwenden.

Die Mannose-basierende Sequenz scheiterte bereits in der ersten Synthesestufe: Die Oxidation von Mannose führte zu einem Gemisch verschiedener Isomere, die sich nicht auftrennen ließen. Nach Kristallisation aus Ethanol konnten lediglich 5% des reinen Dilactons [128] erhalten werden, was als Startmaterial für den Aufbau einer mehrstufigen Synthesesequenz uneffektiv ist.



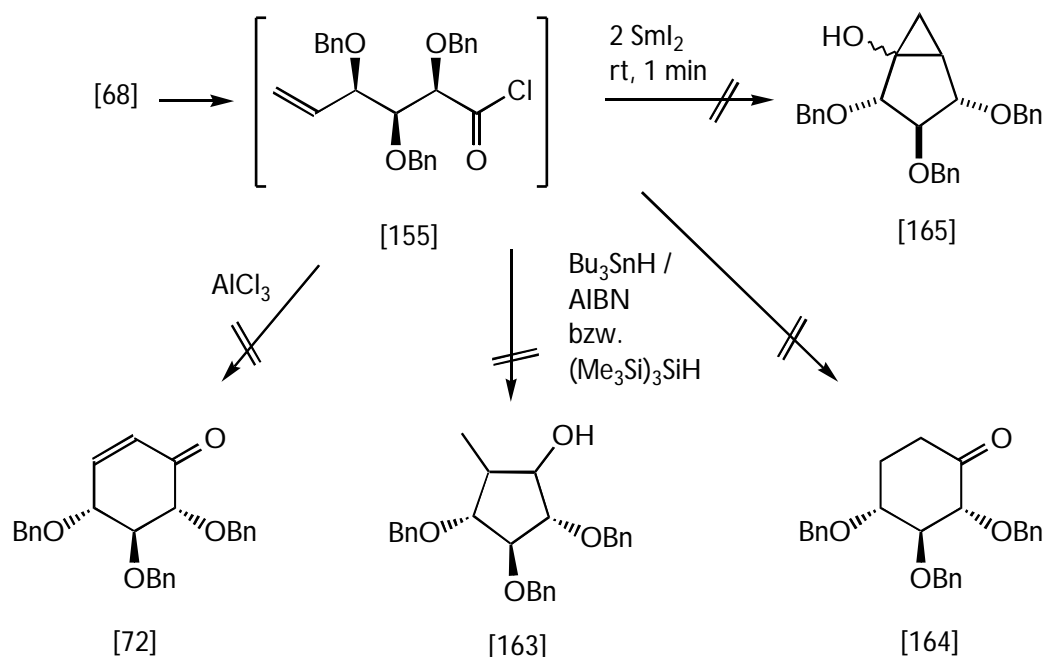


Schema 83

Da offenbar einfache Synthesewege nicht realisierbar sind, wurden die Zuckersäuren nicht weiter für die Herstellung von Cyclitlen bearbeitet.

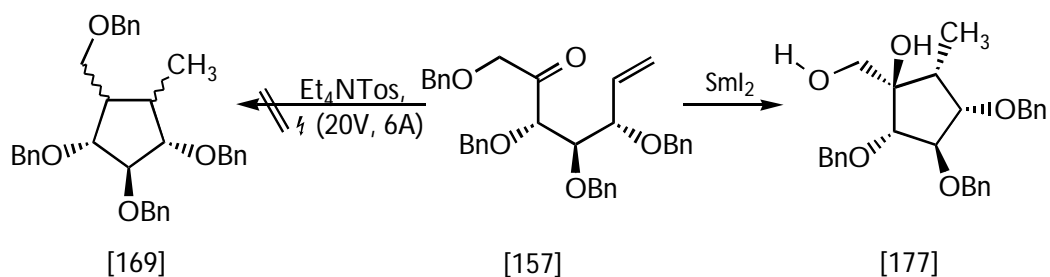
Stattdessen wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Anwendung von anderen Cyclisierungsreaktionen, zum Beispiel Radikalreaktionen untersucht. Dazu sollte Hex-5-enal [68] in das entsprechende Acylchlorid [155] überführt werden, einem idealen Precursor für verschiedenste radikalisch induzierte Umsetzungen.

Schwierigkeiten bereitete hier die Herstellung und Isolierung des Acylchlorides: das durch Umsetzung unter milden Bedingungen nach Ginsburg erzeugte Molekül [155] konnte in freier Form nicht isoliert werden und neigte, vom Lösemittel befreit, immer zur Polymerisation. Es konnte nur anhand der Carbonylbande im Infrarot- bzw. NMR-Spektrum des Rohgemischs nachgewiesen werden. Daher wurde das Reaktionsgemisch nach Entfernen flüchtiger Bestandteile direkt in einem geeigneten Lösemittel mit einem Überschuss der jeweiligen Radikalquelle umgesetzt. Verwertbare Produkte konnten nicht isoliert werden - auch die spektroskopische Untersuchung der Rohgemische lieferte keinen Hinweis auf eine erfolgreiche Produktbildung.



Schema 84: Herstellungsversuche von Cycliten durch radikalische Chlorierung / Cyclisierung

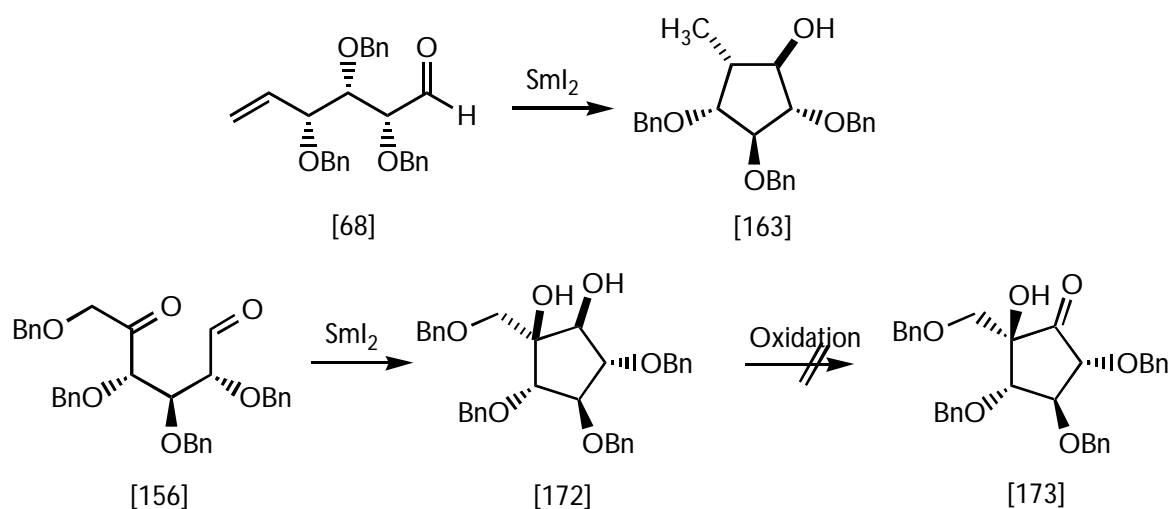
Die Elektrocyclisierung des aus Glucose erhältlichen, geschützten Ketoolefins [157] führte nur zur Zersetzung des Substrates. Hingegen ließ es sich mit Samarium-II-iodid zum entsprechenden C<sub>5</sub>-Cyclit [177] cyclisieren. Bemerkenswert ist an dieser Stelle die beobachtete Abspaltung der primären Benzylschutzgruppe in Verbindung mit der Stereochemie.



Schema 85: Umsetzung von Ketoolefin [157]

Hex-5-enal [68] ließ sich entgegen einer nach Enholm zu erwartenden Dimerisierung ebenfalls mit Samarium-II-iodid in einen Carbocyclus überführen.

Schließlich gelang auch die Herstellung des 1,5-Ketoaldehyd [156], welcher im Zuge der Eintopfreaktion ebenfalls mit Samarium-II-iodid in das cyclische Pinakol [172] umgewandelt wurde.



Schema 86: Cyclite via  $\text{SmI}_2$ -induzierter intramolekularer Cyclisierung

Eine sich anschließende Oxidation der sekundären OH-Gruppe in Nachbarschaft zur tertiären OH-Gruppe blieb jedoch erfolglos und führte lediglich zur Zersetzung des Substrats.

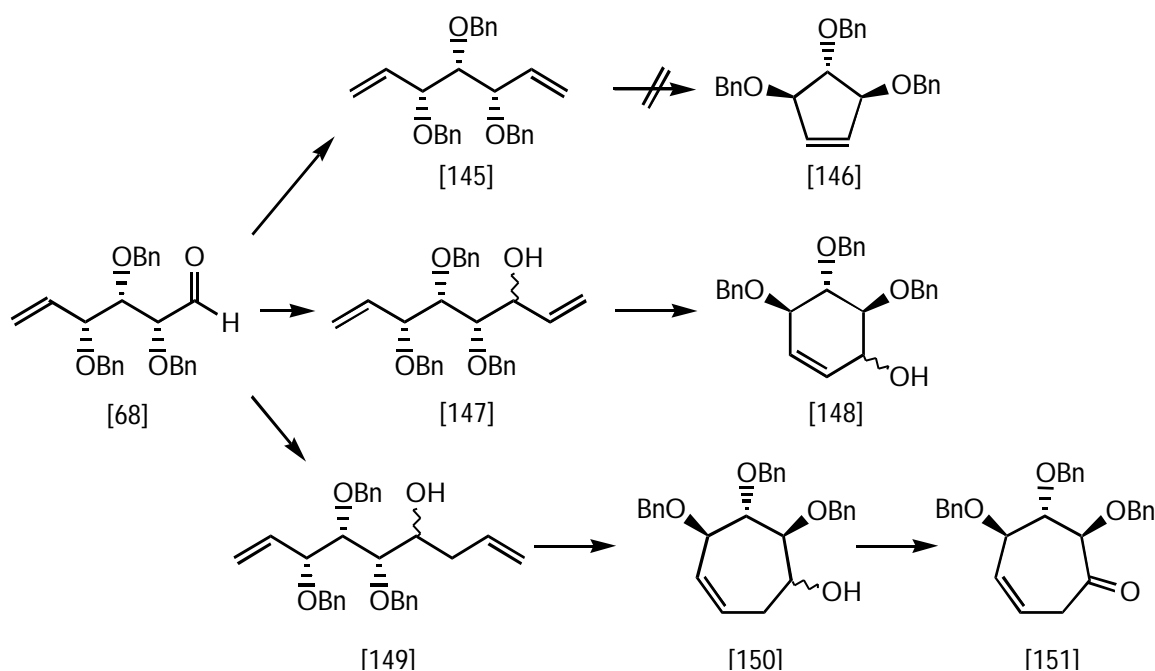
Die gezeigten Beispiele belegen, dass der Einsatz von Samarium-II-iodid in der Synthese sich in vielen Fällen als Mittel der Wahl zur radikalischen Cyclisierung erweist.

Die in den letzten Jahren stärker in den Blickpunkt der organischen Synthese gerückte Ringschluss-Olefinmetathese (RCM) sollte sich mit der Entwicklung von geeigneten Katalysatoren, die auch verschiedene Funktionalitäten tolerieren, auch in der Zuckerchemie einsetzen lassen. In der Tat gelang es, mittels Metathese geschützte, von polyhydroxylierten Verbindungen erhaltene Diolefine zum entsprechenden Cyclohexen- bzw. Cyclohepten-Derivat [148] bzw. [150] umzusetzen. Die Herstellung des Cyclopentens [146] misslang jedoch.

Diskutiert wurde hier eine ungünstige Kombination sterischer und elektronischer Effekte bei der Ausbildung von Zwischenstufen während des Metathese-Cyclus. Dies müsste jedoch genauer in weiteren Arbeiten - gegebenenfalls auch unter Zuhilfenahme theoretischer Berechnungen - untersucht werden.

Hervorzuheben ist, dass es nicht zwingend erforderlich ist, alle funktionellen Gruppen (Hydroxylgruppen) zu blockieren; im Gegensatz zu Carbonylgruppen wirken sich diese nicht zwangsläufig störend auf den Reaktionsverlauf aus.

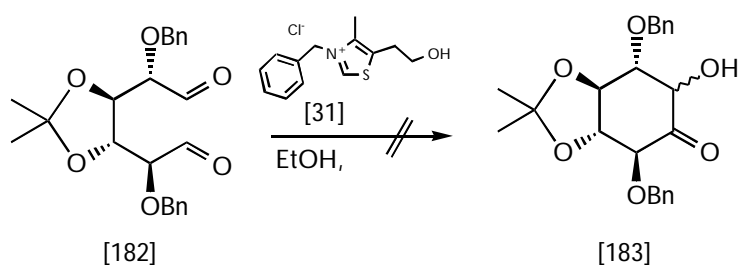
Die Anwendung der RCM zur Synthese von Konduriten liefert an dieser Stelle auch einen weiteren Zugang zu spezifisch substituierten Kondurit-Systemen, welche im hiesigen Arbeitskreis sowie in verwandten Arbeitsbereichen Thema intensiver Untersuchungen sind.



Schema 87: Cyclite via Metathese-Reaktion

Durch Oxidation von [150] mittels Dess-Martin-Reagenz konnte das gluco-konfigurierte Cycloheptenon [151] hergestellt werden, welches seinerseits Ausgangspunkt für vielfältige Modifikationen zur Synthese von Carba-Sacchariden sein kann. Ein Anwendungszweck derartiger Carba-Saccharide ist zum Beispiel die Untersuchung von Stoffwechselfvorgängen durch Inhibierung von Glykosidasen.

Eine letzte Versuchsreihe beschäftigte sich am Rande der vorliegenden Arbeit mit Untersuchungen, die biomimetische Nachahmung der Stetter-Reaktion erstmalig zur Erzeugung einer intramolekularen Cyclisierung einzusetzen. Erfolgen sollte dies an ausgewählten Modellsystemen unter Verwendung eines von Stetter erstmalig beschriebenen Thiazolium-Salzes [31]. Hier gelang es jedoch nicht, zwei im Substrat befindliche Aldehydgruppen mittels des Thiazolium-Kataylsators [31] zu intramolekular zu koppeln, so dass davon abgesehen wurde, diese Reaktion auf weitere Moleküle anzuwenden.



Schema 88

## 4. Experimenteller Teil

### 4.1. Allgemeine Angaben

Reaktionen, in denen sauerstoff- oder feuchtigkeitsempfindliche Zwischenstufen oder Verbindungen auftraten, wurden in inertisierten, geschlossenen Systemen mit Druckausgleich unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Inertisierung erfolgte hierbei durch mehrmaliges Ausheizen im Vakuum und anschließendes Belüften mit trockenem Argon.

Feststoffe wurden unter einem kräftigen Argon-Gegenstrom, Flüssigkeiten und Lösungen mit inertisierten Einwegspritzen durch Septumdurchstichkappen zugegeben.

Sämtliche Arbeiten zur Durchführung der Metathesereaktionen fanden unter striktestem Luft- und Feuchtigkeitsausschluss unter Verwendung einer „Glove-Bag“ (Handschuhtasche für das Arbeiten unter Inertgas) statt. Die hierzu verwendeten Lösemittel wurden im Hochvakuum mehrmals entgast und mit Argon belüftet.

Angegebene Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren mit einem Gerät der Firma Büchi (Büchi 510) bestimmt und sind nicht korrigiert.

#### *Chemikalien:*

Die in dieser Arbeit verwendeten Chemikalien sind entweder kommerziell erhältlich, oder ihre Herstellung erfolgte unter Auswertung der angegebenen Quellen, soweit es sich um bereits beschriebene Verbindungen handelt.

#### *Chromatographie:*

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichtete Aluminiumfolien der Firma E. Merck, Darmstadt, benutzt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Löschung der Fluoreszenz des Indikators im UV-Licht (254 nm), Anfärben in einer Iodkammer oder durch Besprühen mit Schwefelsäure / Vanillin (100 : 1) (wenn nicht anders angegeben) und anschließendes vorsichtiges Erwärmen mit einem Heißluftfön.

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngrösse 63–200 µm) ebenfalls von der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt. Das Massenverhältnis von Substanzgemisch zu Adsorptionsmittel betrug in der Regel 1 : 100, der Säulendurchmesser 15–50 mm (je nach Substanzmenge) und die Füllhöhe 30–90 cm.

Die verwendeten Elutionsmittel sind jeweils an entsprechender Stelle angegeben.

Gaschromatographische Reaktionskontrolle wurde mit einem Shimadzu GC.14A an einer Kapillarsäule SE 52 (l = 25 m) durchgeführt.

HPLC: Verwendet wurde ein Gerät von Merck-Hitachi mit Pumpe: L 6200, UV-Detektor L 4250, Integrator D 7500. Als Säulen wurden Nucleosil und RP18 verwendet, die Detektion erfolgte bei 254 nm. Als Laufmittelgemisch wurde Methanol / Wasser (80:20 bzw. 75:25) verwendet.

*IR-Spektroskopie:*

IR-Spektrometer 1420 und 397 der Firma Perkin-Elmer.

Die Intensitäten der Absorptionsbanden werden durch die Symbole s (stark), m (mittel) und w (wenig intensiv) charakterisiert.

*NMR-Spektroskopie:*

<sup>1</sup>H-NMR: Bruker AC 250 (250 MHz) und Bruker ARX 400 (400 MHz). Tetramethylsilan oder das jeweilige Lösemittel als interner Standard.

<sup>13</sup>C-NMR: Bruker AC 250 (62.896 MHz) oder Bruker ARX 400 (100.6 MHz). Als interner Standard diente das jeweilige Lösemittel, wobei sich die  $\delta$ -Werte auf (Tetramethylsilan) = 0.00 ppm beziehen. Die Zuordnung von Signalmultiplizitäten erfolgte durch DEPT.

<sup>31</sup>P-NMR: Bruker AC 250 (101 MHz) oder Bruker ARX 400 (162 MHz). Als externer Standard diente 85 proz. Phosphorsäure.

*Massenspektroskopie:*

Varian MAT 311 A mit 70 eV.

## 4.2. Versuchsvorschriften – Reagenzien

### 4.2.1. *tert*-Butylhypochlorit<sup>108</sup>

Zu einer auf 15 °C gekühlten Lösung von 16,0 g (400 mmol; 2eq) Natriumhydroxyd in 120 mL Wasser werden 18,76 mL (14,84 g; 200 mmol) *tert*-Butanol (gelöst in 100 mL warmem Wasser) zugegeben. Anschließend wird langsam Chlor durch die gekühlte Lösung geleitet, wobei nach sehr kurzer Zeit ein Temperaturanstieg um 10 °C stattfindet. Unter Eisbadkühlung wird die Chloreinleitung für weitere 30 Minuten fortgesetzt, wobei die Temperatur der Lösung zwischen 15 und 20 °C gehalten wird. Die Chloreinleitung wird beendet, sobald sich ein gelbes Öl abscheidet. Es wird eine weitere Stunde bei 15 - 20 °C gerührt, dann wird das Öl von der wässrigen Phase abgetrennt. Die organische Phase wird viermal mit je 100 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, dann zweimal mit je 40 mL Wasser. Anschließend wird das Produkt über Calciumchlorid getrocknet und unter Argon-Atmosphäre in einem lichtgeschützten Behälter im Eisfach aufbewahrt.

Ausbeute: gelbes Öl, 16,47 g (76%; Lit.: 69 - 96% Rohprodukt)

### 4.2.2. Dess–Martin–Periodinan (Triacetoxy-*ortho*-iod-benzoesäure) [117]<sup>75</sup>

Innerhalb von 30 Minuten wird über eine Feststoffschnecke 43,61 g (289 mmol; 1,32 eq) Natriumperbromat zu einer stark gerührten Mischung aus 54,13 g (218 mmol) *o*-Iodbenzoesäure und 520 mL 0,73 M-Schwefelsäure gegeben. Die Mischung wird 4 Stunden bei 68 °C gerührt und anschließend im Eisbad abgekühlt. Der rötlich-weiße Feststoff wird abfiltriert, mit 1000 mL Wasser gewaschen, gefolgt von drei mal 50 mL abs. Diethylether, und drei mal 50 mL abs. Ethanol.

Ausbeute: 44,02 g (157,2 mmol; 72%) eines weißlich / braunen Pulvers. (Lit.<sup>75</sup>: 93%; Zers.-P.: 232-233 °C)

Das Pulver wird mit 200 mL Acetanhydrid und 0,25 g *p*-Toluolsulfonsäure für 2 Stunden bei 80 °C gerührt, dann im Eisbad gekühlt und der weiße Niederschlag über eine Glasfritte abgesaugt und fünf mal mit je 50 mL abs. Diethylether gewaschen.

Trocknen im Vakuum liefert 56,71 g (85%; Lit.<sup>75</sup>: 91%)



4.2.3. Samariumdiodid<sup>116</sup>

902 mg (6 mmol) Samarium-Pulver werden im Vakuum vorgetrocknet und mit 60 mL einer Lösung von 484  $\mu$ L (1,61 g) Methyleniodid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur versetzt. Die Lösung färbt sich dabei langsam oliv-grün. Bei Abkühlung auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  intensiviert sich die Farbe schließlich, so dass in Folgeexperimenten die 0,1M-Lösung eingesetzt werden kann.

4.2.4. Bis(triphenylphosphin)-benzyliden-ruthenium (IV) dichlorid [139]<sup>93</sup>

5,5 g (20 mmol) *N*-Benzyltosylhydrazon [142] werden in einer Hochvakuumapparatur mittels Schlenk-technik thermisch zersetzt, wobei sich das rote Phenyldiazomethan [143] bildet. Dieses wird zu einer Lösung von 2,37 g (2,47 mmol) Dichlor-tris-triphenylphosphin-ruthenium-II [144] in 10 mL abs. Dichlormethan kondensiert, wobei sich eine grünlich-braune Reaktionslösung bildet. Diese wird dann mehrmals in Pentan aufgenommen, wobei ein brauner Feststoff ausfiel. Der braune Feststoff wird zur Reinigung mehrmals mit Dichlormethan gelöst und mit Pentan ausgefällt; die grüne Mutterlauge wird abgetrennt.

