

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Indium unterstützte Allylierung
in der Synthese
Stickstoff-haltiger höherer Kohlenhydrate

verfasst von:

Ralph Hollaus

am Institut für Organische Chemie
der Universität Wien

Angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Matrikel - Nummer:
Studienrichtung lt. Studienblatt:
Betreuer:

0302407
A419 Chemie
Univ.-Prof. Mag. Dr. Walther Schmid

Wien, im März 2009

Eidesstattliche Erklärung:

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig und ohne Benutzung andere als die angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Wien, am 01.04.2009

Unterschrift:

Ralph Hollaus

*Für meine Eltern
und
meine Schwester*

Allen voran, sei an dieser Stelle meinen Eltern (natürlich auch meiner Oma) gedankt, die mir das kostenintensive Studium ermöglichten, mich immer tatkräftig unterstützten und in meinem Weg bestärkten.

Als nächstes möchte ich mich bei Prof. Walther Schmid bedanken, für die interessante Themenstellung, die ständige Diskussionsbereitschaft, die guten Ratschläge, die aufmunternden Worte in chemisch nicht so rosigen Zeiten und vor allem für die angenehmen „after-work-rebriefings“ im *Shooters*.

Für den unvergleichlichen privaten Rückhalt sei meiner Freundin Jasmin Rosinger gedankt, sie begleitet mich seit über 4 Jahren treu und versteht es auch in schwierigen Zeiten mir immer wieder Kraft und Mut zu geben. Großer Dank gilt auch ihren Eltern für die Unterstützung zu jeder Zeit.

Was wäre ein Leben ohne Freunde? Danke an alle die mir in den letzten Jahren zur Seite standen und meine Studentenzzeit erst zu einem unvergleichlichen Erlebnis gemacht haben!

Besonderer Dank gilt auch meinen Kollegen am Institut, allen voran meiner Laborpartnerin Michaela Braitsch, die wohl am intensivsten meinen Launen ausgesetzt war, danke für deine Geduld und natürlich all den anderen einzigartigen Chemikern: Michael Fischer, Tina Nowikow, Helga Wolf, Christoph Schmölzer, Christian Aichinger, Christoph Lentsch, Uwe Rinner, Rita Fürst und Martin Himmelbauer – Danke für eure Gesellschaft, die guten Ratschläge und Ideen.

Auch meinen „chemischen Mentoren“ sei gedankt: Meinem Chemielehrer Adolf Weilguny, der mich für diese Wissenschaft begeistert hat und mir ein solides Grundwissen für das Studium mitgegeben hat, Tanja Gaich und Michael Nagl die mir in den Wahlfachpraktika unzählige nützliche Handgriffe beibrachten und mich für die organische Chemie begeistern konnten.

Last but not least bedanke ich mich bei der NMR Abteilung, bei Hanspeter Kählig, Susanne Felsinger und Lothar Brecker für die Aufnahme unzähliger Spektren und die Hilfestellung bei kniffligen Fragestellungen. Großer Dank gebührt auch unserer Laborantin Gerlinde Benesch, für die Hilfe bei Problemen jeglicher Art und allen anderen guten Geistern am Institut die ich hier vergessen haben sollte.....

