

***De novo* Synthese ungesättigter Carba-Pyranosen  
ausgehend von verzweigtem und unverzweigtem *p*-Benzochinon**

Vom Fachbereich C – Mathematik & Naturwissenschaften  
Fachgruppe Chemie  
der Bergischen Universität  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften  
- Dr. rer. nat. -  
genehmigte Dissertation

von  
**Timo Leermann**  
aus Wuppertal

2008

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20080406

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20080406>]

*für Irina*

*meinen Eltern in Dankbarkeit*

Eingereicht am:

16. Juli 2008

Tag der mündlichen Prüfung:

07. August 2008

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Dr. H. Mölleken

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2003 bis August 2008 am Lehrstuhl für organische Chemie des Fachbereichs C – Mathematik & Naturwissenschaften - der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Altenbach gilt mein besonderer Dank für die interessante Aufgabenstellung, die freundliche Betreuung während dieser Promotionsarbeit und die dabei gewährten wissenschaftlichen Freiräume. Die vielen anregenden Diskussionen und Ratschläge habe ich in dieser Zeit sehr zu schätzen gelernt.

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Für die Aufnahme der NMR-Spektren gilt mein Dank Frau I. Polanz, Herrn A. Siebert und Herrn Dipl.-Ing. H. Bandmann von der Universität Duisburg-Essen. Herrn R. Radon danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen und Herrn Prof. Dr. D. J. Brauer für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.

Meinen Forschungspraktikanten Frau K. Schottler und Herrn T. Zdobinsky danke ich für Ihren engagierten Einsatz.

Eine wichtige Unterstützung bei dieser Arbeit waren alle Mitarbeiter innerhalb und außerhalb des Arbeitskreises Altenbach, die durch ihre Hilfsbereitschaft, wertvollen Anregungen und auch nichtfachlichen Diskussionen zu einem angenehmen Arbeitsklima beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt in dieser Hinsicht meinen Laborkollegen Herrn Dr. A. Kotthaus und Herrn J. Sturhan.

Frau Dr. H. Mölleken danke ich für die Übernahme des Korreferats.

## Summary

A broad variety of polyhydroxylated carbocyclic structures has been isolated from natural sources as single compounds or as a part of complex molecules. Some of these carbocycles have key functions in biological systems while others have been isolated as secondary metabolites of unknown function but with significant activity in biological screenings. The structural similarity to sugar molecules is essential for the activity of these compounds.

In the first part of the thesis an improved access to (1*SR*,4*SR*,5*RS*,6*RS*)-2-[(acetyloxy)-methyl]-5,6-dibromocyclohex-2-ene-1,4-diyl diacetate which is a valuable building block for the synthesis of carbasugar derivatives like valienols and valiolones has been described.

In the second part a new flexible approach to unsaturated carba-analogues of 6-desoxy sugars like fucose has been elaborated. Starting from 2-methylbenzo-1,4-quinone a highly functionalised branched dibromodiol can be obtained through a bromination and reduction sequence. The all-*trans*-isomer is the major product of this two-step-reaction and can be isolated by crystallisation. Subsequent modification of the building block led to three of eight possible isomers of a 1-methyl-conduritol.

In the third part a new approach towards the de novo synthesis of gabosine-systems has been described. A DMAP-catalysed Baylis-Hillman reaction of a polyhydroxylated cyclohexenone derived from *p*-benzoquinone has been utilised as the key step.

## Abkürzungen

Å	Angström
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
CH	Cyclohexan
COSY	korrelierte NMR-Spektroskopie
$\delta$	chemische Verschiebung [ppm]
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EE	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
gs-HMBC	Gradient Selected Heteronuclear Multiple Bond Coherence
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante
M	molar
m	Multiplett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min.	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl

N	normal
NBS	N-Bromsuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
$\psi$	pseudo
PDC	Pyridiniumdichromat
PIDA	Bis(acetyloxy)(phenyl)- $\lambda^3$ -iodan
PIFA	Phenyl{bis[(trifluoroacetyl)oxy]} - $\lambda^3$ -iodan
PPL	Schweinepankreaslipase
q	Quartett
quat.	quaternär
qt	Quintett
$R_f$	Ratio of Front
RCM	Ringschlussmetathese
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
TMB	2,2,3,3-Tetramethoxybutan

1.	Einleitung	2
1.1	Vorbemerkung	2
1.2	Carbazucker	3
1.3	Strategien zur Synthese von Carbapyranosen	7
1.3.1	<i>chiral pool</i> Strategien	8
1.3.1.1	Synthesen ausgehend von Kohlenhydraten	8
1.3.1.2	Synthesen ausgehend von carbocyclischen Naturstoffen	10
1.3.2	<i>de novo</i> Strategien	11
1.3.2.1	Diels-Alder Ansätze	11
1.3.2.2	Enzymatische Dihydroxylierung von Aromaten	12
1.3.2.3	Synthesen ausgehend von <i>p</i> -Benzochinonen	13
2.	Aufgabenstellung	15
3.	Diskussion und Ergebnisse	18
3.1	Optimierung der Syntheseroute nach Block	18
3.2	Darstellung methyl-verzweigter Konduritole	21
3.2.1	Synthese des zentralen Methyl-cyclohexen-dibromdiols	21
3.2.2	Einfache Umsetzungen mit dem methyl-verzweigten Dibromdiol	23
3.2.3	Darstellung isomerer methyl-verzweigter Konduritole	27
3.2.3.1	Synthese des (1,3/2,4)-Isomers	30
3.2.3.2	Synthese des (1,2/3,4)-Isomers	31
3.2.3.3	Synthese des (1,2,4/3)-Isomers	33
3.3	Zugang zu Gabosin-Systemen (Keto-Carbazucker)	34
4.	Zusammenfassung	42
5.	Ausblick	45
6.	Experimenteller Teil	48
6.1	Allgemeiner experimenteller Teil	48
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	49
6.3	Versuche zur Optimierung der Syntheseroute nach Block	52
6.4	Vorschriften des Zugangs zu methyl-verzweigten Konduritolen	60
6.5	Synthesen des Zugangs zu Gabosin-Systemen	77
6.6	Weiterführende Synthesen	97
7.	Literaturverzeichnis	105

---

## 1. Einleitung

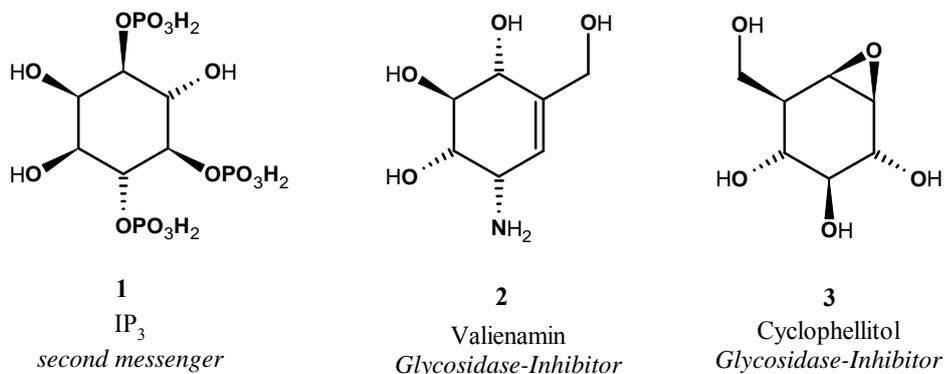
### 1.1 Vorbemerkung

Viele in der Natur vorkommende Moleküle enthalten ein 6-gliedriges cyclisches Grundgerüst, welches polyhydroxyliert ist. Durch die vielfältigen Möglichkeiten der relativen und absoluten Konfiguration der Hydroxygruppen ergibt sich ein hoher Informationsgehalt in einem vergleichsweise kleinen Molekül. Hinzu kommt, dass die Hydroxygruppen auch durch andere funktionelle Gruppen, z. B. Aminogruppen, ersetzt sein können. Die Natur nutzt diese sich bietende Variationsmöglichkeit aus und liefert ein weit gefächertes Spektrum unterschiedlichster Verbindungen solcher Art, welche zum Teil wichtige biologische Funktionen erfüllen.

Neben den Kohlenhydraten (Pyranosen) gibt es auch Moleküle, die ein carbocyclisches Grundgerüst aufweisen. Eines der wohl prominentesten Beispiele hierfür ist das *myo*-Inositol-trisphosphat, welches als second messenger an der Kommunikation von Zellen beteiligt ist.<sup>1</sup>

Weitere polyhydroxylierte carbocyclische Verbindungen finden sich als Zwischenstufen in der Biosynthese komplexerer Strukturen oder als Metabolite, deren genaue Funktion man zum Teil noch nicht kennt.

Auch aktuell werden immer wieder neue Naturstoffe mit zum Teil interessanter biologischer Aktivität isoliert, welche ein polyhydroxyliertes carbocyclisches Grundgerüst als wesentliches Strukturmerkmal aufweisen.<sup>2,3</sup>



**Abb. 1:** Natürlich vorkommende polyhydroxylierte carbocyclische Verbindungen

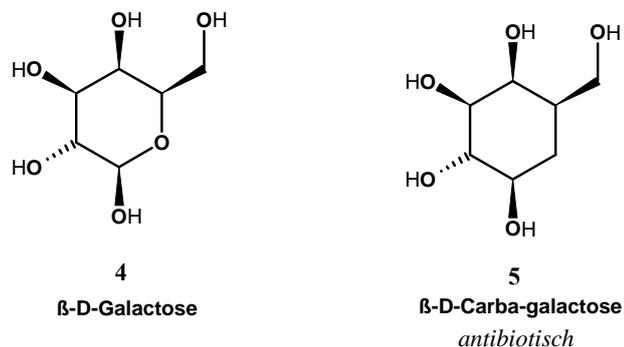
Bei der Suche nach biologisch aktiven Verbindungen fallen immer wieder polyhydroxylierte Ringsysteme auf, welche vielfältige Wirkung zeigen. Diese Aktivität beruht nicht selten auf der strukturellen Ähnlichkeit zu den natürlich vorkommenden Zuckern, deren Bedeutung für Erkennungs- und Regulations-Prozesse auf molekularer Ebene von immer größerem Interesse wird.<sup>4</sup>

Die chemische Synthese der in Abbildung 1 beispielhaft gezeigten Verbindungen ist vor allem vom selektiven Aufbau der Ringpositionen bzw. der Einführung der Substituenten am Ring geprägt.

### 1.2 Carbazucker

Der Begriff Carbazucker fasst eine Klasse von Molekülen zusammen, bei denen der Ringsauerstoff eines *mono*-Saccharids durch eine Methylengruppe ersetzt ist.

In dieser Arbeit wird der Begriff Carbazucker, wie auch in der Literatur gebräuchlich, etwas weiter gefasst und beinhaltet auch ungesättigte sowie Aminoverbindungen wie z. B. Valienamin (**2**).<sup>7b</sup>



**Abb. 2:** Zucker und Carbazucker

In vielen Fällen werden Carbazucker von Enzymen oder Rezeptoren anstelle des natürlich vorkommenden Zuckers erkannt. So kann beispielsweise Carbagluose geschmacklich nicht von Glucose unterschieden werden.<sup>9</sup>

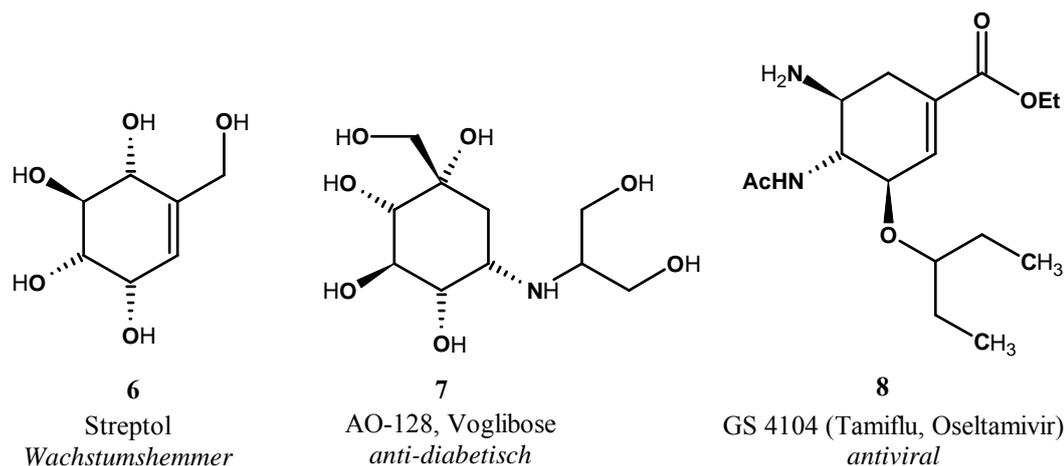
Aufgrund des fehlenden Halbacetal- bzw. Acetalcharakters der Carbazucker gehen diese aber viele kohlenhydrattypische Reaktionen nicht ein. Daher bilden die Carbazucker ein attraktives Analogon zu den natürlichen Zuckern.

Carbazucker weisen interessante biologische Aktivitäten vor allem im Bereich der Enzyminhibition auf. Aus diesem Grund spielt ein großer Teil der Moleküle dieser Verbindungsklasse in den Bereichen Antibiotika, antiviraler und anti-Tumor-Agentien eine Rolle.<sup>4</sup>

In den zurückliegenden Jahren konnte die Bedeutung von Oligosacchariden in Glycoproteinen, -lipiden und -sphingolipiden durch verbesserte Analysemethoden immer besser studiert werden.<sup>4</sup> Viele wichtige Proteine liegen in glycosylierter Form vor und ihre Aktivität wird entscheidend vom Saccharidrest beeinflusst.

Für Erkennungsmechanismen auf molekularer Ebene spielen diese Oligosaccharidstrukturen eine entscheidende Rolle.<sup>10</sup> Zur Aufklärung dieser Erkennungsprinzipien zwischen beispielsweise Peptiden und Zuckern können u. a. Testsysteme mit Mistellectinen verwendet werden.<sup>11</sup> Die Arbeiten auf diesem Gebiet können einen Einblick liefern, welche Parameter für die Bindung des Zuckers von essentieller Bedeutung sind.

Hydroxymethyl-verzweigte Cyclohexanole bilden die carbocyclischen Analoga der pyranoiden Zucker. In dieser Verbindungsklasse ergibt sich ein breites Spektrum von Molekülen mit teils einfacher Struktur und großer biologischer Wirkung.



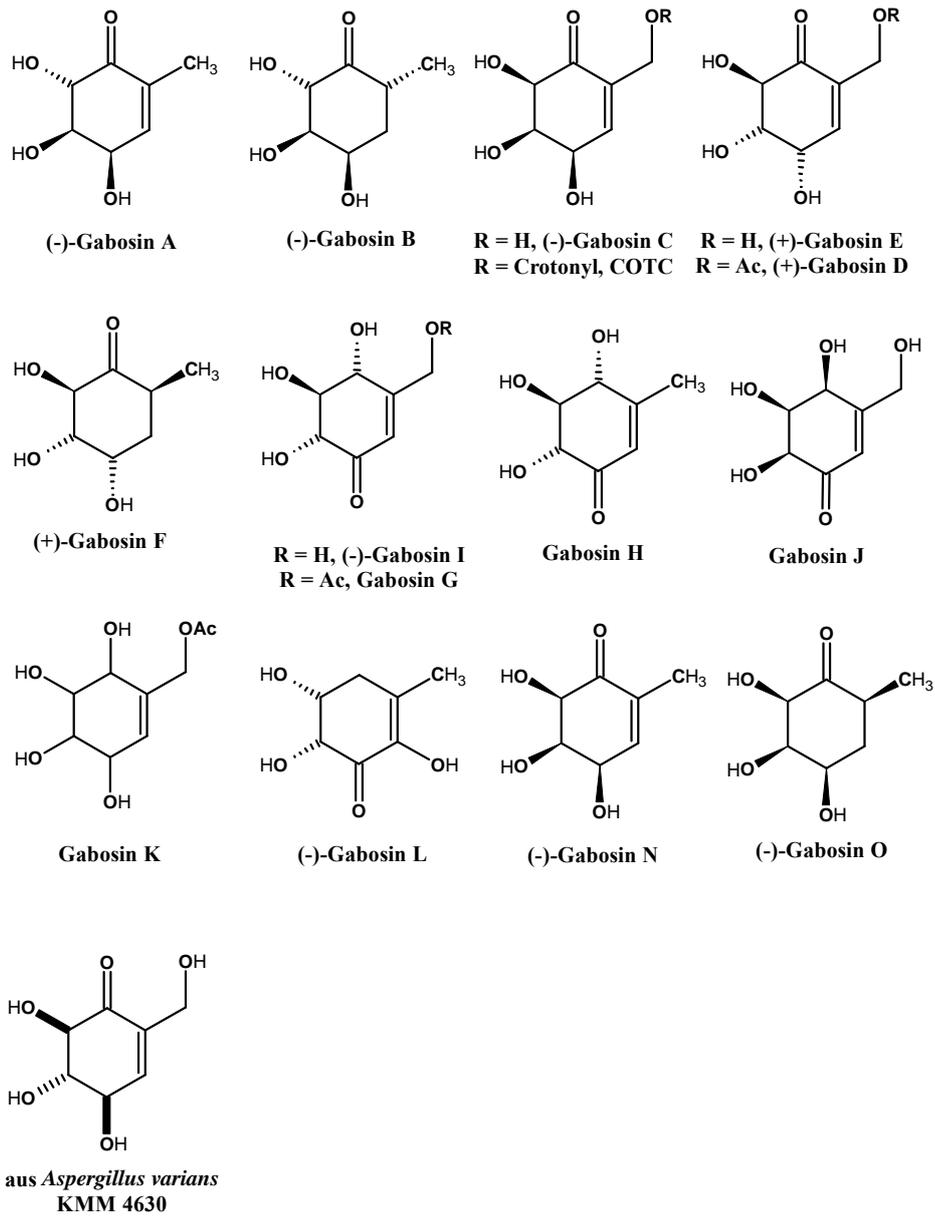
**Abb. 3:** Beispiele für Carbazucker und deren Bedeutung

Die Bedeutung der carbocyclischen Zuckerderivate **3**<sup>12</sup> und **7**<sup>13</sup> liegt, hervorgerufen durch die strukturelle Ähnlichkeit zur Glucose, in ihrer Funktion als Glucosidase-Inhibitoren. Diese sind nicht nur im Zusammenhang mit kohlenhydratabhängigen Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes von Interesse.

Eine carbocyclische Substanz, welche seit einiger Zeit<sup>14</sup> als Mittel zur Behandlung von Grippe zugelassen ist, ist Tamiflu (Oseltamivir, **8**).<sup>15</sup> Tamiflu wurde in der Grippesaison 1999/2000 in Nordamerika (USA und Kanada) und der Schweiz eingeführt. Die Einführung auf den wichtigsten europäischen Märkten erfolgte 2002/2003. Als Vertreter der Neuraminidase-Inhibitoren wirkt Tamiflu virostatisch, das bedeutet, dass es die Replikation der Viren behindert und damit den Befall weiterer Zellen verhindert.<sup>16</sup>

Streptol (**6**) ist eine von drei isomeren Verbindungen der acht denkbaren Stereoisomeren eines an der Doppelbindung verzweigten Hydroxymethyl-konduritols, welche aus natürlichen Quellen isoliert wurden.<sup>17</sup> Die beiden anderen Isomere sind 1-*epi*-Valienol<sup>18</sup> und eine Verbindung mit der Bezeichnung MK7607 (4-Epimer zu **6**), welche herbizide Eigenschaften aufweist.<sup>19</sup> Eine weitere Gruppe mit **6** verwandter Strukturen stellen die von TATSUTA ET AL. und ZEECK ET AL. aus dem Sekundärmetabolismus von Streptomyces-Stämmen isolierten Gabosine (siehe Abb. 4) dar.<sup>7</sup> Die isolierten Moleküle weisen interessante biologische Eigenschaften auf.<sup>8</sup>

# 1. Einleitung



**Abb. 4:** Gabosine und verwandte Strukturen

### 1.3 Strategien zur Synthese von Carbapyranosen

Aufgrund der vielfältigen biologischen Bedeutung der polyhydroxylierten Ringsysteme ist das Interesse an deren Synthese groß. Die Synthesestrategien zu den vorgestellten Verbindungen lassen sich grundsätzlich in zwei Klassen unterteilen.

Auf der einen Seite sind dies *chiral pool* Synthesen, welche von leicht zugänglichen Naturstoffen wie den natürlich auftretenden Zuckern (z.B. Glucose) oder hydroxylierten carbocyclischen Systemen (z.B. Chinasäure, Shikimisäure oder Quebrachitol) ausgehen. Der Vorteil dieser Synthesemethode liegt darin, dass das Produkt direkt in enantiomerenreiner Form vorliegt, wobei dessen Stereochemie der Ringpositionen im Wesentlichen durch die Ausgangsverbindung bestimmt wird. Nachteilig an dieser Methode ist die geringe Flexibilität und die Tatsache, dass in der Regel jeweils nur ein Enantiomer zugänglich ist.

Auf der anderen Seite gibt es *de novo* Synthesen in denen ausgehend von einfachen achiralen Edukten über flexible Zentralbausteine, die so genannten *building blocks*, das Zielmolekül erhalten wird. Hierbei muss auf einer geeigneten Stufe die Übertragung der chiralen Information erfolgen, um zu enantiomerenreinen Bausteinen zu gelangen.

Der erste Ansatz zur Synthese von Carbazuckern geht auf MCCASLAND ET AL. zurück und stellt eine *de novo* Synthese dar.<sup>6</sup> Der zentrale Baustein bei der Synthese von 5a-Carba- $\alpha$ -DL-talopyranose ist dabei ein 7-Oxanorbornen-Derivat, welches aus der Diels-Alder Reaktion von 2-Acetoxyfuran und Maleinsäureanhydrid gewonnen wird. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels soll jedoch zunächst auf die Möglichkeiten der *chiral pool* Synthesen eingegangen werden.

### 1.3.1 *chiral pool* Strategien

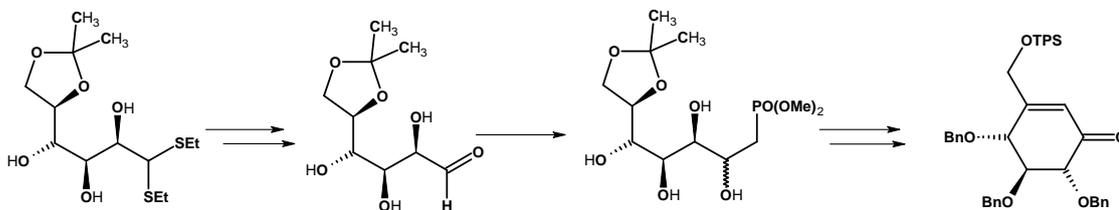
Charakteristisch für alle *chiral pool* Ansätze ist, dass die Stereochemie der Hydroxyfunktionen bereits im Edukt festgelegt ist. Einerseits birgt dies den Vorteil, dass stereoselektive „Hydroxylierungs-Reaktionen“ im Verlauf der Reaktionssequenz nicht notwendig sind. Andererseits bedeutet dies aber auch, dass über *chiral pool* Synthesen in der Regel jeweils nur ein Enantiomer zugänglich ist.

#### 1.3.1.1 Synthesen ausgehend von Kohlenhydraten

Die Herausforderung bei der Synthese von Carbazuckern aus natürlich vorkommenden Kohlenhydraten liegt zunächst in deren Homologisierung, da Carbazucker ein Kohlenstoffatom mehr enthalten. Einen weiteren wichtigen Zwischenschritt stellt die im späteren Syntheseverlauf notwendige Cyclisierung dar. Anhand der Cyclisierungsart lassen sich die Carbazuckersynthesen ausgehend von den natürlichen Zuckern am übersichtlichsten unterteilen. So kann neben einem nucleophilen, elektrophilen oder radikalischen Ringschluss auch die Ringschlussmetathese genutzt werden.

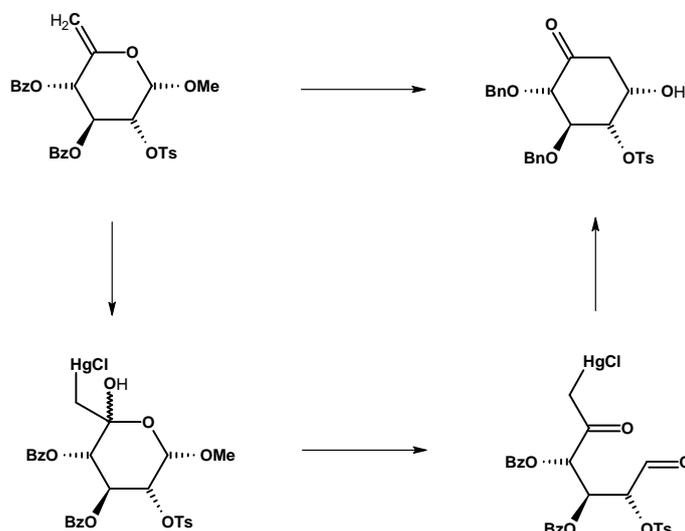
PAULSEN ET AL. verwenden eine intramolekulare Horner-Emmons Olefinierung um zum gewünschten Carbocyclus zu gelangen (siehe Abb. 5).<sup>20</sup>

Des Weiteren können auch carbonyl-<sup>21</sup>, nitro-<sup>22</sup> oder schwefel<sup>23</sup>-stabilisierte Carbanionen für eine nucleophile Cyclisierungsreaktion genutzt werden.



**Abb. 5:** Synthese von Carbazuckern nach PAULSEN ET AL.

Ein weiteres wichtiges Beispiel für eine nucleophile Ringschlussreaktion stellt die Ferrier-Reaktion<sup>24</sup> dar. Hierbei wird im Schlüsselschritt ein Organoquecksilber-Intermediat durchlaufen (siehe Abb. 6).



**Abb. 6:** Ferrier Carbocyclisierung (Ferrier(II)-Reaktion)

Neben den häufig verwendeten nucleophilen Ringschlussmethoden gibt es auch einige Beispiele, in denen die Cyclisierung durch die Addition elektronenreicher Doppelbindungen an elektrophile Zentren erfolgt.

SINAY ET AL. haben gezeigt, dass Substrate, welche sonst in der Ferrier-Reaktion eingesetzt werden, mit Tri-*iso*-butylaluminium eine reduktive Umlagerung eingehen und hoch funktionalisierte Cyclohexane liefern.<sup>25</sup>

Ein weiteres Beispiel für eine elektrophile Ringschlussreaktion stellt die von TATSUTA ET AL. zur Synthese von Pyralomycin, Validamin und Valienamin genutzte mukaiyama-ähnliche Cyclisierung von Silylenolethern dar.<sup>26</sup>

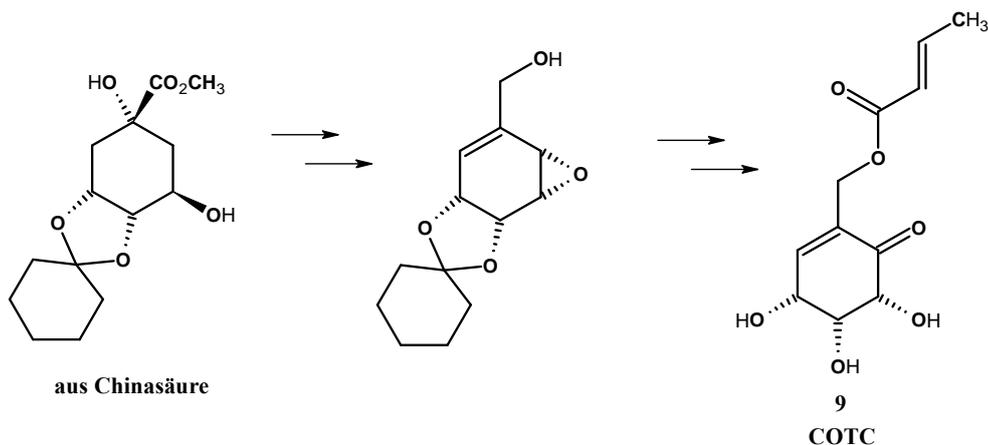
Zudem wurden einige radikalische Ringschlussmethoden mit Zinn-<sup>27</sup> bzw. Samarium-Reagenzien<sup>28</sup> beschrieben.

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Carbazuckern bietet die Ringschlussmetathese (RCM).<sup>29</sup> VASELLA ET AL. nutzten die RCM beispielsweise zur Synthese von Valienamin.<sup>29b</sup>

### 1.3.1.2 Synthesen ausgehend von carbocyclischen Naturstoffen

Synthesen ausgehend von Naturstoffen wie der Chinasäure<sup>30</sup>, der Shikimisäure<sup>31</sup>, *myo*-Inositol<sup>32</sup> oder Quebrachitol<sup>33</sup> besitzen gegenüber den Synthesen, welche auf natürlich vorkommenden Zuckern basieren, den Vorteil, dass das carbocyclische Grundgerüst bereits im Edukt vorhanden ist.

Als Beispiel sei an dieser Stelle die Darstellung von COTC (**9**) (Glyoxalase I Inhibitor) genannt. Aus einem Derivat der Chinasäure lässt sich der Crotonsäureester des Gabosins C nach einem von GANEM ET AL. beschriebenen Verfahren synthetisieren (siehe Abb. 7).<sup>34</sup>



**Abb. 7:** Synthese von COTC nach GANEM ET AL.

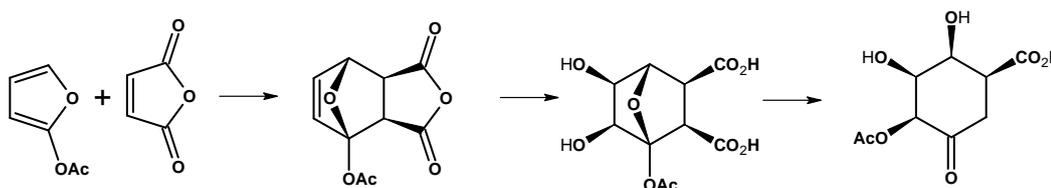
## 1.3.2 *de novo* Strategien

Bei den *de novo* Synthesen geht man von einfachen, nicht chiralen Edukten aus. Die größte synthetische Herausforderung besteht hierbei in der regio- und stereoselektiven Einführung der Hydroxylgruppen.