Der Feststoff [139] wird im Hochvakuum getrocknet und anschließend unter Inertgas aufbewahrt.

4.2.5. 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium-chlorid [31]<sup>134</sup>

59,7 mL (500 mmol) 5-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazol [178] und 57,2 mL (500 mmol) Benzylchlorid werden in 250 mL abs. Acetonitril vorgelegt und 20 Stunden bei  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird ohne Heizung mehrere Stunden weiter gerührt, wobei sich aus der anfangs klar-braunen Lösung hellbraune Kristalle abscheiden. Bei einer Temperatur von  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  kristallisiert der ganze Ansatz. Absaugen über eine Umkehrfritte und portionsweises Nachwaschen mit insges. 250 mL Acetonitril, bis das Filtrat farblos ist, liefert einen hellbraun-weißen Feststoff, der 3 Stunden bei  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  im Wasserstrahlvakuum, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrocknet wird.

Asubeute: 93,26 g (69%).

4.2.6. Trimethylsilyl-imidazol<sup>78</sup>

13,60 g (200 mmol) Imidazol, 24,2 g (31,7 mL; 100 mmol) Hexamethyldisilazan und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure werden zwei Stunden unter Rückfluss gekocht, gefolgt von anschließender Vakuumdestillation.

Ausbeute: 22,5 g (80%; Lit.<sup>78</sup>: 85%); klare Flüssigkeit (Kp. 125 °C / 60 mbar; Lit.<sup>78</sup>: 91 °C / 16 mbar)

### 4.3. Versuchsvorschriften – Ausgangsmaterialien und Schlüsselreaktionen

#### 4.3.1. 3, 4-*O*-(*R*)-Benzyliden-*D*-ribo-1,5-lacton [50]<sup>36</sup>

Eine Lösung von 4.43 g (30 mmol) *D*-Ribono-1,4-lacton [47] in 35.0 mL (33.4 g, 314 mmol) Benzaldehyd wird mit 3.5 mL (4.20 g, 42.0 mmol) konzentrierter Salzsäure versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre gerührt. Anschließend werden 50 mL Diethylether zugegeben und das gebildete Präzipitat abfiltriert. Der weiße Rückstand wird mit 5 proz. Natriumcarbonat-Lösung, Wasser und Petrolether gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Das Produkt wird zweimal aus Aceton / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 6.19 g (26 mmol, 87 %) weiße Nadeln (Lit<sup>36</sup>: 69 %).

Schmp.: 229-230 °C (Lit<sup>36</sup>: 230-231.5 °C).

$R_f$  (Ethylacetat / Methanol 18 : 1) = 0.73

$R_f$  (Ethylacetat / Hexan 1 : 1) = 0.08.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3430s, 3380s, 3050w, 3010w, 3000w, 2930m, 2880w, 2780w, 1745s, 1450m, 1440w, 1410s, 1360w, 1330m, 1300w, 1280m, 1235m, 1230m, 1180s, 1140s, 1110w, 1095w, 1070s, 1050w, 1040m, 1005m, 945m, 925w, 865w, 855w, 830m, 760s, 710s, 645m.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): = 7.39-7.44 (m, 5 H), 5.83 (d, 1 H,  $J = 6.2$  Hz), 5.74 (s, 1H), 4.69 (dd, 1 H,  $J_1 = 3.2$  Hz,  $J_2 = 8.1$  Hz), 4.64 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.42 (d, 1 H,  $J = 13.1$  Hz), 4.32 (d, 1 H,  $J = 13$  Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): = 171.68, 136.12, 129.73, 128.15, 127.12, 102.59, 76.73, 73.31, 67.74, 66.82.

#### 4.3.2. 2-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-3,4-*O*-(*R*)-benzyliden-*D*-ribo-1,5-lacton [53]

285.78 g (24 mmol) 3,4-*O*-(*R*)-Benzyliden-*D*-ribo-1,5-lacton [50], 3.92 g (26 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan und 3.54 g (52 mmol) Imidazol werden in 100 mL DMF gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 80 mL Diethylether versetzt und je zweimal mit 50 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Nickelsulfat-Lösung ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 7.23 g (20.6 mmol, 86 %) weißer Feststoff.

Schmp.: 120-121 °C.

$R_f$  (Ethylacetat / Hexan 1 : 1) = 0.79.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3100w, 3080w, 3050w, 3000w, 2980m (sh), 2960s, 2930m (sh), 2920s, 2890m, 2850s, 2780w, 1770s, 1495w, 1470m, 1460s, 1440w, 1405s, 1395m (sh), 1360w, 1340w, 1320m, 1295w, 1280w (sh), 1270m, 1255s, 1220w, 1215m, 1165m, 1140s, 1110w, 1090s, 1070s, 1040s, 1020w, 1005m, 990w (sh), 980w (sh), 945m, 925w, 915w, 880s, 860s, 845s, 835s, 825s, 820m (sh), 790m, 780s, 760m (sh), 755s, 715w, 700s, 670m, 635w, 610w.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): = 7.7-7.3 (m, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.8 (s, 1 H, CH-Ph), 4.9-4.15 (m, 5 H), 1.0 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.3 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 0.2 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz): = 169.36, 134.99, 129.90, 128.24, 127.25, 104.22, 77.41, 77.37, 76, 90, 76.39, 73.15, 69.67, 67.07, 25.68, 25.63, 18.34, -4.58, -5.54

#### 4.3.3. Umsetzung von [53] mit Lithiummethanphosphonat

Die Erzeugung von Lithium-dimethylmethanphosphonat [42] erfolgt unter Argonatmosphäre durch Umsetzung einer Lösung von Methanphosphonsäuredimethylester in abs. THF mit einem Äquivalent Butyllithium bei -78 °C für 15 Minuten. Danach wird auf Raumtemperatur erwärmt, 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und wieder auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird das geschützte Lacton [53], gelöst in abs. THF, innerhalb von 15 Minuten zugetropft und eine Stunde nachgerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Molverhältnis von Lacton zu Phosphonat-Anion betrug in den durchgeführten Versuchen zwischen 1 : 1 und 1 : 3; dies hatte aber keinen weiteren Einfluss auf die Art der gebildeten Produkte.

#### 4.3.4. Umsetzung von [53] mit Natrium-dimethylmethanphosphonat

Zur Erzeugung des Natrium-methanphosphonsäuredimethylesters wird Methanphosphonsäuredimethylester bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre eine Stunde mit Natriumhydrid in abs. THF gerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur erfolgt dann die tropfenweise Zugabe einer Lösung des Lactons [53] in abs.

THF. Der Ansatz wird drei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und schließlich durch Zugabe von Wasser gequencht.

#### 4.3.5. Methyl-6-O-trityl- $\alpha$ -D-glucopyranosid [74]<sup>28a</sup>

15.69 g (80 mmol) Methyl-  $\alpha$ -D-glucopyranosid [73] und 25.87 g (90 mmol) Tritylchlorid werden in 150 mL abs. Pyridin eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung werden je 75 mL Wasser und Dichlormethan zugegeben, ausgeschüttelt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird erneut mit 50 mL Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Pyridin wird anschließend mit Toluol azeotrop abdestilliert. Das zurückbleibende gelbe Öl wird in Ethanol aufgenommen und nach Zugabe von Methyl-*tert*-Butylether umkristallisiert. Zum Entfernen des Kristallethanol wird das Produkt 6 Stunden bei 90 °C im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 26.19 g (60 mmol, 75 %) weißer Feststoff (Lit.<sup>28a</sup>: 81 %).

Schmp.: 148-149 °C (Lit.<sup>28a</sup>: 148-149 °C).

R<sub>f</sub> (Ethylacetat / Dichlormethan 1 : 1) = 0.16.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3360m (br), 3010w, 2960m, 2920m, 2890m, 1485m, 1445m, 1145m, 1080s, 1050s, 1000m, 980m, 900w.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 7.55-7.05 (m, 15 H), 4.15 (d, 1 H, J = 3 Hz, H-C(1)), 3.8-3.2 (m, 6 H), 3.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2.73 (br., 3 HO, mit D<sub>2</sub>O austauschbar).

#### 4.3.6. Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-trityl- $\alpha$ -D-glucopyranosid [75]<sup>28a,53</sup>

In 100 mL abs. DMF werden 10.94 g (23 mmol) Methyl-6-O-trityl-  $\alpha$ -D-glucopyranosid [74] mit 1.92 g entöltem Natriumhydrid (80 mmol, 3.5 eq.) eine Stunde bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird die Suspension auf 0 °C gekühlt, mit 9.0 mL (10.23 g, 96 mmol, 4 eq.) frisch destilliertem Benzylchlorid versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Überschuss Natriumhydrid wird durch vorsichtige Zugabe von Methanol zerstört und das Gemisch durch Zugabe von Wasser verdünnt. Nach Extraktion mit Dichlormethan und Entfernen des Lösemittels erhält man einen gelben Sirup, welcher nach einer Säulenfiltration über Kieselgel (Ethylacetat / Hexan 1 : 7) am Rotationsverdampfer im Hochvakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 14.25 g (20 mmol, 88%) farbloses Öl (Lit.<sup>28a</sup>: 77%).

$R_f$  (Ethylacetat / Hexan 1 : 4) = 0.32.

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3060w, 3000m, 2925m, 2870w, 1595w, 1490m, 1450m, 1369m, 1330w, 1160m, 1135m, 1090s, 1070s, 1045s, 1030s, 1005m, 915w, 900w.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): = 7.55-7.0 (m, 28 H, CH<sub>aromat.</sub>), 7.0-6.8 (m, 2H), 5.1-4.2 (m, 3 PhCH<sub>2</sub> und H-C(1)), 4.15-3.35 (m, 5 H), 3.45 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (dd,  $J_1 = 10$  Hz,  $J_2 = 4$  Hz, H-C(2)).

#### 4.3.7. Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- -D-glucopyranosid [76]<sup>28a</sup>

13.90 g (19 mmol) Methyl-2,3,4-O-benzyl-6-O-trityl- -D-glucopyranosid [75] werden eine Stunde bei Raumtemperatur in 100 mL 4 proz. methanolischer Schwefelsäure gerührt. Anschließend werden 100 mL Ethylacetat sowie 250 mL Wasser zugegeben und kräftig ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird dann durch Säulenfiltration über Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10 : 1) vom gebildeten Triphenylcarbinol befreit.

Ausbeute: 7.87 g (17 mmol) gelbes Öl (Lit.<sup>28a</sup>: 85 %).

$R_f$  (Ethylacetat / Hexan 1 : 1) = 0.24.

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3590w, 3060w, 3050w, 3020w (sh), 2995m, 2920m, 2870m, 2830w, 1600m, 1490w, 1450m, 1390w, 1355m, 1325w, 1185w, 1155m, 1085s, 1070s, 1050s, 1025s, 900w.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): = 7.5-7.1 (m, 15 H), 5.1-4.58 (m, 6 H, 3 PhCH<sub>2</sub>), 4.57 (d,  $J = 2$ , H-C(1)), 4.02 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz, H-C(3)), 3.84-3.37 (m, 5 H, mit D<sub>2</sub>O veränderung bei 3.7), 3.37 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.8-1.5 (br, HO, mit D<sub>2</sub>O austauschbar).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): = 138.56 (s), 138.01 (s), 137.94 (s), 128.19-127.35 (mehrere d), 97.93 (d), 81.76 (d), 79.92 (d), 77.34 (d), 75.50 (t), 74.81 (t), 73.13 (t), 70.74 (d), 61.47 (t), 54, 97 (q).

4.3.8. Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-brom-6-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosid [77]<sup>28a</sup>

Zu einer unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C in 50 mL abs. Dichlormethan gerührten Lösung von 3.72 g (8 mmol) Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosid [76] werden 1.70 mL (1.23 g, 12 mmol) Triethylamin und 700 mL (1.04 g, 9 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Es wird 20 Minuten bei 0 °C nachgerührt. Nach Zugabe von weiteren 20 mL Dichlormethan wird die Reaktionslösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt umgesetzt.

Das rohe Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-methansulfonyl- $\beta$ -D-glucopyranosid wird in 50 mL Butanon mit 6.95 g (80 mmol) Lithiumbromid 90 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 20 mL Wasser wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 3.69 g (7 mmol, 87 %) gelbes Öl (Lit.<sup>28a</sup>: 95 %).

$R_f$  (Ethylacetat / Hexan 1 : 4) = 0.29.

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080w, 3055w, 3020w, 2995m, 2910m, 2860w, 2830w, 1600w, 1495w, 1450m, 1410w, 1365m, 1355m, 1325w, 1310w, 1185w, 1170w, 1150s, 1130s, 1080s, 1065s, 1045s, 1025s, 990m, 905w.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 7.45-7.2 (m, 15 H), 5.1-4.55 (m, 7 H, 3 PhCH<sub>2</sub> und H-C(1)), 4.03 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 8 Hz, H-C(3)), 3.80 (ddd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 5 Hz,  $J_3$  = 2 Hz, H-C(5)), 3.66-3.4 (m, 4 H), 3.31 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz):  $\delta$  = 138.34 (s), 137.79 (2s), 128.27-127.45 (mehrere d), 97.97 (d), 81.63 (d), 79.86 (d), 79.46 (d), 75.64 (t), 75.14 (t), 73.31 (t), 69.25 (t), 55.26 (q), 33.54 (t).

4.3.9. Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-iodo-6-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosid [78]<sup>52</sup>

4.97 g (11 mmol) Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosid [76], 3.81 g (15 mmol) Iod, 3.18 g (12 mmol) Triphenylphosphin und 2.38 g (35 mmol) Imidazol werden 20 Minuten bei Raumtemperatur in 75 mL Toluol gerührt. Anschließend wird vom unlöslichen Präzipitat abfiltriert, mit Toluol nachgewaschen und die gelbe Lösung mit

Natriumthiosulfat-Lösung entfärbt. Die Lösung wird mit Wasser nachgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel (Hexan / Methyl-*tert*-butylether 1 : 1).

Ausbeute: 5.32 g (9 mmol, 82 %) gelber Feststoff (Lit.<sup>52</sup>: 75-90 %).

Schmp.: 67-68 °C (Lit.<sup>52</sup>: 68-69 °C).

R<sub>f</sub> (Ethylacetat / Hexan 1 : 4) = 0.30.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080w, 3060w, 3030w, 3000w, 2950w (sh), 2910m, 2860w, 2840w, 1650w, 1600w, 1580w, 1540w, 1490m, 1460w (sh), 1450m, 1440w (sh), 1400m, 1360m, 1330w, 1315w, 1270m, 1190m, 1170w, 1150w, 1140w (sh), 1100w (sh), 1095w (sh), 1090m, 1070m, 1045m, 1025m, 995m, 950w, 910w, 850w, 810w, 740s, 700s, 670w (sh), 630w.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): = 7.40-7.25 (m, 15 H), 5.07-4.06 (m, 7 H, 3 PhCH<sub>2</sub>, H-C(1)), 4.07 (t, J = 9 Hz, 2 H, H-C(6)), 3.62-3.32 (m, 5 H), 3.47 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): = 138.28, 137.77, 137.74, 131.92, 131.71, 128.38, 128.29, 128.27, 128.21, 128.19, 128.16, 127.85, 127.77, 127.70, 127.65, 127.52, 127.48, 97.84, 81, 30, 81.22, 79.82, 75.54, 75.11, 73.19, 69.03, 55.28, 7.48.

#### 4.3.10. 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-D-**xylo**-hex-5-enoise [68]<sup>28a,31,54</sup>

Eine Lösung von 4.72 g (8 mmol) Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-iodo-6-desoxy-*-D*-glucopyranosid [78] in 50 mL abs. THF wird unter Argonatmosphäre bei -78 °C tropfenweise mit 7.5 mL (12 mmol, 1.5 eq., 1.6 N-Lösung in Hexan) Butyllithium versetzt und 40 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird weitere 20 Minuten bei -20 °C gerührt und die Reaktionslösung durch Zugabe von 10 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht. Das Produkt wird mit Ethylacetat extrahiert und nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum getrocknet.

Eine Reinigung des Produkts ist nicht erforderlich, da es im nächsten Schritt in den stabilen Methylester [85] überführt wird.

Ausbeute: 2.93 g (7 mmol, 88 %) farbloses Öl (Lit.<sup>28a</sup>: 43-88 %).

R<sub>f</sub> (Ethylacetat / Hexan 1 : 4) = 0.32.



IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080w, 3060w, 2995w, 2865m, 1730s, 1490w, 1450m, 1350w, 1070s, 1025m, 990m, 930w.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): = 9.60 (s, 1 H, H-C(1)), 7.5-7.1 (m, 15 H), 6.1-5.6 (m, 1 H, H-C(5)), 5.5-5.1 (m, 2 H, H-C(6)), 4.8-4.3 (m, 6 H, 3 PhCH<sub>2</sub>), 4.3-3.7 (m, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): = 200.99, 137.46, 137.33, 136.87, 134.42, 128.10, 128.06, 128.00, 127.95, 127.91, 127.82, 127.77, 127.73, 127.70, 127.60, 127.57, 127.51, 127.46, 127.27, 127.21, 118.98, 81.97, 81.34, 79.51, 74.04, 72.79, 70.51.

#### 4.3.11. Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-5,6-didesoxy-D-*xylo*-hex-5-enoat [85]

2.93 g (7 mmol) des Hex-5-enal [68] werden in 50 mL abs. DMF gelöst und mit 1.50 mL (35 mmol, 5 eq.) abs. Methanol 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit weiteren 100 mL abs. DMF verdünnt, mit 21.07 g (56 mmol, 8 eq.) PDC versetzt und weitere 48-72 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 150 mL Wasser verdünnt und fünfmal mit je 75 mL Petrolether extrahiert. Die Petroletherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum destilliert. Der rohe Methylester [85] wird dann durch Chromatographie über Kieselgel (Toluol / Ethylacetat 2 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 2.31 g (5 mmol, 74 %) farbloses Öl.

R<sub>f</sub> (Ethylacetat / Hexan 1 : 4) = 0.34.

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3100w (sh), 3080w, 3060m, 3030s, 3000w (sh), 2980w, 2950s, 2900m (sh), 2870s, 2770w, 1960w, 1880w, 1760s (sh), 1630w, 1600m, 1580w, 1540w, 1495s, 1450s, 1430m, 1395m, 1345m, 1305w, 1275m, 1210s, 1170w (sh), 1140s (sh), 1110m, (sh), 1090s (sh), 1070m (sh), 1025m, 990m, 930m, 910w (sh), 870w (sh), 845w, 820w (sh), 810w (sh), 750s (sh), 735s, 695s, 670w (sh), 620w.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): = 7.39-7.20 (m, 15 H), 5.81-5.67 (m, 1 H, H-C(5)), 5.37-5.20 (m, 2 H, H-C(6)), 4.89-4.29 (m, 6 H, 3 PhCH<sub>2</sub>), 4.24-4.13 (m, 2 H), 3.05-3.88 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): = 170.95, 138.26, 138.16, 137.07, 134.45, 128.35, 128.28, 128.24, 128.18, 128.15, 128.10, 128.04, 128.01, 127.97, 127.73, 127.37, 127.34, 119.41, 81, 68, 81.42, 78.46, 74.77, 72.96, 70.85, 51.63.

MS (70 eV): m / z (%) = 446 (0.3) [M<sup>+</sup>], 147 (6.58) [CH<sub>2</sub>=CH-CH-OCH<sub>2</sub>Ph<sup>+</sup>], 107

(25.06)  $[\text{OCH}_2\text{Ph}^+]$ , 91 (100)  $[\text{CH}_2\text{Ph}^+]$ , 77 (36.03)  $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$ , 65 (92.36)  $[\text{C}_5\text{H}_5^+]$ , 51 (38.32)  $[\text{C}_4\text{H}_4^+]$ .

#### 4.3.12. Dimethyl [(3R,4S,5R)-tribenzyloxy-6,7-didesoxy-hept-6-en-2-on-1-yl] phosphonat [70]

Eine Lösung von 580 mL (0.67 g, 5.2 mmol) Methanphosphonsäuredimethylester in 10 mL abs. THF wird unter Argonatmosphäre bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  tropfenweise mit 3.31 mL (5.3 mmol, 1.01 eq., 1.6 N in Hexan) Butyllithium versetzt. Es wird 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und dann 15 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Lösung wieder auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1.183 g (2.6 mmol) des Methylesters [85] in 8 mL abs. THF versetzt und drei Stunden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  nachgerührt. Dann wird die Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Das Rohprodukt wird mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird das rohe Phosphonat [70] durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Dichlormethan / Methanol 99 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 482 mg (0.9 mmol, 34 %) farbloses Öl.

$R_f$  (Dichlormethan / Methanol 97 : 3) = 0.25.

IR (Film):  $\sim (\text{cm}^{-1}) = 3580\text{-}3140\text{m}$  (br), 3080m, 3060m, 3020m, 3000w, 2950m, 2920m, 2860m, 1720m, 1680w, 1630w, 1600w, 1580w, 1490m, 1450s, 1440m, 1390w, 1340w, 1300w, 1250s (br), 1220m (br), 1180m, 1115s (br), 1090s (br), 1055m (br), 1025s, (br), 1000w (sh), 930w, 900m, 845m, 820w, 790w, 735s, 720w, 695s.