VERZEICHNISSE

I	Inhaltsverzeichnis	
I	Inhaltsverzeichnis.....	I
II	Abbildungsverzeichnis.....	IV
III	Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1	Zusammenfassung	1
	1.1 Übersicht der durchgeführten Reaktionen	2
2	Allgemeiner Teil	5
	2.1 Einleitung.....	5
	2.1.1 Kohlenhydrate – nur Energielieferanten?	5
	2.1.2 Aminosucker	7
	2.1.3 Zuckerderivate mit einer Azid Funktionalität	9
	2.2 Indium unterstützte Kettenverlängerung	11
	2.2.1 Indium.....	11
	2.2.2 Mechanismus der Allylierung	12
	2.2.3 Regio- und Diastereoselektivität	14
	2.2.4 Synthetische Anwendungen	16
	2.3 Möglichkeiten zur asymmetrischen Epoxidierung.....	17
	2.3.1 Sharpless Epoxidierung ^{24,}	18
	2.3.2 Jacobsen Epoxidierung'	20
	2.3.3 Shi Epoxidierung ^{26,,}	21
	2.3.4 Asymmetrische Epoxidierung α,β -ungesättigter Aldehydsysteme nach Jørgenson ^{46,47}	23
	2.3.4 Asymmetric Counteranion – Directed Catalyses (ACDC) in der Epoxidierung α,β -ungesättigter Aldehyde ^{31,}	25
	2.4 Epoxid Öffnung.....	26
	2.4.2 Pd katalysierte Öffnung von α,β -ungesättigten γ,δ -epoxy Estern ⁶⁷	28
	2.4.3 Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ vermittelte Öffnung an 2,3- Epoxy Alkoholen.....	29
3	Ergebnisse und Diskussion	30
	3.1 Zielsetzung:	30
	3.2 Indium unterstützte Allylierung	30
	3.3 Ozonolyse, Eliminierung:.....	32
	3.4 Asymmetrische Epoxidierung	34

3.5 Versuche zur Epoxidöffnung am 2,3-Epoxyaldehyd bzw. 2,3-Epoxyacetal	37
3.6 Wittig Reaktion, Pd(0) katalysierte Epoxidöffnung	40
3.7 Letzte Schritte: Ozonolyse und Deacetylierung.....	44
4 Experimenteller Teil	47
4.1 Allgemeines.....	47
4.2 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Galactose	48
4.2.1: Präparat: 1,2,3,4,5,6-Hexa-O-acetyl-7,8,9-trideoxy-L-galacto-D-glycero-8-octenitol (2).....	48
4.2.2: Präparat: (2E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-galacto-oct-2-enose (3a)	49
4.2.3: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-galacto-octose (4)	51
4.2.4: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy- 4R,5S-epoxy-D-galacto-deca-2-enonat (5).....	52
4.2.5: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-threo-L-galacto- deca-2-enonat (6).....	54
4.2.6: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2-azido-2-deoxy-D-threo-L-galacto-octose (7)	56
4.2.7: Präparat: α,β -1,3,4,6,7,8-Hexa-O-acetyl-2-azido-2-deoxy-D-threo-L-galacto- octose (8).....	57
4.2.8: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-galacto-octo-dimethylacetal (24a)	59
4.2.9: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2-deoxy-2-bromo-D-threo-L-talo-octose / 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-3-deoxy-3-bromo-D-threo-L-gulo-octose (25)	60
4.2.10: Präparat: 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-8,9-dideoxy-6S,7R-epoxy-L-galactonon-8-enitol (26)	61
4.3 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Glucose	63
4.3.1: Präparat: 1,2,3,4,5,6-Hexa-O-acetyl-7,8,9-trideoxy-L-gulo-D-glycero-8-octenitol (10).....	63
4.3.2: Präparat: (2E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-gluco-oct-2-enose (11)	64
4.3.3: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-gluco-octose (12)	66
4.3.4: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy- 4R,5S-epoxy-D-gluco-deca-2-enonat (13)	67
4.3.5: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-erythro-L-galacto-deca-2-enonat (14)	69
4.3.6: Präparat: α,β -1,3,4,6,7,8-Hexa-O-acetyl-2-azido-2-deoxy-D-erythro-L-galacto-octose (16a,b)	71
4.4 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Arabinose.....	73
4.4.1: Präparat: 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6,7,8-trideoxy-L-gulo-7-octenitol (18)	73