### 1.3.2.1 Diels-Alder Ansätze

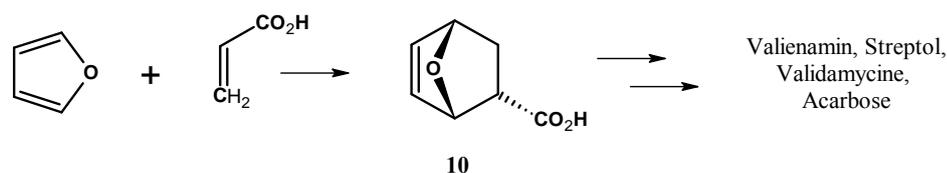
Auf dem Gebiet der *de novo* Ansätze spielt vor allem die *Diels-Alder* Cycloaddition eine wesentliche Rolle. Diese in den meisten Fällen hoch diastereoselektive Reaktion zwischen sauerstoffhaltigen Dienen und Dienophilen liefert hydroxylierte Cyclohexene in einem einzigen Schritt.

MCCASLAND ET AL. nutzten bei der Synthese von 5a-Carba- $\alpha$ -DL-talopyranose ein 7-Oxanorboren-Derivat als zentralen Baustein, welches aus der Diels-Alder Reaktion von 2-Acetoxyfuran und Maleinsäureanhydrid gewonnen werden kann.<sup>6</sup>



**Abb. 8:** Zugang zu Carbazuckern nach MCCASLAND ET AL.

Besonders hervorzuheben auf diesem Gebiet sind die Arbeiten von OGAWA und TETSUO, welche einen herausragenden Beitrag zur Synthese von Carbazuckern aus 7-Oxanorboren-Derivaten geleistet haben (siehe Abb. 9).<sup>5, 9, 35</sup>



**Abb. 9:** *de novo* Synthese verzweigter Cyclohexenole nach OGAWA ET AL.

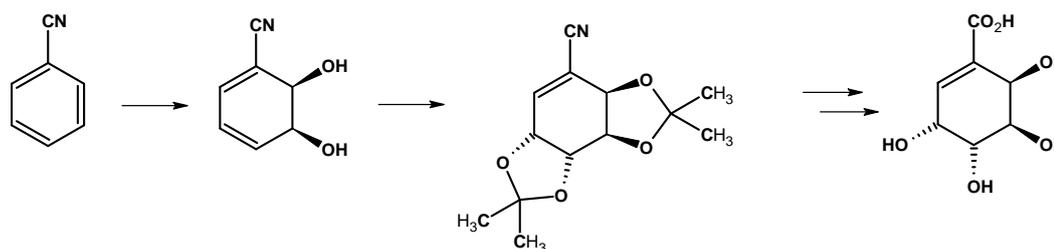
Das 7-Oxanorbornen **10**, welches durch Umsetzung von Furan mit Acrylsäure erhalten wird, wird in der Synthese unterschiedlicher Carbazucker genutzt. Die kinetische Racematspaltung von **10** ermöglichte die Synthese von enantiomerenreinen Carbazuckern.

MEHTA ET AL. nutzten zur Darstellung von Carbapyranosen 7-Ketonorbornane, welche ebenfalls über eine Diels-Alder Reaktion synthetisierbar sind. Die Baeyer-Villiger Oxidation dieser 7-Ketonorbornane mit anschließender reduktiver Öffnung des entstehenden Lactons<sup>36</sup> bzw. die Addition von Methanolat und die anschließende Grob Fragmentierung des entstehenden Halbacetalanions<sup>37</sup> stellen hierbei die Schlüsselschritte dar.

Weitere Darstellungsmethoden von verzweigten Cyclohexanolen über eine Diels-Alder Reaktion sind von TROST ET AL.<sup>13</sup>, PLUMET ET AL.<sup>38</sup> und ALTENBACH ET AL.<sup>39</sup> beschrieben worden.

### 1.3.2.2 Enzymatische Dihydroxylierung von Aromaten

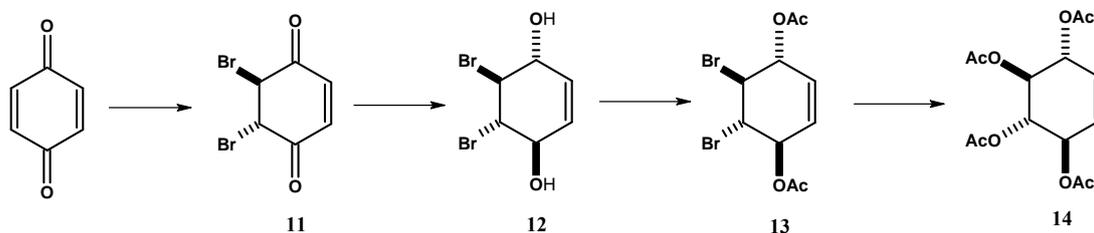
Die zur Synthese von Inositolen mit Hilfe von Dioxygenasen etablierte *cis*-Dihydroxylierung aromatischer Verbindungen findet ebenfalls Verwendung in der Darstellung von Carbazuckern (siehe Abb. 10).<sup>40</sup> Nachteilig an dieser Methode ist jedoch, dass die natürliche Konfiguration einiger wichtiger Naturstoffe, z. B. Valienamin oder Streptol, nicht direkt zugänglich ist.



**Abb. 10:** Enzymatischer Zugang zu verzweigten Cyclohexenolen nach CROUT ET AL.

### 1.3.2.3 Synthesen ausgehend von *p*-Benzochinonen

Ein weiteres nützliches Ausgangsmaterial für die Synthese von Carbapyranosen stellt *p*-Benzochinon dar, welches in vier Schritten und in einer Gesamtausbeute von 50 % in das racemische Konduritol-B-tetraacetat überführt werden kann.<sup>41</sup>



**Abb. 11:** Synthese von Konduritol-B-tetraacetat

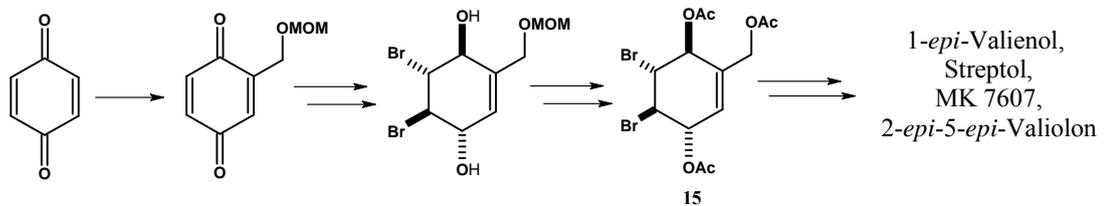
Eine Palladium-katalysierte kinetische Racematspaltung von **14** ermöglicht die Synthese von enantiomerenreinem (+)-Cyclophellitol.<sup>42</sup> Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen ist die enzymatische Deacetylierung von **13** mit Schweinepankreaslipase (PPL).<sup>43</sup>

Ausgehend von *p*-Benzochinon können auch andere verzweigte Carbazucker gewonnen werden. Die erforderliche Einführung der Seitenkette gelang BIEN<sup>44</sup> und BRAUN<sup>45</sup> im Arbeitskreis ALTENBACH über eine Stille-Kupplung bzw. über eine Wittig-Reaktion.

## 1. Einleitung

---

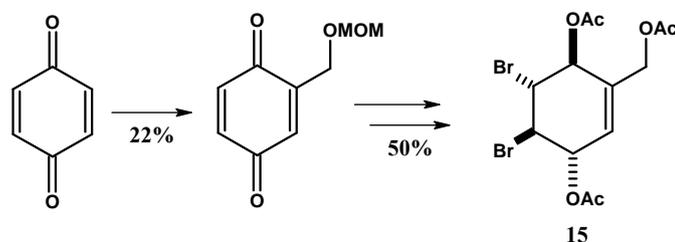
BLOCK<sup>46</sup> nutzte erstmals ein hydroxymethyl-verzweigtes *p*-Benzochinon, welches durch die Addition eines Dimethoxymethan-Radikals an *p*-Benzochinon gewonnen werden kann, zum Aufbau von Carbapyranosen. Von zentraler Bedeutung ist hierbei das Triacetat **15**.



**Abb. 12:** Synthese von Carbapyranosen nach BLOCK

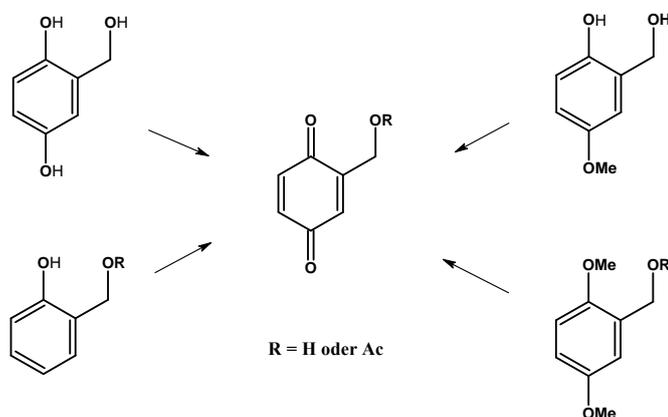
## 2. Aufgabenstellung

In einem ersten Teil der eigenen Arbeiten, soll der Zugang zu dem von BLOCK synthetisierten Triacetat **15** optimiert werden.



**Abb. 13:** Synthese des zentralen Triacetats nach BLOCK

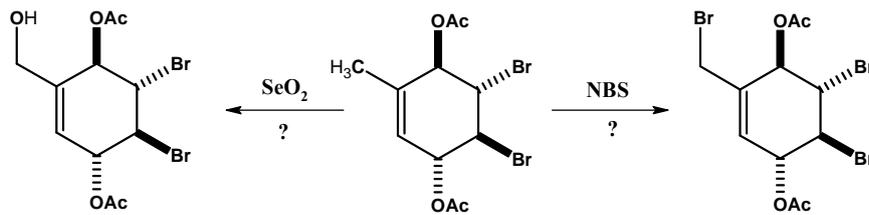
Hierzu muss ein geeigneter Weg gefunden werden, um auf einfache Weise ein geschütztes hydroxymethyl-verzweigtes *p*-Benzochinon in hohen Ausbeuten zu gewinnen. Als geeignete Edukte erscheinen hier entsprechend substituierte Hydrochinone, Hydrochinonmono- und Hydrochinondimethylether so wie Salicylalkohole.



**Abb. 14:** Mögliche Ausgangsverbindungen für die Synthese eines hydroxymethyl-verzweigten *p*-Benzochinons

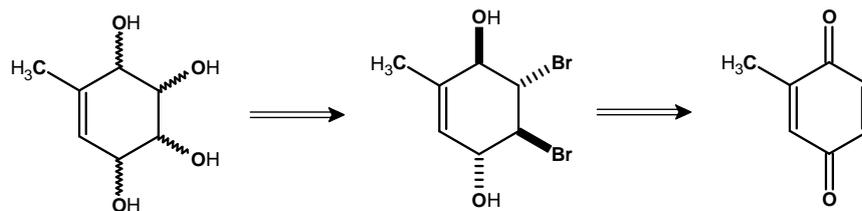
## 2. Aufgabenstellung

Im zweiten Abschnitt der vorliegenden Arbeit soll das von JOHNSON<sup>47</sup> beschriebene methyl-verzweigte Dibromdiol bzw. Dibromdiacetat auf seine Reaktivität untersucht werden. Dabei soll getestet werden, ob man die Methylgruppe durch eine Allyloxydation mit Selen(IV)oxid oder durch eine Wohl-Ziegler Bromierung mit N-Bromsuccinimid (NBS) und eine anschließende nukleophile Substitution in eine Hydroxymethyl-Seitenkette überführen kann.



**Abb. 15:** Geplante Versuche zur Synthese hydroxymethyl-verzweigter Systeme

Desweiteren soll das methyl-verzweigte Dibromdiol genutzt werden, um Analoga der 6-Desoxypyranosen zu synthetisieren, um diese für Tests auf ihre biologischen Eigenschaften (z. B. Fucosidase-Inhibition) verfügbar zu machen.

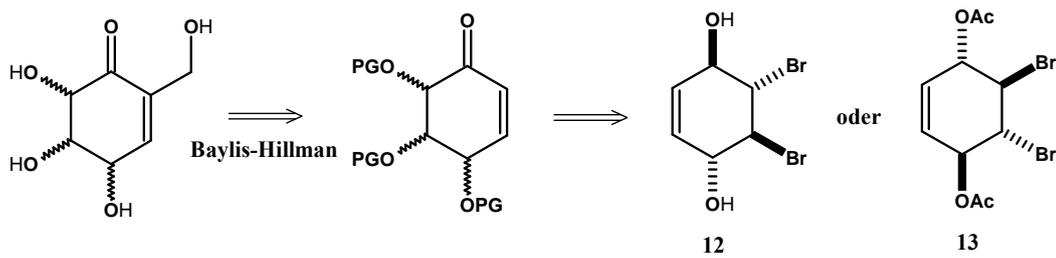


**Abb. 16:** Mögliche Syntheseroute zu ungesättigten Carba-Analoga der 6-Desoxyzucker

## 2. Aufgabenstellung

---

Abschließend sollte untersucht werden, ob sich aus den auch in enantiomerenreiner Form verfügbaren, unverzweigten Bausteinen **12** und **13** polyhydroxylierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone gewinnen lassen, welche dann einer Baylis-Hillman Reaktion unterzogen werden können, um so zu Gabosin-Systemen zu gelangen, die in direkter Nachbarschaft zur Carbonylgruppe eine Hydroxymethyl-Seitenkette besitzen.



**Abb. 17:** Retrosynthetischer Ansatz zur Gabosin-Synthese

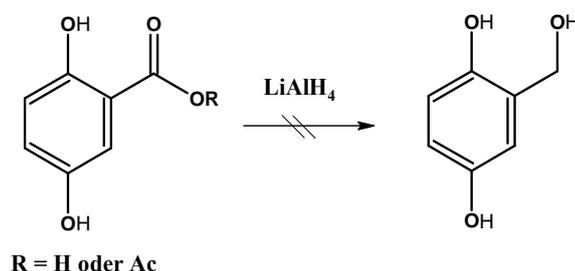
#### 3.1 Optimierung der Syntheseroute nach Block

Der zentrale Baustein der Syntheseroute zu 1-*epi*-Valienol, Streptol, MK 7607 und 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon nach BLOCK ist das Triacetat **15**.

Die Darstellung des substituierten *p*-Benzochinonsystems ist problematisch. Die Aufreinigung des gewünschten Produktes ist bei einer relativ geringen Ausbeute von 22% recht aufwendig. Zunächst muss ein großer Teil des nicht umgesetzten *p*-Benzochinons durch Kristallisation bei -20 °C entfernt werden, bevor das Rohprodukt über eine Destillation aufgereinigt werden kann. Ein vereinfachter Zugang zu dem verzweigten *p*-Benzochinon würde die Syntheseroute daher deutlich verbessern.

In der Literatur findet man unterschiedliche Darstellungsmöglichkeiten für substituierte *p*-Benzochinone. Als Ausgangsverbindungen dienen hier hauptsächlich Hydrochinone, Hydrochinonmono- und Hydrochinondimethylether so wie Salicylalkohole. Häufig verwendete Oxidationsmittel sind Bleiacetat<sup>48</sup>, Mangandioxid<sup>49</sup>, Cer(IV)-ammoniumnitrat<sup>50</sup> (CAN), Silber(II)oxid<sup>51</sup>, Pyridiniumdichromat<sup>52</sup> (PDC) und hypervalente Iodverbindungen<sup>53</sup>.

Das für die Darstellung eines hydroxymethyl-verzweigten *p*-Benzochinons notwendige Hydrochinon (Gentisylalkohol) ist nicht käuflich erhältlich. Die Synthese des Gentisylalkohols durch Reduktion der Gentisinsäure bzw. des Gentisinsäuremethylesters mit Lithiumaluminiumhydrid verläuft wenig erfolgreich.<sup>46</sup> Daher kommt eine Synthese ausgehend von Gentisylalkohol nicht in Betracht.

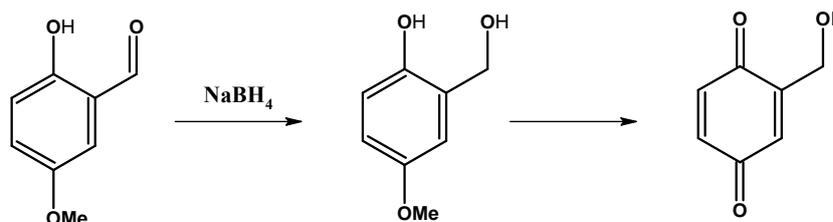


**Abb. 18:** Umsetzung von Gentisinsäure bzw. Gentisinsäuremethylester mit Lithiumaluminiumhydrid

### 3. Diskussion und Ergebnisse

---

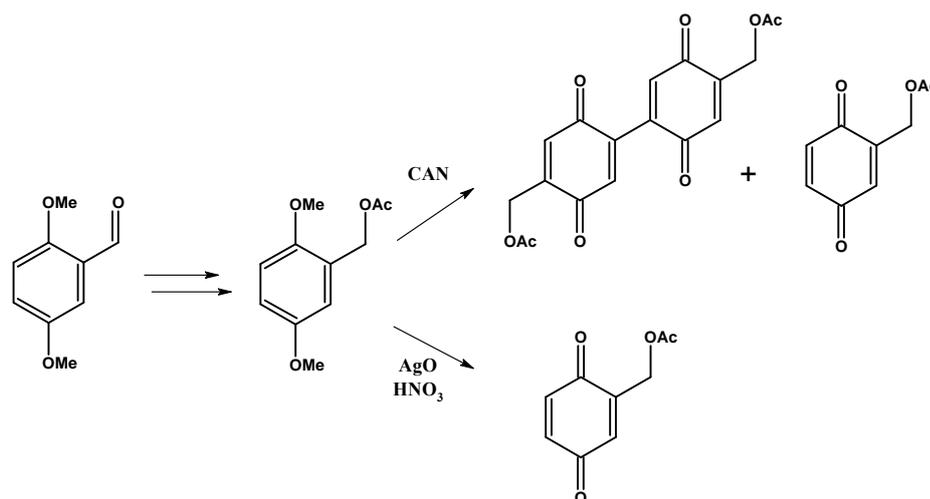
Die Synthese eines hydroxymethyl-verzweigten Chinons ist von LEY<sup>53c</sup> ausgehend von 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd beschrieben worden. Dazu wird der Aldehyd zunächst mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert. Anschließend wird der Alkohol mit einem polymergebundenen, hypervalenten Iodreagenz zum gewünschten Chinon oxidiert. Der eingesetzte 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd ist allerdings sehr teuer.



**Abb. 19:** Synthese des hydroxymethyl-verzweigten *p*-Benzochinons nach LEY

2,5-Dimethoxybenzaldehyd dagegen ist im Vergleich zu 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd deutlich preiswerter erhältlich. Die Reduktion mit Natriumborhydrid liefert in nahezu quantitativer Ausbeute den entsprechenden Alkohol. Der so erhaltene Benzylalkohol kann anschließend acetyliert werden. Die Oxidation mit Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) liefert jedoch hauptsächlich eine dimere Verbindung an Stelle des gewünschten acetylierten Hydroxymethyl-*p*-benzochinons. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum zeigt sich dies durch das Auftreten eines zusätzlichen Signals für einen quaternären Kohlenstoff bei 139.4 ppm. Weitere Optimierungsversuche wurden an dieser Stelle nicht durchgeführt.

Unter Verwendung von Silber(II)oxid in Gegenwart von 6 N Salpetersäure als Oxidationsmittel lässt sich das gewünschte *p*-Benzochinon in 83%-iger Ausbeute gewinnen.



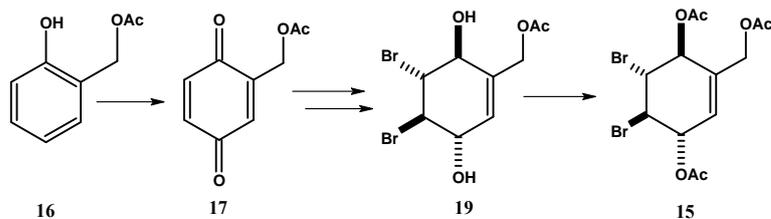
**Abb.20:** Oxidation von 2,5-Dimethoxybenzylacetat mit CAN und mit AgO / HNO<sub>3</sub>

Später zeigte sich, dass einerseits die Darstellung des dimeren Produktes in quantitativer Ausbeute durch die Nutzung von CAN auf Kieselgel erreicht werden kann<sup>54</sup> und dass andererseits das hydroxymethyl-verzweigte *p*-Benzochinon quantitativ erhalten werden kann, wenn man statt der Acetat- eine Pivalat-Schutzgruppe verwendet.<sup>55</sup>

Die primäre Hydroxylgruppe des 2-Hydroxybenzylalkohols (Salicylalkohol, Saligenin) lässt sich mit Hilfe von PPL unter Zusatz von Vinylacetat in Hexan innerhalb von zwei Tagen selektiv und quantitativ in das Acetat **16** überführen.

In der Literatur findet man Beispiele für die Oxidation substituierter  $\alpha$ -Naphthole mit hypervalenten Iodverbindungen zu den entsprechenden Naphthochinonen.

Es zeigt sich, dass der geschützte Saligenin, in Analogie zu den  $\alpha$ -Naphtholen<sup>56</sup>, mit Bis-(acetyloxy)(phenyl)- $\lambda^3$ -iodan (PIDA) in 65%-iger Ausbeute in das verzweigte acetylierte *p*-Benzochinon überführt werden kann. Das verwendete PIDA lässt sich leicht in großen Mengen aus der Umsetzung von Iodbenzol mit Natriumperborat in Essigsäure gewinnen.<sup>57</sup>



**Abb. 21:** Optimierte Route zum zentralen Triacetat **15**

Das geschützte hydroxymethyl-verzweigte *p*-Benzochinon wird anschließend nach der bekannten Methode zunächst bei 0 °C in Dichlormethan oder Chloroform mit elementarem Brom umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt sofort in Diethylether gelöst und mit wässriger Natriumborhydrid-Lösung zur Reaktion gebracht. Das so erhaltene Dibromdiol liefert nach Acetylierung und Umkristallisation aus Ethanol das Triacetat **15** in 51%-iger Ausbeute.

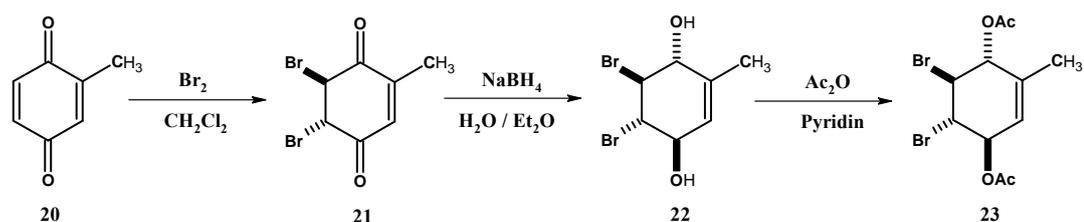
Ausgehend vom Salicylalkohol bedeutet dies eine Ausbeute über alle fünf Stufen von 27%. Die von BLOCK verwendete Syntheseroute liefert das Triacetat **15** ausgehend von *p*-Benzochinon im Gegensatz dazu nur in einer Ausbeute von 11%.

## 3.2 Darstellung methyl-verzweigter Konduritole

Die Arbeiten von BLOCK<sup>46</sup> und JOHNSON<sup>47</sup> haben gezeigt, dass bei vielen monosubstituierten *p*-Benzochinonen im Falle einer Bromierung zunächst selektiv die unsubstituierte Doppelbindung mit dem Halogen umgesetzt wird. Bei einer anschließenden Reduktion des resultierenden Dibromdions mit Natriumborhydrid erhält man hauptsächlich das gewünschte all-*trans* Isomere.

### 3.2.1 Synthese des zentralen Methyl-cyclohexen-dibromdiols

Zuerst wird das methyl-substituierte *p*-Benzochinon **20** (Toluchinon) in Dichlormethan gelöst und mit Brom unter den bekannten Bedingungen umgesetzt. Die Reaktionskontrolle per DC zeigte einen vollständigen Umsatz nach etwa einer Stunde.



**Abb. 22:** Synthese des methyl-verzweigten Dibromdiols

In den NMR-Spektren des nach Einengen in 96%-iger Ausbeute erhaltenen rot-braunen Feststoffes zeigt sich eine Hauptkomponente, die aus der Bromierung der unsubstituierten Doppelbindung hervorgegangen sein muss. Das Fehlen eines neuen quartären Kohlenstoffsignals sowie das Auftreten der beiden sekundären Wasserstoffe H-2 und H-3 bestätigt die von JOHNSON und BLOCK beobachtete Selektivität der Bromierungsreaktion. Die Kopplungskonstante zwischen diesen beiden Protonen lässt sich mit  $J = 2.72$  Hz angeben. Dieser niedrige Wert scheint dafür zu sprechen, dass die Wasserstoffe eine *pseudo*-äquatoriale Position einnehmen. Im Dublett vom Dublett von H-3 findet sich zusätzlich noch eine  $^4J$ -Kopplung von 1.95 Hz zum olefinischen Proton H-5.

Insgesamt bestätigt dies die Überlegungen von STEGELMEIER.<sup>58</sup> Dieser hatte in den Arbeiten zum unverzweigten Dibromdiol angenommen, dass die beobachtete Selektivität der Borhydridreaktion darauf zurückzuführen sei, dass im Dion die beiden Bromatome eine *pseudo*-axiale Stellung einnehmen. Der Angriff des Borhydrids würde demnach äquatorial erfolgen und die gebildeten Hydroxygruppen axial aufrichten. Das gebildete *all*-äquatoriale Produkt wird dann letztendlich durch eine Sesselinversion erhalten.

Zur Reduktion der Carbonylgruppen wird das rohe Dibromdion **21** bei 0 °C in *tert*-Butylmethylether gelöst und unter starkem Rühren mit wässriger Natriumborhydrid-Lösung zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung ergibt sich ein braunes Öl in 91 %-iger Ausbeute, welches zu analytischen Zwecken aus Toluol umkristallisiert werden kann.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bilden die vier Protonen H-1, H-2, H-3 und H-4 ein breites Multiplett im Bereich von 4.06 – 4.25 ppm, daher ist eine genaue Zuordnung nicht möglich. Das olefinische Proton H-5 bildet ebenfalls ein Multiplett und zeigt sich bei 5.34 ppm. Die Verwendung von  $\text{DMSO-}d_6$  als Lösungsmittel führt dazu, dass sich die beiden Hydroxygruppen als scharfe Dubletts bei 5.57 ppm mit einer Kopplung von 7.12 Hz und bei 5.70 ppm mit einer Kopplung von 7.63 Hz zeigen.

Die Umsetzung des Diols **22** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin unter den bekannten Bedingungen liefert nach Aufarbeitung zunächst ein leicht gelbes, zähes Öl als Rohprodukt, welches aus wenig Ethanol umkristallisiert werden kann. Die Ausbeute nach Umkristallisation beträgt 60%.

Das AB-System der Protonen H-2 und H-3 zeigt sich im NMR-Spektrum bei 4.66 ppm. Das olefinische Proton H-5 bildet ein Multiplett bei 5.50 ppm. Durch die Acetylierung werden die Signale der Protonen H-1 und H-4 zu tiefem Feld verschoben und kommen bei 5.63 ppm bzw. bei 5.79 ppm zu liegen.

Der Vergleich des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des methyl-verzweigten Diacetats **23** mit dem Spektrum des Triacetats **15** zeigt, dass auch im methyl-verzweigten Diacetat **23** eine *all-trans* Anordnung der Substituenten vorliegen muss.