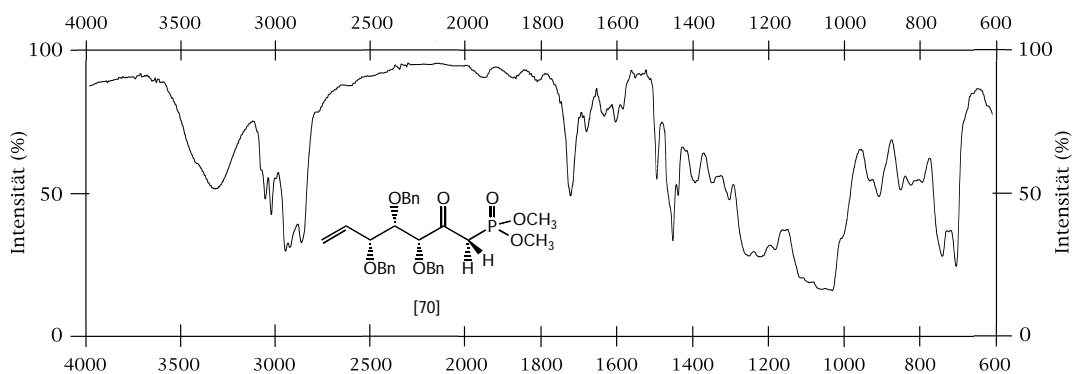


Abbildung 19: IR-Spektrum von [70].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): = 7.48-7.15 (m, 15 H), 5.91-5.77 (m, 1 H, H-C(6)), 5.32-5.26 (m, 2 H, H-C(7)), 4.84-4.17 (m, 7 H, 3  $\text{CH}_2\text{Ph}$  und H-C(5)), 4.12-4.07 (2 d,  $J_1 = 4.15$  Hz,  $J_2 = 4.17$  Hz, H-C(4)), 3.77-3.74 (2 d,  $J_1 = 3.96$  Hz,  $J_2 = 3.95$  Hz, H-C(3)), 3.69-3.63 (2 d,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 11.2$  Hz, 6 H, 2  $\text{CH}_3\text{-O-P(O)}$ ), 3.20 (ddd,  $J_1 = 133.3$  Hz,  $J_2 = 21.4$  Hz,  $J_3 = 18.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ).

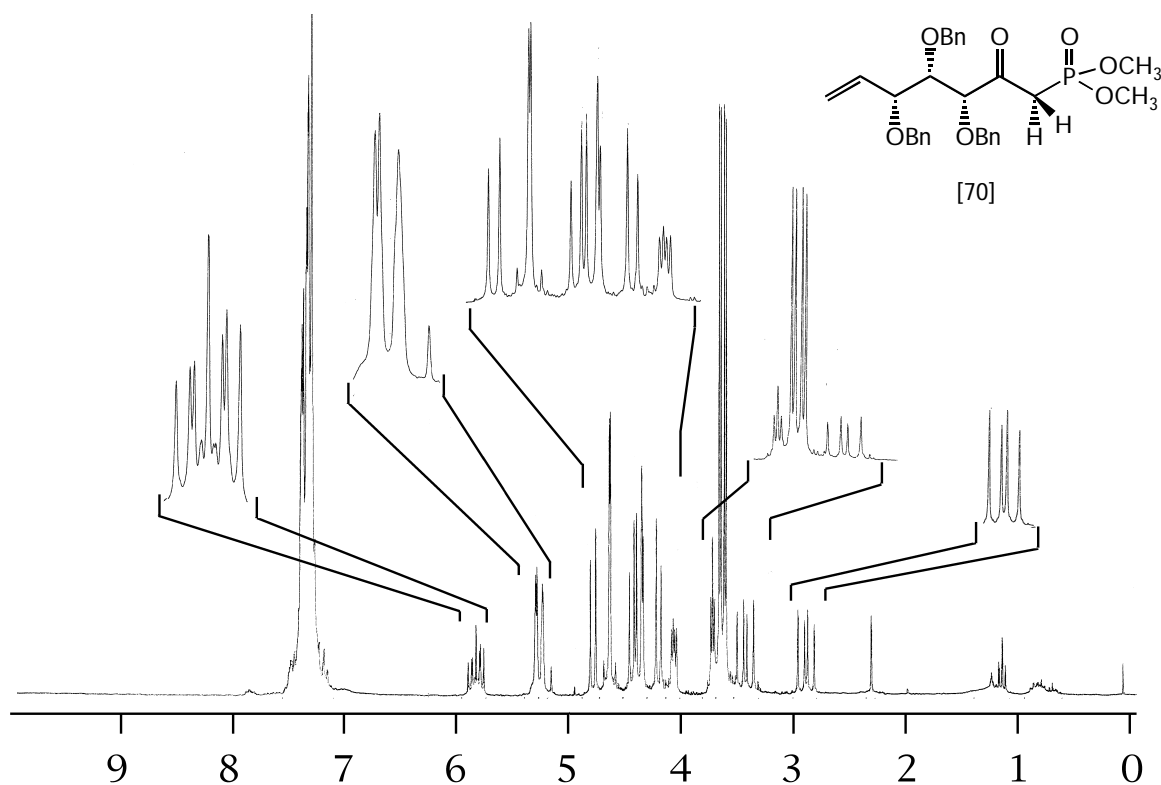


Abbildung 8:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von [70].

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz): = 200.42 (s), 137.38 (s), 137.10 (s), 137.07 (s), 134.43(d), 128.64 (d), 128.14 (d), 128.10 (d), 128.04 (d), 128.03 (d), 127.97 (d), 127.88 (d), 127.85 (d), 127.57 (d), 127.26 (d), 126.19 (d), 118.85 (t), 82.19 (d), 81.64 (d), 81.62 (d), 79.37 (d), 73.47 (t), 72.46 (t), 70.62 (t), 52.43 (q), 52.33 (q), 38.15 (t, d,  $^1J(^{31}\text{P}-^{13}\text{C}) = 127.8$  Hz).

$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): = 23.92.

MS (70 eV): m / z (%) = 537 (0.3) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 479 (0.3) [ $\text{M}^+ - 2 \text{CH}_3\text{O}$ ], 391 (6.36) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}-\text{OCH}_2\text{Ph}^+$ ], 147 (5.93) [ $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{OCH}_2\text{Ph}^+$ ], 107 (13.89) [ $\text{OCH}_2\text{Ph}^+$ ], 91 (100) [ $\text{CH}_2\text{Ph}^+$ ], 77 (47.12) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 65 (95.22) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 51 (42.87) [ $\text{C}_4\text{H}_4^+$ ].

4.3.13. Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-desoxy- -*D*-xylo-hex-5-enopyranosid [91]<sup>52,69,70</sup>

Eine Lösung von 2.73 g (5.1 mmol) Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-iodo-6-desoxy- -*D*-glucopyranosid [78] in 50 mL abs. THF wird mit 4.6 mL (4.73 g, 31 mmol, 6 eq.) DBU 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Rohprodukt wird nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 85 : 15) gereinigt.

Ausbeute: 1.71 g (3.8 mmol, 74 %) weißer Feststoff (Lit.<sup>52</sup>: 79 %).

Schmp.: 47-49 °C (Lit.<sup>69</sup>: 57-58 °C, Lit.<sup>52</sup>: 48-50 °C).

$R_f$  (Ethylacetat / Hexan 1 : 4) = 0.30.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3100w (sh), 3090w, 3060m, 3030s, 3000w, 2930s, 2870m, 2840m (sh), 2780w (sh), 1950w, 1875w, 1805w, 1660s, 1600w, 1580w, 1495s, 1450s, 1400m, 1350s, 1335w, 1305w, 1280w, 1235m, 1205s, 1185w, 1160m, 1140w, 1105w (sh), 1090m, 1070w, 1045w, 1030w, 920m, 870m, 850w (sh), 820w (sh), 790w, 750m (sh), 735s, 695s, 575w, 635w (sh), 610w.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 7.41-7.31 (m, 15 H), 5.01-4.69 (m, 7 H, CH<sub>2</sub>Ph und H-C(1)), 4.90 (d, <sup>2</sup>J = 30.0 Hz, 2 H, H-C(6)), 4.09-3.96 (m, 2 H), 3.69-3.64 (m, 1 H), 3.49 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  = 153.41 (s), 138.43 (s), 137.83 (s), 137.74 (s), 128.25 (d), 128.20 (d), 128.16 (d), 127.87 (d), 127.81 (d), 127.74 (d), 127.62 (d), 127.54 (d), 127.42 (d), 98.80 (t), 96.65 (d), 80.95 (t), 79.27 (t), 76.39 (t), 75.54 (t), 74.26 (t), 73.37 (t), 55.23 (q).

4.3.14. (Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- -*D*-xylo-pyranosid)-urono-5,1-lacton [95]

1.71 g (3.8 mmol) Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-desoxy- -*D*-xylo-hex-5-enopyranosid [91] werden in abs. Dichlormethan bis zur Blaufärbung der Lösung (nach 15 Minuten) bei -78 °C ozonolysiert. Durch die Lösung wird dann weiter Sauerstoff durchgeleitet, bis die blaue Farbe verschwunden ist. Anschließend werden 1.4 mL DMS zugegeben und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 25 mL 10 proz. Natriumhydrogensulfit-Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum destilliert. Das Rohprodukt wird aus Diethylether

umkristallisiert.

Ausbeute: 1.65 g (3.7 mmol, 97 %) weißer Feststoff.

Schmp.: 89-90 °C.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3100w (sh), 3080w, 3060m, 3030s, 3000w(sh), 2980w, 2950m, 2920w, 2890w, 2870w (sh), 2850m (sh), 2780w, 1955w, 1875w, 1810w, 1715s, 1640w, 1630w, 1605w, 1585w, 1495m, 1450s, 1425w, 1395m, 1350w, 1330w, 1300w (sh), 1250s (br), 1205w, 1180w, 1100m (br), 1060m (br), 1020m (br), 930m, 910w (sh), 875m, 850w, 805s, 750w (sh), 690s, 680w (sh), 645w, 620w (sh).

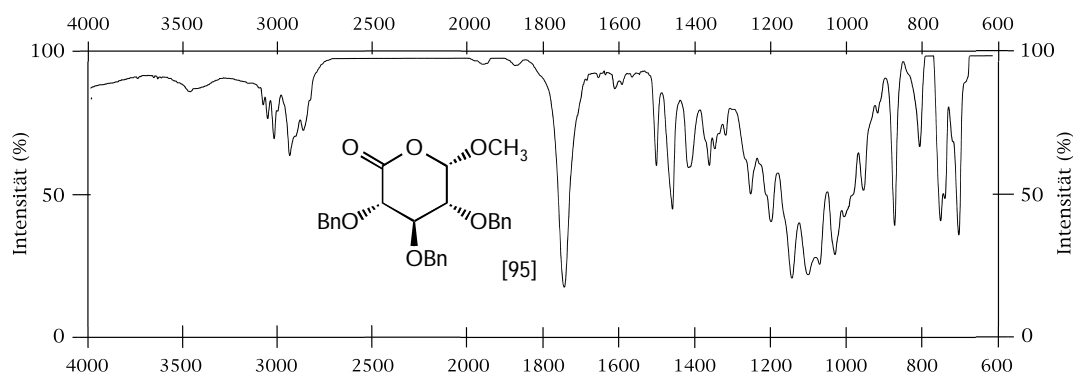


Abbildung 20: IR-Spektrum von Pseudolacton [95]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): = 7.31-7.11 (m, 15 H), 5.0-4.5 (m, 7 H, CH<sub>2</sub>Ph und H-C(1)), 4.05-3.95 (m, 1 H), 3.94-3.85 (m, 1 H), 3.65-3.55 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

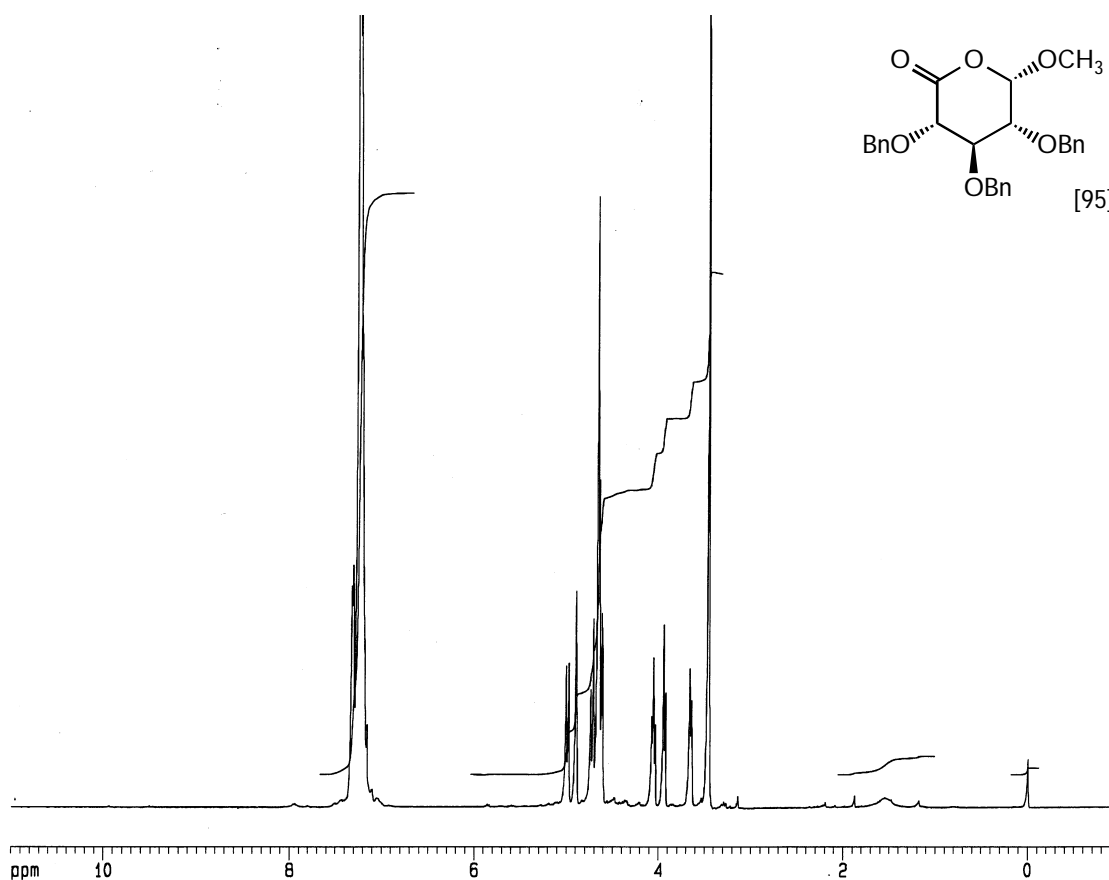


Abbildung 21:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Pseudolacton [95]

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 168.64 (s), 136.89 (s), 136.49 (s), 136.22 (s), 127.52 (d), 127.38 (d), 127.09 (d), 126.98 (d), 126.88 (d), 126.08 (d), 99.55 (d), 78.15 (d), 75.78 (d), 75.74 (d), 73.59 (t), 73.14 (t), 72.55 (t), 56.27 (q).

#### 4.3.15. Umsetzung von Pseudolacton [95] mit Lithiummethanphosphonat [42]

Eine Lösung von 368 mL (0.415 g, 3.3 mmol) Methanphosphonsäuredimethylester in 20 mL abs. THF wird unter Argonatmosphäre bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  tropfenweise mit 2.10 mL (3.3 mmol, 1.6 N in Hexan) Butyllithium versetzt. Es wird 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und dann 15 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Lösung wieder auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 0.50 g (1.1 mmol) des Pseudolactons [95] in 8 mL abs. THF versetzt und drei Stunden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  nachgerührt. Dann wird die Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Zum Beenden der

Reaktion werden 0.2 mL Ethanol zugegeben und nach 5 Minuten wurde mit 1 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Das Rohprodukt wird mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde versucht, das Rohprodukt durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Dichlormethan / Methanol 99 : 1) zu reinigen.

#### 4.3.16. Umsetzung von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-halo-6-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosiden [77] und [78] mit Metall-Graphit-Reagenzien<sup>29</sup>

##### 1. Kalium-Graphit-Laminat (C<sub>8</sub>K).

120 mg (10 mmol) Graphit werden unter Argonatmosphäre bei 150 °C für 10 Minuten erhitzt, nach dem Abkühlen mit 47 mg (1.2 mmol) Kalium versetzt und wieder erhitzt, bis das bronzefarbene C<sub>8</sub>K-Laminat entsteht. Das Gemisch wird abgekühlt und direkt für weitere Umsetzungen verwendet.

##### 2. Zink-Silber-Graphit.

Das frisch hergestellte C<sub>8</sub>K-Laminat wird unter Argonatmosphäre in 3 mL abs. THF suspendiert und mit einer Mischung von 80 mg (0.6 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid und 8 mg (0.05 mmol) Silberacetat versetzt. Nach der heftig einsetzenden Reaktion wird die Suspension 30 Minuten unter Rückfluss gekocht und muss nach dem Abkühlen direkt weiter umgesetzt werden.

##### 3. Reduktion von Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-halo-6-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosiden [77] und [78].

0.4 mmol des 6-Desoxy-6-halozuckers [77] oder [78], gelöst in 3 mL abs. THF werden bei 0 °C zu der frisch hergestellten Metall-Graphit-Suspension gegeben und 5-10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Suspension über Kieselgur filtriert, mit abs. THF nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.

Es wurden braune Produktgemische erhalten, deren chromatographische Trennung scheiterte. Die bei diesen Umsetzungen erwarteten Produkte wurden nicht gebildet.

4.3.17. Methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid [115]<sup>53</sup>

3,94 g (20 mmol) Methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid [73], 6,72 g (120 mmol, 6 eq) gepulvertes Kaliumhydroxyd, 2,0 g (5 mmol, 0,25 eq) Aliquat 336 (Methyl-trioctylammoniumchlorid) und 15 mL (21,57 g, 126 mmol, 6,3 eq) Benzylbromid werden 48 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 20 mL Methanol zugegeben, eine weitere Stunde gerührt und dann über Kieselgel filtriert. Nach Einengen des Filtrats werden 10,75 g Rohprodukt erhalten, welches mittels Chromatographie (Ethylacetat / Hexan 1:4) gereinigt wird.

Ausbeute: 4,46 g (8 mmol) farbloses Öl (40%).

$R_f$  (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) = 0,3

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080w, 3060s, 3030s, 3000w (sh), 2920s (br), 2870s (sh, br), 2740 w (sh), 190w, 1870w, 1820w, 1600m, 1580w, 1480s, 1450s, 1390w (sh), 1360s (br), 1330w, 1310w, 1270m (br), 1200m, 1180w (sh), 1160m, 1130w, 1080s (sh), 1070s (sh), 1020m (sh), 1000m (sh), 910s, 850w, 830w, 735s, 690s.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 7.45-7.23 (m, 20 H, CH<sub>aromat.</sub>), 5.09-4.56 (m, 9 H, CH<sub>2</sub>, H-C(1)), 4.09 (t, C(2)-H, J = 9 Hz), 3.87-3.64 (m, 5 H, C(3,4,5)-H, C(6)H<sub>2</sub>), 3.47 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.63 MHz):  $\delta$  = 139.10, 138.58, 138.45, 138.23 (s), 129.92-127.76 (d), 98.45 (C(1)C(1)), 82.37 (C(2)), 80.20 (C(3)), 78.00 (C(4)), 75.93, 75.20, 73.72, 73.56 (C(7,8,9,10)H<sub>2</sub>), 70.37 (C(5)), 68.85 (C(6))

4.3.18. 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylglucopyranose [116]<sup>55</sup>

4,4 g (7,9 mmol) Methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzylglucopyranosid [115] werden in 40 mL Essigsäure gelöst, mit 20 mL 1M-Schwefelsäure vermischt und 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Anschließend wird die Mischung in 200 mL Eiswasser gegeben und vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Danach wird mit Dichlormethan / Wasser extrahiert, und die organische Phase anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen der organischen Phase und Kristallisation in Hexan / Methyl-*tert*-butylether erhält man einen weißen Niederschlag.

Ausbeute: weiße Nadeln

$R_f$  (Cyclohexan / Ethylacetat 4:1) = 0,16



IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3500-3250s (br), 3090w, 3060w, 3040m, 1500s, 1470w (sh), 1450s, 1400m, 1360s, 1330m, 1320w (sh), 1280w, 1270m, 1220m, 1150s, 1100w (sh), 1090s (br), 1070w (sh), 1040m, 1030w, 1000m, 940w, 920w (sh), 910m, 860m, 840w, 810s (sh), 780w, 740s, 690s, 630m, 610w.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): = 7.39-7.19 (m, 20 H, CH<sub>aromat.</sub>), 5.31 (d, H-C(1), J = 3 Hz), 5.05-4.54 (m, 5 H, C(2,3,4)-H, C(6)H<sub>2</sub>), 3.48 (br, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): = 139.19-138.30 (s), 128.95-128.04 (d), 91.20 (C(1)C(1)), 81.72 (C(2)), 80.03 (C(3)), 77.77 (C(4)), 70.23 (C(5)), 69.15 (C(6)), 76.07, 70.25 (C(5)), 75.61, 74.91, 73.43, 73.12 (CH<sub>2</sub>-Ph).

#### 4.3.19. 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-gluconolacton [112]<sup>71,75</sup>

182 mg (0,34 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose [116] werden in abs. 20 mL Dichlormethan mit 148 mg (0,35 mmol) Dess-Martin-Reagenz [117] und 27 mg (0,36 mmol) *tert*-Butanol 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 5 mL 1,3 M-Natronlauge zugegeben und das Produkt mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösemittels im Vakuum liefert ein farbloses, NMR-spektroskopisch reines Produkt.

Ausbeute: 148 mg (80,1%) farbloses Öl

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3120m (br), 3080w, 3060m, 3030s, 2920s (br), 2870s, 1760s (br), 1600w, 1580w, 1490s, 1450s (br), 1400w (sh), 1360m (br), 1310w, 1270w (br, sh), 1210w (br), 100m (br), 1030w, 1000w (sh), 910m, 860w (br), 820w, 800w, 750s (sh), 730s (br), 700s.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): = 7.50-7.21 (m, 20 H, CH<sub>aromat.</sub>), 5.03 (d, 1 H, J = 11 Hz), 4.80-4.50 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.18 (d, 1 H, J = 7 Hz), 4.03-3.95 (2 H, J = 7 Hz), 3.80-3.71 (dd, 2 H, J = 11 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): = 142.02, 137.81, 137.73, 137.15 (s), 128.65-128.00 (d), 78.37 (C(2)), 77.52 (C(4)), 77.20 (C(3)), 76.33 (C(5)), 74.08, 73.90, 73.87, 73.77 (CH<sub>2</sub>-Ph).