VERZEICHNISSE

4.4.2: Präparat: (2E)-4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-arabino-hept-2-enose (19).....	74
4.4.3: Präparat: 4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-arabino-heptose (20a) ..	76
4.4.4: Präparat: 4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2R,3R-epoxy-D-arabino-heptose (20b) ..	77
4.4.5: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9-Tetra-O-acetyl-2,3-dideoxy- 4R,5S-epoxy-D-arabino-nona-2-enonat (21).....	79
4.4.6: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Tetra-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-glycero-D-ido-nona-2-enonat (22a).....	80
4.4.7: Präparat: 4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-arabino-hepto-dimethylacetal (24b)	82
4.5 Synthese von (S)-2-(Diphenyl-trimethylsilanyloxy-methyl)-pyrrolidine (23)....	83
4.5.1: Installieren der Schutzgruppen	83
4.5.2: Grignard Reaktion	84
4.5.3: Abspalten des Carbamats.....	85
4.5.4: Schützen des tertiären Alkohols als TMS Ether	86
4.6 Charakterisierte Nebenprodukte	87
4.6.1 Präparat: (2E, 4E)-4,6,7,8-Tetra-O-acetyl-2,3,5-trideoxy-D-threo-oct-2,4-dienose (3b)	87
4.6.2: Präparat: Methyl-(2E)-5,7,8,9,10-Tetra-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-glycero-D-ido-non-2-enonat (22b):	87
4.6.3: Präparat: Methly-(2E)-5,6,8,9,10-Tetra-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-glycero-D-ido-nona-2-enonat (22c).....	88
4.6.4: Präparat: Methyl-(2E, 4E)-6,7,8,9-Tetra-O-actetyl-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-D-arbino-non-2,4-dienonat (27).....	88
Lebenslauf	89

II Abbildungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis	IV
<i>Abb. 1: Übersicht der Synthese ausgehend von D-Galactose</i>	2
<i>Abb. 2: Übersicht der Synthese ausgehend von D-Glucose</i>	3
<i>Abb. 3: Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Arabinose</i>	4
<i>Abb. 4: Helikale Struktur der DNA</i>	5
<i>Abb. 5: Ausschnitt einer Zellmembran</i>	6
<i>Abb. 6: Aminosucker</i>	7
<i>Abb. 7: Chitin</i>	7
<i>Abb. 8: N-Acetyl-Glucosamin verknüpft mit 3 Mannose Einheiten</i>	7
<i>Abb. 9: N-Acetylneuraminsäure</i>	8
<i>Abb. 10: Tamiflu®</i>	8
<i>Abb. 11: AZT Azidothymidin</i>	9
<i>Abb. 12: Strukturvorschläge zur Allylindiumspezies</i>	12
<i>Abb. 13 Durchgeführte Versuche zur Strukturaufklärung der In-Spezies</i>	13
<i>Abb. 14: Neue C-C Bindung bildet sich am höher substituiertem Ende</i>	14
<i>Abb. 15: Sterischer Einfluss des Substituenten der Allylkomponente</i>	14
<i>Abb. 16: Grad der Substitution oder Konjugation zeigen keine Einfluss</i>	14
<i>Abb. 17: Einfluss des Substituenten der Allylkomponente auf die Diastereoselektivität</i>	15
<i>Abb. 18: Chelat-Cram gesteuertes Produkt</i>	15
<i>Abb. 19: Felikan-Ahn gesteuertes Produkt</i>	16
<i>Abb. 20: Einfluss einer β-Hydroxygruppe</i>	16
<i>Abb. 21 Synthetische Anwendungen In unterstützter Barbier-artiger Reaktionen</i>	17
<i>Abb. 22: Beispiel einer Sharpless Epoxidierung</i>	18
<i>Abb. 23: Mechanismus der Sharpless Epoxidierung</i>	19
<i>Abb. 24: Kontrolle der Stereochemie</i>	19
<i>Abb. 25: Beispiel einer Jacobsen Epoxidierung von Methylstyren</i>	20
<i>Abb. 26: Links: Jacobsen Katalysator, Rechts: Katsukis Mangan-salen Komplex</i>	20
<i>Abb. 27: Katalytischer Kreislauf der Jacobsen Epoxidierung</i>	21
<i>Abb. 28: Beispiele zur Shi Epoxidierung</i>	21
<i>Abb. 29: Katalytischer Kreislauf der Shi Epoxidierung</i>	22
<i>Abb. 30: spiro oder planare Anordnung</i>	23
<i>Abb. 31: spiro vs. planar</i>	23
<i>Abb. 32: Epoxidierung von Zimtaldehyd</i>	24
<i>Abb. 33; Mechanistischer Vorschlag für die organokatalytische Epoxidierung</i>	24