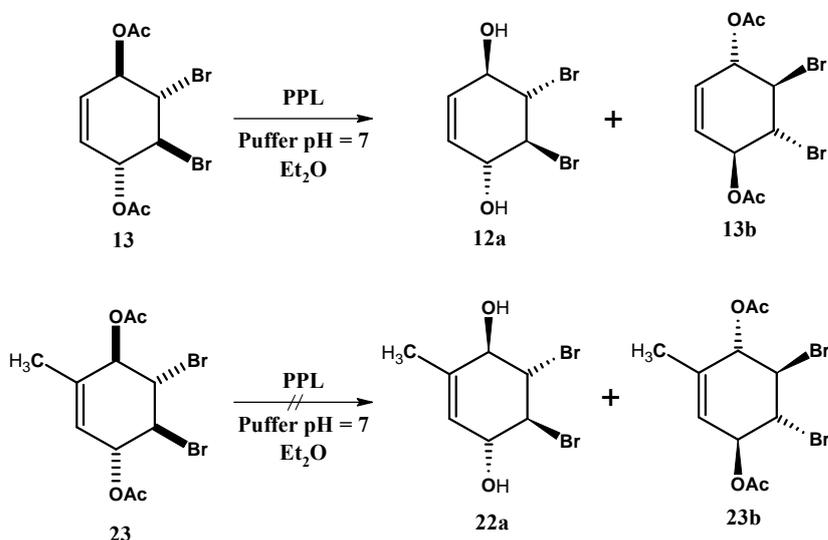
#### 3.2.2 Einfache Umsetzungen mit dem methyl-verzweigten Dibromdiol

##### *Racematspaltung*

Auf der Stufe des Dibromdiacetats kann im Falle des unverzweigten Systems eine Racematspaltung durch enzymatische Hydrolyse der beiden Esterfunktionen erreicht werden. Die Umsetzung des methyl-verzweigten Dibromdiacetats **23** mit PPL führt allerdings nicht zum gewünschten Ergebnis. Aus diesem Grund wurde zunächst ein Enzymscreening mit vorhandenen Lipasen (SAM I, SAM II, *Candida Rugosa*, *Candida*

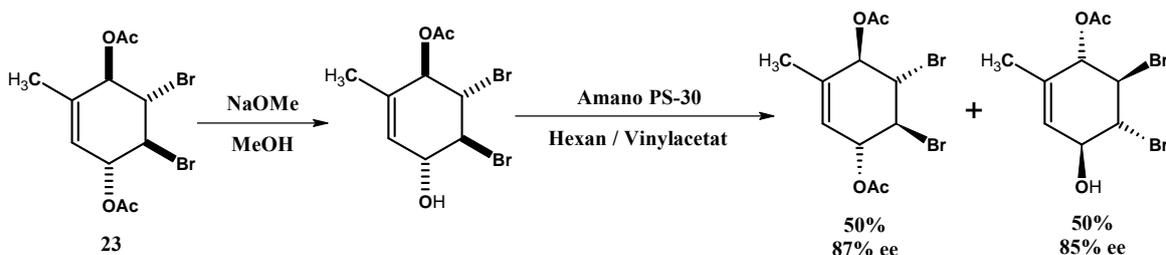
### 3. Diskussion und Ergebnisse

*Antartica*) durchgeführt. Offensichtlich scheint sich das Diacetat **23** jedoch für keine der getesteten Lipasen als Substrat zu eignen



**Abb. 23:** Versuch zur enzymatischen Racematspaltung des methyl-verzweigten Dibromdiacetats

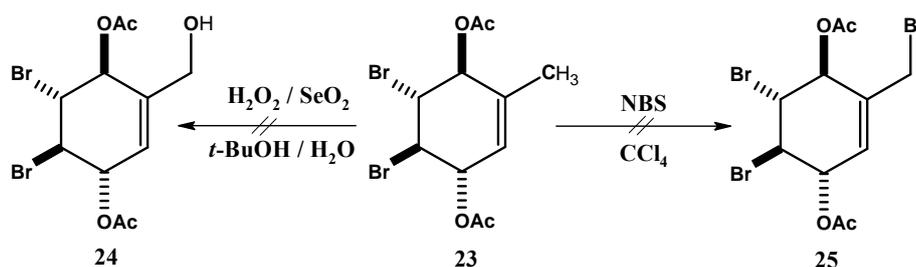
Die enzymatische Racematspaltung methyl- bzw. hydroxymethyl-verzweigter Systeme kann jedoch durch ein von JOHNSON<sup>47</sup> beschriebenes Verfahren erreicht werden. Dazu wird das verzweigte Diacetat zunächst selektiv mit Natriummethanolat in einen Monoalkohol überführt. Offensichtlich wird dabei der Ester, der weiter von der Seitenkette entfernt liegt, leichter verseift. Der Monoalkohol wird anschließend mit Hilfe der Lipase Amano PS-30 in einem Gemisch aus Hexan und Vinylacetat (4:1) enzymatisch verestert (siehe Abbildung 24).



**Abb. 24:** Enzymatische Racematspaltung des methyl-verzweigten Systems

#### *Allyloxydation / Allylbromierung*

Das methyl-verzweigte Dibromdiol-System **22** bzw. das entsprechende Diacetat **23** könnte auch als Ausgangsverbindung für die Synthese von hydroxymethyl-verzweigten Verbindungen dienen. Auf der einen Seite kann versucht werden, die Hydroxyfunktion der Seitenkette über eine Allyloxydation mit Selen(IV)oxid einzuführen. Dazu wird das Dibromdiacetat **23** mit katalytischen Mengen Selen(IV)oxid<sup>59</sup> in Gegenwart von 50%-iger Wasser-stoffperoxydlösung in *tert.*-Butanol umgesetzt. Nach 6-stündiger Reaktionszeit ist jedoch kein Umsatz feststellbar. Der Umsatz mit stöchiometrischen Mengen Selen(IV)oxid führt lediglich zu einer Zersetzung des Edukts und nicht zum gewünschten Produkt.



**Abb. 25:** Versuche zur Synthese hydroxymethyl-verzweigter Systeme

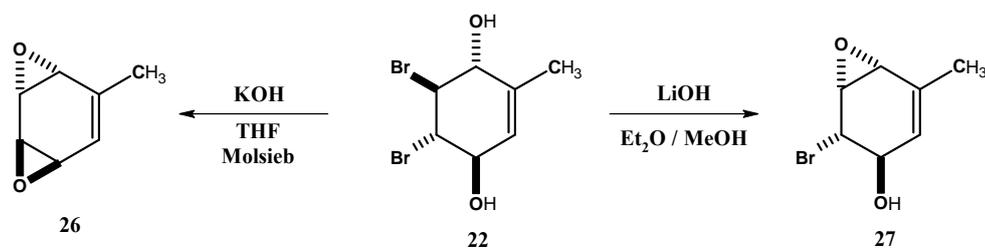
Auf der anderen Seite könnte auch eine Sequenz aus einer Wohl-Ziegler Bromierung und einer anschließenden nukleophilen Substitution des Bromids durch beispielsweise Acetat zu hydroxymethyl-verzweigten Systemen führen. Dazu wird zunächst versucht, das Dibromdiacetat **23** mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff unter Verwendung von Dibenzoylperoxid als Radikalstarter zum Bromid **25** umzusetzen. Die angewendeten Reaktionsbedingungen führen jedoch nicht zur entsprechenden Zielverbindung.

Die Versuche, ausgehend von dem methyl-verzweigten Dibromdiacetat **23** einen Zugang zu hydroxymethyl-verzweigten Molekülen zu etablieren, waren nicht erfolgreich.

#### *Reaktivität gegenüber Basen*

Der wichtigste Aspekt der Umsetzung des methyl-verzweigten Dibromdiols **22** ist der flexible Aufbau von Stereozentren bei der Synthese von Polyolstrukturen. Die bekannten Reaktionsbedingungen aus der Chemie des unverzweigten Dibromdiols **12** sollen dabei auf das methyl-verzweigte System übertragen werden.

Eine Reaktion, die durchgeführt wurde, um zunächst die all-*trans* Anordnung der Substituenten zu belegen, ist die Behandlung von **22** mit einer Mischung aus gepulvertem KOH und 4Å-Molsieb in trockenem Tetrahydrofuran bei 0 °C. Es bildet sich das methyl-verzweigte *anti*-Benzoldioxid **26** als leicht gelbes Öl in 55%-iger Ausbeute.

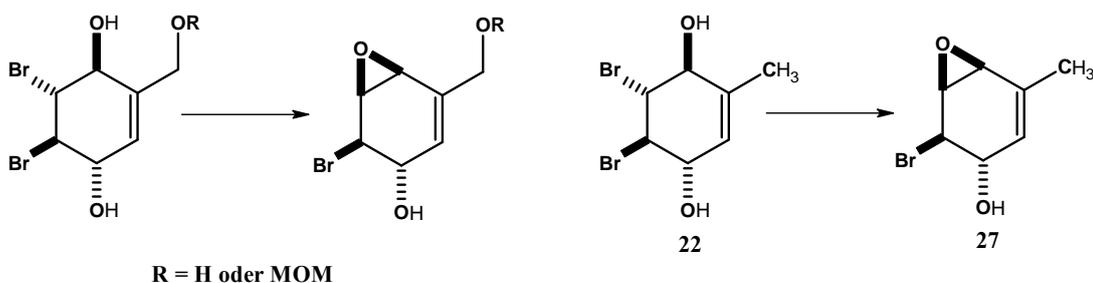


**Abb. 26:** Umsetzung des methyl-verzweigten Dibromdiols **22** mit Basen

Die Umsetzung des methyl-verzweigten Dibromdiols **22** mit Lithiumhydroxid unter den bekannten Bedingungen (Et<sub>2</sub>O / MeOH, 0 °C) führt zu der Bildung eines einzigen Epoxids in einer Ausbeute von 72%. Die Struktur des erhaltenen Epoxids **27** kann mit Hilfe der üblichen NMR-Spektren (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-COSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY) nicht eindeutig zugeordnet werden. Zur Aufklärung der Struktur des Epoxids **27** wird daher ein Longrange-Experiment (gs-HMBC) herangezogen. Das gs-HMBC zeigt eine

Kopplung zwischen dem Kohlenstoff der Methyl-Gruppe und dem allylischen Proton H-1, welches sich in direkter Nachbarschaft zum Epoxid befindet, und beweist eindeutig die Nachbarschaft des Epoxids zur Methyl-Seitenkette. Ein weiterer Beleg für die Struktur des Epoxids **27** ergibt sich zudem aus einer späteren Synthese.

Bei dem von BLOCK untersuchten geschützten oder ungeschützten hydroxymethyl-verzweigten System erfolgt die Bildung des Epoxids an der gleichen Position. BLOCK hatte angenommen, dass dies auf einen dirigierenden Einfluss der Hydroxymethyl-Seitenkette zurückzuführen ist. Diese Überlegung kann für die Bildung der Monoepoxide jedoch nicht entscheidend sein, da man einen dirigierenden Effekt bei der Methyl-Seitenkette ausschließen kann.



**Abb. 27:** Umsetzung der verzweigten Dibromdiol-Systeme mit Lithiumhydroxid

#### 3.2.3 Darstellung isomerer methyl-verzweigter Konduritole

Bei den Desoxy-Zuckern ist eine oder mehrere Hydroxygruppen durch Wasserstoffatome ersetzt. In der Natur sind die Desoxyaldosen gegenüber den Desoxyketosen vorherrschend und kommen in vielfältiger Form und Funktion in vielen Natur- und Wirkstoffen vor.

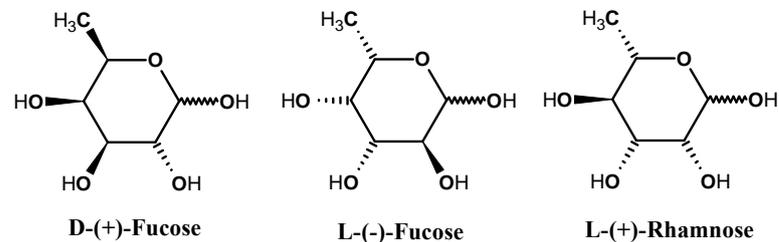
Der bekannteste Vertreter ist die Desoxy-Ribose (2-Desoxy- $\beta$ -D-*erythro*-pentose) als Baustein der Desoxyribonucleinsäure (DNA). Die Desoxygenierung kann aber auch an

### 3. Diskussion und Ergebnisse

---

einer beliebigen anderen Position vorkommen, wobei die 6-Desoxy-Zucker am verbreitetsten sind.

L-Fucose (6-Desoxy-L-galactose) ist ein wichtiger Zucker, der nicht nur in den N- und O-Glycanen und Glycolipiden der Säugetiere, sondern auch in Bakterien und Pflanzen vorkommt.<sup>60</sup> D-Fucose konnte hingegen nur in Pflanzen und einigen Mikroorganismen nachgewiesen werden.<sup>61</sup> Ein weiterer natürlich vorkommender 6-Desoxy-Zucker, die L-Rhamnose (6-Desoxy-L-mannose), findet sich als Bestandteil einiger Pflanzen-glycoside und Polysaccharide.



**Abb. 28:** Natürlich vorkommende 6-Desoxy-Zucker

Es gibt eine Vielzahl an unterschiedlichen Glycokonjugaten, welche Fucose enthalten. Fucosylierte Glykane sind an vielen, essentiellen biologischen Prozessen beteiligt.<sup>63</sup> Die terminalen Zucker beeinflussen oder bestimmen dabei die antigenen Eigenschaften der Glycokonjugate. So werden zum Beispiel das ABO- und das Lewis<sup>x</sup>-Blutgruppensystem neben weiteren Zuckern auch durch die L-Fucose determiniert.

Weiterhin sind Glycane mit  $\alpha$ -1,3-gebundenen Fucose-Molekülen wichtig für die Selektin-vermittelte Leukozyten-Endothel-Adhäsion im Rahmen von Entzündungsprozessen.<sup>64</sup> Sie initiieren die Extravasation von Leukozyten durch die Anheftung an das Endothel.

Die Abwesenheit von Fucose auf bestimmten Oligosaccharidketten der Leukozyten führt beim Menschen zum Leukozyten-Adhäsionsdefekt Typ2, welcher auch als kongenitaler Glycosilierungsdefekt Typ IIc bezeichnet wird.<sup>65</sup>

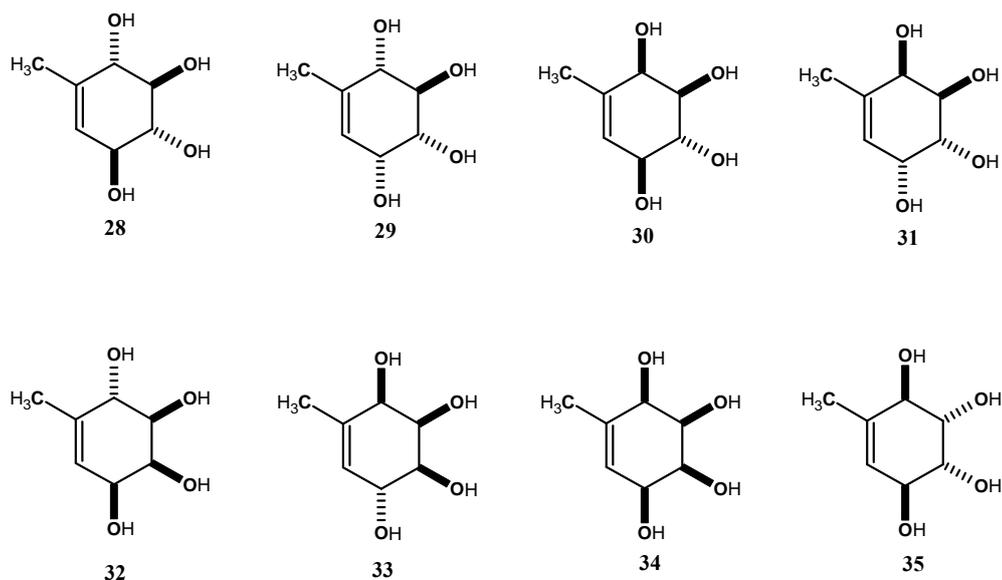
Die Fucosylierung scheint zudem eine wichtige Rolle bei der Ontogenese, Fertilisation<sup>66</sup> sowie bei der Initiation der Apoptose in einigen Zelltypen zu spielen<sup>64</sup>. Des Weiteren wird die Signalübertragung über den Notch-Rezeptor durch die Bereitstellung von Fucose reguliert.<sup>67</sup> Darüberhinaus sind fucosylierte Glycane an der Interaktion zwischen Wirt und Mikroorganismus beteiligt.<sup>68</sup>

Unterschiede in der Expression von fucosylierten Oligosacchariden sind bei vielen pathologischen Prozessen wie beispielsweise bei der malignen Transformation<sup>69</sup> und der Arteriosklerose<sup>64,70</sup> beobachtet worden.

Eine weitere wichtige Funktion haben fucosylierte Glycoproteine als integraler Bestandteil neuronaler Membranstrukturen. Fucosylierte Glycoproteine sind für die zellulären Mechanismen, die Lern- und Gedächtnisprozesse beeinflussen, entscheidend.<sup>71</sup>

Analoga der 6-Desoxy-Zucker sind als potentielle Fucosidase-Inhibitoren von synthetischem Interesse. Methyl-verzweigte Konduritole können dabei als ungesättigte Carba-Analoga der 6-Desoxy-Zucker angesehen werden.

Die 1-Methyl-Konduritole existieren in acht möglichen Stereoisomeren (siehe Abb. 19), wobei jedes Stereoisomer noch einmal ein Enantiomerenpaar bildet, so dass es sich insgesamt um 16 Verbindungen handelt. Im Gegensatz zu den hydroxymethyl-verzweigten Konduritolen, wie zum Beispiel das Valienol, sind die entsprechenden 7-Desoxy-Verbindungen bislang nicht als Naturstoffe bekannt.



**Abb. 29:** Isomere methyl-verzweigter Konduritole (racemisch)

Betrachtet man die Literatur, so stellt man fest, dass bislang nur ein Zugang zu methyl-verzweigten Konduritolen beschrieben wurde. Durch die mikrobielle Oxidation von Toluol und eine anschließende *cis*-Dihydroxylierung sind die Stereoisomere **31** und **34** zugänglich.<sup>72</sup> Zur biologischen Aktivität solcher Moleküle ist bislang dagegen nichts bekannt.

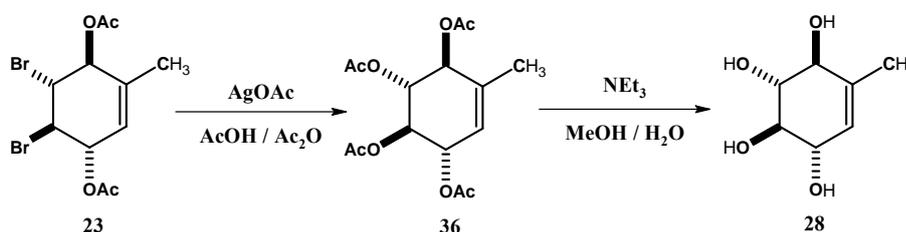
Die von Block etablierte Route zu hydroxymethyl-verzweigten Systemen sollte jedoch auch auf die Synthese von ungesättigten Analoga der 6-Desoxypyranosen wie **28**, **29** und **31** anwendbar sein.

#### 3.2.3.1 Synthese des (1,3/2,4)-Isomers (1-*epi*-7-Desoxy-valienol)

Als zentraler Baustein, der im Multigramm-Maßstab verfügbar ist, bietet sich Diacetat **23** an, um das Tetrol **28** darzustellen. Aus den Arbeiten von STEGELMAIER war bekannt, dass sich das unverzweigte Diacetat **13** durch die Umsetzung mit Silberacetat unter Wasserausschluss nahezu quantitativ in Konduritol-B-tetraacetat **14** überführen

lässt.<sup>58b,73</sup> Bei Anwendung der von STEGELMAIER beschriebenen Reaktionsbedingungen auf **23** erhält man ein Rohprodukt, welches nach Umkristallisation aus Di-*iso*-propyl-ether unter Zusatz von wenig Ethanol in 67%-iger Ausbeute das gewünschte Tetraacetat **36** als farblosen Feststoff liefert.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Tetraacetats weist das für die all-*trans* Verbindung typische AB-System für die Protonen H-2 und H-3 bei 5.25 ppm auf.

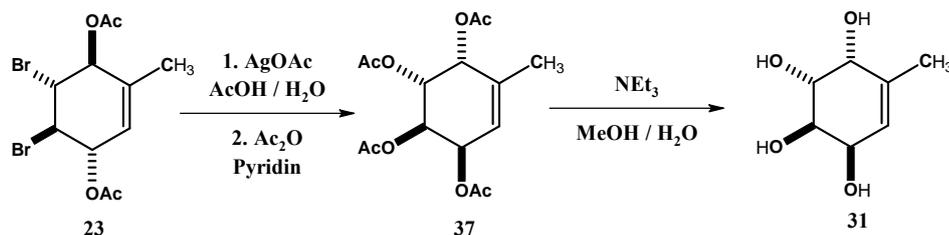


**Abb. 30:** Darstellung des (1,3/2,4)-Isomers

Die Entschützung des Tetraacetats **36** mit der (1,3/2,4)-Anordnung der Acetoxy-Gruppen mit Triethylamin in einem Gemisch aus Methanol und Wasser (7:3) liefert nach Aufreinigung des Rohproduktes das entsprechende Tetrol **28** als beige Pulver in einer Ausbeute von 88%.

#### 3.2.3.2 Synthese des (1,2/3,4)-Isomers (7-Desoxy MK 7607)

Führt man die Reaktion mit Diacetat **23** und Silberacetat unter Zusatz von Wasser durch, so sollte durch Hydrolyse der intermediär gebildeten Acetoxonium-Ionen das Molekül mit der zweifachen *cis*-Stereochemie gebildet werden. Die Reaktion mit dem Silbersalz und Wasser ergibt zunächst ein Gemisch unterschiedlicher Dirole, dessen Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin ein braunes Öl in 64%-iger Ausbeute liefert. Nach Umkristallisation aus Di-*iso*-propylether unter Zusatz von wenig Ethanol erhält man das Tetraacetat **37** als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 32%.



**Abb. 31:** Zugang zum (1,2/3,4)-Isomer

Die Ausbeute an Rohprodukt bzw. nach Umkristallisation an Feststoff fällt für die Reaktion unter Wassereinfluss deutlich geringer als bei der Reaktion in trockener Essigsäure aus. Die Anwesenheit des Wassers scheint die Bildung der intermediären Acetoxonium-Ionen deutlich zu verlangsamen. Hinzu kommt die bei der hier vorgestellten Umsetzung bereits nach etwa zwei Stunden Reaktionszeit beobachtete grauschwarze Verfärbung des Reaktionsgemisches. Bei der Umsetzung zum all-*trans*-Acetat **36** ist die Suspension nach 20 Stunden nur leicht grünlich gefärbt. Eventuell liegt die Ursache der starken Verfärbung in der Zersetzung der im Zwischenprodukt vorliegenden Dirole.

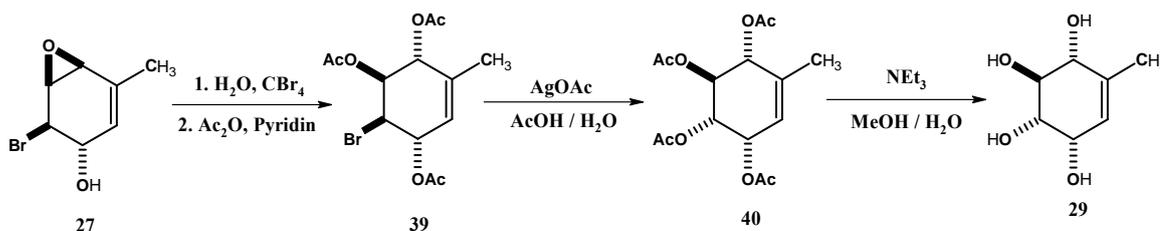
Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigt für die beiden Protonen H-2 und H-3 je ein Dublett vom Dublett bei 5.33 und bei 5.40 ppm. Die  $^3J$ -Kopplung zwischen H-2 und H-3 beträgt dabei 10.68 Hz. Die  $^3J$ -Kopplung zwischen H-1 und H-2 bzw. zwischen H-3 und H-4 beträgt jeweils 4.07 Hz und ist für eine axial / equatoriale Anordnung der Wasserstoff-Atome typisch. Dies bestätigt die (1,2/3,4)-Anordnung der Acetoxy-Substituenten.

Das entsprechende Tetrol **31** kann durch die Entschützung des (1,2/3,4)-Tetraacetats mit Triethylamin in einem Gemisch aus Methanol und Wasser (7:3) in 84%-iger Ausbeute erhalten werden.

### 3.2.3.3 Synthese des (1,2,4/3)-Isomers (7-Desoxy-valienol)

Die Öffnung des Epoxids **27** mit Wasser lässt sich durch den Zusatz von Tetrabromkohlenstoff oder Tetrabutylammoniumhydrogensulfat katalysieren.

Das so in einer Ausbeute von 56% erhaltene Triol **38** wird anschließend mit Essigsäureanhydrid in Pyridin zum entsprechenden Triacetat **39** umgesetzt.

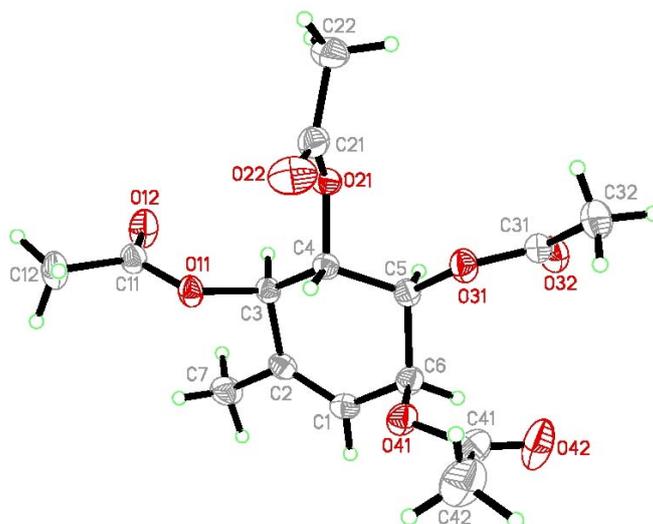


**Abb. 32:** Synthese des (1,2,4/3)-Tetrols

Die Umsetzung des Triacetats **39** mit Silberacetat in wässriger 90%-iger Essigsäure liefert das Tetraacetat **40** mit der (1,2,4/3)-Anordnung der Acetoxy-Substituenten in 38%-iger Ausbeute.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt ein Dublett vom Dublett für das Proton H-3 bei 5.08 ppm. Die  $^3J$ -Kopplung zu dem *cis*-ständigen Proton H-4 beträgt 3.56 Hz, während die  $^3J$ -Kopplung zu dem *trans*-ständigen Proton H-2 10.17 Hz beträgt. Die Protonen H-1, H-2 und H-4 kommen in einem Multiplett im Bereich von 5.47 bis 5.54 ppm zu liegen.

Eine abschließende Bestätigung der angenommenen Struktur erhält man durch die Röntgenstrukturanalyse von **40**. Die Kristallstruktur bestätigt auch die beobachtete Selektivität der Epoxidbildung beim Umsatz des methyl-verzweigten Dibromdiols mit Lithiumhydroxid.



**Abb. 33:** Kristallstruktur des Tetraacetats **40**

Die Entschützung des Tetraacetats **40** mit Triethylamin unter den bekannten Bedingungen in einem Gemisch aus Methanol und Wasser liefert das entsprechende Tetrol **29** in einer Ausbeute von 89% als beiges Pulver.

#### 3.3 Zugang zu Gabosinen (Keto-Carbazucker)

Seit der Isolierung der Gabosine aus Streptomyces-Stämmen in den 1970er Jahren sind dreizehn Totalsynthesen beschrieben worden.

Bei acht Routen handelt es sich dabei um *chiral pool* Ansätze. Fünf dieser Synthesestrategien beruhen hierbei auf der Nutzung von Zuckern als Ausgangsmaterial.

Der notwendige Ringschluss, welcher den Schlüsselschritt dieser Syntheserouten darstellt, kann dabei entweder über eine intramolekulare Nitril-Oxid-Cycloaddition<sup>74</sup>, eine Zinn(IV)chlorid vermittelte aldol-ähnliche Cyclisierung eines Phenylsulfonylenolsilyl-Ethers<sup>75</sup>, eine intramolekulare Nozaki-Kishi Reaktion<sup>76</sup>, über eine Ringschlussmetathese<sup>77</sup> oder über eine intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung<sup>78</sup>

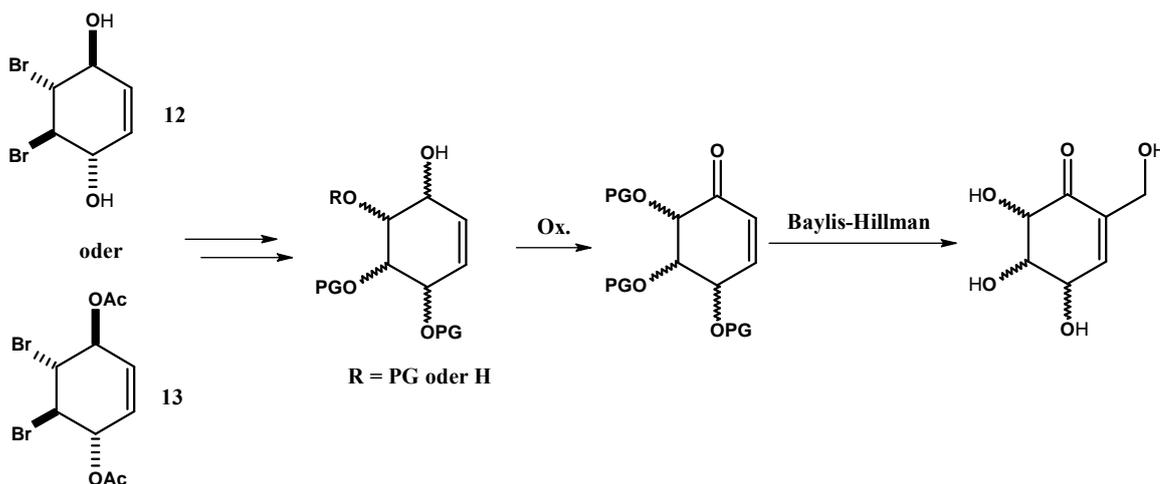
erfolgen.

Die übrigen drei *chiral pool* Strategien zur Synthese von Gabosinen verwenden (-)-Chinasäure als Ausgangsmaterial (siehe zum Beispiel Abb. 7).<sup>34,79</sup>

Bei den verbleibenden fünf Syntheserouten handelt es sich um *de novo* Strategien. Dazu gehören die racemische Synthese über eine Norbornyl-Route<sup>80</sup>, ein chemo-enzymatischer Zugang ausgehend von Iodbenzol<sup>81</sup>, eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion eines chiralen Sulfinylacrylats mit 2-Methoxyfuran<sup>82</sup>, die enantioselektive Acetylierung von Hydroxyketalen<sup>83</sup> und eine enantioselektive Synthese ausgehend von [(*p*-Toluolsulfinyl)methyl]-*p*-chinolen<sup>84</sup>.

Die Bausteine **12** und **13** konnten ihre Flexibilität bereits in vielen Synthesen unter Beweis stellen. So kann man ausgehend von diesen Building Blocks eine breite Vielfalt unterschiedlicher Konduritole, Inositole und einige andere bioaktive Verbindungen wie zum Beispiel (+)-Panepophenanthrin, Bromoxon, (-)-LL-C10037 $\alpha$  und (+)-KT 8110 synthetisieren.<sup>85</sup> Der entscheidende Vorteil dieser Syntheseroute liegt dabei in der Zugänglichkeit beider Enantiomere der jeweiligen Zielverbindung.