## 4.3.20. Umsetzung von [95] mit deprotoniertem Phosphorylid [118]

0,116 mg (0,33 mmol, 1,5 eq) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden unter Argon-Atmosphäre in 6 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C tropfenweise (über ca. 5 Minuten) mit 0,21 mL (1,5 eq) 1,6M *n*-Butyllithium-Lösung versetzt und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildete gelbe Suspension wird auf -78 °C gekühlt und mit 0,22 mL (1,5 eq) *tert*-Butyllithium-Lösung versetzt, wobei sich eine klare, orange Lösung bildet. Man rührt 2,5 Stunden bei Raumtemperatur, bevor wieder auf -78 °C gekühlt wird. Bei dieser Temperatur werden 100 mg (0,22 mmol) Pseudolacton [95], gelöst in 2 mL abs. Tetrahydrofuran zugegeben, gefolgt von 0,5 mL HMPA. Es wird zwei Stunden bei -78 °C gerührt, dann werden 10 mL *tert*-Butanol zugegeben und die Mischung über weitere 14 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die orange Lösung wird mit 5 mL Wasser gequench, gefolgt von viermaliger Extraktion mit jeweils 25 mL Diethylether, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösemittels im Vakuum.

Ausbeute: 110 mg eines gelben Öls, welches sich chromatographisch nicht auftrennen ließ. Die aufgenommenen NMR-Spektren des Öls zeigten kein verwertbares Produkt.

## 4.3.21. Umsetzung von [112] mit deprotoniertem Phosphorylid [118]

148 mg (0,27 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylgluconolacton [112] werden mit den oben beschriebenen Mengen des deprotonierten Phosphorylids [118] versetzt und analog aufgearbeitet.

Ausbeute: 163 mg eines gelblichen Öls, welches sich chromatographisch nicht auftrennen ließ. Die aufgenommenen NMR-Spektren des Rohproduktgemischs ließen keine Rückschlüsse auf die Bildung eines verwertbaren Produkts zu.

4.3.22. Galaktarsäuredimethylester [124]<sup>80</sup>

21,0 g (100 mmol) Schleimsäure werden in 90 mL (2,234 mol) abs. Methanol und 1,5 mL konz. Schwefelsäure suspendiert und 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird der Ansatz 12 Stunden im Eisbad gekühlt und das Produkt über eine Nutsche abgesaugt. Waschen des Filterkuchens mit Wasser und umkristallisieren aus heißem Methanol liefert ein weißes Pulver.

Ausbeute: 22,14 g (93 mmol, 93 %)

4.3.23. 2,3,4,5-Tetra-*O*-trimethylsilyl-galaktarsäuredimethylester [126]

235 mg (1 mmol) Schleimsäuredimethylester [124] werden unter Argonatmosphäre vorgelegt und mit 2,3 mL (15,8 mmol, 16 eq) Trimethylsilylimidazol versetzt. Die Mischung wird bei 100 °C für 90 Minuten erhitzt. Anschließend wird sie in Hexan aufgenommen, zweimal mit Wasser und einmal mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Kristallisation aus Ether / Hexan liefert einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 440 mg (0,84 mmol, 84%) eines weißen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): = 4.46 (t, 2 H, CH), 4.14 (d, 2 H, CH), 3.75 (s, 6 H,  $\text{OCH}_3$ ), 0.19 (s, 18 H,  $\text{CH}_3\text{-SiO}$ ), 0.14 (s, 18 H,  $\text{CH}_3\text{-SiO}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 173.42 ( $\text{CO}_2\text{-CH}_3$ ), 75.41 (CH), 72.93 (CH), 1.69, 1.40, 1.28, 1.10 ( $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ )

## 4.3.24. Acyloin-Reaktion von TMS-geschütztem Galaktarsäuredimethylester [126]

62 mg (2 g-Atome; 2,68 mmol) Natrium werden in 70 mL abs. Toluol unter Stickstoffatmosphäre bei einer Badtemperatur von 120 - 130 °C geschmolzen. Nach dem Abkühlen werden 0,68 mL (4 mol-eq., 5,35 mmol) Trimethylchlorsilan und anschließend 705 mg (1, 34 mmol) Tetrakis-trimethylsilyl-schleimsäuredimethylester [126] (gelöst in 10 mL abs. Toluol) zugetropft und unter Rückfluss insgesamt 10 Stunden gekocht.

Zur Aufarbeitung werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und mit Toluol nachgewaschen. Entfernen des Lösemittels im Vakuum liefert ein bräunliches Öl.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung dieses Rohgemischs lieferte keine der für eine erfolgreiche Umsetzung erwarteten Signale.

4.3.25. Mannarsäuredilacton [128]<sup>84</sup>

20,4 g (112 mmol) Mannose werden mit einer Lösung von 80 mL Wasser und 50 mL konz. Salpetersäure im Ölbad bei 100 - 120 °C eingeengt. Die entstehenden Stickoxide werden dabei durch eine mit Wasser gefüllte Waschflasche geleitet. Die eingedampfte Reaktionsmischung wird kurz mittels Wasserstrahlvakuum von nitrosen Gasen befreit. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und aus Wasser / Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,98 g (5%) farblose Kristalle [128]; 16,8 g gelb-grünes Öl

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): = 6.37 (d, 2 H, OH, Austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 5.03 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz,  $\text{H}_A / \text{H}_D$ ), 4.77 (dd, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 9$  Hz,  $\text{H}_B / \text{H}_E$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 100.6 MHz) = 174.68 (C(1) / C(6)), 76.34 (C(2) / C(5)), 69.69 (C(3) / C(4))

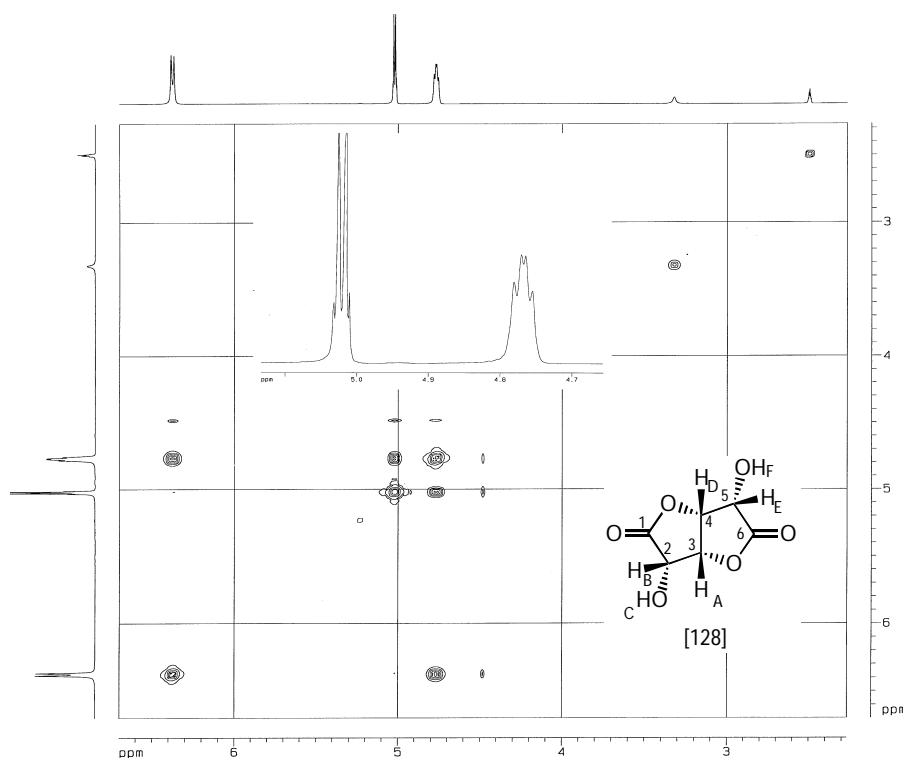


Abbildung 22:  $^1\text{H}^1\text{H-COSY}$ -Spektrum von Mannarsäuredilacton [128].  $^1\text{H}^{13}\text{C-COSY}$ : siehe Abbildung 10, Seite 47

#### 4.3.26. 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-xylo-1,6-heptadien [145]

4,14 g (1,1 eq, 11,6 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden unter Argonatmosphäre in 40 mL abs. Tetrahydrofuran suspendiert, bei  $-78$  °C mit 7,5 mL (1,1 eq, 11,6 mmol) 1,6 N-Butyllithiumlösung in Hexan versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich das gelbe Phosphoniumylid bildet. Anschließend wird wieder auf  $-78$  °C gekühlt und 4,39 g (10,5 mmol) Hexenal [68], gelöst in 20 mL abs. THF zugegeben. Der Ansatz wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gehalten, dann langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit 5 mL Wasser gequenchet und mit 4 x 50 mL Diethylether extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösemittels im Vakuum liefert

5,83 g eines Öls, welches mittels Chromatographie über Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 95:5) aufgetrennt wird.

Ausbeute: 2,85 g (65%) farbloses Öl

$R_f$  (Petrolether / Ethylacetat 95:5) = 0,27

IR (Film):  $\sim$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3070w, 3050s, 3010s, 2990w (sh), 2960w, 2910m, 2850s (br), 1630m, 1590m, 1580w, 1490s, 1445s, 1415w, 1390w (sh), 1380m, 1340m, 1320w (sh), 1290w, 1200m, 1120s (br, sh), 1080s (br, sh), 1060s (br), 1020s, 980m (br), 920s, 760w, 730s, 690s.

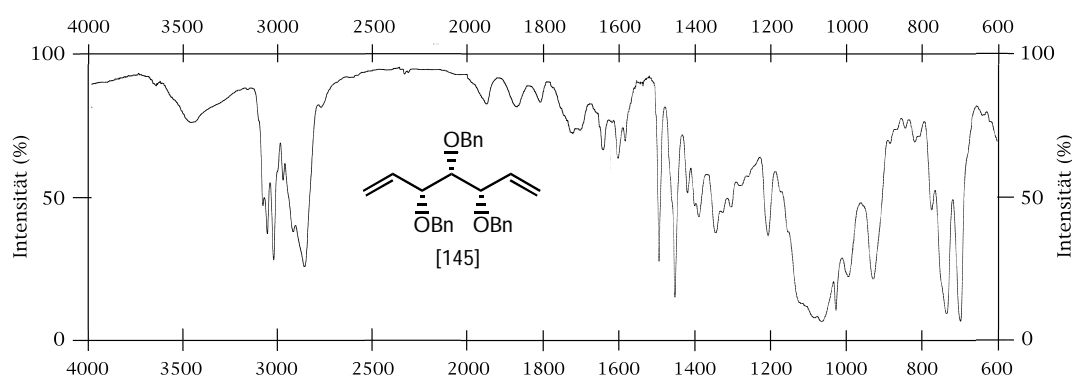


Abbildung 23: IR-Spektrum von  $C_7$ -Diolefin [145]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.46-7.30 (15 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 5.99-5.90 (m, H-(C(2,6))), 5.36-5.31 (m, 2 H, C(1,7) $\text{H}_2$ ), 4.87 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.68 (d, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.42 (d, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.15 (dd, 2 H,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 4 \text{ Hz}$ , H-(C(3,5))), 3.53 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , H-C(4)).

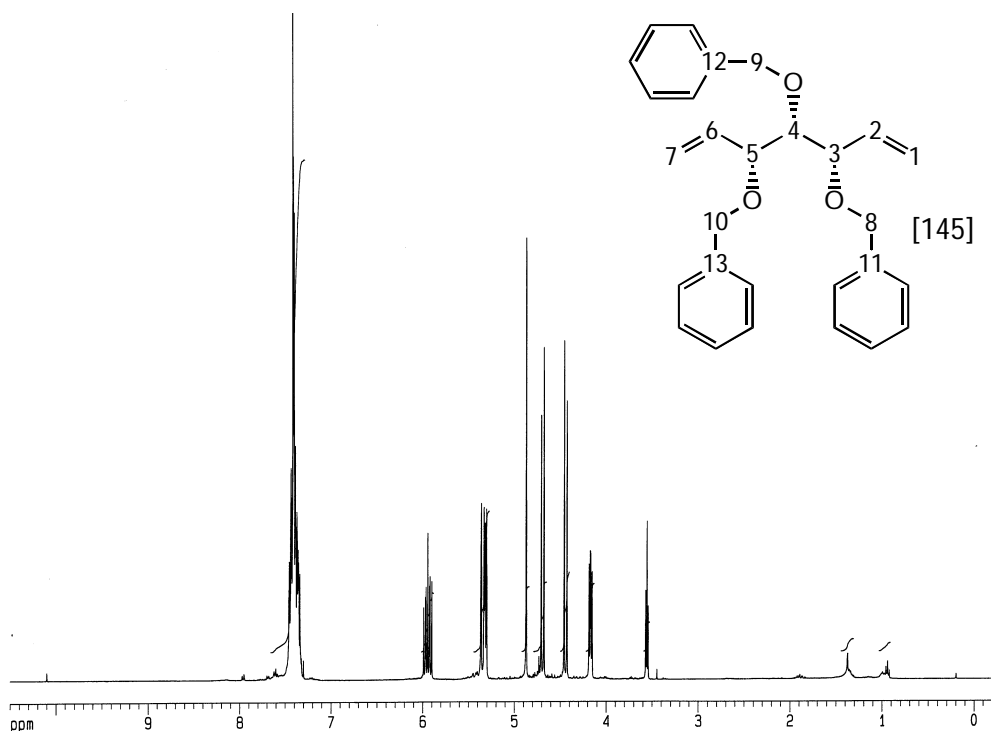


Abbildung 24:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von  $\text{C}_7$ -Diolefin [145]

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 138.75, 138.46, 138.16 (s), 135.72 (C(2,6)-H), 129.64-126.86 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 118.33 (C(1,7)H<sub>2</sub>), 84.50 (C(4)-H), 81.90 (C(3,5)-H), 75.31 (C(9)H<sub>2</sub>), 70.64 (C(8,10)H<sub>2</sub>).

#### 4.3.27. Metatheseversuch 1: 2,6-Diisopropylphenylimido neophylidenmolybdän (VI) bis(*tert*-butoxid) [141]

Eine Lösung von 311 mg (0,75 mmol) des  $\text{C}_7$ -Diolefins [145] in 15 mL abs. Benzol werden mit einer Lösung von 35 mg Schrock-Metathesekatalysator [141] in 35 mL abs. Benzol ( $c = 1 \text{ mg / mL}$ ) versetzt und unter Argonatmosphäre insgesamt 5 Tage unter Rückfluss gekocht (DC-Kontrolle nach 24 Stunden zeigte keinen Umsatz). Sobald kein Katalysator mehr vorhanden ist, wird der Reaktionsansatz 15 Minuten bei Raumtemperatur an der Luft gerührt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert.

Erhalten wurden lediglich 102 mg (33 %) des Ausgangsmaterials [145]. Andere

Verbindungen konnten nicht nachgewiesen werden.

4.3.28. Metatheseversuch 2: Bis(triphenylphosphin)-benzyliden-ruthenium (IV) dichlorid [139]

815 mg (1,97 mmol) [145] gelöst in 15 mL abs. Benzol werden mit 50 mg (0,06 mmol) Rutheniumkatalysator [139] (gelöst in 15 mL abs. Benzol) versetzt und fünf Tage unter Rückfluss gekocht, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Katalysator mehr nachweisbar ist.

Chromatographische Aufreinigung des Reaktionsgemischs führte nur zur Rückgewinnung von 549 mg (67 %) Ausgangsmaterial [145].

4.3.29. Metatheseversuch 3: Bis(tricyclohexylphosphin)-benzyliden-ruthenium (IV) dichlorid [140]

564 mg (1,4 mmol) Diolefin [145] werden in 14 mL abs. Benzol gelöst und mit 10,6 mL ( $c = 0,03$  mmol) einer tiefvioletten Lösung des Ru-Katalysators [140] in abs. Benzol versetzt. Es wird unter Rückfluss gerührt, bis mittels dünschichtchromatographischer Kontrolle kein Katalysator mehr nachweisbar ist (20 Stunden). Zur Aufarbeitung wird der Ansatz über Kieselgel filtriert (Cyclohexan / Ethylacetat 95:5) und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 451 mg (80%) Edukt [145].

4.3.30. Herstellung von 3-Hydroxy-4,5,6-tri-*O*-benzyl-xylo-okta-1,2;7,8-dien ( $C_8$ -Diolefin) [147]

515 mg (1,2 mmol) Hex-5-enal [68] werden in 50 mL abs. THF gelöst und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit 3 mL (3 mmol, 2,5 eq.) Vinylmagnesiumbromid-Lösung (0,1 M in THF) versetzt. Der Ansatz wird langsam innerhalb von 10 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Anschließend wird drei mal mit 50 mL Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 533 mg (100%) spektroskopisch reines Diastereomergemisch [147].

$R_f$  (Hexan/Ethylacetat 4:1) = 0,24

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3610-3150s (br), 3080w (sh), 3050s, 3020s, 2990w (sh), 2970w (sh), 2910w (sh), 2890s (br, sh), 2860s, 1720w (br), 1640w, 1630w (sh), 1605w, 1580w, 1490s, 1450s, 1420w, 1390w, 1340w, 1330w (sh), 1310w, 1210s, 1060s (br), 1020w, 990w, 920s, 730s, 690s.

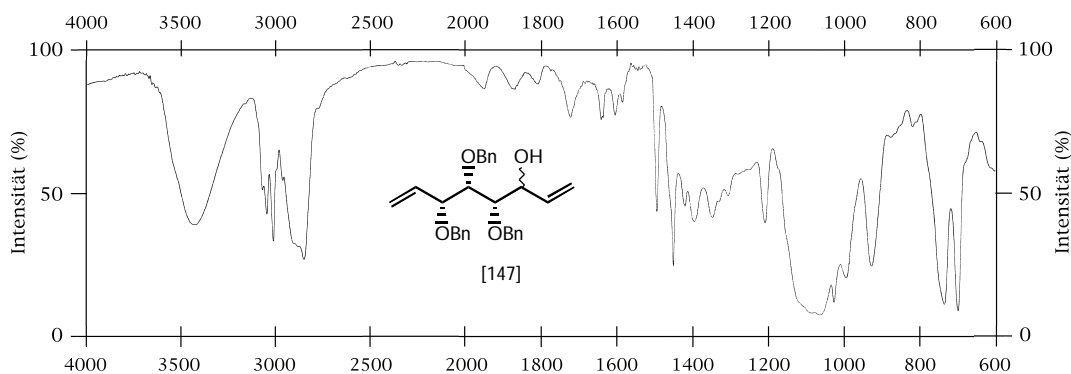


Abbildung 25: Infrarotspektrum von  $C_8$ -Diolefin [147]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): = 7.43-7.30 (m, 15 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 6.06-5.84 (m, 2 H, C(2,7)-H), 5.42-5.34 (m, C(8) $\text{H}_2$ ), 5.34-5.19 (m, C(1)-H), 4.92-4.59 (C(9,10,11) $\text{H}_2$ ), 4.44, 4.20 (m, H-C(3)), 4.25, 3.79 (m, H-C(4,6)), 4.15, 3.65 (H-C(5)), 3.00 (s, br, OH).



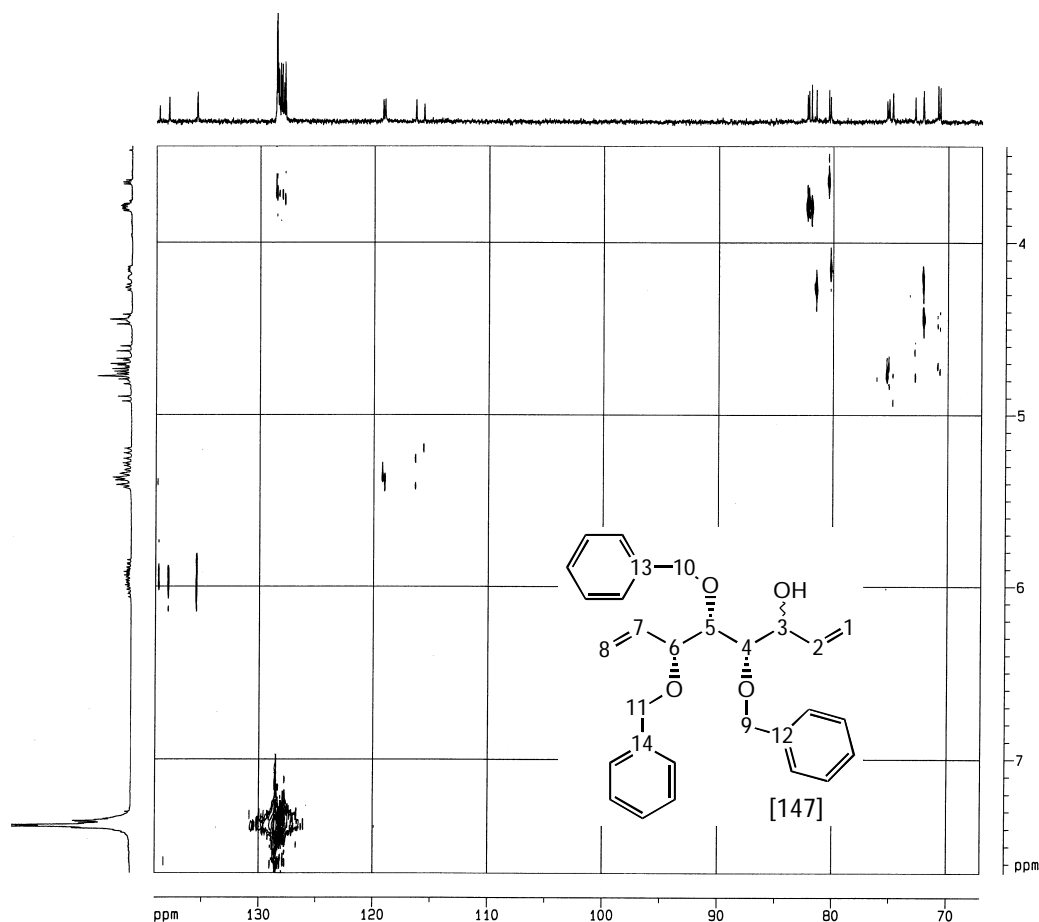


Abbildung 26

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 138.55, 137.72 (C(2)-H), 135.26, 135.23 (C(7)-H), 128.33-127.52 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 118.97, 118.80 (C(8) $\text{H}_2$ ), 116.12, 115.42 (C(1) $\text{H}_2$ ), 81.94, 81.87 (C(6)-H), 81.63, 81.22 (C(4)-H), 80.13, 79.98 (C(5)-H), 75.03, 74.87 (C(10) $\text{H}_2$ ), 74.55, 72.61 (C(9) $\text{H}_2$ ), 71.94, 71.89 (C(3)-H), 70.63, 70.45 (C(11)-H).

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 388 (1.25) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2$ ], 297 (1.96) [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$ ], 295 (1.98) [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{OH}$ ], 279 (7.23) [ $\text{M}^+ - \text{OC}_7\text{H}_7 - \text{OH}$ ], 107 (26.01) [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 77 (16.69) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 65 (35.32) [ $\text{M}^+ - \text{OH} - 3 \times \text{OC}_7\text{H}_7$ ], 51 (9.72) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$  aus  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ].

#### 4.3.31. Ringschlussmetathese von [147]

149 mg (0,34 mmol) 3-Hydroxy-4,5,6-tri-O-benzyl-xylo-octa-1,2;7,8-dien [147] werden in

5 mL abs. Benzol gelöst und mit einer Lösung von 58 mg (0,07 mmol, 20 mol%) des Ruthenium-Katalysators [140] in 3,5 mL abs. Benzol 72 Stunden unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf Kieselgel gegeben und mit Cyclohexan / Methyl-*tert*-butylether (1:1) eluiert. Die Reinigung des teilweise kristallisierenden braunen Öls erfolgt durch Chromatographie (Cyclohexan / Methyl-*tert*-butylether 4:1 bis 1:1).

Ausbeute: 57 mg (42%) weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.41-7.30 (m, 15 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 5.78-5.70 (m, 2 H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ;  $^3J_{\text{HH}} = 8,5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2,0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 1,6$  Hz), 5.06-4.73 (m, 6 H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.37-4.34 (m,  $\text{CH-OBn}$ ,  $J = 2,5$  Hz), 4.30-4.27 (m,  $\text{CH-OBn}$ ,  $J = 1,6$  Hz), 3.82 (dd,  $\text{CH-OBn}$ ,  $^3J_{\text{HHax}} = 7,5$  Hz), 3.56 (dd,  $\text{CH-OH}$ ,  $^3J_{\text{HHax}} = 7,8$  Hz), 2,27 (br, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  = 138.76, 138.58, 138.55, 138.45, 138.24, 138.06 (s), 129.42-126.92 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 84.56, 84.49, 80.73 ( $\text{CH-OBn}$ ), 75.43, 75.24, 72.42 ( $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 72.40 ( $\text{CH-OH}$ ).

Weitere analytische Daten siehe Lit.<sup>76</sup>.

#### 4.3.32. Herstellung von 4-Hydroxy-5,6,7-tri-*O*-benzyl-xylo-nona-1,2;8,9-dien ( $\text{C}_9$ -Diolefin) [149]

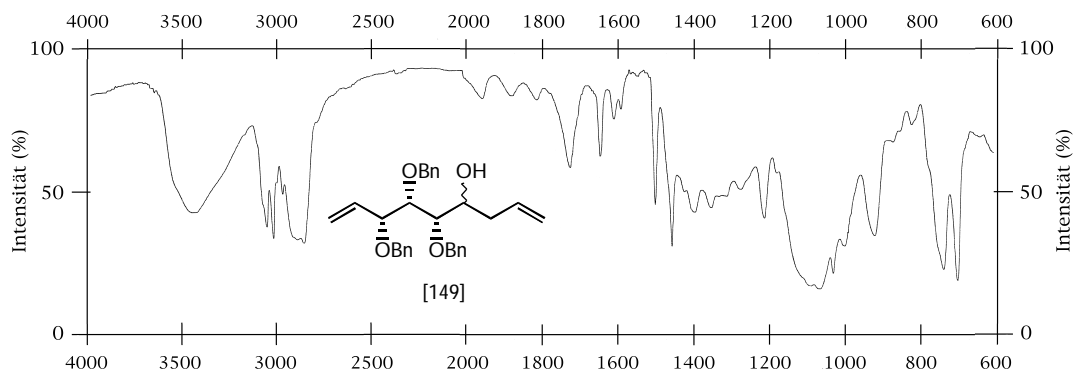
522 mg (1,2 mmol) Hex-5-enal [68] werden in 20 mL abs. THF gelöst und bei  $-78$  °C mit 1,6 mL (2,4 mmol, 2 eq.) Allylmagnesiumbromid-Lösung (2 M in THF) versetzt. Der Ansatz wird langsam innerhalb von 10 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Anschließend wird drei mal mit 50 mL Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Erhalten wurden 500 mg eines gelben Öls, welches chromatographisch (Cyclohexan / Ethylacetat 9:1) gereinigt wurde.

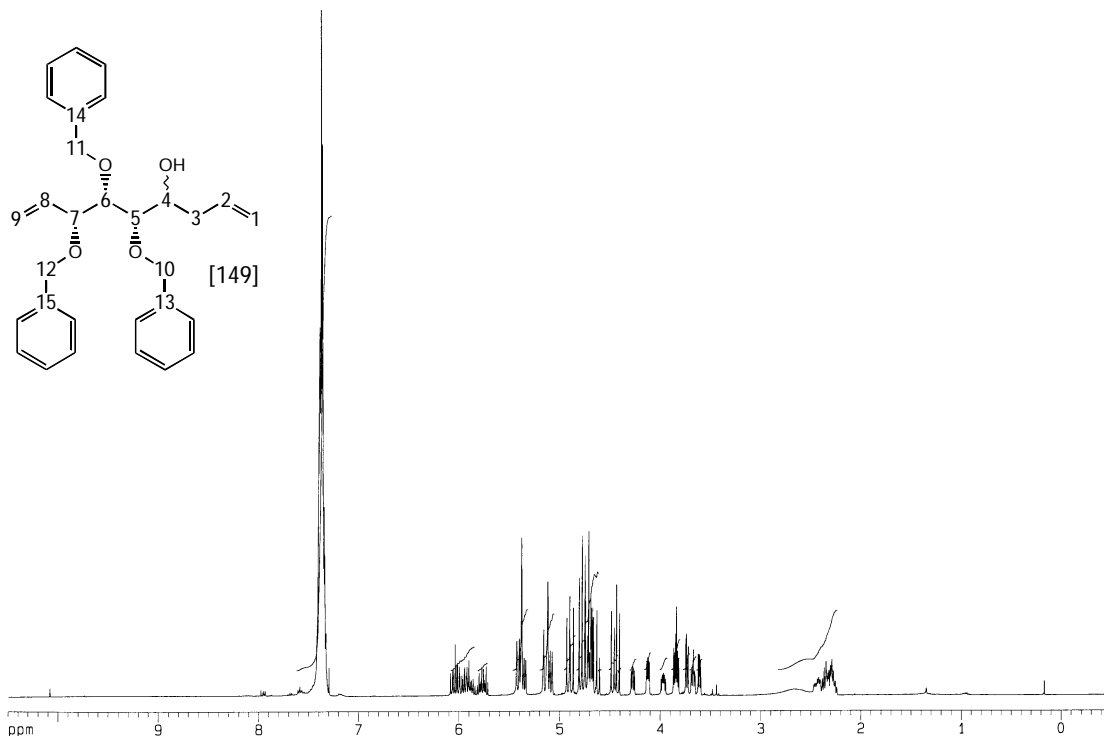
Ausbeute: 348 mg (63%) hellgelb-farbloses Öl

$R_f$  (Cyclohexan / Ethylacetat 85:15) = 0, 20

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3600-3180s (br), 3080w (sh), 3060s, 3020s, 3000w (sh), 2970m, 2900s (br), 2860m, 1950w (br), 1870w (br), 1810w (br), 1720m, 1640m, 1605w, 1585w, 1490s, 1450s, 1420w (sh), 1390m (br), 1340w (br), 1320w (br), 1270w (br), 1205m, 1170w (sh), 1090s (br, sh), 1160s (br), 1020m, 990w (sh), 910s, 860w, 840w (sh), 810w (br), 730s, 690s.

Abbildung 27: IR-Spektrum von  $C_9$ -Diolefin [149]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.41-7.30 (m, 15 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 5.98 (m, H-C(8)), 5.77 (m, H-C(2)), 5.39 (m, 2 H,  $\text{C(9)H}_2$ ), 5.22 (m, 2 H,  $\text{C(1)H}_2$ ), 4.94-4.41 (m, 8 H,  $\text{C(10,11,12)H}_2\text{-Ph}$ ), 4.28, 3.73 (dd, H-C(7),  $J = 5,5 \text{ Hz}$ ,  $J = 2 \text{ Hz}$ ), 4.13, 3.61 (dd, H-C(6),  $J = 2 \text{ Hz}$ ), 3.97, 3.68 (ddd, H-C(4),  $J = 4 \text{ Hz}$ ,  $J = 2 \text{ Hz}$ ), 3.84, 3.73 (dd, H-C(5),  $J = 5 \text{ Hz}$ ), 2.70 (s, br, OH), 2.43, 2.29 (m,  $\text{C(3)H}_2$ ,  $J = 4 \text{ Hz}$ ,  $J = 2 \text{ Hz}$ ).

Abbildung 28:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von  $C_9$ -Diolefin [149]

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 138.52, 138.34, 138.32, 138.07, 138.01, 137.86 (s), 135.39 (C(8)-H), 135.09, 134.94 (C(2)-H), 128.27-127.56 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 118.79, 118.66 (C(1) $\text{H}_2$ ), 117.19 (C(7) $\text{H}_2$ ), 82.30, 81.24 (C(5)-H), 80.90, 80.76 (C(7)-H), 79.99, 79.61 (C(6)-H), 75.04, 74.89 (C(12) $\text{H}_2$ ), 74.33, 72.91 (C(10) $\text{H}_2$ ), 70.74, 70.39 (C(11) $\text{H}_2$ ), 70.58, 70.31 (C(4)-H), 38.86, 38.01 (C(3) $\text{H}_2$ ).

#### 4.3.33. Ringschlussmetathese von [149]

206 mg (0,5 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzyl-4-hydroxy-nona-1,8-dien [149] werden in 5 mL abs. Benzol gelöst und mit einer Lösung von (0,09 mmol, 20 mol%) des Ruthenium-Katalysators [140] in 4,5 mL abs. Benzol insgesamt 72 Stunden unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf Kieselgel gegeben und mit Cyclohexan / Methyl-*tert*-butylether (1:1) eluiert. Die Reinigung des teilweise kristallisierenden braunen Öls erfolgt durch Chromatographie (Cyclohexan / Methyl-*tert*-butylether 4:1).

Ausbeute: 73 mg [150-A] und 38 mg [150-B] (insges. 111 mg, 57%) weißer Feststoff.

$R_f$  (Cyclohexan / Methyl-*tert*-Butylether 4:1) = 0,24

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) [150-A]: = 7.44-7.30 (m, 15 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 5.93-5.86 (m, 2 H, H-C(5), H-C(6)), 5.08 (dd, C(9) $\text{H}_2$ -Ph,  $^2J_{\text{HH}} = 11$  Hz), 4.83-4.71 (m, 4 H, C(8,10) $\text{H}_2$ -Ph), 4.27 (dd, H-C(2),  $^3J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz), 3.70-3.63 (m, 2 H, H-C(1,4)), 3.53 (t, H-C(3),  $^3J_{\text{HH trans}} = 8$  Hz), 2.63 (s, br, OH), 2.49, 2.23 (m, 2 H, C(7) $\text{H}_2$ ).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) [150-B]: = 7.41-7.30 (m, 15 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 5.87 (dd, H-C(5),  $J = 2$  Hz,  $J = 1$  Hz), 5.81 (m, H-C(6)), 4.94 (dd, 2 H, C(8) $\text{H}_2$ -Ph), 4.77-4.70 (m, 4 H, C(9,10) $\text{H}_2$ -Ph), 4.22 (m, H-C(4),  $J = 4$  Hz,  $J = 2$  Hz), 4.12 (m, H-C(1),  $^3J_{\text{HH cis}} = 3$  Hz), 3.85 (dd, H-C(3);  $J = 7$  Hz,  $J = 2$  Hz), 3.74, 2.28 (m, 2 H, C(7) $\text{H}_2$ ), 2.57 (s, br, OH).

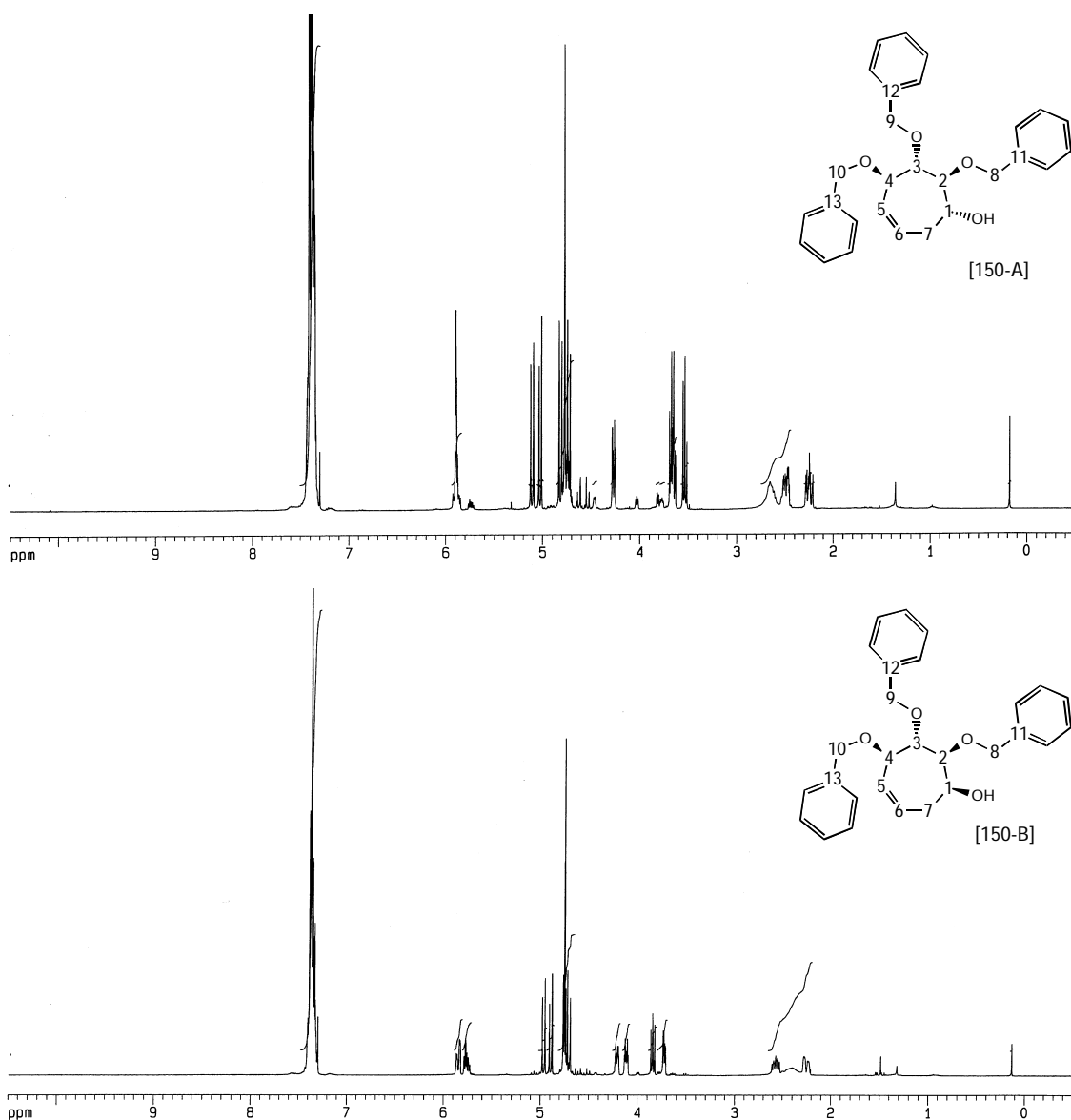


Abbildung 29:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von [150-A] (oben) und [150-B] (unten)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz) [150-A]: = 138.58, 138.40, 138.29 (C(11,12,13)), 133.55 (C(5)-H), 128.54-127.45 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 126.83 (C(6)-H), 89.31 (C(2)-H), 83.37 (C(3)-H), 78.37 (C(4)-H), 75.88 (C(8) $\text{H}_2$ ), 75.26 (C(9) $\text{H}_2$ ), 72.58 (C(10) $\text{H}_2$ ), 70.60 (C(1)-H), 31.12 (C(7) $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz) [150-B]: = 138.74, 138.42 (C(11,12,13)), 132.03 (C(5)-H), 128.80-127.50 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 126.86 (C(6)-H), 85.06, 78.45 (C(2,4)-H), 82.53 (C(3)-H), 75.09 (C(8) $\text{H}_2$ ), 73.93 (C(9) $\text{H}_2$ ), 72.76 (C(10) $\text{H}_2$ ), 68.80 (C(1)-H), 31.31 (C(7) $\text{H}_2$ ).

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 339 (4.1) [ $M^+ - C_7H_7$ ], 215 (5.34) [ $M^+ - H - OC_7H_7 - 2 \times C_7H_7^+$ ], 197 (4.52) [ $M^+ - 2 \times OC_7H_7 - H_2O - H$ ], 181 (5.47) [ $M^+ - 3 \times C_6H_5^+ - H_2O$ ], 169 (2.21) [ $M^+ - 2 \times C_6H_5^+ - OC_7H_7$ ], 141 (2.55) [ $M^+ - OC_7H_7 - 2 \times C_7H_7^+$ ], 125 (19.70) [ $M^+ - 2 \times OC_7H_7 - C_7H_7^+$ ], 107 (12.76) [ $OC_7H_7$ ], 91 (100) [ $C_7H_7^+$ ], 77 (6.33) [ $C_6H_5^+$ ].

#### 4.3.34. Oxidation von [150]

111 mg (0,26 mmol) 1-Hydroxy-2,3,4-tri-*O*-benzyl-cyclohept-6,7-en [150] werden in 30 mL abs. Dichlormethan mit 272 mg (0,9 mmol, 3 eq.) Dess-Martin-Reagenz [117] 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 50 mL Dichlormethan und 50 mL Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösemittels und Chromatographie (Cyclohexan / Ethylacetat 85:15) liefert einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 34 mg (31%) weißer Feststoff [151].

$R_f$  (Cyclohexan / Ethylacetat 85:15) = 0,29

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.43-7.25 (m, 15 H,  $CH_{aromat.}$ ), 6.10-5.99 (m, 2 H, H-C(5,6)), 4.79-4.40 (m, 6 H, C(8,9,10) $H_2$ -Ph), 4.55 (d, H-C(2),  $J$  = 12 Hz), 4.12 (dd, H-C(4),  $J$  = 5 Hz), 4.01 (dd, H-C(3),  $J$  = 4 Hz,  $J$  = 2 Hz), 3.35 (dd, 1 H, H-C(7),  $J$  = 4 Hz,  $J$  = 15 Hz), 2.91 (dd, 1 H, H-C(7),  $^2J_{HH}$  = -13 Hz,  $^3J_{HH}$  = 7 Hz).

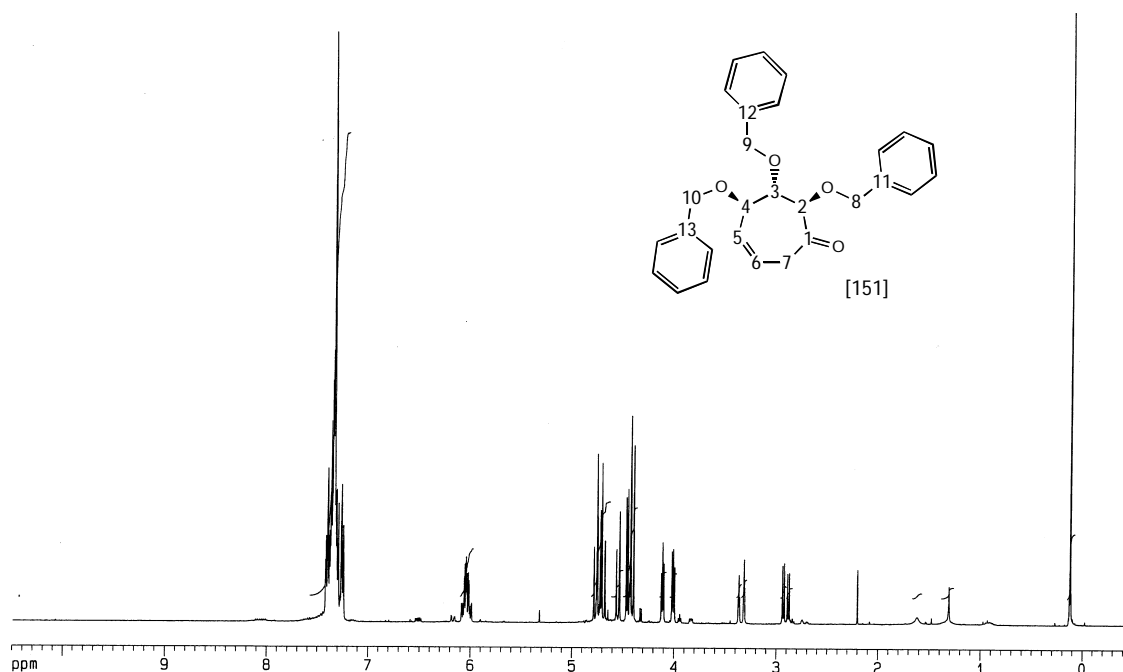


Abbildung 30:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von [151]

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 202.92 (C(1)=O), 138.05, 137.63, 137.61 (C(8,9,10)), 130.10 (C(5)-H), 128.33-127.24 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 127.08 (C(6)), 87.08 (C(2)-H), 86.29 (C(3)-H), 73.71 (C(4)-H), 73.43 (C(8)H<sub>2</sub>), 72.37 (C(9)H<sub>2</sub>), 70.20 (C(10)H<sub>2</sub>), 43.36 (C(7)H<sub>2</sub>).