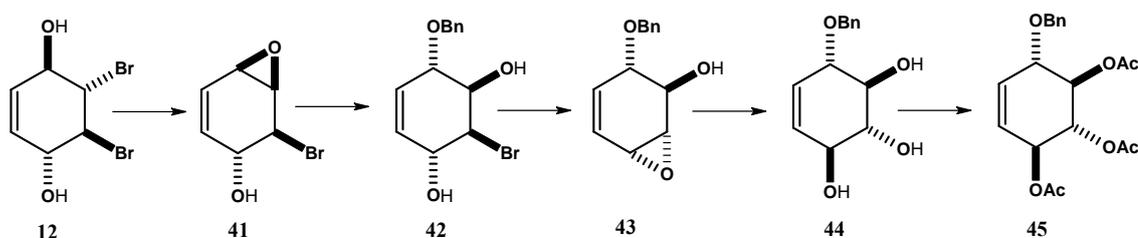
In diesem Kapitel soll untersucht werden, ob das Diol **12** bzw. das Diacetat **13**, welche jeweils auch in enantiomerenreiner Form zugänglich sind, genutzt werden kann, um zu Gabosinen zu gelangen, welche eine zur Ketogruppe  $\alpha$ -ständige Hydroxymethyl-Seitenkette aufweisen.



**Abb. 34:** Ansatz zur Darstellung von Gabosin-Systemen

Als zentraler Baustein könnte ein geschütztes Cyclohexenon dienen, welches dann in einer Baylis-Hillman Reaktion in das entsprechende Gabosin-Derivat überführt werden könnte.

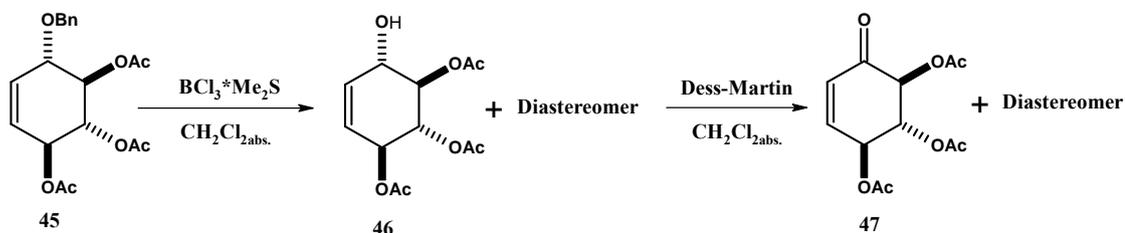
Aus den Arbeiten von PLETTENBURG<sup>86</sup> und PODESCHWA<sup>87</sup> war bekannt, dass sich das unverzweigte Dibromdiol **12** mit Hilfe von Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus Methanol und Diethylether in das Monoepoxid **41** überführen lässt. Dieses Epoxid kann anschließend mit Benzylalkohol unter Säure-Katalyse selektiv an der allylischen Position geöffnet werden. Erneute Epoxidbildung unter den bekannten Bedingungen und die anschließende Öffnung mit Wasser liefern das Triol **44** in 60%-iger Ausbeute, welches dann mit Essigsäureanhydrid zum entsprechenden Triacetat **45** umgesetzt werden kann (siehe Abb. 35).



**Abb. 35:** Synthese des (1*RS*,2*RS*,3*SR*,6*SR*)-6-(Benzyloxy)-cyclohex-4-en-1,2,3-triyl-Triacetats **45** nach PLETTENBURG

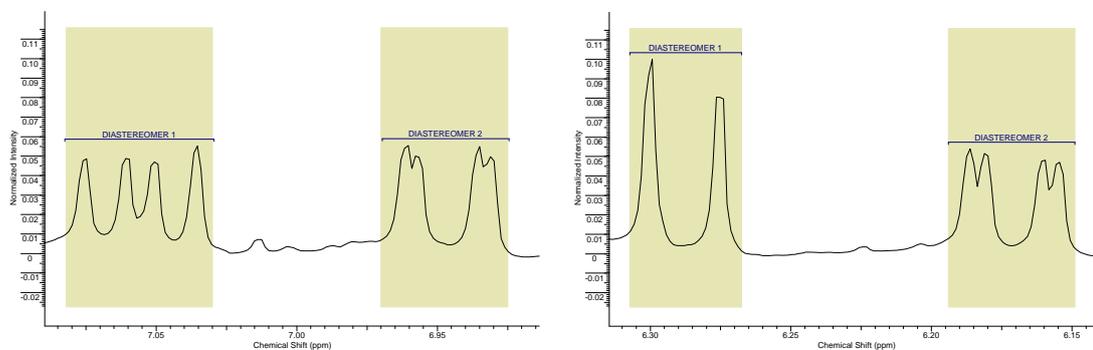
### 3. Diskussion und Ergebnisse

Die Entschützung mit Bor(III)chlorid-Dimethylsulfid-Komplex in trockenem Dichlormethan ergibt laut NMR ein Diastereomerengemisch eines Monoalkohols in 47%-iger Ausbeute als gelbes Öl.



**Abb. 36:** Erster Ansatz zur Synthese eines geschützten polyhydroxylierten Cyclohexenons

Die Oxidation des Diastereomerengemisches des Allylalkohols **46** mit Dess-Martin-Reagenz in trockenem Dichlormethan liefert laut NMR (siehe Abb. 37) ein Gemisch aus zwei diastereomeren Cyclohexenonen im Verhältnis 1:1. Das bedeutet, dass die bei der Entschützung beobachtete Epimerisierung an einem anderen als dem später oxidierten Stereozentrum stattgefunden haben muss.

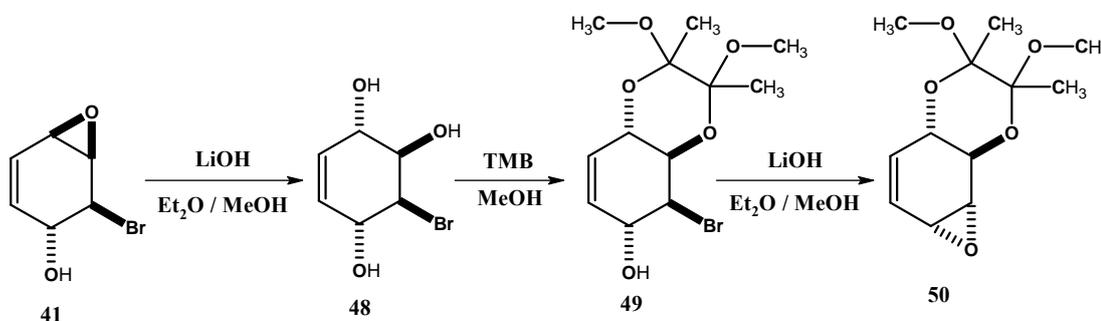


**Abb. 37:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der beiden diastereomeren Cyclohexenone

### 3. Diskussion und Ergebnisse

In einem zweiten Ansatz wird das Monoepoxid **41** zunächst mit Wasser unter Zusatz katalytischer Mengen an Kohlenstofftetrabromid oder Tetrabutylammoniumhydrogensulfat geöffnet. Anschließend wird die vicinale *trans*-Diol-Einheit mit 2,2,3,3-Tetramethoxybutan (TMB)<sup>89</sup> in nahezu quantitativ Ausbeute in das entsprechende Acetal überführt. Die NMR-Spektren des Acetals **49** zeigen, dass die Schützung mit TMB nur ein Produkt liefert. Aufgrund des anomeren Effektes kommt es nicht zu einer Diastereomerenbildung.

Die erneute Umsetzung mit Lithiumhydroxid unter den schon zuvor verwendeten Bedingungen liefert das Epoxid **50** in 88%-iger Ausbeute.



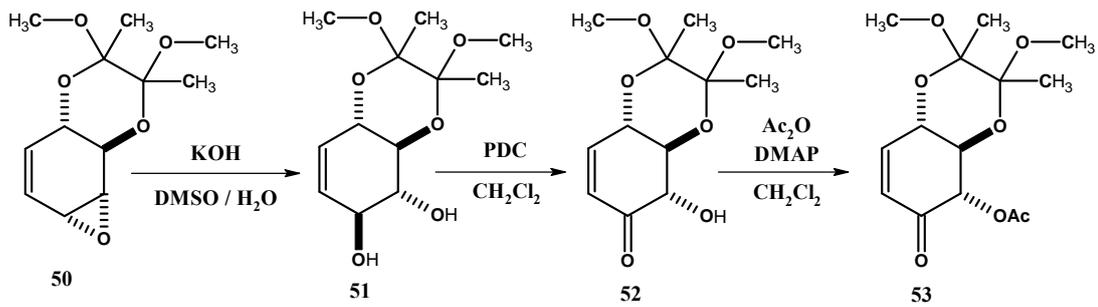
**Abb. 38:** Darstellung des geschützten Epoxids **50**

Die Öffnung des Epoxids **50** muss wegen des vorhandenen Acetals unter basischen Bedingungen erfolgen. Die Umsetzung mit wässriger Kaliumhydroxid-Lösung in Dimethylsulfoxid unter Rückfluss führt mit einer Ausbeute von 58% zum Diol **51**.

Die Oxidation der allylischen OH-Gruppe des Diols **51** gelingt selektiv mit Pyridiniumdichromat in Dichlormethan bei Raumtemperatur und liefert das gewünschte Cyclohexenon **52** als farblosen Feststoff in 72%-iger Ausbeute.

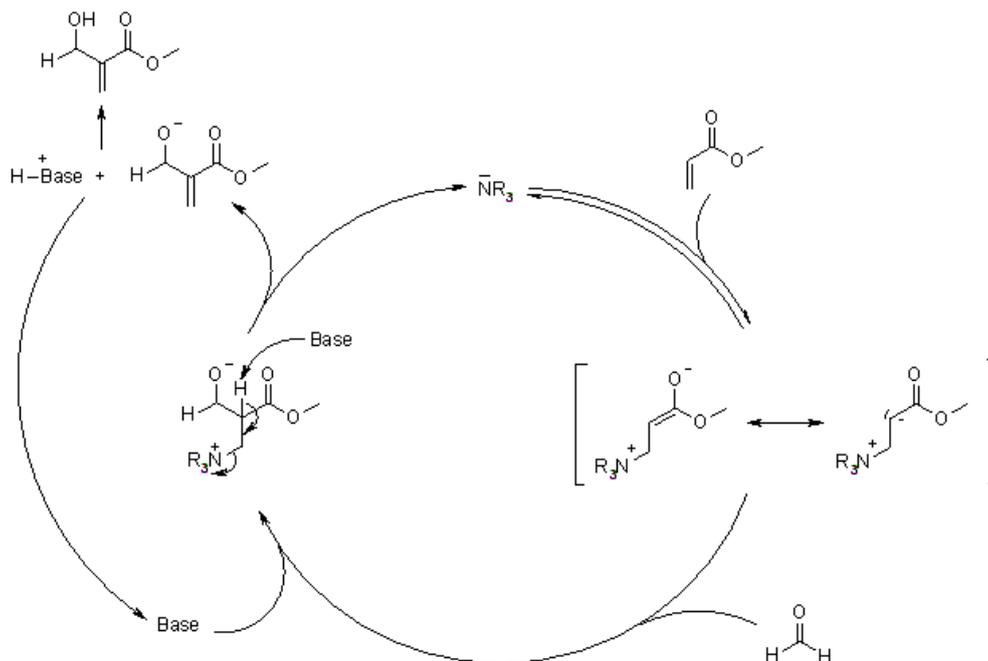
Anschließend wird die verbliebene freie Hydroxy-Gruppe mit Essigsäureanhydrid in Dichlormethan unter Zusatz katalytischer Mengen *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) acetyliert.

### 3. Diskussion und Ergebnisse



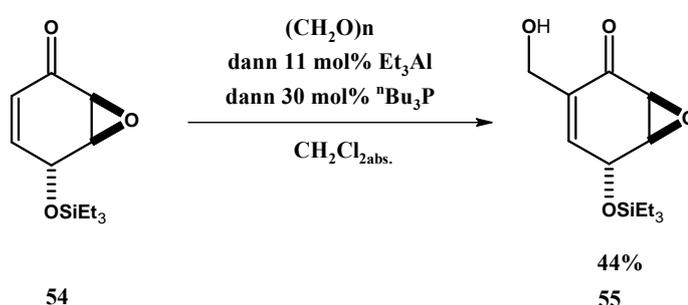
**Abb. 39:** Synthese des geschützten Cyclohexenons **53**

Die Baylis-Hillman Reaktion kann zur Einführung einer Hydroxymethyl-Seitenkette genutzt werden. Im ersten Schritt addiert die Base (z. B. DABCO oder DMAP) an die Vinylkomponente. Das gebildete Enolat greift nun nukleophil am eingesetzten Aldehyd (hier Formaldehyd) unter Bildung eines Alkoholats an. Die Abspaltung des Protons in  $\alpha$ -Position zum Keton durch die verwendete Base, führt zur Abspaltung der anfänglich addierten Base unter Bildung einer Doppelbindung. Die abschließende Protonierung des Alkoholats ergibt das gewünschte Produkt (siehe Abb. 40).



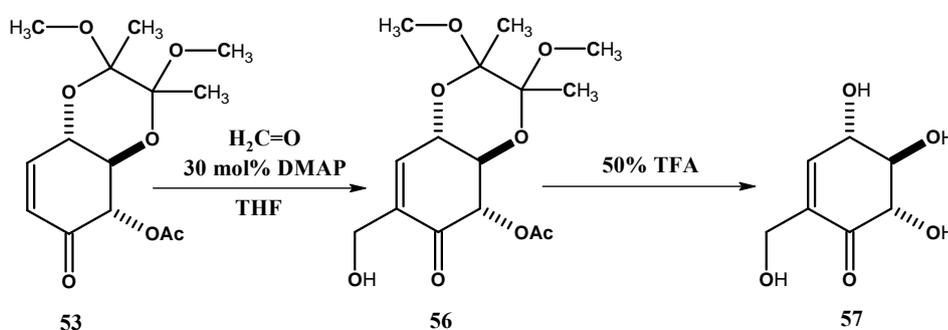
**Abb. 40:** Mechanismus der Baylis-Hillman Reaktion

In der Literatur gibt es bislang nur ein Beispiel für eine Baylis-Hillman Reaktion an einem hochfunktionalisierten Cyclohexenon. TAYLOR ET AL.<sup>88</sup> ist es gelungen, silyl-geschütztes *epi*-Epoxydon **55** aus dem Epoxid **54** zu gewinnen. Dazu wird das Epoxid **54** mit Paraformaldehyd in Gegenwart von Triethylaluminium und Tri-*n*-butylphosphin in Dichlormethan unter Schutzgas umgesetzt (siehe Abb. 41). Das Tri-*n*-butylphosphin wird an dieser Stelle als Katalysator verwendet, da sich das Epoxid **54** unter Amin-Katalyse (DMAP, DABCO, Et<sub>3</sub>N) zersetzt.



**Abb. 41:** Synthese von silyl-geschütztem *epi*-Epoxydon nach TAYLOR

Das Cyclohexenon **53** weist im Gegensatz zu **54** keine gegenüber DMAP labilen funktionellen Gruppen auf. Aus diesem Grund wird zunächst versucht, anstelle des selbstentzündlichen Tri-*n*-butylphosphins das leichter handhabbare DMAP als Katalysator zu verwenden.



**Abb. 42:** DMAP-katalysierte Baylis-Hillman Reaktion des Cyclohexenons **53**

Die Umsetzung des Cyclohexenons **53** mit 30%-iger wässriger Formaldehydlösung in Gegenwart von 30 mol% DMAP in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur ergibt das gewünschte Produkt **56** innerhalb von drei Tagen in einer Ausbeute von 41% nach Aufreinigung als farblosen Schaum.

Die Entschützung von **56** mit methanolischer Salzsäure führt nur zur Hydrolyse des Esters während die Acetalschutzgruppe erhalten bleibt. Eine vollständige Entschützung kann mit 50%-iger wässriger Trifluoressigsäure bei 60 °C erreicht werden.

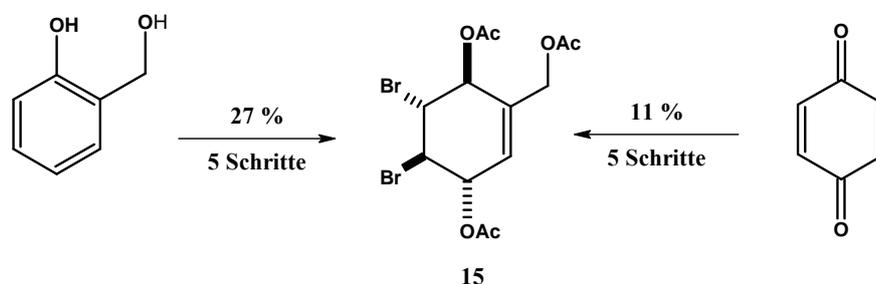
Unter diesen Bedingungen wird sowohl die Acetat- als auch die Acetal-Schutzgruppe abgespalten und man erhält das Tetrol **57** in 75%-iger Ausbeute als beinahe farbloses zähes Öl.

Das zur Carbonylgruppe alphasständige Proton H-3 zeigt sich im NMR-Spektrum als Dublett bei 4.19 ppm. Das benachbarte Proton H-2 liefert ein Dublett vom Dublett bei 3.70 ppm. Die Kopplungskonstante von H-2 zu H-3 beträgt 11.19 Hz. Die Kopplung von H-2 zu H-1 kann mit 8.14Hz angegeben werden. Die Größenordnung der beiden Kopplungskonstanten belegt dabei die *all-trans* Anordnung der drei Substituenten. Das allylische Proton H-1 zeigt sich als Multipllett bei 4.50 ppm und das olefinische Proton H-6 kommt als breites Singulett bei 6.91 ppm zu liegen.

#### 4. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sind im Wesentlichen drei Themenbereiche behandelt worden, die sich mit der Darstellung polyhydroxylierter carbocyclischer Verbindungen beschäftigen.

Zunächst konnte die Synthese des bereits von BLOCK dargestellten und zur Synthese von biologisch relevanten Verbindungen (1-*epi*-Valienol, Streptol, MK 7607 und 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon) genutzten Triacetats **15** optimiert werden.



**Abb. 43:** Vergleich der Zugänge zu Triacetat **15**

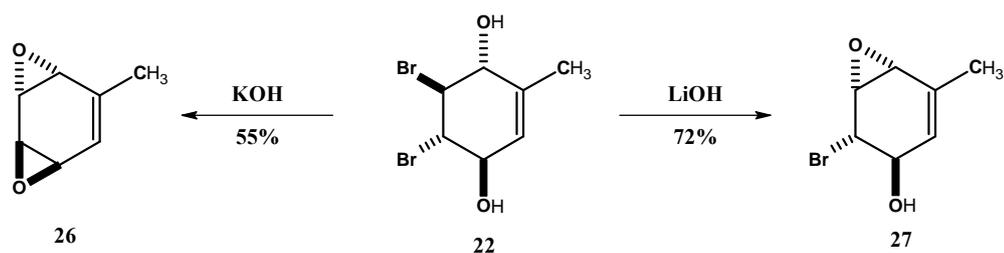
Es stellte sich heraus, dass die Oxidation von 2-Hydroxybenzylacetat, welches durch eine enzymatische Veresterung von Saligenin erhalten werden kann, mit Bis(acetyloxy)(phenyl)- $\lambda^3$ -iodan (PIDA) geeignet ist, um auch größere Mengen des acetylgeschützten hydroxymethyl-verzweigten *p*-Benzochinons herzustellen. Die anschließende Bromierungs-Reduktions Sequenz verläuft problemlos. Die abschließende Acetylierung der beiden freien Hydroxylgruppen liefert dann das gewünschte Triacetat.

Im zweiten Teil ist das methyl-verzweigte Dibromdiol **22** bzw. das entsprechende Diacetat **23** auf seine Reaktivität hin untersucht worden. Die Versuche, die Methyl-Gruppe mittels einer Allyl-Oxidation mit Selen(IV)oxid oder durch eine Wohl-Ziegler

#### 4. Zusammenfassung

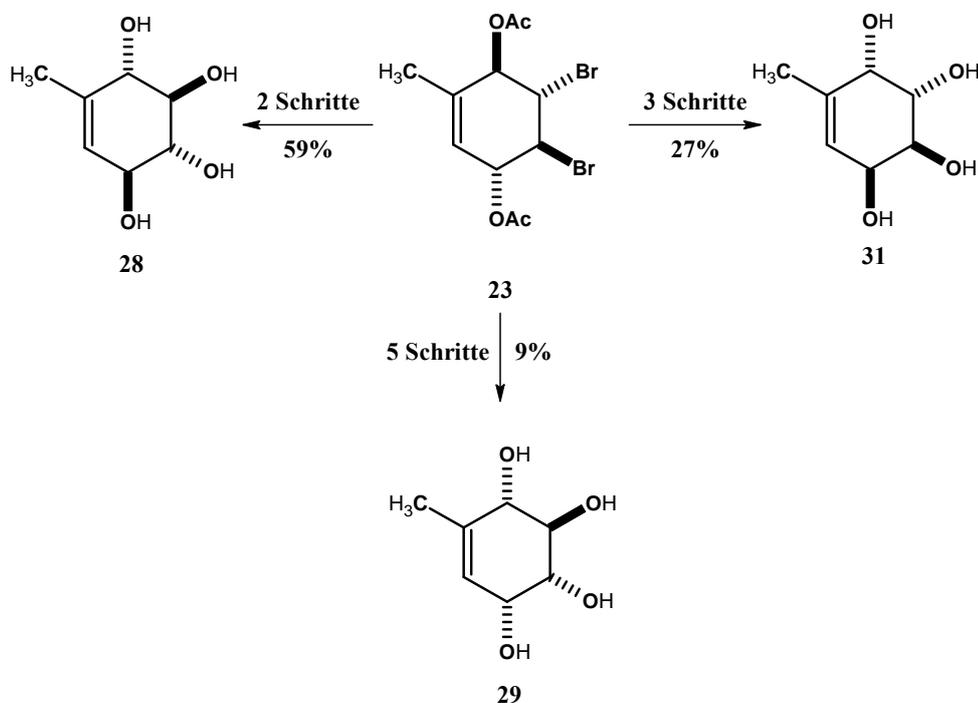
Bromierung mit NBS und einer anschließenden nukleophilen Substitution des Bromids in eine Hydroxymethyl-Seitenkette zu überführen, waren erfolglos.

Mit Hilfe von Basen (Kaliumhydroxid bzw. Lithiumhydroxid) lässt sich das methylverzweigte Dibromdiol **22** in das substituierte *anti*-Benzoldioxid **26** bzw. in das Monoepoxid **27** überführen. Die Selektivität der Epoxidbildung im Falle des Monoepoxids **27** ist dabei besonders bemerkenswert.



**Abb. 44:** Reaktivität des Dibromdiols **22** gegenüber Basen

Insgesamt konnten aus dem Dibromdiacetat-System **23** drei der acht möglichen Stereoisomere der 1-Methyl-Konduritole synthetisiert werden.

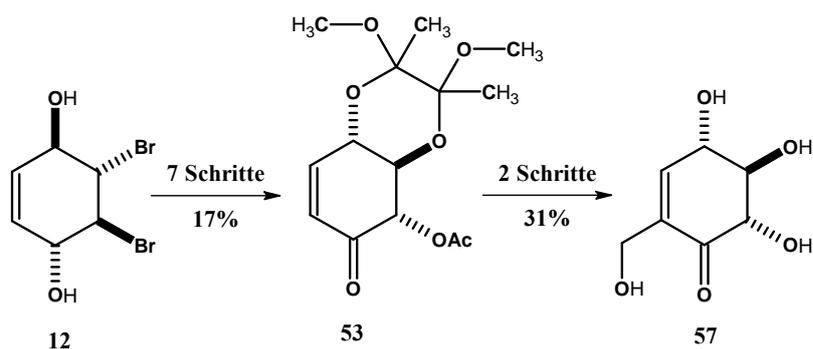


**Abb. 45:** Dargestellte Stereoisomere der 1-Methyl-Konduritole

#### 4. Zusammenfassung

---

Im letzten Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Bausteine **12** bzw. **13** genutzt werden können, um das polyhydroxylierte Cyclohexenon **53** darzustellen. Mit der Synthese des Gabosin-Systems **57** gelang erstmals die Hydroxymethylierung eines polyhydroxylierten Cyclohexenons mittels einer Baylis-Hillman Reaktion. Ausgehend von dem Dibromdiol **12** ist das Gabosin-System **57** in 9 Stufen in einer Gesamtausbeute von 5% erhältlich.



**Abb. 46:** Synthese des aus *Aspergillus varians* KMM 4630 isolierten Gabosin-Systems **57**

---

Ein Teil der Ergebnisse aus dieser Arbeit ist bereits im Rahmen von Posterbeiträgen publiziert worden:

Posterbeitrag zum 10. JCF-Frühjahrssymposium in Rostock (03/2008)

Timo Leermann, Hans-Josef Altenbach

Synthesis of Unsaturated Carba Analogues of 6-Desoxy-pyranoses

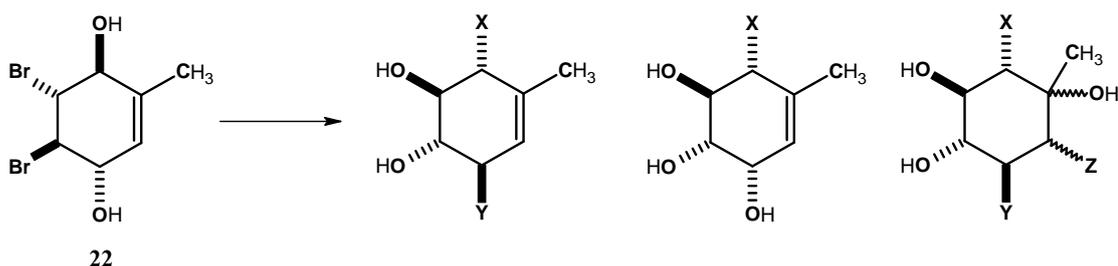
Posterbeitrag zum 2. EuCheMS Chemistry Congress in Turin (09/2008)

Timo Leermann, Hans-Josef Altenbach

Synthetic Approach to Gabosine-Systems from Conduritols by the Baylis-Hillman Reaction

## 5. Ausblick

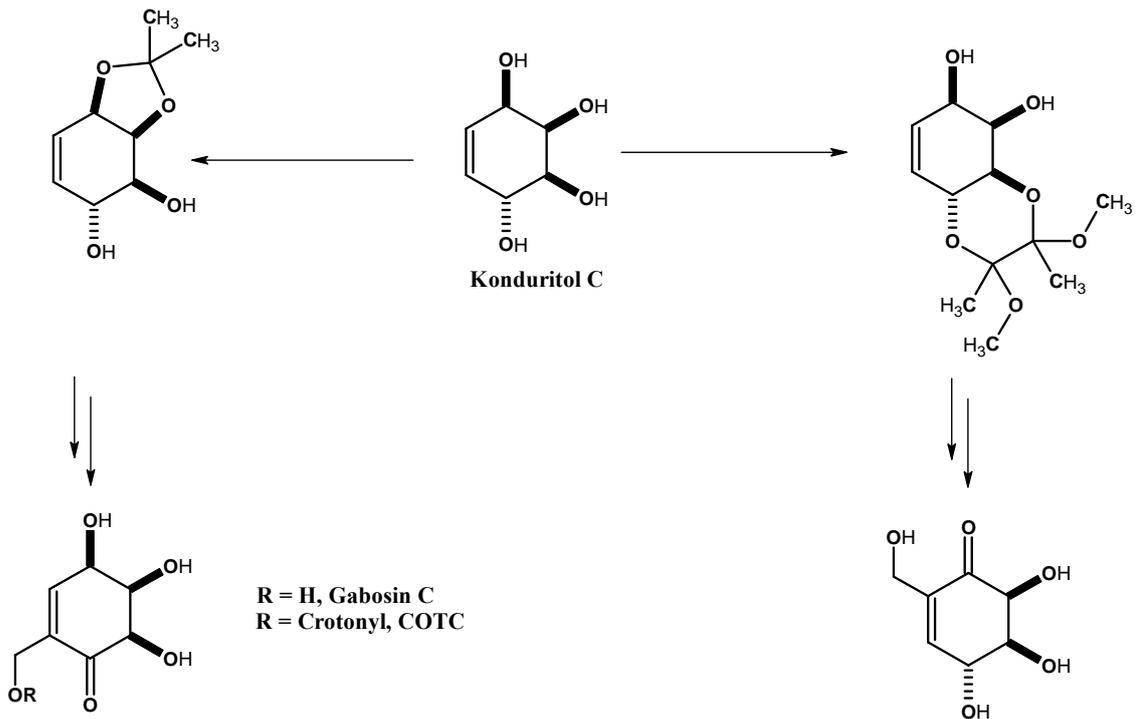
Der im zweiten Teil dieser Arbeit beschriebene Zugang zu methyl-verzweigten Konduritolen liefert hochfunktionelle Bausteine, deren Synthesepotential bisher nur teilweise genutzt wurde. Durch die Verwendung unterschiedlicher Nucleophile bei den Epoxid-Öffnungsreaktionen sollte die Synthese einer großen Anzahl von weiteren Verbindungen möglich sein. Dabei kann man auf die Erfahrungen und Versuchsvorschriften aus der Chemie des unverzweigten Dibromdiols zurückgreifen.



**Abb. 47:** Mögliche Produkte weiterer Epoxid-Öffnungsreaktionen

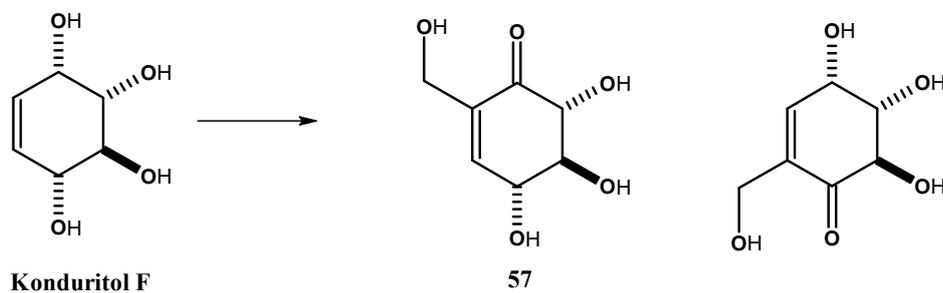
Die so dargestellten Verbindungen können dann beispielsweise auf ihre Eignung als Fucosidase-Inhibitoren untersucht werden.