#### 4.3.35. Cyclisierung von Hexenal [68] mit Samariumdiodid

30 mL (3 mmol, 3 eq.) 0,1 M-Samariumdiodid-Lösung werden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  vorgelegt und mit 420 mg (1 mmol) Hex-5-enal [68], gelöst in 10 mL abs. THF, zugetropft und innerhalb von 18 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und vier mal mit je 50 mL Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird mit 50 mL ges. Natriumthiosulfat und 20 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösemittels im Vakuum liefert 379 mg eines hellgelben Öls, welches chromatographisch (Cyclohexan / Ethylacetat 85:15) gereinigt wird.

Ausbeute: 252 mg (60%) weißer Feststoff [163]

$R_f$  (Cyclohexan / Ethylacetat 85:15) = 0,38

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): = 7.43-7.30 (m, 15 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 4.76-4.59 (m, 6 H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.07 (t, H-C(3),  $J = 4.0$  Hz), 3.90 (dd, H-C(2),  $J = 5.0$  Hz,  $J = 3.7$  Hz), 3.72 (dd, H-C(1),  $J = 7.3$  Hz,  $J = 6.5$  Hz), 3.52 (dd, H-C(4),  $J = 8.0$  Hz,  $J = 4.8$  Hz), 2.60 (s, br, OH), 2.17 (dq, H-C(5),  $J = 7.2$  Hz), 1.21 (d, 3 H,  $\text{C}(6)\text{H}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz).

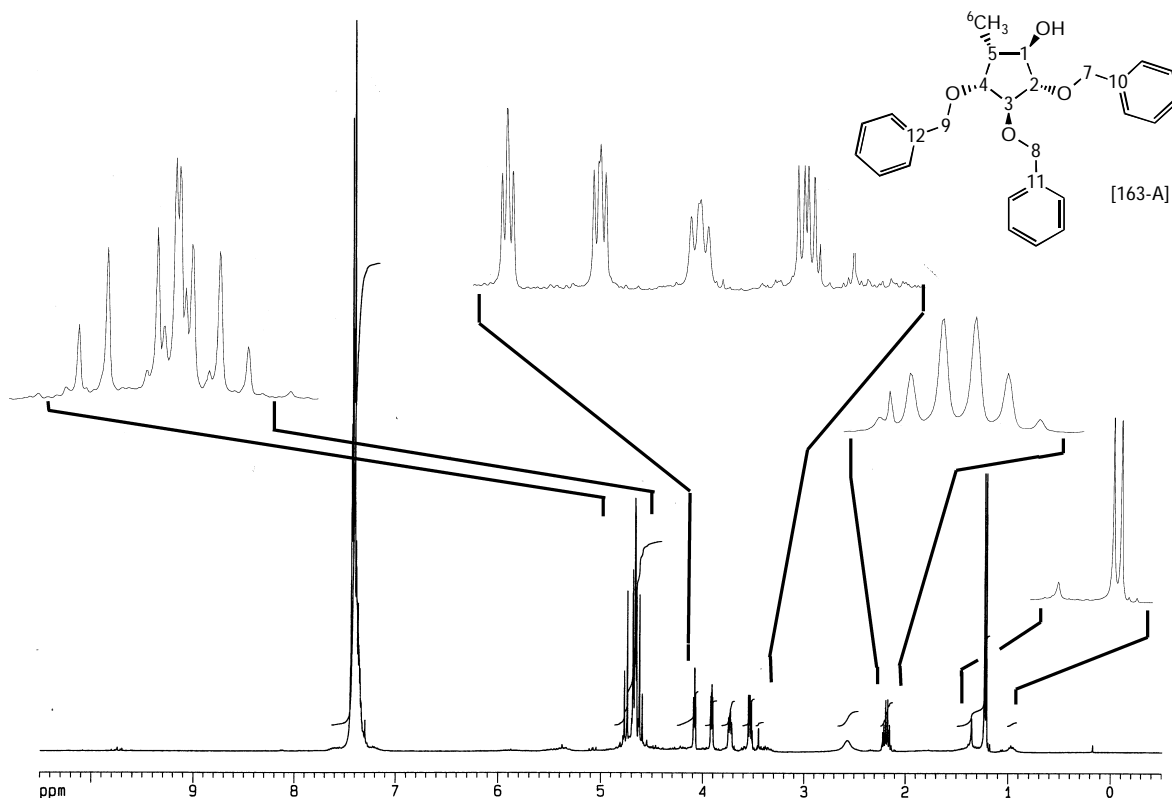


Abbildung 31:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von [163]

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 138.40, 138.04, 137.71 ( $\text{C}(10,11,12)$ ), 128.49-127.54 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 87.79 ( $\text{C}(4)\text{-H}$ ), 87.18 ( $\text{C}(3)\text{-H}$ ), 82.18 ( $\text{C}(2)\text{-H}$ ), 75.36 ( $\text{C}(1)\text{-H}$ ), 72.08, 71.92, 71.85 ( $\text{C}(7,8,9)\text{H}_2$ ), 43.60 ( $\text{C}(5)\text{-H}$ ), 16.44 ( $\text{C}(6)\text{H}_3$ ).

#### 4.3.36. 3,4,5,7-Tetra-O-benzyl-D-gluco-hept-1-enitol [168]<sup>113</sup>

3,22 g (3 eq., 9 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden bei  $-78$  °C in 30 mL abs. THF gelöst und tropfenweise mit 5,6 mL (3 eq., 9 mmol; 1,6 N-Lösung) Butyllithium versetzt, 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 15 Minuten wird wieder auf  $-78$  °C gekühlt und tropfenweise mit einer



Lösung von 1,62 g (3 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose [116] in 10 mL abs. THF versetzt. Der Ansatz wird über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit 5 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet, mit vier mal 50 mL Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die Etherphase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird ein weißes Feststoffgemisch erhalten, aus welchem nach Aufnahme in Diethylether durch Zugabe von etwas Methanol 298 mg (18%) des Ausgangsmaterials [116] zurückerhalten werden. Chromatographie (Cyclohexan / Ethylacetat 1:1) liefert das gereinigte Produkt [168].

Ausbeute: 878 mg (54%) farbloses Öl.

$R_f$  (Cyclohexan / Ethylacetat 1:1) = 0,70

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3610-3210s (br), 3070w (sh), 3050s, 3030s, 3000w (sh), 2980w (sh), 2900s (br, sh), 2860s, 1630w, 1610m, 1580m, 1490s, 1450s, 1440w, 1420w, 1390m (br), 1350m (br), 1330w (sh), 1305w, 1240w (br), 1210m, 1180w, 1090s (br), 1060s (sh), 1020m, 990m, 920m, 910w (sh), 850w, 820w, 730s, 690s.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): = 7.84-7.30 (m, 20 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 5.99 (ddd, H-C(2)), 5.40 (m, 2 H, C(1) $\text{H}_2$ ), 4.98-4.52 (m, 8 H,  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.35 (dd, H-C(4)), 4.19 (q, H-C(6)), 3.94-3.88 (m, 2 H, H-C(3,5),  $J = 4 \text{ Hz}$ ,  $J = 2 \text{ Hz}$ ), 3.75 (dd, 2 H, H-C(7),  $J = 5.7 \text{ Hz}$ ,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ ), 3.05 (s, br, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 138.39, 138.32, 138.21, 138.00 (s), 135.33 (C(2)-H), 128.41-127.38 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 118.84 (C(1) $\text{H}_2$ ), 81.40, 81.26 (C(4,5)-H), 78.38 (C(3)-H), 74.62, 73.19, 73.09, 70.58 (C(8,9,10,11) $\text{H}_2$ ), 71.16 (C(7) $\text{H}_2$ ), 70.33 (C(6)H-OH).

#### 4.3.37. 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylsorbitol [171]<sup>74</sup>

Eine im Eisbad gekühlte Lösung von 0,57 g (15 mmol, 1,5 eq) Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in 40 mL abs. Tetrahydrofuran (THF) wird bei 0 °C mit einer Lösung aus 5,00 g (93 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylglucopyranose [116] in 25 mL abs. THF versetzt und 48 Stunden gerührt. Anschließend werden 25 mL Ethylacetat zugegeben, um nicht verbrauchtes LAH zu zerstören. Diese Mischung wird dann auf eine Mischung aus 150 mL Eis / 30 mL konz. Salzsäure gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösemittels im Vakuum liefert ein farbloses Öl (4,2 g; 83%) der NMR-spektroskopisch sauberen Substanz.

Ausbeute: 3,42 g (6,3 mmol; 68%) farbloses Öl

IR (Film):  $\sim$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3610-3120s (br), 3100w (sh), 3090w, 3060m, 3030s, 3000w (sh), 2920s (br, sh), 2860s (br), 1950w (br), 1880w (br), 1810w (br), 1730w (br), 1605w, 1580w, 1495s, 1450s, 1395m (br), 1360m (br), 1310w, 1250w (br), 1210m (br), 1090s (br), 1070s (br), 1030m, 910w, 840s (br), 695s.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): = 7.43-7.28 (m, 20 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 4.79-4.56 (m, 8 H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.11 (td, H-C(2)OH,  $J = 5$  Hz,  $J = 2$  Hz), 3.97 (dd, H-C(3),  $J = 4$  Hz,  $J = 3$  Hz), 3.86 (dd, C(6) $\text{H}_2\text{-OH}$ ,  $J = 5$  Hz,  $J = 2$  Hz), 3.84 (dd, H-C(5),  $J = 6$  Hz,  $J = 4$  Hz), 3.71 (ddd, C(1) $\text{H}_2$ ), 3.65 (dd, H-C(4),  $J = 7$  Hz,  $J = 4$  Hz), 2.58 (s, br, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 138.67, 138.50, 138.40, 138.37 (s), 128.92-128.21 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 80.00 (C(3)-H), 79.66 (C(4)-H), 77.93 (C(5)-H), 74.97 (C(7) $\text{H}_2$ ), 73.94, 73.74, 73.56 (C(8,9,10) $\text{H}_2$ ), 71.67 (C(1) $\text{H}_2$ ), 71.22 (C(2)H-OH), 63.36 (C(6)H-OH).

#### 4.3.38. 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-5-ketoglucose [156]

Bei  $-78$  °C werden 0,08 mL (125 mg, 2,2 eq, 0,99 mmol) Oxalylchlorid in 5,9 mL abs. THF vorgelegt und innerhalb von 2 Minuten mit einer Lösung von 0,14 mL (154 mg, 4,4 eq, 2 mmol) Dimethylsulfoxid in 0,85 mL abs. THF zugegeben, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Innerhalb von 5 Minuten werden nun 243 mg (0,45 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylsorbitol [171], gelöst in 5 mL abs. THF zugegeben und eine Stunde bei  $-78$  °C gerührt. Nach Zugabe von 0,56 mL (404 mg, 4,4 eq, 4 mmol) Triethylamin wird der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmt, wobei die Mischung weiterhin milchig-trüb bleibt. Filtration und Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum liefert 197 mg (81 %) eines zähen, farblosen Öls.

Das Infrarot- sowie das NMR-Spektrum zeigen die Bildung des Ketoaldehyds [156] neben den infolge von Hydratbildung entstandenen cyclischen Verbindungen. Es werden daher nur die relevanten zuordnungsfähigen Frequenzen bzw. Verschiebungen angegeben.

IR (Film):  $\sim$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1780s, 1730m

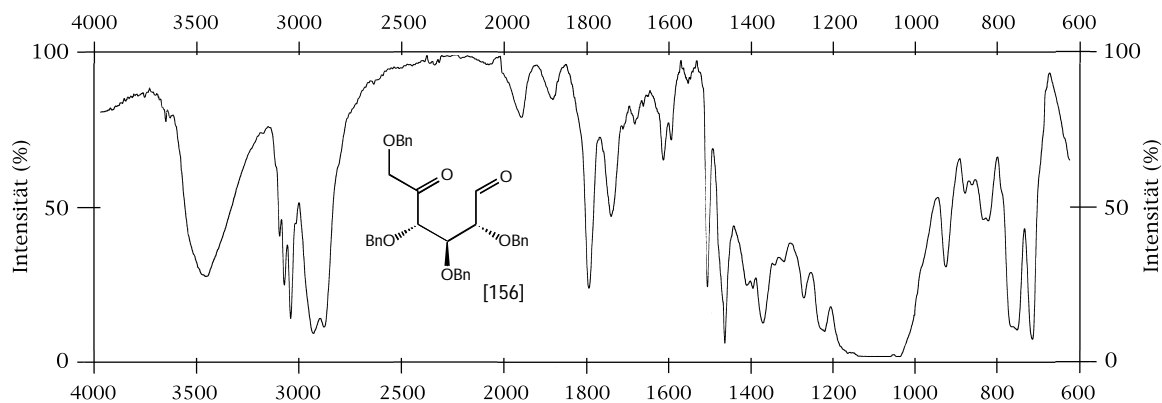
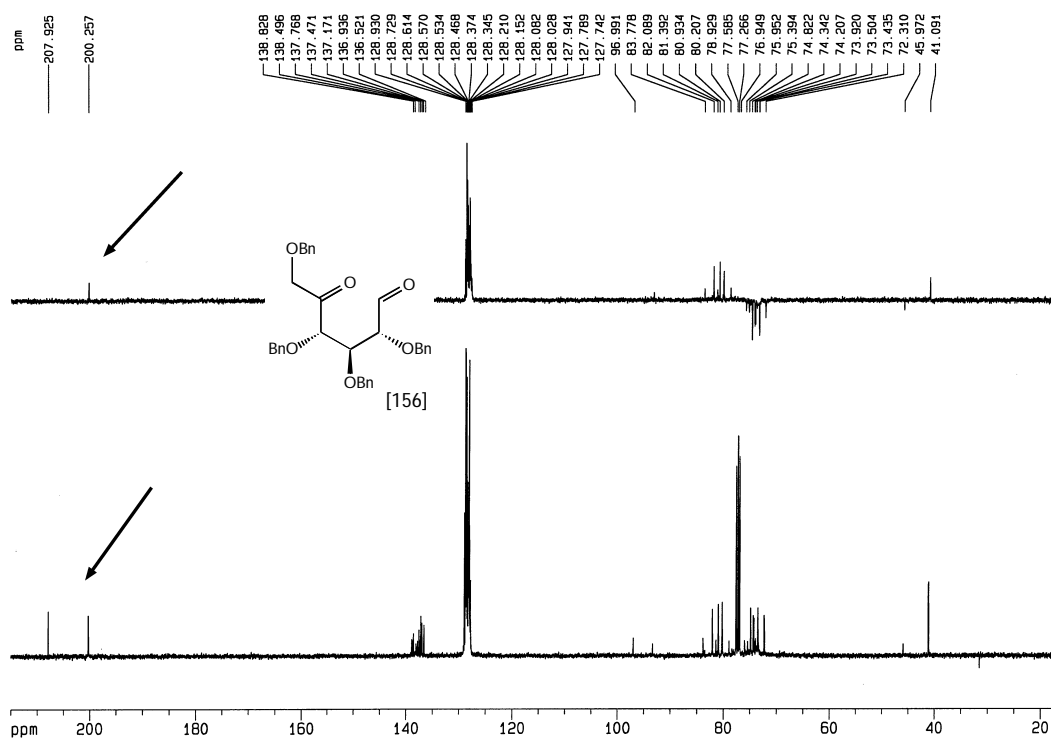


Abbildung 32: IR-Spektrum von Ketoaldehyd [156]

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 207.93 (C=O), 200.26 (CH=O)

Abbildung 33:  $^{13}\text{C}$ -NMR von [156]

## 4.3.39. Radikalischer Cyclisierungsversuch von Ketoaldehyd [156] mit Tributylzinnhydrid

Eine Lösung des frisch zubereiteten Ketoaldehyds [156] (0,5 mmol) in 17 mL abs. Benzol wird zu einer Lösung von 0,256 mL (1 mmol, 2 eq.) Tributylzinnhydrid und 250 mg (1,5 mmol, 3 eq.) Azoisobutyronitril in 100 mL abs. Benzol gegeben und 18 Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird das Benzol am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 30 mL Acetonitril aufgenommen und mit drei mal 30 mL Hexan extrahiert. Die vereinigten Hexan-Phasen werden drei mal mit 30 mL Acetonitril extrahiert. Die vereinigten Acetonitril-Phasen werden einrotiert und der Rückstand (494 mg) chromatographiert.

Eine Produktbildung konnte NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.

## 4.3.40. Cyclisierung von Ketoaldehyd [156] mit Samariumdiodid

0,196 mL (2,3 eq, 2,3 mmol) Oxalylchlorid, gelöst in 3 mL abs. THF, werden bei -70 °C mit 0,34 mL (4,8 eq, 4,8 mmol) Dimethylsulfoxid, gelöst in 1 mL abs. THF, versetzt. Nach 5 Minuten werden 1,108 g (2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-sorbitol [171], gelöst in 7 mL abs. THF zugetropft und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 1,4 mL (10 eq, 10 mmol) abs. Triethylamin zugetropft und für 3,5 Stunden gerührt, wobei der Reaktionsansatz langsam auf -40 °C erwärmt wird.

Über eine Spritze wird die gesamte Reaktionsmischung langsam zu einer vorliegenden, auf -78 °C gekühlten Lösung aus 60 mL (6 mmol, 6 eq.) Samariumdiodid-Lösung (0,1 M in abs. THF) und 0,28 mL *tert*-Butanol, gelöst in 0,7 mL abs. THF, gegeben. Der Reaktionsansatz wird innerhalb von 18 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Quenchen mit 100 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, waschen mit zwei mal 100 mL Ethylacetat und trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat gibt nach entfernen des Lösemittels ein farbloses Öl, welches teilweise erstarrt. Nach Chromatographie (Ethylacetat / Cyclohexan 1:1) wird das gereinigte Produkt [172] als farbloses Öl erhalten, welches langsam erstarrt.

Ausbeute: 720 mg (65%) farbloses, langsam erstarrendes Öl.

$R_f$  (Cyclohexan / Ethylacetat 4:1) = 0,15

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -COSY-NMR-Spektrum siehe: Abbildung 17

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) [172-A]: = 7.45-7.30 (m, 20 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 4.88-4.55 (m, 8 H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.23 (t, H-C(3)), 4.18 (dd, H-C(2),  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 3.96 (d, H-C(4)),

3.92 (d, H-C(1)OH), 3.50 (dd, C(6)H<sub>2</sub>), 2.96 (s, br, OH).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) [172-B]: = 7.45-7.30 (m, 20 H, CH<sub>aromat.</sub>), 4.88-4.55 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.11 (d, H-C(4), J = 6 Hz), 4.07 (t, H-C(3), J = 6 Hz), 3.99 (t, H-C(2), J = 4.1 Hz), 3.96 (d, br, H-C(1)OH), 3.81 (dd, C(6)H<sub>2</sub>) 2.96 (s, br, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): = 138.72-137.45 (s), 128.33-127.41 (d), 87.43, 86.95 (d), 85.80, 85.22 (d), 81.47, 81.12 (d), 78.38 (s), 77.00, 70.45 (d), 73.74, 73.43, 73.01, 72.61, 72.42, 72.37, 72.17 (t), 71.98, 71.40 (t)

MS (70 eV): m / z (%) = 447 (4.26) [M<sup>+</sup> - H - H (OH) - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 431 (12.31) [M<sup>+</sup> - OH - H - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 341 (10.50) [M<sup>+</sup> - 2 x C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> - OH], 324 (2.70) [M<sup>+</sup> - 2 x C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> - 2 x OH], 233 (12.87) [M<sup>+</sup> - 3 x C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> - 2 x OH], 105 (61.22) [OC<sub>7</sub>H<sub>7</sub>], 91 (91.89) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (26.94) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>].

#### 4.3.41. 3,4,5,7-Tetra-O-benzyl-D-gluco-hept-1-en-6-on [157]<sup>114</sup>

788 mg (1,5 mmol) 3,4,5,7-Tetra-O-benzyl-D-gluco-hept-1-enitol [168] werden in 15 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 930 mg (2,2 mmol, 1,5 eq.) Dess-Martin-Reagenz [117] über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 20 mL Dichlormethan und 20 mL Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösemittels und Chromatographie (Cyclohexan / Ethylacetat 85:15) liefert ein farbloses Öl.

Ausbeute: 276 mg (35%) farbloses Öl.

R<sub>f</sub> (Cyclohexan / Ethylacetat 85:15) = 0,33

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080w, 3050s, 3020s, 3000w (sh), 2980w (sh), 2920s (br, sh), 2890m (br, sh), 2860s (br), 1730s, 1640w, 1610m, 1580m, 1490s, 1450s, 1420w, 1390m (br), 1340w, 1320w, 1300w, 1240w (br), 1210m (br), 1170w (sh), 1090s (br), 1060s (br), 1020m, 980w (sh) 930s, 900w (sh), 840w, 820w, 800w, 730s (br), 690s, 670w (sh).