Die selektive Schützung von Konduritol C, welches leicht über einen bekannten Zugang herstellbar ist<sup>85e</sup>, ermöglicht die Synthese zwei weiterer stereoisomerer polyhydroxylierter Cyclohexenone. Die Anwendung der im dritten Teil der vorliegenden Arbeit beschriebenen Baylis-Hillman Reaktion auf diese Systeme sollte die Darstellung von Gabosin C bzw. COTC ermöglichen (siehe Abb. 47). Das andere ausgehend von Konduritol C erhältliche Gabosin-System ist bisher nicht als Naturstoff bekannt.



**Abb. 48:** Ausgehend von Konduritol C darstellbare Gabosin-Systeme

Das bereits im letzten Abschnitt dieser Arbeit dargestellte Gabosin-System **57** sollte in gleicher Weise in fünf Stufen ausgehend von Konduritol F synthetisierbar sein. Die selektive Schützung von Konduritol F sollte zudem zu einem weiteren stereoisomeren Gabosin-System führen.



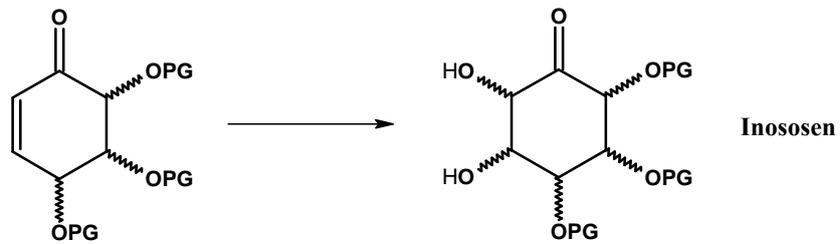
**Abb. 49:** Ausgehend von Konduritol F zugängliche Gabosin-Systeme

## 5. Ausblick

---

In einem ersten Ansatz konnte außerdem gezeigt werden, dass sich das dargestellte polyhydroxylierte Cyclohexenon **53** durch eine *cis*-Dihydroxylierung in ein Inosose-Derivat überführen lässt.

Bei Verwendung der aus den Konduritolen C und F zugänglichen Cyclohexenone wäre auch die Synthese weiterer Stereoisomere denkbar.



**Abb. 50:** Synthese von Inososen ausgehend von polyhydroxylierten Cyclohexenonen

### 6. Experimenteller Teil

#### 6.1 Allgemeiner experimenteller Teil

##### *Chromatographische Verfahren:*

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde über mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichteten Aluminiumfertigfolien der Firma Merck durchgeführt.

Die Detektion erfolgt dabei entweder über die Fluoreszenzlöschung im UV-Licht bei 254 nm oder über das Ansprühen mit einem Vanilin-Schwefelsäure Sprühreagenz.

Zur präoperativen Kieselgelfiltration wurde Flash-Kieselgel (0.04 – 0.063 mm / 230 – 400 mesh) der Firma Macherey-Nagel eingesetzt. Die verwendeten Laufmittelgemische sind an entsprechender Stelle angegeben.

##### *Kernresonanzspektroskopie:*

Die Kernresonanzspektren wurden an einem ARX 400 der Firma Bruker gemessen. Die Messung der Protonenspektren erfolgte bei 400.13 MHz, während Kohlenstoffspektren bei 100.62 MHz aufgenommen wurden. Die chemischen Verschiebungen der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektren sind in δ-Werten [ppm] bezogen auf das verwendete Lösungsmittel als interner Standard angegeben.

Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome ergibt sich durch die Aufnahme von DEPT-Spektren und 2-D-COSY-Spektren (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C).

##### *Elementaranalyse:*

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

### 6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### **Bis(acetyloxy)(phenyl)- $\lambda^3$ -iodan (PIDA)<sup>53</sup>**

230.85 g (1.5 mol) Natriumperborat-tetrahydrat werden innerhalb von 20 min. portionsweise bei 40-45 °C zu einer gerührten Lösung aus 16.8 ml (150 mmol) Iodbenzol in 1 l Essigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 45 °C nachgerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung am Rotationsverdampfer auf die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens eingeengt. Anschließend versetzt man mit 1 l Wasser. Das dabei ausfallende Produkt wird abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Eine zweite Fraktion des gewünschten Produktes erhält man durch Extraktion des Filtrates mit Chloroform (3 x 250 ml). Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 42 g (130.4 mmol, 87%)

#### **Phenyl{bis[(trifluoroacetyl)oxy]}- $\lambda^3$ -iodan (PIFA)**

15.2 g (47.2 mmol) Bis(acetyloxy)(phenyl)- $\lambda^3$ -iodan werden 1 h bei Raumtemperatur in 150 ml Trifluoressigsäure gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann am Rotationsverdampfer von allen flüchtigen Bestandteilen befreit.

Ausbeute: 19.8 g (46 mmol, 97%)

### Dess-Martin Periodinan<sup>45</sup>

#### 1-Hydroxy-1 $\lambda^3$ ,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid

Innerhalb von 30 Minuten wird eine Suspension von 25.2 g (102 mmol) *o*-Iodobenzoesäure in 300 ml 0.73 M Schwefelsäure unter starkem Rühren bei 55 °C mit 22.5 (135 mmol) Kaliumbromat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann weitere 4 h bei 68 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C abgekühlt und anschließend filtriert. Der Rückstand wird einmal mit 600 ml Wasser, dreimal mit je 30 ml Diethylether und zweimal mit je 30 ml Ethanol gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Acetylierung eingesetzt.

Ausbeute: 26.0 g (92.9 mmol, 91%)

#### 1,1,1-Tris(acetyloxy)-1 $\lambda^5$ ,2-benziodoxol-3(1*H*)-on

26.0 g (92.9 mmol) 1-Hydroxy-1 $\lambda^3$ ,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid werden mit 150 ml Essigsäureanhydrid und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 3 h lang auf 80 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Produkt durch Abkühlen des Ansatzes in einem Eisbad gefällt. Der entstandene farblose Feststoff wird abgesaugt und anschließend fünfmal mit je 30 ml trockenem Diethylether gewaschen. Das Produkt wird in einen trockenen Schlenkkolben überführt, zunächst am Hochvakuum getrocknet und dann unter inerten Bedingungen im Tiefkühlschrank gelagert.

Ausbeute: 35.5 g (83.7 mmol, 90%)

### **2,2,3,3-Tetramethoxybutan<sup>89</sup>**

In einem trockenen 1l-Einhalskolben werden unter Argon 100 ml (1.14 mol) 2,3-Butandion und 294 ml (2.68 mol) Orthoameisensäuretrimethylester in 150 ml trockenem Methanol gelöst und mit 10 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Die gelbe Reaktionslösung wird 20 h unter Rückfluss erhitzt. Zu der abgekühlten Lösung werden 3.2 g Natriumhydrogencarbonat gegeben und die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wird mit Diethylether versetzt. Die etherische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt im Vakuum destilliert. Man erhält das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 94 g (0.53 mol, 46%)

Sdp. 23-25 °C bei  $2 \cdot 10^{-1}$  mbar

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.28 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 12H, OCH<sub>3</sub>)

### **Pyridiniumdichromat<sup>90</sup>**

10 g (100 mmol) Chrom(VI)-oxid werden in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und langsam mit 8 ml Pyridin versetzt. Anschließend verdünnt man die Lösung mit 40 ml Aceton und kühlt auf -20 °C ab. Die orangen Kristalle werden nach 3 h abgesaugt, mit Aceton gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

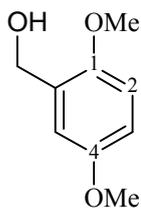
Ausbeute: 12.7 g (33.8 mmol, 68%)

### 6.3 Synthesen zur Optimierung der Syntheseroute nach BLOCK

#### (2,5-Dimethoxyphenyl)methanol

10 g (60.0 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd werden in 100 ml Diethylether gelöst. Anschließend tropft man innerhalb einer halben Stunde eine Lösung aus 3.4 g (90.0 mmol) Natriumborhydrid in 100 ml Wasser zu. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur nachrühren. Dann werden die Phasen separiert und die wässrige Phase wird dreimal mit 50 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird einmal mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der gewünschte Benzylalkohol wird als leicht gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 10.0 g (59.5 mmol, 99%)



$R_f = 0.34$  (CH:EE 1:1)

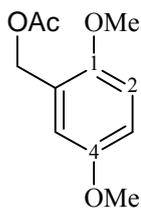
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.48 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 5.71$  Hz), 4.99 (t, 1 H, OH,  $J = 5.71$  Hz), 6.72 (dd, 1 H, H-3,  $J = 3.12$  Hz,  $J = 8.81$  Hz), 6.81 (d, 1 H, H-2,  $J = 8.81$  Hz), 6.99 (d, 1 H, H-5,  $J = 3.12$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 57.9 (CH<sub>2</sub>), 111.0 (CH), 111.5 (CH), 113.3 (CH), 131.7 (C<sub>quat.</sub>, C-5), 150.1 (C<sub>quat.</sub>, C-1 oder C-4), 153.3 (C<sub>quat.</sub>, C-1 oder C-4)

### 2,5-Dimethoxybenzylacetat

4.7 g (28 mmol) (2,5-Dimethoxyphenyl)methanol werden bei 0 °C in einem Gemisch aus 10 ml Triethylamin und 5 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt bevor die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt werden. Der Rückstand wird in 100 ml Diethylether aufgenommen und anschließend je dreimal mit 20 ml 5%-iger Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert den gewünschten acetylierten Benzylalkohol als leicht gelbes Öl.

Ausbeute: 4.7 g (22.4 mmol, 80%)



$R_f = 0.49$  (CH:EE 1:1)

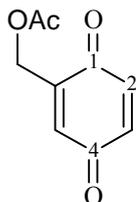
**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.01 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.84 (dd, 1 H, H-3,  $J = 2.98$  Hz,  $J = 8.79$  Hz), 6.88 (d, 1 H, H-5,  $J = 2.98$  Hz), 6.90 (d, 1 H, H-2,  $J = 8.79$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.5 (CH<sub>3</sub>, OAc), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 111.9 (CH), 113.5 (CH), 115.4 (CH), 124.9 (C<sub>quat.</sub>, C-5), 151.1 (C<sub>quat.</sub>, C-1 oder C-4), 153.0 (C<sub>quat.</sub>, C-1 oder C-4), 170.2 (C=O, OAc)

**3,6-Dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)methylacetat (aus 2,5-Dimethoxybenzylacetat)  
(17)**

Zu einer Lösung aus 11.1 g (53.0 mmol) in 200 ml 1,4-Dioxan werden zunächst 7.1 g (58.0 mmol) Silber(II)oxid gegeben. Anschließend versetzt man das Gemisch mit 20 ml 6 N Salpetersäure und lässt 15 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Dann gibt man 600 ml einer Mischung aus Chloroform und Wasser (4:1) zu und trennt die Phasen im Scheidetrichter. Die organische Phase wird dreimal mit je 200 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, um Säurereste zu entfernen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 7.9 g (44.1 mmol, 83%)



$R_f = 0.41$  (CH:EE 1:1)

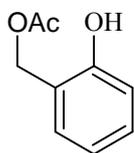
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 4.87 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 1.87$  Hz), 6.68 (d, 2 H, H-5,  $J = 1.87$  Hz), 6.86 (m, 2 H, H-2 und H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.4 (CH<sub>3</sub>, OAc), 59.1 (CH<sub>2</sub>), 131.1 (CH, C-5), 136.5 (CH, C-2 oder C-3), 136.6 (CH, C-2 oder C-3), 142.9 (C<sub>quat.</sub>), 169.8 (C=O, OAc), 186.2 (C=O), 187.3 (C=O)

### 2-Hydroxybenzylacetat (16)

12.4 g (99.9 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol werden in einem Gemisch aus 400 ml Hexan oder Cyclohexan und 400 ml Vinylacetat suspendiert und mit 7 g PPL versetzt. Nach zwei Tagen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und am Rotationsverdampfer von allen flüchtigen Bestandteilen befreit. Weiteres Trocknen des Rückstandes am Hochvakuum liefert ein gelbes Öl, welches nicht zu lange gelagert werden sollte, da es sonst zu einer Polymerisation kommt.

Ausbeute: 16.4 g (98.9 mmol, 99%)



$R_f = 0.27$  (CH:EE 4:1)

Edukt :  $R_f = 0.13$  (CH:EE 4:1)

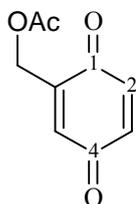
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.01 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 5.03 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.76 (dt, 1 H,  $J = 1.02$  Hz,  $J = 7.12$  Hz), 6.84 (d, 1 H,  $J = 7.63$  Hz), 7.12 (dt, 1 H,  $J = 1.53$  Hz,  $J = 7.63$  Hz), 7.19 (dd, 1 H,  $J = 1.53$  Hz,  $J = 7.63$  Hz), 9.59 (s, 1 H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.7 (CH<sub>3</sub>, OAc), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 115.2 (CH), 118.8 (CH), 122.2 (C<sub>quat.</sub>), 129.3 (CH), 129.7 (CH<sub>3</sub>), 155.5 (C<sub>quat.</sub>), 170.3 (C=O, OAc)

**3,6-Dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)methylacetat (aus 2-Hydroxybenzylacetat) (17)**

19.4 g (116.7 mmol) 2-Hydroxybenzylacetat **16** werden in einer Mischung aus 80 ml Acetonitril und 40 ml Wasser gelöst. Anschließend gibt man 93.9 g (291.6 mmol) Bis(acetyloxy)(phenyl)- $\lambda^3$ -iodan (PIDA) gelöst in 200 ml Acetonitril und 100 ml Wasser zu und lässt 0.5 h bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch filtriert und der Filtrerrückstand wird gründlich mit 300 ml Dichlormethan gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird einmal mit 100 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Aufreinigung des Rohproduktes mittels Kieselgelfiltration (Laufmittel CH:EE 4:1) liefert das gewünschte Chinon als gelben Feststoff.

Ausbeute: 13.6 g (75.5 mmol, 65%)



$R_f = 0.41$  (CH:EE 1:1)

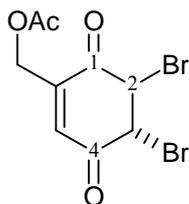
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 4.87 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 1.87$  Hz), 6.68 (d, 2 H, H-5,  $J = 1.87$  Hz), 6.86 (m, 2 H, H-2 und H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.4 (CH<sub>3</sub>, OAc), 59.1 (CH<sub>2</sub>), 131.1 (CH, C-5), 136.5 (CH, C-2 oder C-3), 136.6 (CH, C-2 oder C-3), 142.9 (C<sub>quat.</sub>), 169.8 (C=O, OAc), 186.2 (C=O), 187.3 (C=O)

**[(4*RS*, 5*RS*)-4,5-Dibromo-3,6-dioxocyclohex-1-en-1-yl]methylacetat (18)**

Zur Bromierung werden 8.9 g (49.4 mmol) 3,6-Dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)methylacetat **17** in 90 ml Dichlormethan gelöst. Bei einer Temperatur von 5-10 °C wird innerhalb von 1 h eine Lösung aus 8.1 g (50.4 mmol) Brom in 15 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend lässt man weitere 1.5 h bei Raumtemperatur rühren. Die dunkle Lösung wird mit Natriumsulfat versetzt, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach weiterem Trocknen am Hochvakuum erhält man ein braunes Öl. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung für die folgende Reduktion eingesetzt.

Ausbeute: 15.8 g (48.1 mmol, 98%)



$R_f = 0.47$  (CH:EE 1:1)

**[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-4,5-Dibromo-3,6-dihydroxycyclohex-1-en-1-yl]methylacetat (19)**

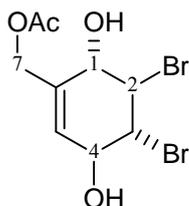
15.8 g (48.1 mmol) [(4*RS*, 5*RS*)-4,5-Dibromo-3,6-dioxocyclohex-1-en-1-yl]-methylacetat **18** werden in 125 ml Diethylether gelöst. Unter starkem Rühren wird innerhalb von 1 h eine Lösung aus 3.9 g (103.1 mmol) Natriumborhydrid in 55 ml dest. Wasser zugetropft, wobei die Temperatur 5-10 °C nicht übersteigen sollte. Man lässt das Reaktionsgemisch weitere 3 h bei Raumtemperatur rühren, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase fünfmal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigte

## 6. Experimenteller Teil

---

etherische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und anschließend am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 13.0 g (39.4 mmol, 82%)



$R_f = 0.28$  (CH:EE 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 4.11-4.31 (m, 4 H, H-1, H-2, H-3 und H-4), 4.49 (dd, 1 H, H-7a,  $J = 13.48$  Hz), 4.57 (dd, 1 H, H-7b,  $J = 13.48$  Hz), 5.61 (s, 1 H, H-5)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.6 (CH<sub>3</sub>, OAc), 61.0 (CH, C-2 oder C-3), 61.5 (CH, C-2 oder C-3), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 71.6 (CH, C-1 oder C-4), 72.2 (CH, C-1 oder C-4), 128.1 (CH, C-5), 135.1 (C<sub>quat.</sub>, C-6), 169.9 (C=O, OAc)

### **(1RS,4RS,5SR,6SR)-2-[(Acetyloxy)methyl]-5,6-dibromocyclohex-2-ene-1,4-diol-diacetat (15)**

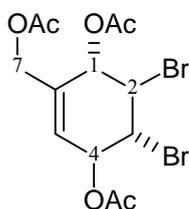
13.0 g (39.4 mmol) [(3RS,4SR,5SR,6RS)-4,5-Dibromo-3,6-dihydroxycyclohex-1-en-1-yl]methylacetat **19** werden bei 0 °C in einer Mischung aus 16 ml Pyridin und 16 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Nach dem Auftauen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch weitere 3 h gerührt. Man gießt die Reaktionsmischung auf 100 ml Eiswasser, fügt 100 ml Dichlormethan hinzu und separiert die Phasen. Die wässrige

## 6. Experimenteller Teil

---

Phase wird noch zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird anschließend dreimal mit je 50 ml 5%-iger Salzsäure, dreimal mit je 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol um.

Ausbeute: 8.6 g (20.1 mmol, 51%)



$R_f = 0.37$  (CH:EE 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.04 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.11 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.12 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 4.24-4.32 (AB, 2 H, H-2 und H-3), 4.36 (d, 1 H, H-7a,  $J = 13.48$  Hz), 4.62 (d, 1 H, H-7b,  $J = 13.48$  Hz), 5.68 (m, 1 H, H-1 oder H-4), 5.80 (s, 1 H, H-6), 5.89 (d, 1 H, H-1 oder H-4,  $J = 5.89$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.5 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.6 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.7 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 51.6 (CH, C-2 oder C-3), 52.7 (CH, C-2 oder C-3), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 71.7 (CH, C-1 oder C-4), 72.8 (CH, C-1 oder C-4), 126.4 (CH, C-5), 134.7 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-6), 169.5 (C=O, OAc), 169.7 (C=O, OAc), 170.1 (C=O, OAc)

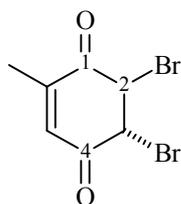
<b>Elementaranalyse (%)</b> : $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_6$	berechnet : C 36.48	H 3.77
	gefunden : C 36.49	H 3.75

#### 6.4 Vorschriften des Zugangs zu methyl-verzweigten Konduritolen

##### (5*RS*,6*RS*)-5,6-Dibrom-2-methylcyclohex-2-en-1,4-dion (21)

Zur Bromierung werden 24.4 g (200 mmol) 2-Methylbenzo-1,4-chinon **20** in 350 ml Dichlormethan gelöst. Bei einer Temperatur von 5-10 °C wird innerhalb von 1 h eine Lösung aus 32.6 g (204 mmol) Brom in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend lässt man weitere 1.5 h bei Raumtemperatur rühren. Die dunkle Lösung wird mit Natriumsulfat versetzt, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach weiterem Trocknen am Hochvakuum erhält man einen braunen Feststoff, welcher sich beim Stehenlassen schwarz verfärbt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung für die folgende Reduktion eingesetzt.

Ausbeute: 54 g (191.5 mmol, 96%)



$R_f = 0.55$  (CH:EE 1:1)

$R_f = 0.48$  (CH:EE 4:1)

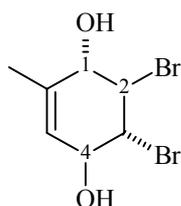
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.10 (d, 3 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 1.5$  Hz), 4.76 (dd, 1 H, H-3,  $J = 2.72$  Hz,  $J = 1.95$  Hz), 4.80 (d, 1 H, H-2,  $J = 2.72$  Hz), 6.54 ( $\psi$ t, 1 H, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 45.3 (CH, C-2 oder C-3), 45.4 (CH, C-2 oder C-3), 133.0 (CH, C-5), 146.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ , C-6), 187.4 (C=O, C-1 oder C-4), 188.1 (C=O, C-1 oder C-4)

**(1RS,4RS,5SR,6SR)-5,6-Dibrom-2-methylcyclohex-2-en-1,4-diol (22)**

54 g (191.5 mmol) (5RS,6RS)-5,6-dibrom-2-methylcyclohex-2-en-1,4-dion **21** werden in 500 ml Diethylether gelöst. Unter starkem Rühren wird innerhalb von 1 h eine Lösung aus 15.5 g (409.7 mmol) Natriumborhydrid in 220 ml dest. Wasser zugetropft, wobei die Temperatur 5-10 °C nicht übersteigen sollte. Man lässt das Reaktionsgemisch weitere 3 h bei Raumtemperatur rühren, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase fünfmal mit je 100 ml Diethylether. Die vereinigte etherische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand kann zu analytischen Zwecken aus Toluol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 50 g (174.8 mmol, 91%)



$R_f = 0.32$  (CH:EE 4:1)

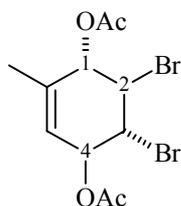
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.66 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.06 – 4.25 (m, 4 H, H-1, H-2, H-3 und H-4), 5.34 (m, 1 H, H-5,  $J = 1.02$  Hz), 5.56 (d, 1 H, OH,  $J = 7.12$  Hz), 5.69 (d, 1 H, OH,  $J = 7.63$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 18.8 (CH<sub>3</sub>), 61.8 (CH, C-2 oder C-3), 61.9 (CH, C-2 oder C-3), 71.9 (CH, C-1 oder C-4), 74.6 (CH, C-1 oder C-4), 126.5 (CH, C-5), 136.6 (C<sub>quat.</sub>, C-6)

**(1RS,4RS,5SR,6SR)-5,6-Dibrom-2-methylcyclohex-2-en-1,4-diyl-diacetat (23)**

32.7 g (114.5 mmol) (1RS,4RS,5SR,6SR)-5,6-Dibrom-2-methylcyclohex-2-en-1,4-diol **22** werden in 52 ml Pyridin gelöst. Bei einer Temperatur von 5-10 °C werden dann innerhalb von 1 h 36 ml Essigsäureanhydrid zugetropft. Danach lässt man weitere 20 h bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion versetzt man das Reaktionsgemisch mit Eis. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird fünfmal mit je 30 ml 15%-iger Salzsäure, dreimal mit je 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 20 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 25.4g (68.7 mmol, 60%)



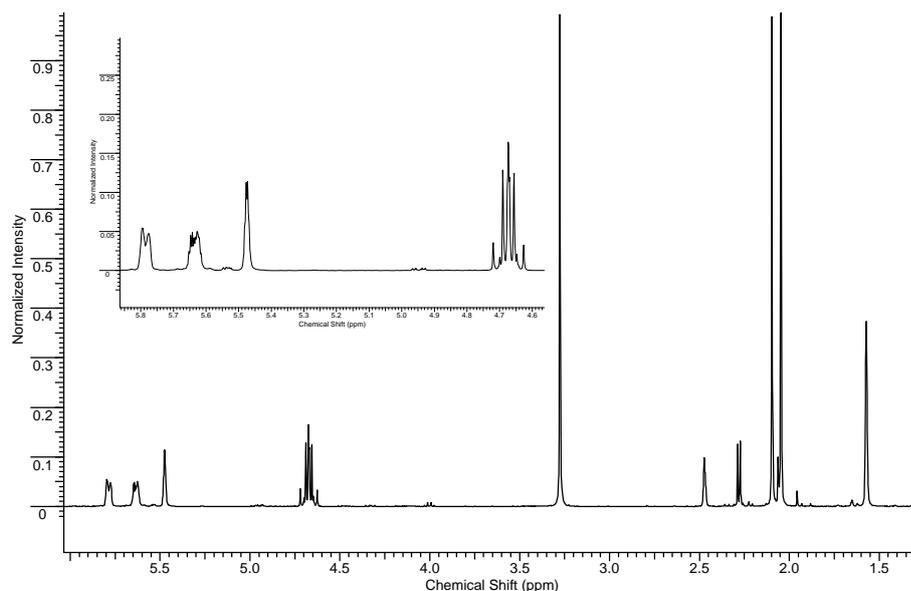
$R_f = 0.42$  (CH:EE 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.57 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 4.66 (AB, 2 H, H-2 und H-3), 5.47 (m, 1 H, H-5), 5.63 (m, 1 H, H-1 oder H-4), 5.78 ( $\psi$ d, 1 H, H-1 oder H-4,  $J = 7.12$  Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 18.0 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.6 (CH<sub>3</sub>, OAc), 53.8 (CH, C-2 oder C-3), 54.5 (CH, C-2 oder C-3), 73.2 (CH, C-1 oder C-4), 74.7 (CH, C-1 oder C-4), 123.9 (CH, C-5), 135.5 (C<sub>quat.</sub>, C-6), 169.4 (C=O, OAc), 169.6 (C=O, OAc)

## 6. Experimenteller Teil

---



**Elementaranalyse (%)** : C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

berechnet : C 35.70

H 3.81

gefunden : C 35.68

H 3.82

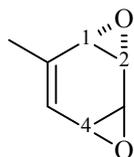
### **(1R,2R,4R,7R)-5-Methyl-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0<sup>2,4</sup>]oct-5-en (26)**

5 g (17.5 mmol) (1R,4R,5SR,6SR)-5,6-dibrom-2-methylcyclohex-2-en-1,4-diol **22** werden in 300 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit einer Mischung aus 24 g 4 Å Molsieb-Pulver und 14.8 g gepulvertem Kaliumhydroxid versetzt, wobei sich das Gemisch tief grün färbt. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 15 min. bei 0 °C und dann 1.5 h bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung in eine gerührte Mischung aus Diethylether und Celite, saugt ab und spült mit Diethylether nach. Einengen des farblosen Filtrats am Rotationsverdampfer ergibt ein leicht gelbes Öl.

Ausbeute: 1.2 g (9.7 mmol, 55%)

## 6. Experimenteller Teil

---



$R_f = 0.5$  (CH:EE 1:1)

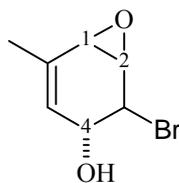
**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.81 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>,  $J = 1.74$  Hz), 2.96 (ddd, 1 H, H-1 oder H-4,  $J = 0.47$  Hz,  $J = 2.05$  Hz,  $J = 4.11$  Hz), 3.04 ( $\psi$ t, 1 H, H-1 oder H-4,  $J = 3.95$  Hz), 3.66 (ddd, 1 H, H-2 oder H-3,  $J = 0.63$  Hz,  $J = 1.74$  Hz,  $J = 4.26$  Hz), 3.73 (ddd, 1 H, H-2 oder H-3,  $J = 0.63$  Hz,  $J = 1.74$  Hz,  $J = 4.26$  Hz), 5.72 ( $\psi$ h, 1 H, H-5,  $J = 1.78$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 21.5 (CH<sub>3</sub>), 46.4 (CH, C-1 oder C-4), 50.0 (CH, C-1 oder C-4), 52.4 (CH, C-2 oder C-3), 53.7 (CH, C-2 oder C-3), 122.1 (CH, C-5), 138.5 (C<sub>quat.</sub>, C-6)

### **(1R,2SR,3RS,6RS)-2-Brom-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (27)**

10 g (35 mmol) (1R,4RS,5SR,6SR)-5,6-dibrom-2-methylcyclohex-2-en-1,4-diol **22** werden in einer Mischung aus 200 ml Diethylether und 100 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt, mit 1.88 g Lithiumhydroxid versetzt und 1.5 h bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion setzt man 300 ml Wasser zu, trennt die Phasen und extrahiert zweimal mit je 200 ml Diethylether. Die vereinigte organische Phase wird mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 5.17 g (25.2 mmol, 72%)



$R_f = 0.42$  (CH:EE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.83 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>,  $J = 1.53$  Hz), 3.36 (dd, 1 H, H-1,  $J = 2.03$  Hz,  $J = 4.07$  Hz), 3.67 ( $\psi$ d, 1 H, H-2,  $J = 4.07$  Hz), 4.08 (m, 2 H, H-3 und H-4), 5.45 (m, 1 H, H-5), 5.50 (d, 1 H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.5 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH, C-1), 55.4 (CH, C-2), 56.8 (CH, C-3 oder C-4), 69.6 (CH, C-3 oder C-4), 130.0 (CH, C-5), 130.8 (C<sub>quat.</sub>, C-6)

### **(1R,2S,3S,4R)-5-Methylcyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat (36)**

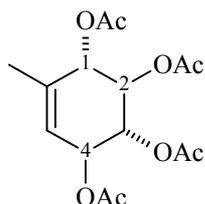
Eine Lösung von 3.3 g (19.8 mmol) Silberacetat und 20 ml trockener Essigsäure wird mit 200 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 1 h am Rückfluss erhitzt. Nach kurzem Abkühlen der Lösung gibt man 2.7 g (7.3 mmol) fein gepulvertes (1R,4R,5S,6S)-5,6-dibrom-2-methylcyclohex-2-en-1,4-diyl-diacetat **23** hinzu und lässt die Mischung über Nacht am Rückfluss rühren. Die zunächst weiße Suspension verfärbt sich dabei leicht grünlich. Zur Aufarbeitung versetzt man das Gemisch mit Diethylether, filtriert ab und wäscht den Filtrückstand gründlich mit Diethylether. Das erhaltene klare gelbliche Filtrat wird dreimal mit je 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat

## 6. Experimenteller Teil

---

getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt ein farbloses Öl, welches aus Di-*iso*-propylether unter Zusatz von wenig Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1.6 g (4.9 mmol, 67%)

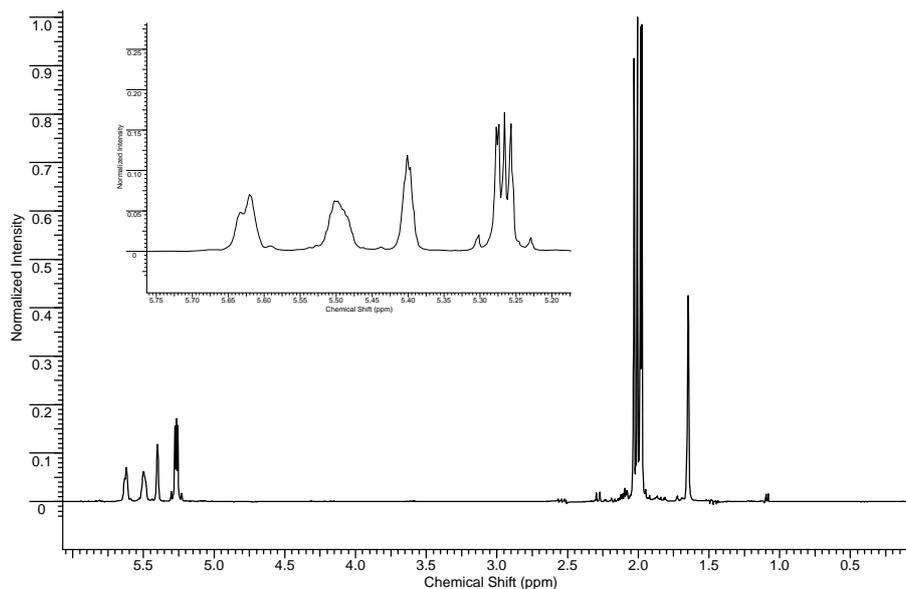


$R_f = 0.22$  (CH:EE 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.63 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 1.97 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 1.99 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 2.01 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 5.24 (AB, 2 H, H-2 und H-3), 5.41 (m, 1 H, H-5,  $J = 1.53$  Hz), 5.50 (m, 1 H, H-1 oder H-4), 5.62 ( $\psi$ d, 1 H, H-1 oder H-4,  $J = 5.59$  Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 18.2 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.5 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.5 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.8 (CH<sub>3</sub>, OAc), 71.2 (CH, C-1 oder C-4), 71.3 (CH, C-2 oder C-3), 71.7 (CH, C-2 oder C-3), 72.9 (CH, C-1 oder C-4), 122.9 (CH, C-5), 135.0 (C<sub>quat.</sub>, C-6), 169.7 (C=O, OAc), 169.8 (C=O, OAc), 170.1 (C=O, OAc), 170.2 (C=O, OAc)

## 6. Experimenteller Teil



**Elementaranalyse (%)**: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>

berechnet: C 54.87 H 6.14

gefunden: C 54.89 H 6.13

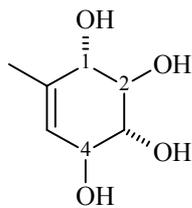
### **(1R,2R,3R,4R)-5-Methylcyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (28)**

0.5 g (1.5 mmol) (1R,2SR,3SR,4RS)-5-Methylcyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat **36** werden in einer Mischung aus 3.5 ml Methanol und 1.5 ml Wasser gelöst und dann mit 0.42 ml Triethylamin versetzt. Anschließend lässt man 12 h bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion entfernt man alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer. Die Reinigung des erhaltenen Rückstandes über eine Kieselgelfiltration (Laufmittel erst CH:EtOH 3:1, dann CH:EtOH 1:1) liefert das Tetrol als beigen Feststoff.

Ausbeute: 0.21 g (1.32 mmol, 88%)

## 6. Experimenteller Teil

---

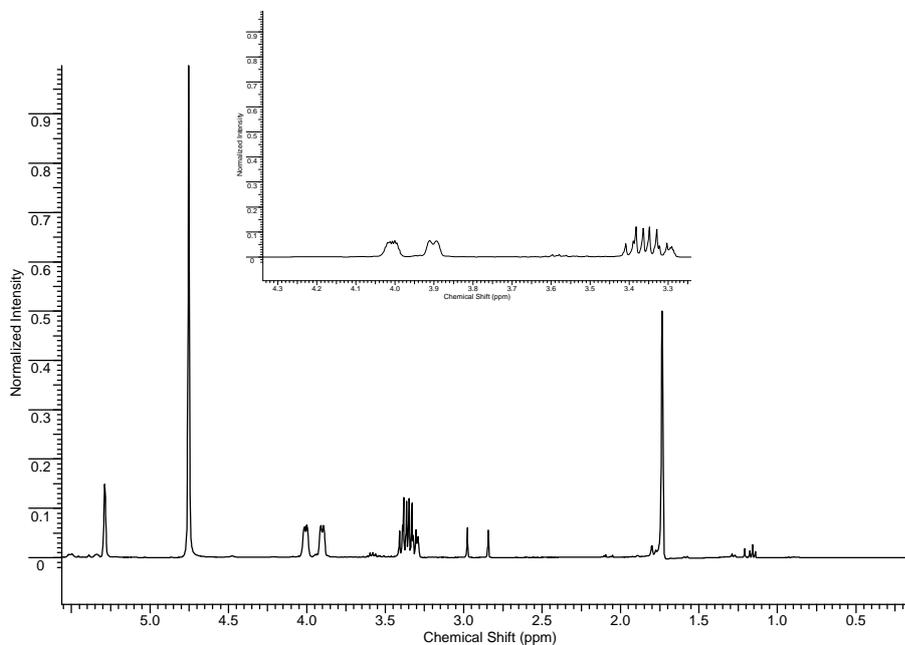


$R_f = 0.17$  (CH:EtOH 3:1)

$R_f = 0.41$  (CH:EtOH 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_4$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.74 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.34 (m, 2 H, H-2 und H-3), 3.90 (d, 1 H,  $J = 6.1$  Hz, H-1 oder H-4), 4.01 (m, 1 H, H-1 oder H-4), 4.79 (s, 4 H, OH), 5.29 (m, 1 H,  $J = 1.53$  Hz, H-5)

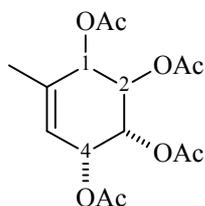
$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $d_4$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 18.9 (CH<sub>3</sub>), 73.3 (CH, C-1 oder C-4), 76.0 (CH, C-1 oder C-4), 77.3 (C-2 oder C-3), 77.5 (CH, C-2 oder C-3), 126.3 (CH, C-5), 137.6 (C<sub>quat</sub>-, C-6)



**(1RS,2RS,3RS,4RS)-5-Methylcyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat (37)**

1.7 g (4.7 mmol) (1RS,4RS,5SR,6SR)-5,6-dibrom-2-methylcyclohex-2-en-1,4-diyl-diacetat **23** in 40 ml 90%-iger wässriger Essigsäure werden mit 10 g (60 mmol) Silberacetat 20 h am Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung versetzt man die inzwischen schwarze Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester und filtriert ab. Das gelbe Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Essigsäureanhydrid und Pyridin (je 20 ml) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von ca. 30 min. entfernt man die flüchtigen Anteile im Vakuum, nimmt den Rückstand in Diethylether und ges. Natriumchlorid-Lösung auf und trennt die Phasen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen der etherischen Lösung erhält man ein gelbes Öl, welches aus Di-*iso*-propylether unter Zusatz von wenig Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0.5 g (1.5 mmol, 32%)



$R_f = 0.22$  (CH:EE 7:3)

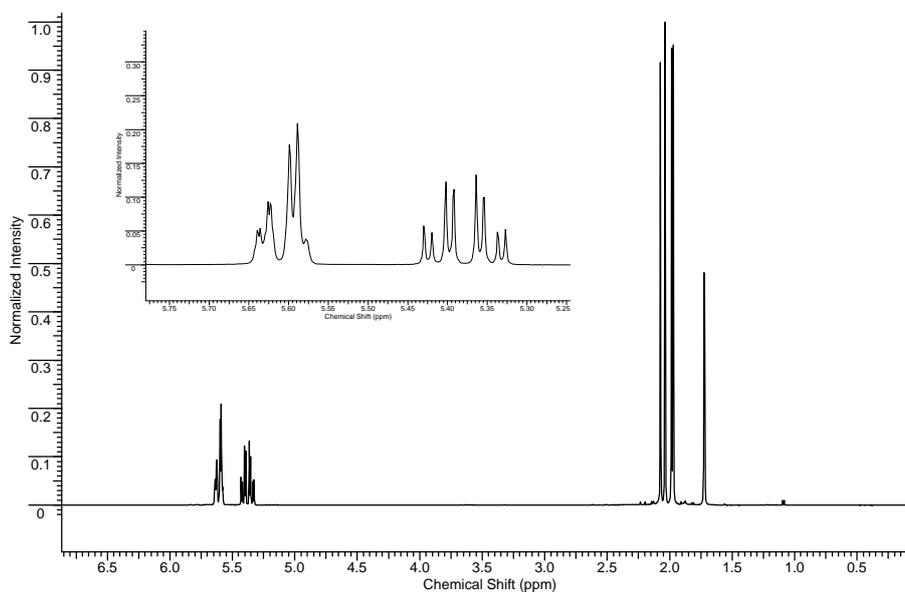
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.71 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.96 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 1.97 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.03 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.06 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 5.33 (dd, 1 H, H-2 oder H-3,  $J = 4.07$  Hz,  $J = 10.68$  Hz), 5.40 (dd, 1 H, H-2 oder H-3,  $J = 4.07$  Hz,  $J = 10.68$  Hz), 5.57 ( $\psi$ t, 2 H, H-1 und H-4,  $J = 4.07$  Hz), 5.62 (dd, 1 H, H-5,  $J = 1.53$  Hz,  $J = 5.09$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.5 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.6 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.7 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 66.1 (CH, C-1 oder C-4), 66.3 (CH, C-2 oder C-3), 66.6 (CH, C-2 oder C-3), 69.1 (CH, C-1 oder C-4), 123.1 (CH, C-5), 137.0

## 6. Experimenteller Teil

---

(C<sub>quat.</sub>, C-6), 169.8 (C=O, OAc), 169.9 (C=O, OAc), 170.2 (C=O, OAc), 170.4 (C=O, OAc), OAc)



Elementaranalyse (%): C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>

berechnet: C 54.87 H 6.14

gefunden: C 54.86 H 6.15

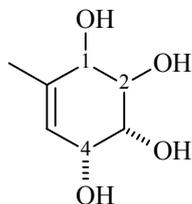
### **(1R,2R,3R,4R)-5-Methylcyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (31)**

0.5 g (1.5 mmol) (1R,2R,3R,4R)-5-Methylcyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat **37** werden in einer Mischung aus 3.5 ml Methanol und 1.5 ml Wasser gelöst und dann mit 0.42 ml Triethylamin versetzt. Anschließend lässt man 12 h bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion entfernt man alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer. Die Reinigung des erhaltenen Rückstandes über eine Kieselgelfiltration (Laufmittel erst CH:EtOH 3:1, dann CH:EtOH 1:1) liefert das Tetrol als beigen Feststoff.

## 6. Experimenteller Teil

---

Ausbeute: 0.20 g (1.26 mmol, 84%)

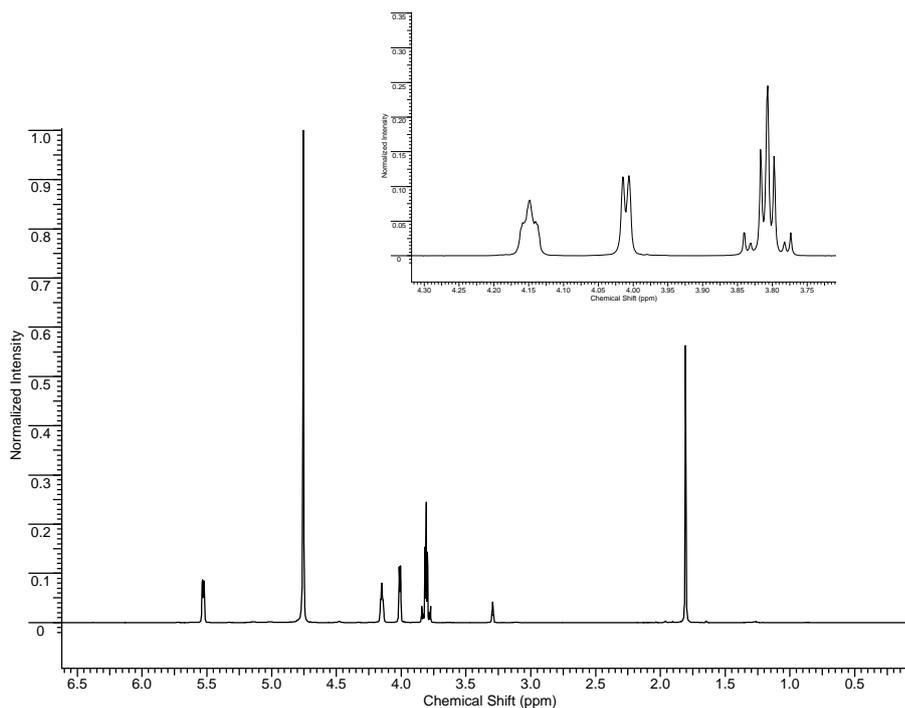


$R_f = 0.17$  (CH:EtOH 3:1)

$R_f = 0.41$  (CH:EtOH 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (MeOH- $d_4$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.81 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (m, 2 H, H-2 und H-3), 4.01 (d, 1 H,  $J = 3.56$  Hz, H-1 oder H-4), 4.15 (m, 1 H,  $J = 4.07$  Hz, H-1 oder H-4), 4.76 (s, 4 H, OH), 5.53 (m, 1 H, H-5)

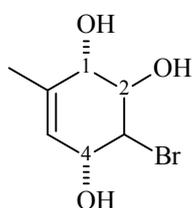
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (MeOH- $d_4$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 67.9 (CH, C-1 oder C-4), 70.3 (CH, C-2 oder C-3), 70.6 (CH, C-2 oder C-3), 71.7 (CH, C-1 oder C-4), 125.7 (CH, C-5), 139.0 (C<sub>quat.</sub>, C-6)



**(1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*SR*)-3-Brom-6-methylcyclohex-5-en-1,2,4-triol (38)**

2.3 g (11.2 mmol) (1*RS*,2*SR*,3*RS*,6*RS*)-2-brom-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol **27** werden in 20 ml dest. Wasser suspendiert mit 0.38 g Tetrabrommethan versetzt und über Nacht bei 35 °C gerührt. Die wässrige Lösung wird mit wenig *tert.*-Buthylmethylether gewaschen und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.4 g (6.3 mmol, 56%)



$R_f = 0.30$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9 :1)

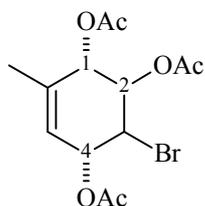
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.67 (d, 1 H, H-1,  $J = 4.07$  Hz), 3.76 ( $\psi$ d, 1 H, H-2,  $J = 4.07$  Hz), 4.14 ( $\psi$ s, 2 H, H-3 und H-4), 5.29 ( $\psi$ s, 1 H, H-5)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 19.9 (CH<sub>3</sub>), 60.6 (CH, C-3), 69.0 (CH, C-4), 72.5 (CH, C-1 oder C-2), 73.2 (CH, C-1 oder C-2), 125.5 (CH, C-5), 135.5 (C<sub>quat.</sub>, C-6)

**(1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*SR*)-3-Brom-6-methylcyclohex-5-en-1,2,4-triyl-triacetat (39)**

1.4 g (6.3 mmol) (1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*SR*)-3-brom-6-methylcyclohex-5-en-1,2,4-triol **38** werden bei 0 °C in 27 ml Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung tropft man langsam 27 ml Essigsäureanhydrid und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion versetzt man das Reaktionsgemisch mit Eis. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird fünfmal mit je 20 ml 15%-iger Salzsäure, dreimal mit je 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Kieselgelfiltration (Laufmittel CH:EE 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 1.46 g (4.2 mmol, 66%)



$R_f = 0.51$  (CH:EE 7:3)

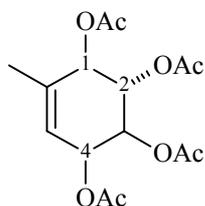
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>, OAc), 2.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 4.46 (dd, 1 H, H-3,  $J = 3.05$  Hz,  $J = 5.59$  Hz), 5.18 (dd, 1 H, H-2,  $J = 3.05$  Hz,  $J = 5.59$  Hz), 5.30 (d, 1 H, H-1,  $J = 5.59$  Hz), 5.41 (m, 1 H, H-4), 5.62 (m, 1 H, H-5)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 18.7 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.5 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.6 (CH<sub>3</sub>, OAc), 48.6 (CH, C-3), 70.1 (CH, C-1 oder C-2), 70.2 (CH, C-1 oder C-2), 70.8 (CH, C-4), 122.6 (CH, C-5), 135.7 (C<sub>quat.</sub>, C-6), 169.3 (C=O, OAc), 169.5 (C=O, OAc), 169.8 (C=O, OAc)

**(1*RS*,2*SR*,3*SR*,4*RS*)-5-Methylcyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat (40)**

1.4 g (3.9 mmol) (1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*SR*)-3-brom-6-methylcyclohex-5-en-1,2,4-triyl-triacetat **39** in 30 ml 90%-iger wässriger Essigsäure werden mit 5.7 g (34.2 mmol) Silberacetat 20 h am Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung versetzt man die inzwischen schwarze Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester und filtriert ab. Das gelbe Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Essigsäureanhydrid und Pyridin (je 15 ml) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von ca. 30 min. entfernt man die flüchtigen Anteile im Vakuum, nimmt den Rückstand in Diethylether und ges. Natriumchlorid-Lösung auf und trennt die Phasen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen der etherischen Lösung erhält man ein gelbes Öl, welches aus Di-*iso*-propylether unter Zusatz von wenig Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0.5 g (1.5 mmol, 38%)



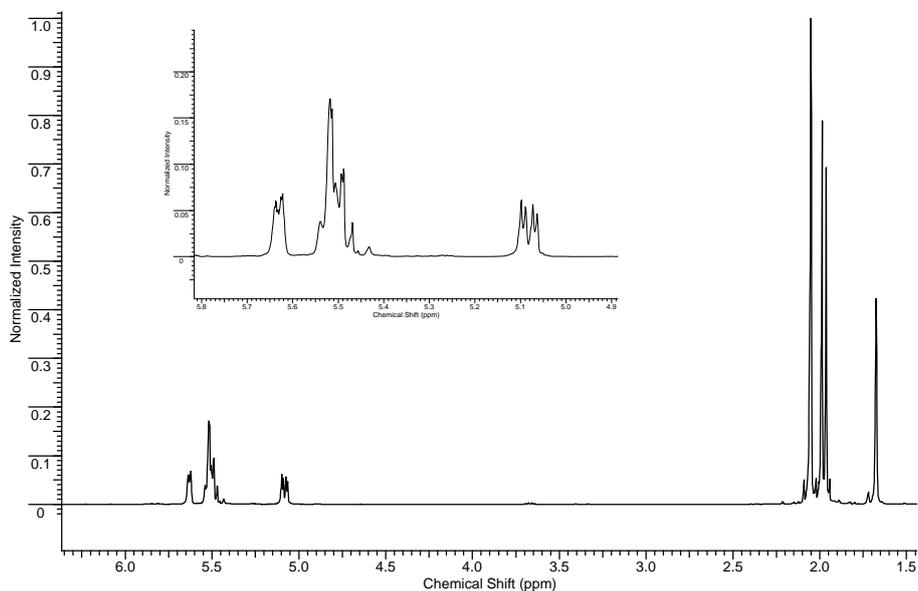
$R_f = 0.22$  (CH:EE 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.68 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 1.99 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 5.08 (dd, 1 H, H-3,  $J = 3.56$  Hz,  $J = 10.17$  Hz), 5.47 – 5.54 (m, 3 H, H-1, H-2 und H-4), 5.63 (m, 1 H, H-5)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 18.5 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.5 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.6 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.8 (CH<sub>3</sub>, OAc), 66.0 (CH, C-2), 68.6 (CH, C-3), 69.8 (CH, C-1 oder C-4), 73.4 (CH, C-1 oder C-4), 120.9 (CH, C-5), 139.2 (C<sub>quat.</sub>, C-6), 169.7 (C=O, OAc), 170.0 (C=O, OAc), 170.1 (C=O, OAc), 170.2 (C=O, OAc)

## 6. Experimenteller Teil

---



**Elementaranalyse (%)**: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>

berechnet: C 54.87 H 6.14

gefunden: C 54.88 H 6.12

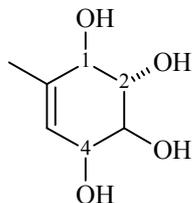
### **(1*SR*,2*SR*,3*SR*,4*RS*)-5-Methylcyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (29)**

0.5 g (1.5 mmol) (1*SR*,2*SR*,3*SR*,4*RS*)-5-Methylcyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat **40** werden in einer Mischung aus 3.5 ml Methanol und 1.5 ml Wasser gelöst und dann mit 0.42 ml Triethylamin versetzt. Anschließend lässt man 12 h bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion entfernt man alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer. Die Reinigung des erhaltenen Rückstandes über eine Kieselgelfiltration (Laufmittel erst CH:EtOH 3:1, dann CH:EtOH 1:1) liefert das Tetrol als beigen Feststoff.

## 6. Experimenteller Teil

---

Ausbeute: 0.21 g (1.34 mmol, 89%)

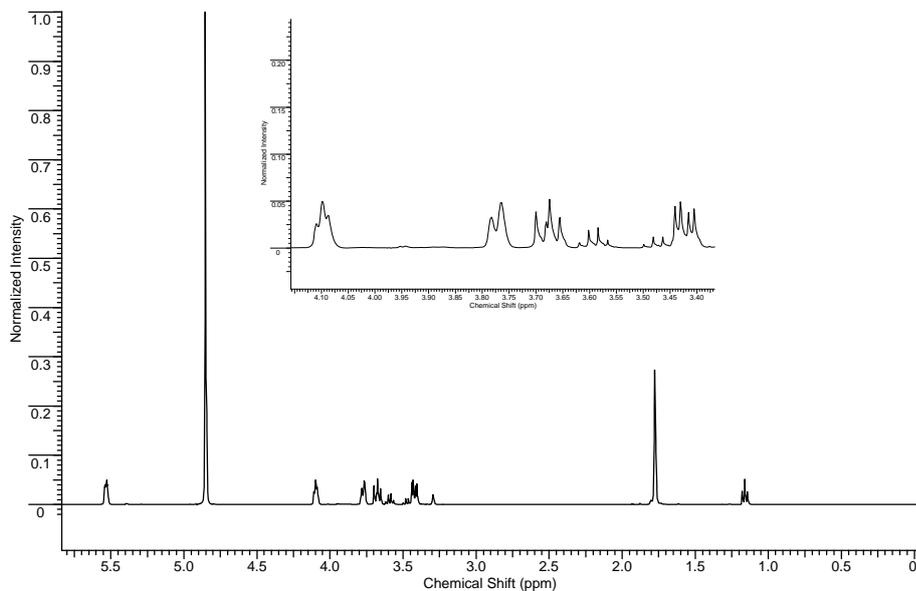


$R_f = 0.17$  (CH:EtOH 3:1)

$R_f = 0.41$  (CH:EtOH 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_4$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.77 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.42 (dd, 1 H,  $J = 4.07$  Hz,  $J = 10.17$  Hz, H-3), 3.67 (dd, 1 H,  $J = 7.63$  Hz,  $J = 10.17$  Hz, H-2), 3.77 (d, 1 H,  $J = 6.61$  Hz, H-1), 4.10 (t, 1 H,  $J = 4.58$ , H-4), 4.85 (s, 4 H, OH), 5.53 (m, 1 H, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $d_4$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 19.2 (CH<sub>3</sub>), 68.1 (CH, C-4), 72.8 (CH, C-3), 74.1 (CH, C-2), 76.1 (CH, C-1), 123.7 (CH, C-5), 141.3 (C<sub>quat.</sub>, C-6)

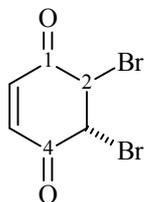


### 6.5 Synthesen des Zugangs zu Gabosin-Systemen

#### (5*RS*,6*RS*)-5,6-Dibromcyclohex-2-en-1,4-dion (11)

Zur Bromierung werden 216 g (2 mol) *p*-Benzochinon in 3.5 l Dichlormethan gelöst. Bei einer Temperatur von 5-10 °C wird innerhalb von 3 h eine Lösung aus 326 g (2.04 mol) Brom in 500 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend läßt man weitere 2 h bei Raumtemperatur rühren. Die dunkle Lösung wird mit Natriumsulfat versetzt, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach weiterem Trocknen am Hochvakuum erhält man einen gelblichen Feststoff, welcher sich bei Stehenlassen dunkel verfärbt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung für die folgende Reduktion eingesetzt. Zu analytischen Zwecken kann eine geringe Menge des Dibromdions aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert werden.

Ausbeute: 514.4 g (1.9 mol, 95%)



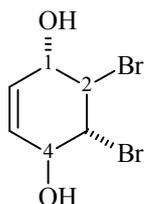
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ [ppm] = 4.80 (s, 2 H, H-2 und H-3), 6.71 (s, 2 H, H-5 und H-6)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ [ppm] = 45.0 (CH, C-2 und C-3), 136.4 (CH, C-5 und C-6), 187.1 (C=O, C-1 und C-4)

**(1RS,4RS,5SR,6SR)-5,6-Dibromcyclohex-2-en-1,4-diol (12)**

281 g (1.05 mol) 5,6-Dibromcyclohex-2-en-1,4-dion **11** werden in 2.8 l Diethylether gelöst. Unter starkem Rühren mittels KPG-Rührer wird innerhalb von 4 h eine Lösung aus 85 g (2.36 mol) Natriumborhydrid in 1.2 l dest. Wasser zugetropft, wobei die Temperatur 5-10 °C nicht übersteigen sollte. Man läßt das Reaktionsgemisch weitere 3 h bei Raumtemperatur rühren, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase fünfmal mit je 600 ml Diethylether. Die vereinigte etherische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Eine weitere Trocknung am Hochvakuum liefert einen beinahe farblosen Feststoff.

Ausbeute: 225 g (827.4 mmol, 79%)



$R_f = 0.25$  (CH:EE 1:1)

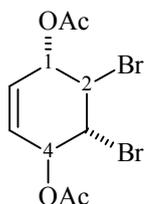
**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 4.13 (AA', 2 H, H-2 und H-3), 4.28 (BB', 2 H, H-1 und H-4), 5.58 (XX', 2 H, H-5 und H-6), 5.67 (d, 2 H, OH,  $J = 6.3$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 61.4 (CH, C-2 und C-3), 72.1 (CH, C-1 und C-4), 130.4 (CH, C-5 und C-6)

**(1RS,4RS,5SR,6SR)-5,6-Dibromcyclohex-2-en-1,4-diyl-diacetat (13)**

225 g (827.4 mmol) 5,6-Dibromcyclohex-2-en-1,4-diol **12** werden in 375 ml Pyridin gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Innerhalb von 1 h werden dann 260 ml Essigsäureanhydrid zugetropft, wobei die Temperatur 5-10 °C nicht übersteigen sollte. Man entfernt das Eisbad und läßt weitere 20 h bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion versetzt man das Reaktionsgemisch mit Eis. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird fünfmal mit je 225 ml 15%-iger Salzsäure, dreimal mit je 225 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird das Lösungsmittel abdestilliert, wobei ein gelbes Öl zurückbleibt, welches nach Trocknen am Hochvakuum zu einer öligen Masse erstarrt. Das Rohprodukt wird aus ca. 50 ml Ethanol umkristallisiert. Die Kristalle werden im Wasserstrahlvakuum abgesaugt, mit wenig eiskaltem Ethanol gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 175 g (491.6 mmol, 59%)



$R_f = 0.5$  (CH:EE 1:1)

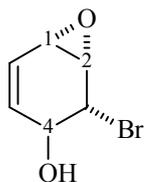
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  [ppm] = 2.13 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ , OAc), 4.28 (XX', 2 H, H-2 und H-3), 5.69 (BB', 2 H, H-1 und H-4), 5.75 (AA', 2 H, H-5 und H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  [ppm] = 20.7 (2 x  $\text{CH}_3$ , OAc), 52.7 (CH, C-2 und C-3), 73.4 (CH, C-1 und C-4), 128.2 (CH, C-5 und C-6), 169.7 (2 x C=O, OAc)

**(1RS,2SR,3RS,6RS)-2-Brom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (41)**

27.7 g (77.9 mmol) 5,6-Dibromcyclohex-2-en-1,4-diyl-diacetat **13** werden in einer Mischung aus 470 ml Diethylether und 235 ml Methanol gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man 4.2 g (175.3 mmol) Lithiumhydroxid und lässt 2 h bei 0 °C rühren. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle CH:EE 1:1) setzt man 300 ml Wasser zu, trennt die Phasen und extrahiert zweimal mit je 200 ml Diethylether. Die vereinigte organische Phase wird mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 13.4 g (70.1 mmol, 90%)



$R_f = 0.41$  (CH:EE 1:1)

$R_f = 0.66$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1)

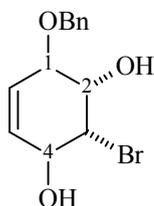
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.65 (d, 1 H,  $J = 4.6$  Hz, OH), 3.51 (d<sub>qt</sub>, 1 H,  $J = 2$  Hz, H-1), 3.75 (dd, 1 H,  $J = 0.7$ ,  $J = 4.1$ , H-2), 4.05 (dd, 1 H,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, H-3), 4.49 (m, 1 H, H-4), 5.92 (d<sub>qt</sub>, 1 H,  $J = 1.5 - 2.0$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, H-6), 6.06 (d<sub>qt</sub>, 1 H,  $J = 3.1 - 3.6$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, H-5)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 51.5 (CH, C-1), 55.3 (CH, C-2), 55.5 (CH, C-3), 71.2 (CH, C-4), 123.5 (CH, C-5), 134.8 (CH, C-6)

**(1*RS*,2*SR*,3*RS*,6*SR*)-6-(Benzyloxy)-2-bromcyclohex-4-en-1,3-diol (42)**

18 g (94.2 mmol) (1*RS*,2*SR*,3*RS*,6*RS*)-2-Brom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol **41** werden in 500 ml Dichlormethan gelöst. Zur Lösung werden unter starkem Rühren zuerst 50 ml Benzylalkohol und danach fünf Tropfen konz. Schwefelsäure gegeben. Anschließend lässt man drei Tage rühren. Die organische Phase wird einmal mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Dichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Entfernung des überschüssigen Benzylalkohols trocknet man den Rückstand zunächst bei 40 °C am Hochvakuum und erhöht die Temperatur des Ölbades dann für 6 h auf 90 °C. So erhält man das Rohprodukt als grünbraunes Öl, welches für analytische Zwecke mittels Kieselgelfiltration (Laufmittel CH:EE 2:1) gereinigt werden kann.