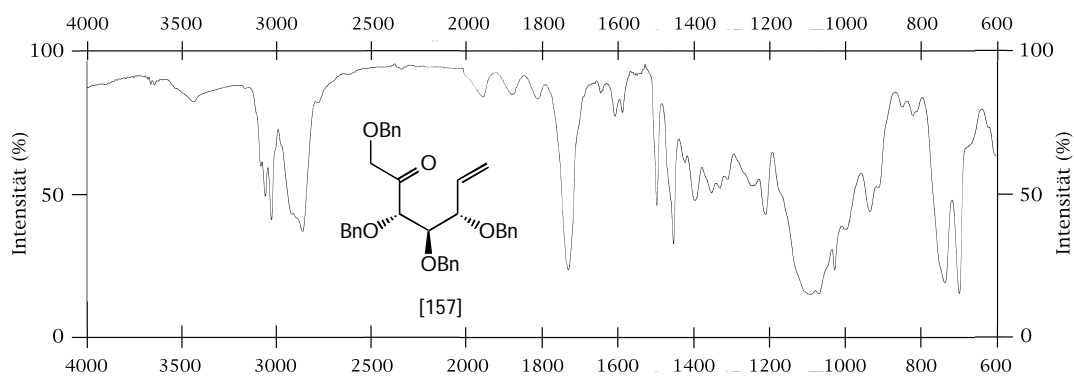


Abbildung 34: IR-Spektrum von Ketoolefin [157]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): = 7.39-7.27 (m, 20 H, CH<sub>aromat.</sub>), 5.85 (m, H-C(2)), 5.34 (m, 2 H, C(1)H<sub>2</sub>), 4.86-4.33 (m, 10 H, C(7,8,9,10,11)H<sub>2</sub>), 4.23 (dd, H-C(3), J = 7.6 Hz), 4.21 (d, H-C(5), J = 4.5 Hz), 3.98 (dd, H-C(4), J = 3.5 Hz, J = 3.1 Hz).

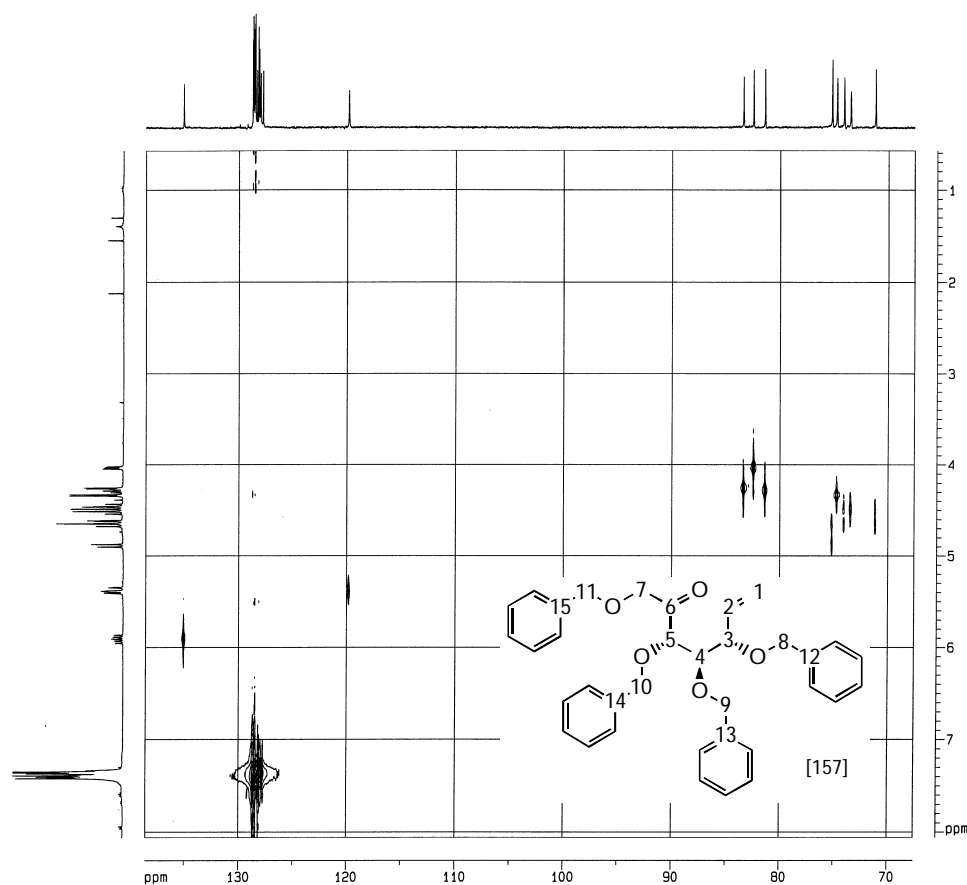


Abbildung 35:  $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -NMR-COSY-Spektrum von [157]

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 207.66 (C(6)=O), 138.15, 137.89, 137.42, 136.96 (C(12-14)), 134.98 (C(2)H<sub>2</sub>), 128.35-127.42 (CH<sub>aromat.</sub>), 119.55 (C(1)H<sub>2</sub>), 83.14 (C(5)-H), 82.17 (C(4)-H), 81.14 (C(3)-H), 74.94, 74.48, 73.84, 73.22 (C(8-11)H<sub>2</sub>), 70.91 (C(7)H<sub>2</sub>).

#### 4.3.42. Elektrochemische Umsetzungen von [157]

In einer Elektrolyseapparatur mit Kohlelektroden wurden 163 mg (0,3 mmol) Ketoolefin [157] in 30 mL abs. Dimethylformamid ( $c = 0,01$ ) gelöst und mit 0,904 g (3 mmol; 10 eq) Tetraethylammonium-*p*-toluolsulfonat versetzt. Anschließend wurde bei Raumtemperatur an beide Elektroden für 1,5 bis 16 Stunden eine Spannung von 6 V bei 15 - 20 mA angelegt.

Es wurde eine braune Abscheidung an der Kathode beobachtet. Nachdem mittels Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial mehr sichtbar war, wurde zur Aufarbeitung das Dimethylformamid im Hochvakuum entfernt und der Rückstand

anschließend in 25 mL Methyl-*tert*-butylether aufgenommen und so vom Polymer abgetrennt. Entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte ein dünnflüssiges Öl, aus welchem sich nach chromatographischer Auftrennung kein definiertes Produkt erhalten ließ.

#### 4.3.43. Cyclisierung von Ketoolefin [157] mit Samariumdiodid

40 mL (4 mmol, 4 eq.) 0,1 M-Samariumdiodid-Lösung und 0,285 mL (222 mg, 3 mmol, 3 eq) *tert*-Butanol werden bei -78 °C vorgelegt und mit 537 mg (1 mmol) 3,4,5,7-Tetra-*O*-benzyl-hept-1-enon-6 [157], gelöst in 40 mL abs. THF, zugetropft und innerhalb von 18 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 10 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequench und vier mal mit je 50 mL Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird mit 50 mL ges. Natriumthiosulfat und 50 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösemittels im Vakuum liefert 552 mg eines hellgelben Öls, welches chromatographisch (Cyclohexan / Ethylacetat 85:15) gereinigt wurde.

Ausbeute: 220 mg (49%) weißer Feststoff [177].

$R_f$  (Cyclohexan / Ethylacetat 1:1) = 0,34

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -COSY-NMR-Spektrum siehe: Abbildung 18

IR (KBr):  $\sim$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3600-3150s (br), 3090w (sh), 3060m, 3040s, 3010w (sh), 2980w (sh), 2960m, 2920m, 2880w, 2800w (sh), 1730w, 1610w 1580w, 1500s, 1460s, 1430w (sh), 1410w, 1370s (sh), 1350m (sh), 1320m, 1280w (sh), 1260m, 1230m, 1210m, 1160s, 1130w (sh), 1110s, 1090s, 1060w, 1040s, 1020m, 980w (sh), 950m, 930w, 920w, 850w, 790s, 750s, 730s, 690s, 970m, 630w.

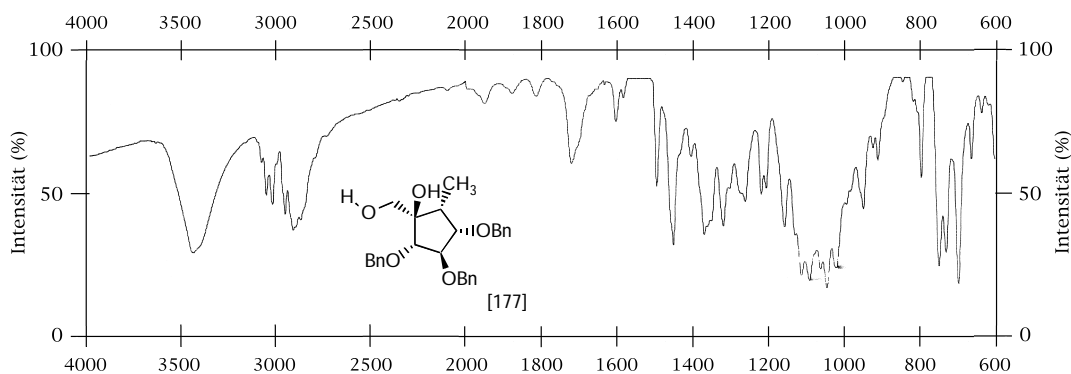


Abbildung 36: IR-Spektrum von [177].  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum: siehe Abbildung 18, Seite 73



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): = 7.43-7.30 (m, 15 H,  $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 4.81-4.56 (m, 6 H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.00<sup>[\*]</sup> (m, 2 H, H-C(4,5)), 3.73 (dd, H-C(3),  $J = 5 \text{ Hz}$ ,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 3.49<sup>[\*\*]</sup> (d, 2 H, C(7) $\text{H}_2\text{-OH}$ ), 3.30<sup>[\*\*\*]</sup> (s, br, 1 H, OH), 2.80 (s, br, 1 H, OH), 2.17 (m, H-C(2),  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 1.11 (d, 3 H, C(1) $\text{H}_3$ ,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 138.27, 137.91, 137.79 (C(11,12,13)), 129.65-127.58 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 90.74 (C(5)-H), 84.31 (C(4)-H), 79.68 (C(3)-H), 78.93 (C(6)-OH), 73.59, 72.85, 72.05 (C(8,9,10) $\text{H}_2$ ), 72.53 (C(7) $\text{H}_2$ ), 47.89 (C(2)-H), 12.15 (C(1) $\text{H}_3$ ).

#### 4.3.44. 2,5-Di-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden-hexandial [182]

281 mg (0,76 mmol) 1,4-Di-O-benzyl-2,3-isopropylidencyclohexan [181] werden in 25 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird 10 Minuten Sauerstoff durch die Lösung geleitet, bevor mit der Ozon-Erzeugung begonnen wird. Nach 10 minütigem Durchleiten von Ozon wird die nun tiefblaue Lösung für 15 Minuten wiederum mit Sauerstoff begast, bis die Lösung wieder klar ist. Der Reaktionsansatz wird dann mit 2 mL Dimethylsulfid versetzt und innerhalb von 6 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Entfernen aller flüchtigen Bestandteile, zunächst im Wasserstrahlvakuum bei  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  Badtemperatur, dann 16 Stunden im Hochvakuum bei Raumtemperatur liefert 387 mg eines farblosen Öls, welches neben dem gewünschten Dialdehyd [182] bei der Reaktion gebildetes Dimethylsulfoxid enthält.

Ausbeute: 306 mg farbloses Öl [182] (Rohprodukt zuzüglich Dimethylsulfoxid)

$R_f$  (Petrolether / Ethylacetat 1:1) = 0,52

IR (Film):  $\sim (\text{cm}^{-1}) = 3080\text{w}$ ,  $3060\text{w}$ ,  $3020\text{m}$ ,  $2970\text{s}$ ,  $2920\text{w}$  (sh),  $2870\text{w}$  (sh),  $1730\text{s}$  (br),  $1600\text{w}$ ,  $1580\text{w}$ ,  $1490\text{s}$ ,  $1450\text{s}$ ,  $1430\text{w}$ ,  $1400\text{w}$  (sh),  $1370\text{m}$  (sh),  $1360\text{m}$  (sh),  $1310\text{m}$ ,  $1240\text{m}$  (br),  $1210\text{m}$ ,  $1150\text{-}960\text{s}$  (br),  $940\text{m}$ ,  $870\text{s}$ ,  $810\text{s}$ ,  $730\text{s}$ ,  $690\text{s}$ .

[\*] Frequenzverschiebung in  $d_6\text{-DMSO}$ : = 4.97 (s, 1 H, OH,  $J = 5.6 \text{ Hz}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ -austauschbar)).

[\*\*] Frequenzverschiebung in  $d_6\text{-DMSO}$ : = 4.37 (s, 1 H, OH ( $\text{D}_2\text{O}$ -austauschbar)).

[\*\*\*] Frequenzverschiebung in  $d_6\text{-DMSO}$ : = 3.66 (t, H, H-C(4),  $J = 6.2 \text{ Hz}$ ), 3.34 (s, 2 H, C(7) $\text{H}_2\text{-OH}$ ), 3.27 (s, 1 H, H-C(5)).

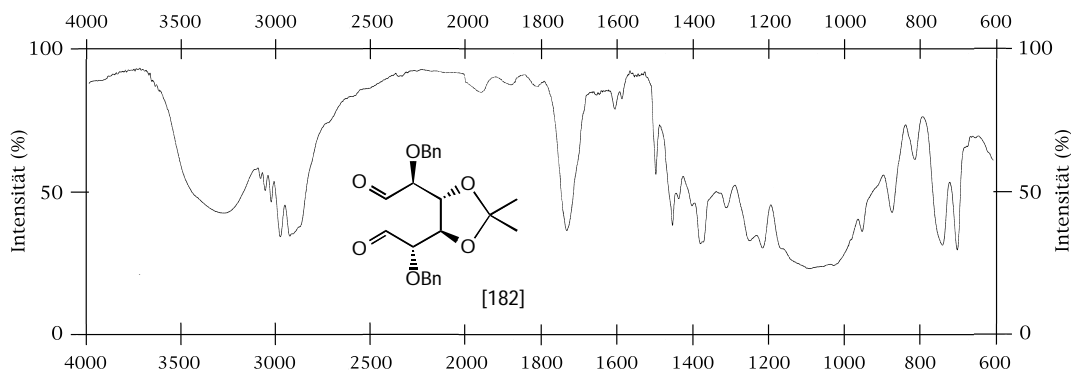


Abbildung 37: IR-Spektrum von Dialdehyd [182]

$^{13}\text{C}$ -NMR<sup>[\*]</sup> ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): = 201.68 (C(1)H=O), 136.81 (s), 128.79-127.12 ( $\text{CH}_{\text{aromat.}}$ ), 100.68 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$  (Isopropyl)), 81.18 (C(2)-H), 75.93 (C(3)-H), 73.48 ( $\text{CH}_2$  (Benzyl)), 26.72 ( $\text{CH}_3$  (Isopropyl)).

#### 4.3.45. Cyclisierungsversuch von [182] mittels Thiazoliumkatalysator [31]<sup>131</sup>

446 mg (1 mmol) des frisch hergestellten 2,5-Di-O-benzyl-3,4-O-isopropylidenhexandialdehyd [182] / DMSO-Gemischs werden in 30 mL abs. Ethanol gelöst, mit 18 mg (0,07 mmol) 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium-chlorid [31] sowie 0,1 mL (0,7 mmol) Triethylamin versetzt und 48 Stunden bei 90 °C erhitzt, wobei ein leichter Stickstoffstrom über die Lösung geleitet wird. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz zu 200 mL einer Eis / Wasser-Mischung gegeben, die wässrige Phase drei mal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert.

Trocknen der Dichlormethan-Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte einen schwarzen, polymeren Feststoff, der sich auch chromatographisch nicht auftrennen ließ.

[\*] das entsprechende  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist an dieser Stelle nicht aussagefähig, auf eine Aufführung wurde deshalb verzichtet.

## 5. Anhang

5.1. Röntgenstrukturdaten von [63]: Karthesische Atomkoordinaten<sup>43</sup>

Atom-Nr.:	Atom	x	y	z
1	O(1)	1.6211	-0.5643	2.4404
2	O(2)	3.6095	-1.498	2.3594
3	O(3)	3.0051	-3.4438	4.1133
4	O(4)	4.1021	-2.1307	5.5449
5	O(5)	0.9405	-3.623	2.2045
6	O(6)	-0.817	-2.2571	1.913
7	C(1)	2.531	-1.4645	2.8543
8	C(2)	2.0445	-2.4099	3.931
9	C(3)	0.7382	-3.0202	3.4774
10	C(4)	-0.2953	-1.9053	3.1852
11	C(5)	0.3335	-0.5435	3.1223
12	C(6)	4.0371	-3.1618	4.9399
13	C(7)	5.007	-4.2764	4.9963
14	C(8)	-0.3274	-3.5239	1.5675
15	C(9)	0.2036	-2.5262	-0.6706
16	C(10)	0.3007	-2.6174	-2.0591
17	C(11)	0.0143	-3.8224	-2.7008
18	C(12)	-0.3691	-4.9365	-1.9541
19	C(13)	-0.4661	-4.8454	-0.5655
20	C(14)	-0.1805	-3.6404	0.0763
21	H(2)	2.0189	-1.9605	4.8058
22	H(3)	0.6704	-3.9067	4.2411
23	H(4)	-1.0818	-2.0285	3.9396
24	H(5A)	0.3347	0.1286	4.0026
25	H(5B)	-0.1028	0.3167	2.5716
26	H(7A)	5.8599	-3.9154	5.5534
27	H(7B)	4.5335	-5.0774	5.5424
28	H(7C)	5.3346	-4.64	4.0339
29	H(8)	-1.1327	-4.2706	1.9116
30	H(10)	0.3999	-1.3689	-0.2704
31	H(11)	0.5978	-1.7547	-2.6366
32	H(12)	0.0903	-3.8931	-3.7754
33	H(13)	-0.5901	-5.8691	-2.4496
34	H(14)	-0.764	-5.708	0.0124

## 5.2. Röntgenstrukturdaten von [63]: Bindungsliste

Bindungs- Nummer	Bindung zwischen Atom Nr. (Atom)	und	Atom Nr. (Atom)	
1	7	C(1)	1	O(1)
2	7	C(1)	2	O(2)
3	8	C(2)	3	O(3)
4	12	C(6)	4	O(4)
5	5	C(5)	9	C(3)
6	10	C(4)	6	O(6)
7	8	C(2)	7	C(1)
8	9	C(3)	8	C(2)
9	9	C(3)	10	C(4)
10	10	C(4)	11	C(5)
11	11	C(5)	1	O(1)
12	3	O(3)	12	C(6)
13	12	C(6)	13	C(7)
14	14	C(8)	5	O(5)
15	15	C(10)	16	C(11)
16	16	C(11)	17	C(12)
17	17	C(12)	18	C(13)
18	18	C(13)	19	C(14)
19	19	C(14)	20	C(9)
20	20	C(9)	14	C(8)
21	8	C(2)	21	H(2)
22	9	C(3)	22	H(3)
23	10	C(4)	23	H(4)
24	11	C(5)	24	H(5A)
25	11	C(5)	25	H(5B)
26	13	C(7)	26	H(7A)
27	13	C(7)	27	H(7B)
28	13	C(7)	28	H(7C)
29	14	C(8)	29	H(8)
30	15	C(10)	30	H(10)
31	16	C(11)	31	H(11)
32	17	C(12)	32	H(12)
33	18	C(13)	33	H(13)
34	19	C(14)	34	H(14)
35	6	O(6)	14	C(8)
36	15	C(10)	20	C(9)

---

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Im folgenden wird statt des im englischen Sprachraum verwendeten Begriffes „Cyclitol“ einheitlich die deutsche Bezeichnung „Cyclit“ verwendet.
- 2 Th. Posternak: *Les Cyclitols*, Herman, Paris **1962**
- 3 a) T. Takeuchi, H. Chimura, M. Hamada, H. Umezawa, O. Yoshioka, N. Oguchi, Y. Takahashi, A. Matsuda, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 737-742; b) T. Aoyagi, T. Yamamoto, K. Kojiri, H. Morishima, M. Nagai, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 883-889; c) K. Isono, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1711-1752; d) M. Hayashi, S. Yaginuma, H. Yoshioka, K. Nakatsu, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 675-680; e) K. Uchino, H. Ogawara, Z. Akaiyama, A. Fukuchi, S. Shibata, K. Takahashi, T. Narin, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 157-160; f) K. L. Seley, S. W. Schneller, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 622-624
- 4 D. Lampe, B. V. L. Potter, *Angew. Chemie* **1995**, 107, 2085-2125
- 5 Zur Bezeichnung „Carbazucker“ siehe a) T. Suami, S. Ogawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 22-90; die früher gebräuchliche Bezeichnung „Pseudozucker“ geht zurück auf: b) G. E. McCasland, S. Furuta, L. J. Durham, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1516-1521
- 6 K. Fukuhara, H. Murai, S. Murao, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46, 2021-2029
- 7 a) H. G. Floss, W. Boyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 146-177; b) J. H. Beale, R. E. Herrold, H. G. Floss, R. Thiericke, A. Zeek, A. Nakagawa, S. Omura, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4435-4437
- 8 H. Bischoff, H. J. Ahr, D. Schmidt, J. Stoltefuß, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1994**, 42, 1119
- 9 S. Inouye, *J. Antibiot.* **1979**, 32, 1354-1356
- 10 a) D. M. Huryn, M. Okabe, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745-1768; b) L. Agrofoglio, E. Suhas, A. Farese, R. Condom, S. R. Challand, R. A. Earl, R. Guedj, *Tetrahedron* **1994**, 50, 10611-10670
- 11 a) P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chemie* **1999**, 111, 2446-2471; b) A. Poveda, J. Jiménez-Barbero, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 133-143; c) T. D. Heitmann, A. T. Vasella, *Angew. Chemie* **1999**, 111, 794-815; d) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 340-347; e) A. E. Stütz, *Angew. Chemie* **1996**, 108, 2054-2056; f) R. R. Schmidt, K. Frische, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 297-303; g) G. Legler, *Naturwissenschaften* **1993**, 80, 397-409; h) E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wingender, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 738-755