Ausbeute: 23 g (77 mmol, 82%)



$R_f = 0.14$  (CH:EE 2:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.55 (s, 1 H, OH), 2.65 (s, 1 H, OH), 4.06 (dd, 1 H,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 4.16$  Hz, H-1), 4.16 (dd, 1 H,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 4.3$  Hz, H-2), 4.39 (dd, 1 H,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, H-3), 4.51 (d, 1 H,  $J = 6.6$  Hz, H-4), 4.66 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5.88 (s, 2 H, H-5 und H-6), 7.28-7.41 (m, 5 H, Ph-H)

## 6. Experimenteller Teil

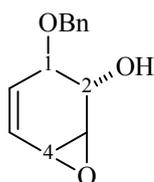
---

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 59.3 (CH, C-3), 70.3 (CH, C-4), 71.3 (CH, C-2), 72.0 ( $\text{CH}_2$ ), 76.3 (CH, C-1), 126.9 (CH, C-5 oder C-6), 127.8 (CH,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 128.0 (CH,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 128.5 (CH,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 129.8 (CH, C-5 oder C-6), 137.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ )

### **(1*RS*,2*RS*,3*SR*,6*RS*)-3-(Benzyloxy)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-ol (43)**

6.6 g (22.1 mmol) (1*RS*,2*SR*,3*RS*,6*SR*)-6-(Benzyloxy)-2-bromcyclohex-4-en-1,3-diol **42** werden in einer Mischung aus 130 ml Diethylether und 65 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt, mit 1.2 g Lithiumhydroxid versetzt und 2 h gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle CH:EE 1:1) setzt man 300 ml Wasser zu, trennt die Phasen und extrahiert zweimal mit je 200 ml Diethylether. Die vereinigte organische Phase wird mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 4.6 g (21.1 mmol, 96%)

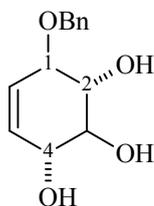


$R_f = 0.23$  (CH:EE 1:1)

**(1SR,2RS,3SR,6SR)-6-(Benzyloxy)-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (44)**

4.6 g (21.1 mmol) (1SR,2RS,3SR,6RS)-3-(Benzyloxy)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-ol **43** werden in einer Mischung aus 60 ml Wasser und 20 ml Acetonitril suspendiert, mit 0.7 g Tetrabromkohlenstoff versetzt und über Nacht bei 60 °C gerührt. Die wässrige Phase wird mit wenig *tert.*-Buthylmethylether gewaschen und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält ein farbloses Öl, welches bei weiterer Trocknung am Hochvakuum langsam kristallisiert.

Ausbeute: 3 g (12.7 mmol, 60%)



$R_f = 0.16$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1)

$R_f = 0.03$  (CH:EE 1:1)

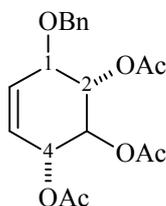
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 3.20 (d<sub>ψt</sub>, 1 H,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 9.4$  Hz, H-2 oder H-3), 3.39 (m, 1 H, H-2 oder H-3), 3.90 (m, 2 H, H-1 und H-4), 4.60 und 4.65 (AB, 2 H,  $J = 12$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4.86 (d, 1 H,  $J = 4.1$  Hz, OH), 4.91 (d, 1 H,  $J = 4.6$  Hz, OH), 4.93 (d, 1 H,  $J = 5.6$  Hz, OH), 5.49 (d, 1 H,  $J = 10.2$  Hz, H-5 oder H-6), 5.54 (d, 1 H,  $J = 10.2$  Hz, H-5 oder H-6), 7.22-7.36 (m, 5 H, Ph-H)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 70.9 (CH<sub>2</sub>), 71.3 (CH, C-1 oder C-4), 74.8 (CH, C-2 oder C-3), 76.2 (CH, C-2 oder C-3), 79.8 (CH, C-1 oder C-4), 126.3 (CH, C-5 oder C-6), 127.2 (CH, C<sub>arom.</sub>), 127.5 (CH, C<sub>arom.</sub>), 128.1 (CH, C<sub>arom.</sub>), 131.6 (CH, C-5 oder C-6), 139.1 (C<sub>quat.</sub>, C<sub>arom.</sub>)

**(1RS,2RS,3SR,6SR)-6-(Benzyloxy)-cyclohex-4-en-1,2,3-triyl-triacetat (45)**

3 g (12.7 mmol) (1SR,2RS,3SR,6SR)-6-(Benzyloxy)-cyclohex-4-en-1,2,3-triol **44** werden bei 0 °C in 60 ml Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung tropft man langsam 60 ml Essigsäureanhydrid und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion versetzt man das Reaktionsgemisch mit Eis. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird fünfmal mit je 30 ml 15%-iger Salzsäure, dreimal mit je 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird das Lösungsmittel abdestilliert, wobei ein gelbes Öl zurückbleibt, welches nach weiterem Trocknen am Hochvakuum langsam kristallisiert.

Ausbeute : 4 g (11.1 mmol, 87%)



$R_f = 0.43$  (CH:EE 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.01 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>, OAc), 2.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 4.28 (ddd, 1 H,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, H-1), 4.52 und 4.66 (AB, 2 H,  $J = 11.7$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5.24 (dd, 1 H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 11.2$  Hz, H-3), 5.35 (dd, 1 H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 11.3$  Hz, H-2), 5.57 (ddd, 1 H,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, H-4), 5.62 (dt, 1 H,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, H-5 oder H-6), 5.84 (dt, 1 H,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 10.7$  Hz, H-5 oder H-6), 7.25-7.36 (m, 5 H, Ph-H)

## 6. Experimenteller Teil

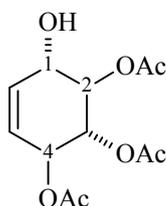
---

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.5 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.6 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.7 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 71.2 ( $\text{CH}_2$ ), 71.7 ( $\text{CH}$ , C-3), 71.8 ( $\text{CH}$ , C-4), 72.1 ( $\text{CH}$ , C-2), 76.5 ( $\text{CH}$ , C-1), 126.1 ( $\text{CH}$ , C-5 oder C-6), 127.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 129.2, ( $\text{CH}$ , C-5 oder C-6), 137.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 169.6 ( $\text{C}=\text{O}$ , OAc), 170.0 ( $\text{C}=\text{O}$ , OAc), 170.1 ( $\text{C}=\text{O}$ , OAc)

### **(1RS,2RS,3SR,6SR)-6-Hydroxycyclohex-4-en-1,2,3-triyl-triacetat (46)**

4 g (11.1 mmol) (1RS,2RS,3SR,6SR)-6-(Benzyloxy)-cyclohex-4-en-1,2,3-triyl-triacetat **45** werden unter Argon in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst. Die Lösung versetzt man langsam mit 33.3 ml (66.6 mmol) Bor(III)-chlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2M Lösung in Dichlormethan) und lässt 4 h bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Nach 30 min. wird die wässrige Phase dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die NMR-Spektren des Rohproduktes zeigen ein Gemisch aus zwei unterschiedlichen Diastereomeren.

Ausbeute : 1.4 g (5.2 mmol, 47%)

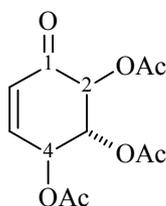


$R_f = 0.18$  (CH:EE 1:1)

**(1SR,2RS,3SR)-6-Oxocyclohex-4-en-1,2,3-triyl-triacetat (47)**

0.7 g (2.6 mmol) des Diastereomergemischs **46** aus der Entschützung mit Bortrichlorid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und mit 2.1 g Natriumhydrogencarbonat und 2.96 g Dess-Martin-Reagenz versetzt und 20 min. gerührt. Die braune Lösung wird dann mit 2 ml Pyridin versetzt und anschließend 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 30 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung gequenchet, mit 100 ml Diethylether versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 75 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird einmal mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es verbleibt ein braunes Öl, welches mittels Kieselgelfiltration (CH :EE 1:1) gereinigt wird. Die NMR-Spektren des Produktes zeigen, dass es sich um ein Diastereomergemisch handelt.

Ausbeute : 0.47 g (1.7 mmol, 65%)

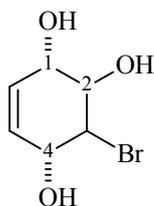


$R_f = 0.33$  (CH:EE 1:1)

**(1SR,2RS,3SR,4RS)-3-Brom-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (48)**

13.4 g (70.1 mmol) 2-Brom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4en-3-ol **41** werden in 100 ml Wasser suspendiert und mit 2.4 g (7.2 mmol) Tetrabromkohlenstoff versetzt. Das Gemisch wird anschließend über Nacht auf 35 °C erhitzt. Die entstandene klare wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen und dann am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält ein beinahe farbloses Öl, welches bei weiterem Trocknen am Hochvakuum kristallisiert.

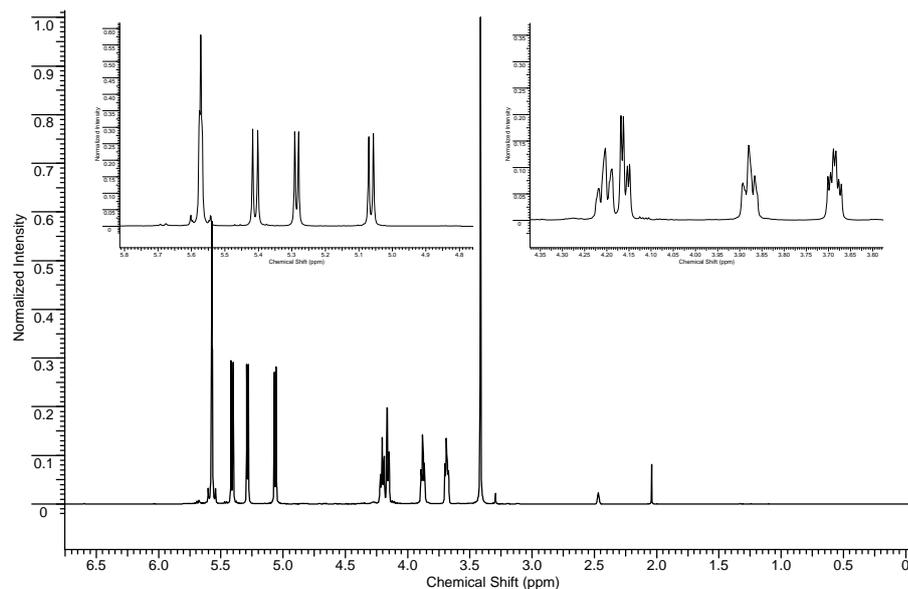
Ausbeute: 12.0 g (57.4 mmol, 82%)



$R_f = 0.15$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 3.69 (m, 1 H, H-2), 3.88 (m, 1 H, H-1), 4.16 (m, 1 H, H-3), 4.20 (m, 1 H, H-4), 5.07 (d, 1 H, OH an C-1,  $J = 5.59$  Hz), 5.28 (d, 1 H, OH an C-2,  $J = 4.58$  Hz), 5.41 (d, 1 H, OH an C-4,  $J = 6.10$  Hz), 5.57 (m, 2 H, H-5 und H-6)

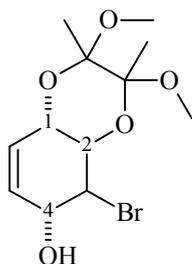
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 60.4 (CH, C-3), 69.3 (CH, C-1 oder C-4), 69.4 (CH, C-1 oder C-4), 71.9 (CH, C-2), 129.0 (CH, C-5 oder C-6), 129.8 (CH, C-5 oder C-6)



**(4aRS,5SR,6RS,8aSR)-5-Brom-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1,4-benzodioxin-6-ol (49)**

11.9 g (56.9 mmol) (1SR,2RS,3SR,4RS)-3-Brom-cyclohex-5-en-1,2,4-triol **48** werden in 500 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 13.15 g (73.8 mmol) 2,2,3,3-Tetramethoxybutan, 25 ml (228.3 mmol) Orthoameisensäuretrimethylester und 1.32 g (5.7 mmol) ( $\pm$ )-Camphersulfonsäure versetzt und 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion lässt man abkühlen, gibt 2.7 g Natriumhydrogencarbonat zu und lässt weitere 5 h bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wird anschließend filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der so erhaltene Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene leicht bräunliche Öl kristallisiert bei weiterer Trocknung am Hochvakuum.

Ausbeute: 16.4 g (50.6 mmol, 89%)



$R_f = 0.39$  (CH:EE 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.18 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (dd, 1 H, H-2,  $J = 2.54$  Hz,  $J = 8.65$  Hz), 4.11 (m, 1 H, H-3), 4.26 ( $\psi$ d, 1 H, H-1,  $J = 8.65$  Hz), 4.29 (m, 1 H, H-4,  $J = 6.10$  Hz,  $J = 2.03$  Hz), 5.65 ( $\psi$ s, 2 H, H-5 und H-6), 5.83 (d, 1 H, OH,  $J = 6.10$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO-  $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 17.4 (CH<sub>3</sub>), 47.4 (OCH<sub>3</sub>), 54.6 (CH, C-3), 65.6 (CH, C-2), 66.2 (CH, C-1), 70.9 (CH, C-4), 100.0 (2 x C<sub>quat.</sub>), 126.9 (CH, C-5 oder C-6), 127.9 (CH, C-5 oder C-6)

**(1aRS,3aSR,7aRS,7bRS)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1a,3a,5,6,7a,7b-hexahydrooxireno[f][1,4]benzodioxin (50)**

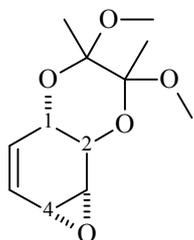
16.4 g (50.6 mmol) (4aRS,5SR,6RS,8aSR)-5-Brom-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1,4-benzodioxin-6-ol **49** werden in einem Gemisch aus 300 ml Diethylether und 150 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur mit 2.73 g Lithiumhydroxid versetzt und 2 h gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) setzt man 300 ml Wasser zu, trennt die Phasen und extrahiert zweimal mit je 200 ml Diethylether. Die vereinigte organische Phase wird mit 100 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das gewünschte Produkt

## 6. Experimenteller Teil

---

als farblosen Feststoff, welcher beim Trocknen am Hochvakuum sublimiert. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelfiltration gereinigt (Laufmittel CH:MTBE 9:1).

Ausbeute: 10.8 g (44.7 mmol, 88%)



$R_f = 0.35$  (CH:EE 4:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.17 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.25 (m, 1 H, H-4), 3.32 (m, 1 H, H-3), 3.40 (m, 1 H, H-2), 4.35 (m, 1 H, H-1), 5.84 ( $\psi$ d, 1 H, H-5 oder H-6,  $J = 9.66$  Hz), 5.90 (m, 1 H, H-5 oder H-6,  $J = 9.66$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 17.4 (2 x CH<sub>3</sub>), 46.3 (CH, C-4), 47.4 (2 x OCH<sub>3</sub>), 53.9 (CH, C-3), 66.2 (CH, C-1), 69.9 (CH, C-2), 99.6 (2 x C<sub>quat.</sub>), 124.7 (CH, C-5 oder C-6), 135.8 (CH, C-5 oder C-6)

### **(4aSR,5RS,6SR,8aSR)-2,3-Dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1,4-benzodioxin-5,6-diol (51)**

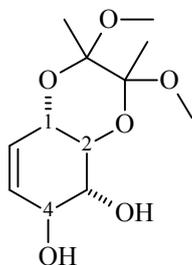
4.5 g (18.4 mmol) (1aRS,3aSR,7aRS,7bRS)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1a,3a,5,6,7a,7b-hexahydrooxireno[*f*][1,4]-benzodioxin **50** werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Die Lösung wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt und mit 50 ml wässriger 10%-iger Kaliumhydroxid-Lösung versetzt. Anschließend erhitzt man 2 h unter Rückfluss. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle CH:EE 1:3) lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und extrahiert die wässrige Phase sechsmal mit je 60 ml Essigsäureethylester. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat

## 6. Experimenteller Teil

---

getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelfiltration (Laufmittel CH:EE 1:3) gereinigt.

Ausbeute: 2.8 g (10.7 mmol, 58%)



$R_f = 0.16$  (CH:EE 1:3)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.15 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.11 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.32 (m, 1 H, H-1 oder H-4), 3.39 (m, 1 H, H-2 oder H-3), 3.93 (m, 1 H, H-2 oder H-3), 4.08 (m, 1H, H-1 oder H-4), 4.83 (bs, 2 H, OH), 5.42 ( $\psi$ d, 1 H, H-5 oder H-6,  $J = 10.17$  Hz), 5.48 (m, 1 H, H-5 oder H-6,  $J = 10.17$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 17.4 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>), 47.1 (OCH<sub>3</sub>), 47.2 (OCH<sub>3</sub>), 67.8 (CH, C-1 oder C-4), 71.2 (CH, C-1 oder C-4), 73.3 (CH, C-2 oder C-3), 73.4 (CH, C-2 oder C-3), 99.0 (C<sub>quat.</sub>), 99.2 (C<sub>quat.</sub>), 125.7 (CH, C-5 oder C-6), 131.3 (CH, C-5 oder C-6)

### **(4aSR,5SR,8aSR)-5-Hydroxy-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4a,8a-tetrahydro-1,4-benzodioxin-6(5H)-on (52)**

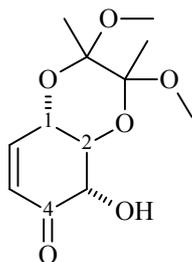
3.5 g (13.4 mmol) (4aSR,5RS,6SR,8aSR)-2,3-Dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1,4-benzodioxin-5,6-diol **51** werden in 20 ml Dichlormethan gelöst, mit 7.6 g (20.2 mmol) Pyridiniumdichromat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur

## 6. Experimenteller Teil

---

gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml einer Mischung aus Diethylether und Dichlormethan (3:1) verdünnt und anschließend über wasserfreies Magnesiumsulfat filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 2.48 g (9.6 mmol, 72%)



$R_f = 0.19$  (CH:EE 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.20 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (dd, 1 H, H-2,  $J = 11.70$  Hz,  $J = 8.65$  Hz), 4.03 (d, 1 H, H-3,  $J = 11.70$  Hz), 4.48 ( $\psi$ dt, 1 H, H-1,  $J = 8.65$  Hz,  $J = 2.54$  Hz), 5.97 (dd, 1 H, H-5,  $J = 10.17$  Hz,  $J = 2.54$  Hz), 6.90 (dd, 1 H, H-6,  $J = 10.17$  Hz,  $J = 1.53$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 17.3 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 47.3 (OCH<sub>3</sub>), 47.6 (OCH<sub>3</sub>), 67.4 (CH, C-1), 73.3 (CH, C-2 oder C-3), 73.6 (CH, C-2 oder C-3), 98.9 (C<sub>quat.</sub>), 99.8 (C<sub>quat.</sub>), 127.9 (CH, C-5), 148.2 (CH, C-6), 198.3 (C=O, C-4)

**Elementaranalyse (%)**: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>

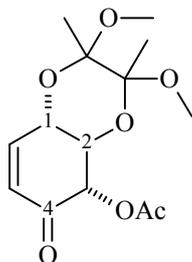
berechnet: C 55.81 H 7.02

gefunden: C 55.83 H 7.01

**(4a*RS*,5*SR*,8a*SR*)-2,3-Dimethoxy-2,3-dimethyl-6-oxo-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1,4-benzodioxin-5-yl-acetat (53)**

3.86 g (15 mmol) (4a*SR*,5*SR*,8a*SR*)-5-Hydroxy-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4a,8a-tetrahydro-1,4-benzodioxin-6(5*H*)-on **52** werden in 80 ml Dichlormethan gelöst und mit 80 mg (0.7 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin versetzt. Anschließend gibt man 8 ml Essigsäureanhydrid hinzu und lässt 2 h bei RT rühren.

Ausbeute: 3.1 g (10.3 mmol, 69%)



$R_f = 0.41$  (CH:EE 1:1)

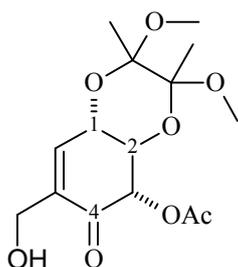
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.19 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 3.11 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 ( $\psi$ t, 1 H, H-2,  $J = 10.17$  Hz), 4.69 (dt, 1 H, H-1,  $J = 2.03$  Hz,  $J = 8.65$  Hz), 5.41 (d, 1 H, H-3,  $J = 11.19$  Hz), 6.04 (dd, 1 H, H-5,  $J = 2.54$  Hz,  $J = 10.17$  Hz), 6.70 (dd, 1 H, H-6,  $J = 1.53$  Hz,  $J = 10.17$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 47.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.1 (CH), 70.3 (CH), 74.2 (CH), 99.0 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 100.0 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 127.7 (CH), 149.1 (CH), 169.4 (C=O, OAc), 192.0 (C=O, C-4)

**(4aRS,5SR,8aSR)-7-(Hydroxymethyl)-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-6-oxo-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1,4-benzodioxin-5-yl-acetat (56)**

1.5 g (5 mmol) (4aRS,5SR,8aSR)-2,3-Dimethoxy-2,3-dimethyl-6-oxo-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1,4-benzodioxin-5-yl-acetat **53** werden in 20 ml THF gelöst und mit 180 mg (1.5 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin versetzt. Anschließend versetzt man die Lösung mit 5 ml 30%-iger wässriger Formaldehyd-Lösung und lässt drei Tage bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wird zunächst durch tropfenweise Zugabe von 1.5 N Salzsäure sauer gestellt und dann dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird anschließend mit 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 30 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Aufreinigung des Rohproduktes durch Kieselgelfiltration (Laufmittel CH:EE 2:1) liefert das gewünschte Produkt als farblosen Schaum.

Ausbeute: 0.7 g (2.1 mmol, 41%)



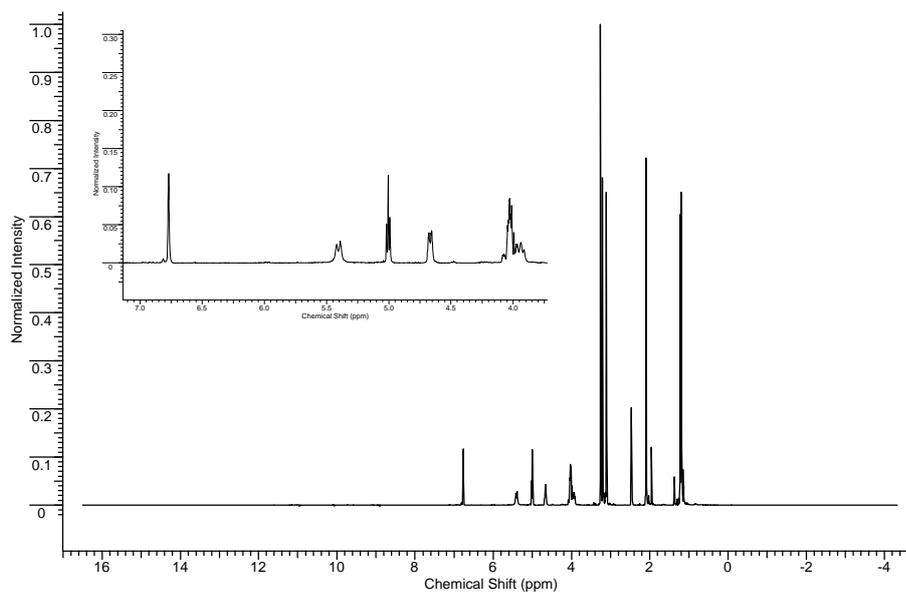
$R_f = 0.21$  (CH:EE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.19 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 3.10 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.91 – 4.05 (m, 3 H, H-2 und CH<sub>2</sub>), 4.67 (m, 1 H, H-1,  $J = 2.03$  Hz), 5.00 (t, 1 H, OH,  $J = 5.59$  Hz), 5.40 (d, 1 H, H-3,  $J = 11.70$  Hz), 6.77 (m, 1 H, H-6,  $J = 1.53$  Hz)

## 6. Experimenteller Teil

---

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 47.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.1 ( $\text{CH}_2$ ), 66.6 ( $\text{CH}$ ), 70.4 ( $\text{CH}$ ), 74.2 ( $\text{CH}$ ), 99.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 100.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ , C-5), 141.8 ( $\text{CH}$ , C-6), 169.4 ( $\text{C}=\text{O}$ , OAc), 191.3 ( $\text{C}=\text{O}$ , C-4)



Elementaranalyse (%):  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_8$

berechnet: C 54.54 H 6.71

gefunden: C 54.56 H 6.70

### (4*SR*,5*RS*,6*SR*)-4,5,6-Trihydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-on (57)

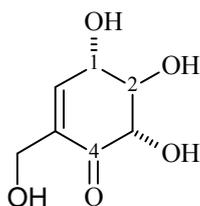
0.54 g (1.6 mmol) (4*RS*,5*SR*,8*aSR*)-7-(hydroxymethyl)-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-6-oxo-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-1,4-benzodioxin-5-yl-acetat **56** werden in 30 ml Wasser suspendiert. Anschließend versetzt man die Lösung mit 17 ml 50 %-iger wässriger

## 6. Experimenteller Teil

---

Trifluoressigsäure und erhitzt eine Stunde lang auf 60 °C. Nach beendeter Reaktion wird die wässrige Phase viermal mit je 30 ml Ethylacetat gewaschen. Entfernen des Wassers am Rotationsverdampfer liefert das gewünschte Produkt als beinahe farbloses zähes Öl.

Ausbeute: 210 mg (1.2 mmol, 75%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ [ppm] = 3.70 (dd, 1 H, H-2, *J* = 8.14 Hz, *J* = 11.19 Hz), 4.19 (d, 1 H, H-3, *J* = 11.19 Hz), 4.24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.50 (m, 1 H, H-1, *J* = 2.03 Hz, *J* = 8.14 Hz), 6.91 (s, 1 H, H-6)

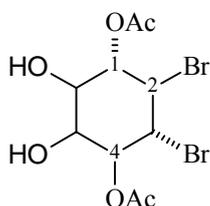
**<sup>13</sup>C-NMR** (D<sub>2</sub>O, 100 MHz): δ [ppm] = 58.8 (CH<sub>2</sub>), 71.5 (CH), 77.0 (CH), 78.2 (CH), 136.9 (C<sub>quat.</sub>, C-5), 148.0 (C-6), 199.7 (C=O, C-4)

## 6.6 Weiterführende Synthesen

### (1*SR*,2*RS*,3*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-2,3-Dibrom-5,6-dihydroxycyclohexan-1,4-diyl-diacetat

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 10 g (28.4 mmol) (1*RS*,4*RS*,5*SR*,6*SR*)-5,6-Dibromcyclohex-2-en-1,4-diyl-diacetat in 300 ml Acetonitril wird eine Lösung aus 9.48 g (44 mmol) Natriummetaperiodat und 400 mg (1.6 mmol) Ruthenium(III)chlorid-trihydrat in 60 ml Wasser gegeben. Nach vollständigem Umsatz (nach ca. 10 Minuten) wird die Reaktion durch Zusatz von 200 ml 20%-iger wässriger Natriumthiosulfat-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und viermal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird zweimal mit je 150 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergibt einen nahezu farblosen Feststoff.

Ausbeute: 9 g (23.1 mmol, 81%)



$R_f = 0.13$  (CH:EE 1:1)

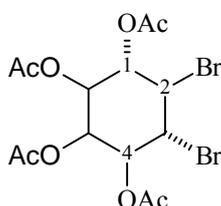
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub> : MeOH-*d*<sub>4</sub>, 6:1, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 2.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 3.53 (dd, 1 H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 9.9$  Hz, H-5), 3.94 ( $\psi$ t, 1 H,  $J = 11.1$  Hz, H-3), 4.04 ( $\psi$ t, 1 H,  $J = 2.5$  Hz, H-6), 4.40 ( $\psi$ t, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, H-2), 4.89 (dd, 1 H,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 10.7$  Hz, H-1), 5.37 ( $\psi$ t, 1 H,  $J = 10.2$  Hz, H-4)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub> : MeOH-*d*<sub>4</sub>, 6:1, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.7 (CH<sub>3</sub>, OAc), 20.9 (CH<sub>3</sub>, OAc), 52.8 (CH, C-2), 53.6 (CH, C-3), 70.5 (CH, C-6), 71.2 (CH, C-5), 74.7 (CH, C-1), 74.8 (CH, C-4), 170.5 (C=O, OAc), 171.0 (C=O, OAc)

**(1SR,2RS,3SR,4SR,5RS,6RS)-5,6-Dibromcyclohexan-1,2,3,4-tetraacetat**

9 g (23.1 mmol) (1SR,2RS,3RS,4SR,5RS,6SR)-2,3-Dibrom-5,6-dihydroxycyclohexan-1,4-diyl-diacetat werden in einer eisgekühlten Mischung aus 35 ml Pyridin und 25 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt den Ansatz über Nacht. Entfernen aller flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer und später am Hochvakuum liefert einen leicht beigen Feststoff.