- 12 a) G. Bach, S. Breiding-Mack, S. Grabley, P. Hammann, K. Hütter, R. Thiericke, H. Uhr, J. Wink, A. Zeeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 241-250; b) Y.-Q. Tang, C. Maul, R. Höfs, I. Sattler, S. Grabley, X.-Z. Feng, A. Zeeck, R. Thiericke, *Eur. J. Org. Chem* **2000**, 149-153
- 13 a) D. J. Faulkner, *Natural Products Reports* **1995**, 12, 223-270; b) E. Fattorusso, V. Costantino, A. Mangoni, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 186-191; c) J.'i. Kobayashi, C.-M. Zeng, M. Ishibashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 79-81
- 14 Kommerzielle Vermarktung von Kasugamycin: *Dhanuka Pesticides Limited*, Indien
- 15 G. N. Sheldrake in *Chirality in Industry*, Ed. by A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, **1992**, Kapitel 6, 127-167: Biologically derived arene cis-dihydrodiols as synthetic building blocks
- 16 R. J. Ferrier, S. Middelton, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2779-2831
- 17 a) H. O. L. Fischer, J. M. Grosheintz, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1476-1479; b) H. O. L. Fischer, J. M. Grosheintz, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1479-1484; c) F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 84-97
- 18 H.-J. Altenbach, *Antibiotics and Antiviral Compounds* **1993**, 359-372
- 19 H.-J. Altenbach, W. Holzapfel, G. Smerat, S. H. Finkler, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6329-6332
- 20 a) W. Holzapfel, Dissertation, Universität Köln, **1986**; b) H.-J. Altenbach, W. Holzapfel, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 64-65
- 21 H. D. Gerriets, Dissertation, Paderborn, **1989**
- 22 a) P. I. Dalko, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7579-7653; b) J. Marco-Contelles, C. Destabel, P. Gallego, *J. Carbohydrate Chem.* **1995**, 14, 1343-1352; c) S. D. Gero, D. H. R. Bartho, P. Holliday, B. Quiclet-Sire, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8233-8244; d) J. Marco-Contelles, C. Destabel, J. L. Chiara, M. Bernabé, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1547-1550; e) J. Marco-Contelles, M. Bernabé, D. Ayala, B. Sánchez, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1234-1235, 4706;
- 23 J. H. Hutchinson, T.-S. Daynard, P. S. Eby, *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 1022-1028
- 24 a) J. C. Sheehan, R. C. O'Neill, M. A. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3376-3378; b) K. Rühlmann, U. Schärpler, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 1383-1389; c) K. T. Finley, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 573-589
- 25 H. Stetter, R. Y. Rämisch, H. Kuhlmann, *Synthesis* **1976**, 733-735
- 26 S. Cheng, Dissertation, Paderborn, **1993**
- 27 a) J. Lusztyk, E. Lusztyk, B. Maillard, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2923-2931; b) J. Lusztyk, E. Lusztyk, B. Maillard, L. Lunazzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4475-4477

- 28 a) B. Bernett, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990-2016; b) A. Vasella, B. Bernett, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2400-2410; c) A. Vasella, B. Bernett, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2411-2431
- 29 a) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 171-197; b) A. Fürstner, H. Weidmann, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1363-1366; c) A. Fürstner, H. Weidmann, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2307-2311; d) A. Fürstner, J. Baumgartner, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8541-8560; e) A. Fürstner, D. Jumbam, J. Teslic, H. Weidmann, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2213-2217
- 30 a) D. R. Borcharding, S. A. Scholtz, R. T. Borchardt *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5457-5461; b) S. M. Ali, K. Ramesh, R. T. Borchardt, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1509-1512
- 31 S. Mirza, L.-P. Molleyres, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 988-996
- 32 a) R. Nomura, T. Matsuno, T. Endo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11666-11667; b) T. Wirth, *Angew. Chemie* **1996**, 108, 65-67
- 33 a) A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5215-5229; b) A. Hupperts, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4468-4475
- 34 a) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307-338; b) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2132-2134
- 35 J. Clayden, S. Warren, *Angew. Chemie* **1996**, 108, 261-291
- 36 S.-Y. Han, M. M. Joullié, N. A. Petasis, J. Bigorra, J. Corbera, J. Font, R. M. Ortuño, *Tetrahedron* **1993**, 49, 349-362
- 37 N. Baggett, J. G. Buchanan, M. Y. Fatah, C. H. Lachut, K. J. McCullough, J. M. Webber, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1826-1827
- 38 a) E. Wenkert, M. K. Schorp, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1943-1944; b) A. Armstrong, B. R. Hayter, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1677-1684; c) V. E. Marquez, M.-I. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5559-5562; d) V. E. Marquez, M.-I. Lim, S. P. Treanor, J. Plowman, M. A. Priest, A. Markovac, M. S. Khan, B. Kaskar, J. S. Driscoll, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1687-1694; e) V. E. Marquez, M.-I. Lim, C. K.-H. Tseng, A. Markovac, M. A. Priest, M. S. Khan, B. Kaskar, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5709-5714; f) C. K.-H. Tseng, V. E. Marquez, R. W. Fuller, B. M. Goldstein, D. R. Haines, H. McPearson, J. L. Parsons, W. M. Shannon, G. Arnett, J. S. Driscoll, M. Hollingshead, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1442-1446; g) V. E. Marquez, R. R. Copp, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 208-121; h) C. L. Marien, E. L. Esmans, F. Lemièrre, R. A. Dommissé, *Synth. Commun.* 1997, 27, 205-224
- 39 a) T. W. Greene, P. M. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1991**, S. 77-83; b) E. J. Corey, A. Venkatesvarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190-6191

- 40 M. Lalonde, T. H. Chan, *Synthesis* **1985**, 817-845
- 41 Philip J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Thieme, **1994**, S. 33ff
- 42 a) J. Ariza, M. Díaz, J. Font, R. M. Ortuño, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1315-1326; b) J. Bigorra, J. Font, C. Ochoa de Echagüen, R. M. Ortuño, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6717-6728.
- 43 Die für die dreidimensionale Darstellung von 2-O-Acetyl-3,4-(R)-O-benzyliden-D-ribo-1,5-lacton [63] erforderlichen Röntgenstrukturdaten aus dem *Cambridge Crystallographic Data Centre* wurden freundlicherweise von Herrn Professor Krüger und Dr. R. Krömer, *Max-Planck-Institut für Kohleforschung* in Mülheim/Ruhr, übermittelt.
- 44 Die Auswertung bzw. Erstellung dreidimensionaler Strukturmodelle erfolgte mit dem Programm *CS Chem3D Ltd.*, Version 3.2 für MacOS von *CambridgeSoft Corporation*.
- 45 G. S. Hamilton, Z. Huang, X.-J. Yang, R. J. Patch, B. A. Narayanan, J. F. Ferkany, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7263-7270
- 46 B. Lygo, M. Aluoi, H. Trabsa, *Synlett* **1994**, 115-116
- 47 A. Hajós in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, Band 4/1d - Reduktion II (Hrsg.: Heinz Kropf), 4. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1981**, S. 178 und S. 221-223
- 48 a) G. E. Arth, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2413-2415; b) R. L. Letsinger, P. T. Lansbury, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 935-939; c) H. M. Crawford, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3082-3084; d) J. Némec, J. Jary, *Chem. Commun.* **1968**, 1222-1223
- 49 A. B. Charette, C. Mellon, L. Rouillard, E. Malenfant, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1925-1931
- 50 E. Temeltas, Diplomarbeit, Wuppertal, **1994**
- 51 T. W. Greene, P. M. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1991**, S. 47-53
- 52 D. Semeria, M. Philippe, J.-M. Delaumeny, A.-M. Sepluchre, S. D. Gero, *Synthesis* **1983**, 710-713
- 53 D. Cleophax, D. Dubreuil, A. Loupy, *Carb. Res.* **1994**, 252, 149-157
- 54 M. Braun, Diplomarbeit, Wuppertal, **1997**
- 55 B. Bernett, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1328-1347
- 56 B. O'Connor, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3235-3236
- 57 Y. Kobori, D. C. Myles, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5899-5907



- 58 a) M. Demuth, P. Ritterskamp, E. Weigt, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4149-4154; b) T. Hudlicky, H. Luna, G. Barbieri, L. D. Kwart, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4735-4741
- 59 a) T. L. Ho, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 53; b) B. Hehl, Diplomarbeit, Wuppertal, **1994**
- 60 P. Angibeaud, J. Defaye, A. Gabelle, J.-P. Utille, *Synthesis* **1985**, 1123-1125
- 61 K. R. Ashley, J. P. Nagarkatti, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4599-4600
- 62 P. Lászlo, A. Dudon, *J. Carbohydrate Chem.* **1992**, *11*, 587-593
- 63 a) S. K. Das, J.-M. Mallet, P. Sinay, *Angew. Chemie* **1997**, *109*, 513-516; b) P. I. Dalko, P. Sinay, *Angew. Chemie* **1999**, *111*, 819-823; c) M. Sollogoub, J.-M. Mallet, P. Sinay, *Angew. Chemie* **2000**, *112*, 370-372
- 64 a) M. Swiatyi, H. Trabsa, M. Voyle, B. Lygo, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4197-4200; b) F. Chrétien, M. Khaldi, Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5977-5980
- 65 R. Uzan, P. Letellier, R. Ralainirina, D. Beaupere, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4555-4558
- 66 K.-i. Sato, N. Kubo, r. Takada, S. Sakuma, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1156-1165
- 67 R. T. Borchardt, S. M. Ali, K. Ramesh, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1509-1512
- 68 a) E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399-402; b) G. Piancatelli, L. A. Paquette, *Reagents for organic Synthesis* **1995**, 4365-4369
- 69 N. Chida, M. Ohtsuka, K. Nakazawa, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 436
- 70 N. Sakairi, H. Kuzuhara, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5327-5339
- 71 a) R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1455-1458; b) W. Meyer zu Reckendorf, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3652-3654
- 72 a) H. J. Bestmann, R. Pichl, R. Zimmermann, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 725-731; b) H. J. Bestmann, E. Kranz, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1802-1815
- 73 a) E. J. Corey, J. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4724-4725; b) E. J. Corey, J. Kang, K. Kyler, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 555-558
- 74 a) H. G. Fletcher, Jr., T. D. Perrine, C. P. J. Glaudemans, R. K. Nees, J. Kyle, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 664-669; b) H. G. Fletcher, Jr., Y. Rabinsohn, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3452-3457
- 75 a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287; c) R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899; d) R. J. Boeckmann, Jr., L. A. Paquette, *Reagents for Organic Synthesis* **1995**, 4982-4987; e) R. Csuk, P. Dörr, *J. Carbohydrate Chem.* **1995**, *14*, 35-44

- 76 O. Block, Dissertation, Wuppertal, **1999**
- 77 S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7549-7552
- 78 a) A. Ritter, L. Birkofer, *Angew. Chemie* **1965**, 77, 414-426; b) S. M. Kevin, A. G. Paul, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1686-1695
- 79 V. Prey, F. Stadtler, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 660, 155-162
- 80 K. Butler, D. R. Lawrance, M. Stacey, *J. Chem. Soc.* **1958**, 740-743
- 81 a) U. Widmer, *Synthesis* **1987**, 568-570; b) H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247-2250; c) P. Eckenberg, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, U. Groth, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1619-1624; d) T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1240-1241
- 82 a) D. R. Little, L. V. Hijfte, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3940-3942; b) T. Shioiri, S. Mori, T. Ohno, H. Harada, T. Aoyama, *Tetrahedron* **1991**, 47, 5051-5070
- 83 a) G. A. Olah, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4272-4275; b) K. K. Ogilvie, E. A. Thompson, M. A. Quilliam, J. B. Westmore, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 33, 2865-2868
- 84 mit der Herstellung / Anwendung von Mannarsäuredilacton befassen sich oder verweisen die folgenden Quellen: a) T. H. Easterfield, *J. Chem. Soc.* **1891**, 59, 306-310; b) E. Fischer, *Chem. Ber.* **1891**, 24, 539-546; c) K. Rehorst, *Chem. Ber.* **1932**, 65, 1476-1488; d) O. T. Schmidt, H. Kraft, *Ber. d. Dt. Chem. Ges.* **1941**, 74(II), 33-49; e) W. N. Harworth, D. Heslop, P. Salt, F. Smith, *J. Chem. Soc.* **1944**, 217; f) F. Smith, D. Heslop, *J. Chem. Soc.* **1944**, 574-576; g) F. Smith, D. Heslop, *J. Chem. Soc.* **1944**, 577-584; h) P. I. Wilson, M. Stacey, *J. Chem. Soc.* **1944**, 587-588; i) Y. Hirasaka, K. Umemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 325-329
- 85 E. Breitmeier: "Vom NMR-Spektrum zur Strukturformel organischer Verbindungen"; Teubner-Verlag, Stuttgart, **1990**
- 86 Shalaby bezog Mannarsäurelacton von H. S. Isbell's Sammlung seltener Zucker (The American University, Washington, D. C.): M. A. Shalaby, F. R. Fronczeck, D. Vargas, E. S. Younathan, *Carb. Res.* **1994**, 265, 197-206
- 87 a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875-3886; b) R. R. Schrock, G. C. Bazan, H.-N. Cho, V. C. Gibson, *Macromolecules* **1991**, 24, 4495-4502; c) R. R. Schrock, H. F. Fox, K. B. Yap, J. Robbins, S'a. Cai, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 2287-2289

- 88 a) R. H. Grubbs, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800-3801; b) R. H. Grubbs, M. E. Gagne, J. Feldmann, J. W. Ziller, *Organometallics* **1992**, *11*, 3933-3935; c) R. H. Grubbs, G. C. Fu, S. B. T. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857; d) R. H. Grubbs, S. B. T. Nguyen, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858-9859; e) R. H. Grubbs, O. Fujimura, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029-4031; f) J. E. Audia, *Chemtracts - Organic Reactions* **1994**, *7*, 406-408; g) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452
- 89 F. Guibé, F. Garro-Helion, *Chem. Commun.* **1996**, 641-642
- 90 M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chemie* **1997**, *109*, 2124-2144
- 91 a) S. Blechert, C. M. Huwe, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1621-1624; b) U. K. Pandit, H. S. Overkleeft, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 547-550; c) S. Blechert, C. M. Huwe, *Synthesis* **1997**, 61-67; d) S. Blechert, M. Schuster, N. Lucas, *Chem. Commun.* **1997**, 823-824
- 92 Die in dieser Arbeit angewendeten Katalysatoren sind kommerziell über *Strem Chemicals GmbH*, Kehl zu beziehen: 2,6-Diisopropylphenylimido neophylidenmolybdän (VI) bis(*tert*-butoxid) [141] seit 1996 sowie Bis(tricyclohexylphosphin)-benzyliden-ruthenium (IV) dichlorid [140] seit Mitte 1997.
- 93 a) R. H. Grubbs, P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, *Angew. Chemie* **1995**, *107*, 2179-2181; b) R. H. Grubbs, P. Schwab, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110
- 94 G. Russo, F. Nicotra, R. Perego, F. Ronchetti, L. Toma, *Carb. Res.* **1984**, *131*, 180-184
- 95 a) T. Oishi, Y. Nagumo, M. Hirama, *Synlett* **1997**, 980-982; b) A. Fürstner, N. Kindler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7005-7008; c) A. S. K. Hashmi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 195-199; d) M. Lautens, G. Hughes, *Angew. Chemie* **1999**, *111*, 160-162; e) D. Bourgeois, A. Pancranzi, L. Ricard, J. Prunet, *Angew. Chemie* **2000**, *112*, 741-744; f) L. A. Paquette, J. D. Schloss, I. Efremov, F. Fabris, F. Gallou, J. Méndez-Andino, J. Yang, *Organic Letters*, **2000**, *2*, 1259-1261
- 96 a) *Organikum* (Hrsg.: Autorenkollektiv), VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 17. Auflage, Berlin **1988**, S. 499 ff; b) A. Kornienko, M. D´Alarcao, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6497-6500
- 97 P. A. V. van Hooff, M. A. Leeuwenburgh, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6061-6064
- 98 W. Wang, Y. Zhang, M. Sollogoub, P. Sinay, *Angew. Chemie* **2000**, *112*, 2588-2590

- 99 A. Kornienko, M. D´Alarcao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 827-829; ein ähnliches System wird beschrieben in: P. Kapferer, F. Sarabia, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 645-656
- 100 aus der Vielfalt unterschiedlichster Reviews und Anwendungsbeispiele der Ringschlussmetathese seien hier exemplarisch folgende erwähnt: a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450; b) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388
- 101 a) T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chemie* **1998**, *110*, 2631-2633; b) T. Westkamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chemie* **1999**, *111*, 2573-2576; c) M. E. Maier, *Angew. Chemie* **2000**, *112*, 2153-2157; d) J. Louie, R. H. Grubbs, *Angew. Chemie* **2001**, *113*, 253-255; e) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172; f) M. S. Sanford, L. M. Henling, M. W. Day, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3593-3595; g) Q Yao, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4060-4062; h) S. C. Schürer, S. Gessler, N. Buschmann, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4062-4065; i) S. L. Aeilts, D. R. Cefalo, P. J. Bonitatebus, Jr., J. H. Houser, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1500-1504
- 102 a) H. Ovaa, M. A. Leeuwenburgh, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3025-3028; b) O. Sellier, P. Van de Weghe, D. Le Nouen, C. Strehler, J. Eustace, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 853-856; c) J. Eustache, O. Sellier, P. Van de Weghe, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5859-5860; d) M. Seepersaud, R. Bucala, Y. Al-Abed, *Z. Naturforsch.* **1999**, *54b*, 565-568; e) C. S. Callam, T. L. Lowary, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 167-169; f) I. Gillaizeau, S. Charamon, I. A. Agrofoglio, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8817-8819
- 103 S. Winstein, F. H. Jr. Seubold, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2916-2917
- 104 a) C. Chatgililoglu, M. Ballestri, N. Cardi, A. Sommazzi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1787-1790; b) C. Chatgililoglu, C. Ferreri, M. Lucarini, A. Venturini, A. A. Zavitsas, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 376-387
- 105 H. B. Kagan, M. Sasaki, J. Collin, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6105-6106
- 106 B. Voss, Dissertation, Köln **1983**, 75-76
- 107 D. Ginsburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 702-704
- 108 M. C. Taylor, R. B. MacMullin, C. A. Gammal, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 395-403; b) E. W. Bell, H. M. Teeter, C. C. Preece, T. C. Schwann, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, *4*, 125-127

- 109 a) S. M. Roberts, K. A. Shoberu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2625-2632; b) J. Marco-Contelles, M. Rodríguez-Fernández, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2249-2256
- 110 J. Utley, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 157-167
- 111 T. Shono, I. Nishiguchi, H. Ohmizu, M. Mitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 545-550
- 112 E. Lee, G. H. Lee, E. B. Coi, C. S. Pak, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1428-1443
- 113 a) P. Sinaÿ, J.-R. Pougny, M. A. M. Nassr, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 375-376; b) J.-M. Lancelin, J.-R. Pougny, P. Sinaÿ, *Carb. Res.* **1985**, 136, 369-374; c) O. M. Saavedra, O. R. Martin, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6987-6993
- 114 P. S. Liu, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4717-4721
- 115 A. Hermann, Dissertation, Wuppertal, **2000**
- 116 H. B. Kagan, P. Girard, J. L. Namy, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693-2698
- 117 a) H. B. Kagan, *New J. Chem.* **1990**, 14, 453-460; b) G. A. Molander, *Organic Reactions* **1994**, 46, 211-367; c) G. A. Molander, C. R. Harris, L. A. Paquette, *Reagents for organic Synthesis* **1995**, 4428-4432
- 118 G. A. Molander, C. del Pozo Losada, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2935-2943
- 119 für Samariumdiodid hat sich in der Folgezeit der Begriff "Kagan-Reagenz" etabliert: A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 742-776
- 120  $\text{SmI}_2$  wurde bereits in verschiedenen Synthesen erfolgreich angewendet, wie beispielhaft in nachfolgenden Arbeiten gezeigt wird: a) A. Chénéde, P. Pothier, M. Sollogoub, A. J. Faierbanks, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1373-1374; b) Z. Zhou, S. M. Bennett, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1153-1156
- 121 a) E. J. Enholm, H. Satici, A. Trivellas, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5841-8543; b) E. J. Enholm, A. Trivellas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1063-1066; c) E. J. Enholm, A. Trivellas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6463-6465; d) E. J. Enholm, S. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6069-6072; e) E. J. Enholm, S. Jiang, K. Abboud, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4061-4069
- 122 a) C. W. Holzapfel, J. J. C. Grové, D. B. G. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1305-1308; b) C. W. Holzapfel, J. J. C. Grové, D. B. G. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5817-5820
- 123 a) D. Seebach, T. Mukhopadhyay, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 385-391; b) D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101-1133; c) Anonymous, *Chimia* **1985**, 39, 147-148

- 124 M. Carpintero, A. Fernández-Mayoralas, C. Jaramillo, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1916-1917 (incl. Supplementary Material)
- 125 a) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480-2482; b) D. Swern, A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4148-4150; c) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185
- 126 A. Iadosini, M. Adinolfi, G. Barone, L. Mangoni, R. Manna, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11767-11780
- 127 M. Adinolfi, G. Barone, A. Iadonisi, L. Mangoni, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2021-2024
- 128 a) J. D. White, T. C. Somers, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4424-4426; b) D. V. Pratt, P. B. Hopkins; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3065-3068; c) S. Hanessian, C. Girard, J. L. Chiara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 573-576
- 129 R. B. Landau, H. G. Wood, *Trends Biochem. Sci.* **1983**, 8, 292-296
- 130 R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719-3726
- 131 H. Stetter, H. Kuhlmann, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 2890-2896
- 132 E. Ciganek, *Synthesis* **1995**, 1311-1314
- 133 a) J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehrler, W. Hader, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 61-83; b) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1217-1221; c) D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1899-1902
- 134 H. Stetter, H. Kuhlmann, *Synthesis* **1975**, 379-380

---

---