Ausbeute: 10.0 g (21.1 mmol, 91%)



$R_f = 0.56$  (CH:EE 3:2)

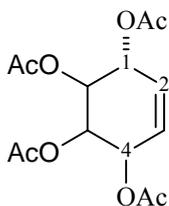
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.99 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.08 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.20 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 4.05 ( $\psi\text{t}$ , 1 H,  $J = 10.9$  Hz, H-2 oder H-3), 4.33 ( $\psi\text{t}$ , 1 H,  $J = 11.3$  Hz, H-2 oder H-3), 5.05 (dd, 1 H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 10.4$  Hz, H-1 oder H-5), 5.16 (dd, 1 H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 10.9$  Hz, H-1 oder H-5), 5.56 ( $\psi\text{t}$ , 1 H,  $J = 2.8$  Hz, H-6), 5.57 ( $\psi\text{t}$ , 1 H,  $J = 10.2$  Hz, H-4)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.4 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.5 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.6 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.7 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 51.3 (CH, C-2 oder C-3), 52.3 (CH, C-2 oder C-3), 68.6 (CH, C-1, C-4, C-5 oder C-6), 69.4 (CH, C-1, C-4, C-5 oder C-6), 71.3 (CH, C-1, C-4, C-5 oder C-6), 71.4 (CH, C-1, C-4, C-5 oder C-6), 168.9 (C=O, OAc), 169.1 (C=O, OAc), 169.3 (C=O, OAc), 169.7 (C=O, OAc)

**(1RS,2RS,3SR,4RS)-Cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat**

8 g (16.6 mmol) (1SR,2RS,3SR,4SR,5RS,6RS)-5,6-Dibromcyclohexan-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat werden in 400 ml trockenem Diethylether gelöst. Die Lösung wird dann mit 20 ml Essigsäure und 20 g (300 mmol) Zinkstaub versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch filtriert und der Rückstand gründlich mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird je einmal mit 200 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert einen farblosen Feststoff, der zu analytischen Zwecken aus wenig Ethanol umkristallisiert werden kann.

Ausbeute: 3.6 g (11.5 mmol, 69%)



$R_f = 0.24$  (CH:EE 7:3)

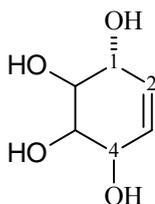
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 2.03 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.04 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.07 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 2.13 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ , OAc), 5.20 (dd, 1 H,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, H-6), 5.62 – 5.72 (m, 4 H, H-1, H-4, H-5 und H-2 oder H-3), 5.80 (d $\psi$ t, 1 H,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 10.8$  Hz, H-2 oder H-3)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 20.6 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 20.7 (2 x  $\text{CH}_3$ , OAc), 20.9 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 67.6 (CH, C-1, C-4 oder C-5), 69.5 (CH, C-1, C-4 oder C-5), 69.8 (CH, C-1, C-4 oder C-5), 70.6 (CH, C-6), 127.1 (CH, C-2 oder C-3), 127.5 (CH, C-2 oder C-3), 169.7 (C=O, OAc), 169.9 (C=O, OAc), 170.2 (C=O, OAc), 170.4 (C=O, OAc)

**(1*RS*,2*RS*,3*SR*,4*RS*)-Cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (Conduritol C)**

3.6 g (11.5 mmol) (1*RS*,2*RS*,3*SR*,4*RS*)-Cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat werden in einer Mischung aus 25 ml Methanol und 10 ml Wasser gelöst und dann mit 3.2 ml Triethylamin versetzt. Anschließend lässt man 12 h bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion entfernt man alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer. Die Reinigung des erhaltenen Rückstandes über eine Kieselgelfiltration (Laufmittel erst CH:EtOH 3:1, dann CH:EtOH 1:1) liefert das Tetrol als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.5 g (10.3 mmol, 90%)



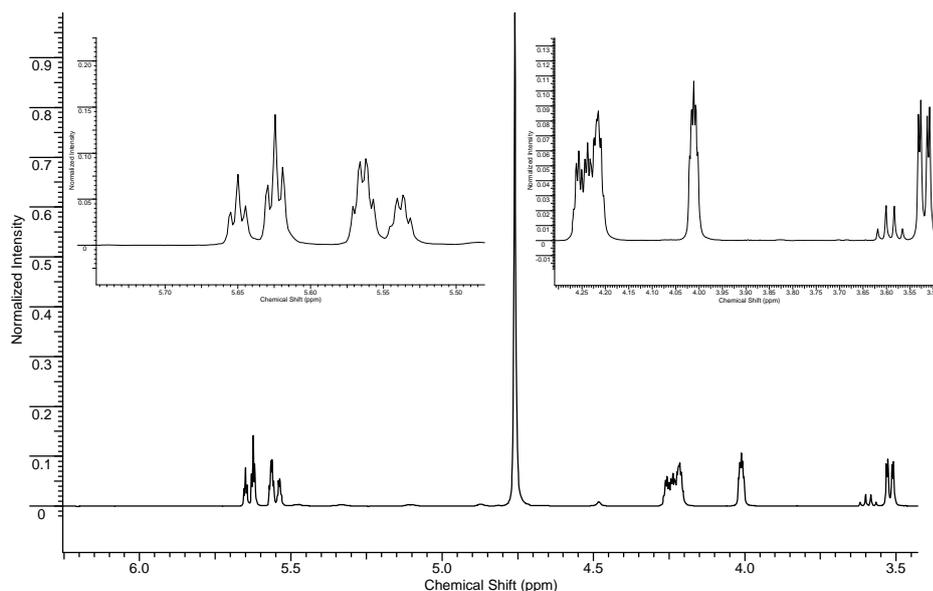
$R_f = 0.38$  (CH:EtOH 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (MeOH- $d_4$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 3.52 (dd, 1 H,  $J = 2.03$  Hz,  $J = 7.63$  Hz, H-6), 4.01 ( $\psi$ qt, 1 H,  $J = 2.03$  Hz, H-5), 4.21 (m, 1 H,  $J = 2.03$  Hz, H-4), 4.25 ( $d\psi$ t, 1 H,  $J = 2.03$  Hz,  $J = 7.63$  Hz, H-1), 4.76 (s, 4 H, OH), 5.55 ( $d\psi$ q, 1 H,  $J = 2.03$  Hz,  $J = 10.17$  Hz, H-2 oder H-3), 5.63 ( $d\psi$ t, 1 H,  $J = 2.03$  Hz,  $J = 10.17$  Hz, H-2 oder H-3)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (MeOH- $d_4$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 69.6 (CH, C-4), 70.6 (CH, C-1), 74.0 (CH, C-5), 76.2 (CH, C-6), 130.1 (CH, C-2 oder C-3), 130.8 (CH, C-2 oder C-3)

## 6. Experimenteller Teil

---

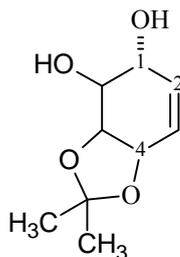


### **(3aSR,4SR,5RS,7aRS)-2,2-Dimethyl-3a,4,5,7a-tetrahydro-1,3-benzodioxol-4,5-diol**

Zu einer Lösung aus 1 g (6.8 mmol) Conduritol C und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 15 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) werden unter Argon 0.6 ml (10.2 mmol) 2-Methoxypropen gegeben. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch 3 h lang bei Raumtemperatur rühren. Danach setzt man 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Ethylacetat zu, trennt die Phasen im Scheidetrichter und extrahiert die wässrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Ethylacetat. Die vereinigte organische Phase wird einmal mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert einen farblosen Feststoff, der zum Entfernen von restlichen DMF-Spuren über Nacht am Hochvakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 0.84 g (4.5 mmol, 66 %)

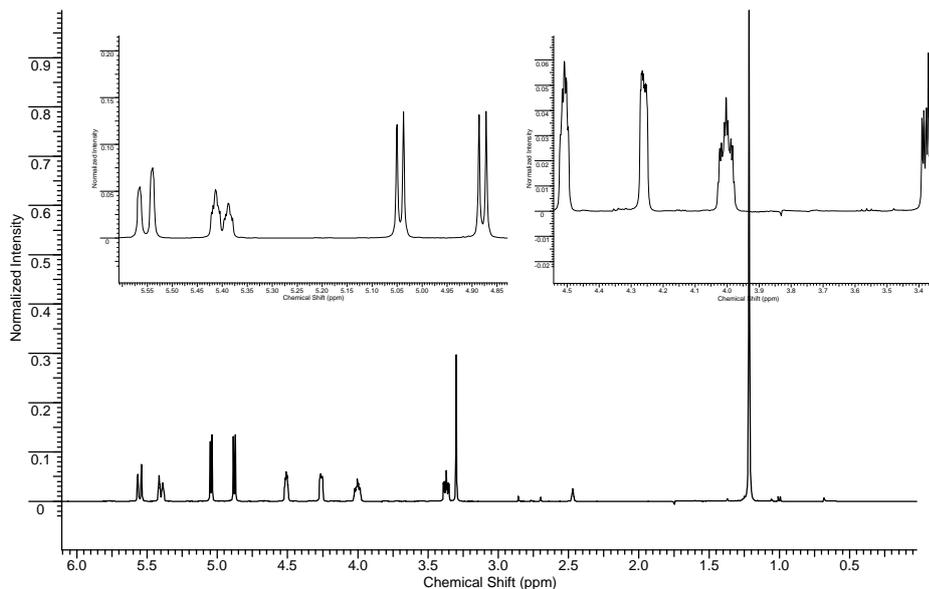
## 6. Experimenteller Teil



$R_f = 0.06$  (CH:EE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (m, 1 H,  $J = 2.54$  Hz,  $J = 8.14$  Hz, H-6), 4.00 (m, 1 H,  $J = 2.03$  Hz, H-1), 4.26 (m, 1 H, H-5), 4.51 ( $\psi$ qt, 1 H,  $J = 2.54$  Hz, H-4), 4.88 (d, 1 H,  $J = 5.59$  Hz, OH), 5.04 (d, 1 H,  $J = 5.09$  Hz, OH), 5.40 (m, 1 H,  $J = 2.03$  Hz,  $J = 10.17$  Hz, H-3), 5.55 ( $\psi$ d, 1 H,  $J = 10.17$  Hz, H-2)

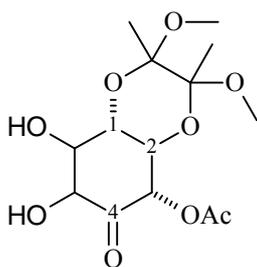
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 26.6 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 67.1 (CH, C-1), 72.8 (CH, C-6), 73.5 (CH, C-4), 77.1 (CH, C-5), 108.2 (C<sub>quat.</sub>), 125.6 (CH, C-3), 132.3 (CH, C-2)



**(4aRS,5SR,7SR,8RS,8aSR)-7,8-Dihydroxy-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-6-oxo-octahydro-1,4-benzodioxin-5-yl-acetat**

Zur Bereitung der RuO<sub>4</sub>-Lösung gibt man zu 0.55 g (2.6 mmol) Natriummetaperiodat gelöst in 3.3 ml Wasser bei 0 °C 31 mg (1.2 mmol) RuCl<sub>3</sub> \* H<sub>2</sub>O und lässt die Mischung anschließend ca. 30 Minuten rühren. Man löst 0.5 g (1.7 mmol) (4aRS,5SR,8aSR)-2,3-Dimethoxy-2,3-dimethyl-6-oxo-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1,4-benzodioxin-5-yl-acetat in einem Gemisch aus 10 ml Ethylacetat und 10 ml Acetonitril und versetzt die auf 0 °C abgekühlte Lösung dann mit dem frisch bereiteten Oxidationsreagenz. Nach etwa 10 Minuten versetzt man das Reaktionsgemisch mit 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung und mit etwas festem Natriumthiosulfat. Die Phasen werden im Scheidetrichter separiert und die wässrige Phase wird sechsmal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird abschließend zweimal mit je 40 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergibt einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 0.37 g (1.1 mmol, 65 %)



R<sub>f</sub> = 0.10 (CH:EE 1:1)

R<sub>f</sub> = 0.43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1)

## 6. Experimenteller Teil

---

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 1.17 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, OAc), 3.11 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 1 H, CH, H-1), 4.04 (m, 2 H, H-2 und H-6), 4.50 (s, 1 H, OH), 5.13 (s, 1 H, OH), 5.34 (ψd, 2 H, *J* = 8.65 Hz, H-3 und H-5)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  [ppm] = 17.4 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>, OAc), 47.1 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 47.5 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 67.0 (CH, C-2 oder C-6), 67.1 (CH, C-2 oder C-6), 71.6 (CH, C-1), 74.9 (CH, C-3 oder C-5), 75.2 (CH, C-3 oder C-5), 98.5 (C<sub>quat.</sub>), 99.2 (C<sub>quat.</sub>), 169.4 (C=O, OAc), 201.4 (C=O)

- [1] Cornelius, G. *Naturwiss. Rundschau* **1994**, *5*, 181
- [2] Qiong-Ming Xu, Zhong-Mei Zou, Li-Zhen Xu, Shi-Lin Yang *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 7, 826
- [3] Smetanina, O. F.; Kalinovskii, A. I.; Khudyakov, Yu. V.; Moiseenko, O. P.; Pivkin, M. V.; Menzorova, N. I.; Sibirtsev, Yu. T.; Kuznetsova, T. A. *Chemistry of Natural Compounds* **2005**, *41*, 243
- [4] a) Musser, J. H. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1992**, *27*, 301; b) Witczak, Z. J. in *Carbohydrate and Drug Design*; Witczak, Z. J., Nreforth, K. A., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1997; c) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683
- [5] Suami, T.; Ogawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 21
- [6] McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516
- [7] a) Tatsuta, K.; Tsuchiya, T.; Mikami, N.; Umezawa, S.; Umezawa, H.; Naganawa, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 579; b) Bach, G.; Breiding-Mack, S.; Grabley, S.; Hammann, P.; Hütter, K.; Thiericke, R.; Wink, J.; Zeeck, A. *Liebigs. Ann. Chem.* **1993**, 241
- [8] a) Tang, Y. Q.; Maul, C.; Höfs, R.; Sattler, I.; Gabley, S.; Feng, X.-Z.; Zeeck, A.; Thiericke, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *1*, 149; b) Huntley, C. F. M.; Hamilton, D. S.; Creighton, D. J.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3143; c) Kamiya, D.; Uchihata, Y.; Ichikawa, E.; Kato, K.; Umezawa, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1111
- [9] Ogawa, S. in *Carbohydrate Mimics. Concepts and Methods*; Chapleur, Y., Ed.; J. Wiley: Weinheim, 1998; S. 87
- [10] Sears, P.; Wong, C.-H. *Chem. Comm.* **1998**, 1161
- [11] Pfüller, U.; Göckeritz, W.; Pfüller, K. *COST Proceedings* **1998**, *5*, 226
- [12] Trost, B. M.; Hembre, E. J. *Tetr. Lett.* **1999**, *40*, 219
- [13] Trost, B. M.; Chupak, L. S.; Lübbers, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1732
- [14] La Roche - Factsheet Tamiflu (Stand: 17. November 2006)
- [15] Bardsley-Elliot, A.; Noble, S. M. *Drugs*, **2000**, *59*, 179
- [16] von Itzstein, M.; Wu, W. Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Van Phan, T.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W. *Nature*, **1993**, *363*, 418, siehe auch McCauley, J. *Curr. Biol.* **1999**, *9*, R796
- [17] Isogai, A.; Sakuda, S.; Nakayama, J.; Watanabe, S.; Suzuki, A. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 2277

- [18] Mahmud, T.; Tornus, I.; Egelkrou, E.; Wolf, E.; Uy, C.; Floss, H. G.; Lee, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6973
- [19] Yoshikawa, N.; Chiba, N.; Mikawa, T.; Ueno, S.; Harimaya, K.; Iwata, M. (Mitsubishi Chem. Ind.) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1994**, JP 06,306,000
- [20] Paulsen, H.; von Dein, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 125
- [21] a) Suami, T.; Tadano, K.; Kameda, Y.; Iimura, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 1919; b) Tadano, K.; Kameda, Y.; Iimura, Y.; Suami, T. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 231
- [22] a) Yoshikawa, M.; Cha, B. C.; Okaichi, Y.; Takinami, Y.; Yokokawa, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3714; b) Yoshikawa, M.; Cha, B. C.; Okaichi, Y.; Takinami, Y.; Yokokawa, Y.; itagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 4236
- [23] a) Le Merrer, Y.; Gravier-Pelletier, C.; Maton, W.; Numa, M.; Depeyay, J.-C. *Synlett* **1999**, 1322; b) Gravier-Pelletier, C.; Maton, W.; Lecourt, T.; Le Merrer, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4475; c) Gravier-Pelletier, C.; Maton, W.; Le Merrer, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8285
- [24] Ferrier, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1455
- [25] a) Pearce, A. J.; Sinaÿ, P. *Trends Org. Chem.* **2000**, *8*, 129; b) Das, S. K.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 493; c) Sollogoub, M.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3471
- [26] a) Tatsuta, K.; Yasuda, S.; Kurihara, K.; Tanabe, K.; Shinei, R.; Okonogi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1439; b) Tatsuta, K.; Takahashi, M.; Tanaka, N. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 88; c) Tatsuta, K.; Mukai, H.; Takahashi, M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 430
- [27] a) Andersson, L.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4699; b) Schmid, W.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9670; c) Redlich, H.; Sudau, W.; Szardenings, A. K.; Vollerthun, R. *Carbohydr. Res.* **1992**, *226*, 57; d) Gómez, A. M.; Danelón, G. O.; Valverde, S.; López, J. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9626; e) Crich, D.; Fortt, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2895; f) Mella, M.; Panza, L.; Ronchetti, F.; Toma, L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1673
- [28] a) Arhart, R. J.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003; b) Chiara, J. L.; Martin-Lomas, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2969; c) Carpintero, M.; Fernández-Mayoral, A.; Jaramillo, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1916; d)

- Vorwerk, S.; Vasella, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1732; e)  
Carpintero, M.; Jaramillo, C.; Fernández-Mayoralá, A. *Eur. J. Org. Chem.*  
**2000**, 1285;
- [29] a) Jorgensen, M.; Hadwiger, P.; Madsen, R.; Stutz, A. E.; Wrodnigg, T. M.  
*Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 565; b) Kapferer, P.; Sarabia, F.; Vasella, A. *Helv.*  
*Chim. Acta* **1999**, *82*, 645
- [30] a) Molin, H.; Pring, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 677; b) Shing, T. K.  
M.; Tang, Y. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1990**, 312 und 748 c) Barco, A.;  
Benetti, S.; De Risi, C.; Marchetti, P.; Pollini, G. P.; Zanirato, V.  
*Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3515
- [31] Federspiel, M.; Fischer, R.; Henning, M.; Mair, H. J.; Oberhauser, T.;  
Rimmler, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Gokel, V.;  
Gotzo, S.; Hoffmann, U.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Rockel-Stabler,  
O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 266
- [32] a) Suami, T.; Ogawa, S.; Ueda, T.; Uchino, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*,  
3226; b) Suami, T.; Ogawa, S.; Ishibashi, T.; Kasahara, I. *Bull. Chem. Soc.*  
*Jpn.* **1976**, *49*, 1388; c) Massy, D. J. R.; Wyss, P. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*,  
1037; d) Riley, A. M.; Guédát, P.; Schlewer, G.; Spiess, B.; Potter, B. V. L. *J.*  
*Org. Chem.* **1998**, *63*, 295
- [33] Paulsen, H.; von Deyn, W. *Lieb. Ann. Chem.* **1987**, 133
- [34] Huntley, C. F. M.; Wood, H. B.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2031
- [35] a) Ogawa, S. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2004**, *16*, 33; b) Suami, T. *Top.*  
*Curr. Chem.* **1990**, *154*, 218; c) Suami, T. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 1509;  
d) Ogawa, S. in *Studies in Natural Product Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.;  
Elsevier: New York, 1993; S. 187; e) Ogawa, S. in *Carbohydrate and Drug*  
*Design*; Witczak, Z. J., Nreforth, K. A., Eds.; Marcel Dekker: New York,  
1997; S. 433
- [36] Mehta, G.; Mohal, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3285
- [37] Mehta, G.; Mohal, N.; Lakshminath, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3505
- [38] Acena, J. L.; Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *J. Org.*  
*Chem.* **1992**, *57*, 1945
- [39] Altenbach, H.-J.; Voss, B.; Vogel, E. *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 424
- [40] a) Entwistle, D. A.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5291; b) Crout,  
D. H. G.; Tran, C. H. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2403; c) Carless, H. A.

- J.; Dove, Y. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 649
- [41] Guo, Z.-X.; Haines, A. H.; Pyke, S. M.; Pyke, S. G.; Taylor, R. J. K. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 147
- [42] Trost, B. M.; Hembre, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 219
- [43] Podeschwa, M. A. L.; Plettenburg, O.; Altenbach, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1919
- [44] a) Bien, D. Diplomarbeit Wuppertal **1992**; b) Bien, D. Dissertation Wuppertal **1995**
- [45] a) Braun, M. Diplomarbeit Wuppertal **1997**; b) Braun M. Dissertation Wuppertal **2000**
- [46] Block, O. Dissertation Wuppertal **2000**
- [47] Gu, J.; Heeg, M. J.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1213
- [48] Brack, A. *Helv. Chim. Acta* **1947**, 1
- [49] a) Bruce, J. M.; Fitzjohn, S.; Pardasani, R. T. *J. Chem. Res., Synopses* **1981**, *8*, 252 ; b) Cassis, R.; Valderrama, J. A. *Synth. Commun.* **1983**, *5*, 347; c) Araya, R.; Tapia, R.; Valderrama, J. A. **1987**, *3*, 84
- [50] a) Fischer, A.; Henderson, G. N. *Synthesis* **1985**, *6-7*, 641; b) Krohn, K.; Vitz, J. *J. für Prakt. Chem.* **2000**, *8*, 825; c) Singh, V.; Sapehiyia, V.; Kad, G. L. *Synthesis* **2003**, *2*, 198
- [51] Scheepers, B. A.; Klein, R.; Davies-Coleman, M. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8243
- [52] Mukhopadhyay, A.; Surywanshi, S. N.; Bhakuni, D. S. *Ind. J. Chem., Section B* **1990**, *11*, 1060
- [53] a) Takata, T.; Tajima, R.; Ando, W. *J. Org. Chem.* **1983**, *24*, 4764; b) Tamura, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Kita, Y. *Synthesis* **1989**, *2*, 126; c) Ley, S.; Thomas, A. W.; Finch, H. *J. Chem Soc., Perkin Trans. I* **1999**, *6*, 669; d) Thoma, H.; Morioka, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *39*, 6899; e) Mal, D.; Ray, S.; Skarma, I. *J. Org. Chem.* **2007**, *13*, 4981
- [54] Ali, M. H.; Niedbalski, M.; Bohnert, G.; Bryant, D. *Synth. Commun.* **2006**, *12*, 1751
- [55] Kostikov, A. P.; Popik, V. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9190
- [56] Barret, R.; Daudon, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *34*, 4871
- [57] McKillop, A.; Kemp, D. *Tetrahedron* **1989**, *11*, 3299

- [58] a) Stegelmeier, H. Diplomarbeit Köln **1976**, b) Stegelmeier, H. Dissertation Köln **1979**
- [59] Coxon, J. M.; Dansted, E.; Hartshorn, M. P. *Org. Synth.* **1988**, *6*, 946
- [60] Ishihara, H.; Heath, E. C. *J. Biol. Chem.* **1968**, *6*, 1110
- [61] Flowers, H. M. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, *39*, 279
- [62] a) Harney, S. J.; Simopoulos, N. D.; Ikawa, M. *J. Bacteriol.* **1967**, *1*, 273; b) Barker, S. A.; Somers, P. J.; Stacey, M. *Carbohydr. Res.* **1967**, *3*, 261; c) Clifford, S. C.; Arndt, S. K.; Popp, M.; Jones, H. G. *J. Exper. Botany* **2002**, *366*, 131
- [63] a) Listinsky, C. M.; Listinsky, J. J.; Siegal, G. P. *Am. J. Clin. Pathol.* **1998**, *110*, 425
- [64] Becker, D. J.; Lowe, J. B. *Glycobiol.* **2003**, *7*, 41
- [65] a) Lübke, T.; Marquardt, T.; Etzioni, A.; Hartmann, E.; von Figura, K.; Körner, C. *Nat. Genet.* **2001**, *1*, 73; b) Marquardt, T.; Luhn, K.; Srikrishna, G.; Freeze, H. H.; Harms, E.; Vestweber, D. *Blood* **1999**, *94*, 3976
- [66] a) Lefebvre, R.; Lo, M. C.; Suarez, S. S. *Biol. Reprod.* **1997**, *56*, 1198; b) Talevi, R.; Gualtieri, R.; Tartaglione, G.; Fortunato, A. *Hum. Reprod.* **1997**, *12*, 2773; Lucas, H.; Bercegeay, S.; Le Pendu, J.; Jean, M.; Mirallie, S.; Barriere, P. *Hum. Reprod.* **1994**, *8*, 1532
- [67] Moloney, D. J.; Panin, V. M.; Johnston, S. H.; Chen, J.; Shao, L.; Wilson, R.; Wang, Y.; Stanley, P.; Irvine, K. D.; Haltiwanger, R. S.; Vogt, T. F. *Nature* **2000**, *406*, 369
- [68] Coyne, M. J.; Reinap, B.; Lee, M. M.; Comstock, L. E. *Science* **2005**, *5716*, 1778
- [69] Wilkinson, E. J.; Hause, L. L.; Sasse, E. A.; Pattillo, R. A.; Milbrath, J. R.; Lewis, J. D. *Am. J. Clin. Pathol.* **1980**, *5*, 669
- [70] Ricken, J.; Herting, M.; Vischer, P. *Biochem. Soc. Trans.* **1990**, *18*, 963
- [71] a) Pohle, W.; Rutrich, H. L.; Popov, N.; Matthies, H.-J. *Acta Biol. Med. Germ.* **1979**, *38*, 53; b) Popov, N.; Schmidt, S.; Schulzeck, S.; Jork, R.; Lössner, B.; Matthies, H. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1983**, *1*, 43
- [72] a) Carless, H. A. J.; Busi, K.; Dove, Y.; Malik, S. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, *21*, 2505; b) Carless, H. A. J.; Malik, S. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, *23*, 2447; c) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Llamas, N.

- M.; O'Dowd, C. R.; Allen, C. C. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *11*, 2208
- [73] a) Gal, A. E.; Voorstad, J. P. *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **1987**, *24*, 397; b) Guo, Z.-X.; Haines, A. H.; Pyke, S. M.; Pyke, S. G.; Taylor, R. J. K. *Carbohydrate Res.* **1994**, *264*, 147
- [74] Lygo, B.; Swiatyj, M.; Trabsa, H.; Voyle, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4197
- [75] Tatsuta, K.; Yasuda, S.; Araki, N.; Takahashi, M.; Kamiya, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 401
- [76] Lubineau, A.; Billault, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5668
- [77] Ramana, G. V.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3049
- [78] a) Shing, T. K. M.; Aloui, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, *23*, 1525; b) Shing, T. K. M.; Aloui, M. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1035
- [79] a) Shing, T. K. M.; Tang, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *25*, 312; b) Shing, T. K. M.; Tang, Y. *Tetrahedron* **1990**, 6575; c) Shinada, T.; Fuji, T.; Ohtani, Y.; Yoshida, Y.; Ohfuné, Y. *Synlett* **2002**, *8*, 1341
- [80] Mehta, G.; Lakshminath, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3509
- [81] Banwell, M. G.; Bray, A. M.; Wong, D. J. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1351
- [82] Takahashi, T.; Yamakoshi, Y.; Okayama, K.; Yamada, J.; Ge, W.-Y.; Koizumi, T. *Heterocycles* **2002**, *56*, 209
- [83] Alibes, R.; Bayon, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1617
- [84] Carreno, M. C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1064
- [85] a) Plettenburg, O.; Adelt, S.; Vogel, G.; Altenbach, H.-J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *5*, 1057; b) Block, O.; Klein, G.; Altenbach, H.-J.; Brauer, D. J. *Journal of Organic Chemistry*, **2000**, *65*, 716; c) Adelt, S.; Plettenburg, O.; Dallmann, G.; Ritter, F. P.; Shears, S. B.; Altenbach, H.-J.; Vogel, G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2001**, *11*, 2705; d) Podeschwa, M. A. L.; Plettenburg, O.; Altenbach, H.-J. *Org. Biomol. Chemistry*, **2003**, *1*, 1919; e) Podeschwa, M.; Plettenburg, O.; vom Brocke, J.; Block, O.; Adelt, S.; Altenbach, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *10*, 1958; f) Podeschwa, M. A. L.; Plettenburg, O.; Altenbach, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *14*, 3101 und 3116; g) Comméiras, L.; Moses, J. E.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Cowley, A. R.; Baker, C. M.; Albrecht, B.; Grant, G. H.

- Tetrahedron*, **2006**, 62, 9892
- [86] Plettenburg, O. Dissertation Wuppertal **2000**
- [87] Podeschwa, M. Dissertation Wuppertal **2003**
- [88] Genski, T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3573
- [89] Montchamp, J.-L.; Tian, F.; Hart, M. E.; Frost, J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 11, 3897
- [90] Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399