VERZEICHNISSE

Abb. 34: Katalytischer Kreislauf der ACDC Epoxidierung	26
Abb. 35: Einfluss der Orbitalwechselwirkung bei Substitutionsreaktionen.....	27
Abb. 36: Elektronenziehender induktiver Effekt begünstigt C-3 Angriff	27
Abb. 37: Pd katalysierte Epoxidöffnung	28
Abb. 38: $Ti(O-iPr)_4$ vermittelte Öffnung	29
Abb. 39. Erste Schritte: (a) In, Allylbromid, Ultraschall, dann Ac_2O in Pyridin, DMAP; (b) O_3 , DMS dann Et_3N	31
Abb. 40: Mechanistischer Vorschlag für die Eliminierung: $E1cB$	33
Abb. 41: Asymmetrische Epoxidierung des Galactosederivats	34
Abb. 42: Unerwünschte Effekte: (I) Induktion durch Wasserstoffbrücken (II) Aminabildung (III) Isomerisierung zum cis Epoxid	35
Abb. 43: Epoxidierung des Glucose- und Arabinosederivats	36
Abb. 44: Substrat kontrollierte Epoxidierung des Arabionosederivats	36
Abb. 45: Epoxidöffnung mit NaBr	39
Abb. 46: Umsetzung zum Dimethylacetal	40
Abb. 47: Umsetzung zum terminalen Alken	40
Abb. 48: Wittig Reaktion	41
Abb. 49: Pd(0) katalysierte Epoxidöffnung am Galactose und Glucosederivat.....	42
Abb. 50: Acetylwanderung beim Arabinosederivat	43
Abb. 51: Mechanismus der Acetylwanderung.....	43
Abb. 52: Eliminierung zum Vinylazid	44
Abb. 53: Letzte Schritte am Galactosederivat.....	45
Abb. 54: Letzte Schritte am Glucosederivat.....	46

III Abkürzungsverzeichnis

Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
Et ₃ N	Triethylamin
DMAP	Dimethylamionpyridin
HE	Hexan
EE	Ethylacetat
THF	Tetrahydrofuran
DCM	Dichlormethan
EtOH	Ethanol
MeOH	Methanol
i-Pr	Isopropyl
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
TBAF	Tetrabutylammoniumflourid
MS	Massenspektrometrie
CAN	Cerammoniumnitrat
TMSOTf	Trimethylsilyltriflat
TBME	tert-Butylmethylether
DC	Dünnschichtchromatographie
mp	Schmelzpunkt
ee	enantiomeric excess – enantiomerer Überschuss
eq	Äquivalente

1 Zusammenfassung

Die Indium unterstützte Allylierungsmethode ermöglicht eine Kettenverlängerung am ungeschützten Zucker und damit den Zugang zu höheren Kohlenhydraten. Nach Einführung von Acetylenschutzgruppen, wurde die im Rahmen der Kettenverlängerung etablierte endständige Doppelbindung mittels Ozonolyse gespalten. Durch Applikation von Base erhält man einen α,β -ungesättigten Aldehyd, der Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung bietet. In dieser Arbeit wurde diastereoselektiv ein Epoxid generiert. Hierbei bediente man sich einer organo-katalytischen Epoxidierungsvariante, die zum ersten Mal an offenkettigen Zucker-Derivaten angewandt und optimiert wurde. Anschließend sollte die Regiochemie der Epoxidöffnung mit einem Azid Nukleophil untersucht werden. Da eine direkte Öffnung am α,β -Epoxyaldehyd durch ein Azid nicht gelang, wurde das Molekül derivatisiert, um mittels einer Pd(0) katalysierten Methode regio- und stereoselektiv das Azid einzuführen. Nach Ozonolyse des ungesättigten Esters und Abspalten der Schutzgruppen, konnten auf diese Weise, ausgehend von D-Galactose und D-Glucose, zwei höhere Azid-haltige Zuckerderivate hergestellt werden. Die Synthese von D-Arabinose ausgehend führte vorerst nur bis zum Azid Derivat (**22a**). Die hergestellten Zuckerazide sollten auch leicht mittels Staudinger Reduktion Zugang zu den entsprechenden Aminosuckern bieten.

ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Übersicht der durchgeführten Reaktionen

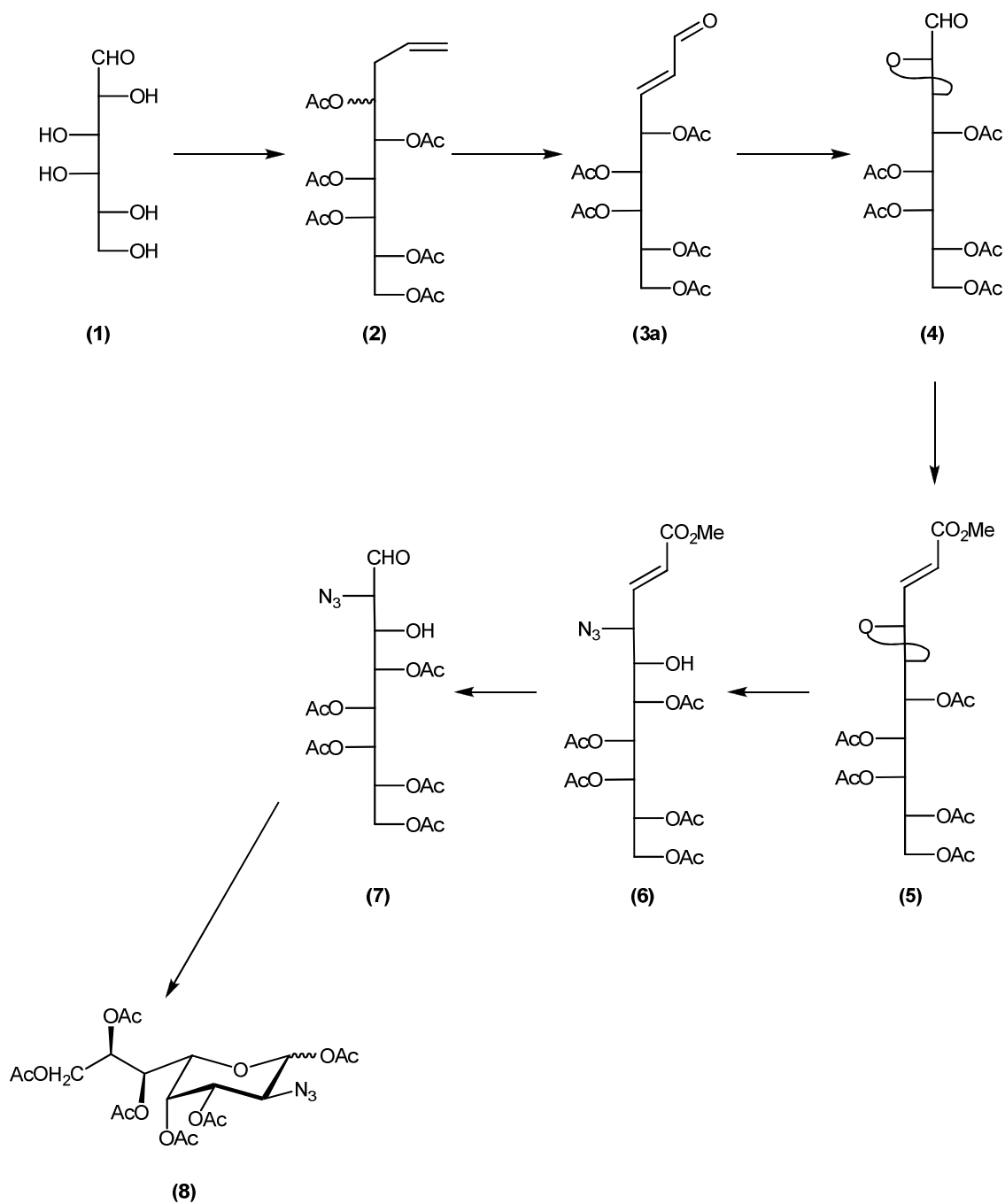


Abb. 1: Übersicht der Synthese ausgehend von D-Galactose

ZUSAMMENFASSUNG

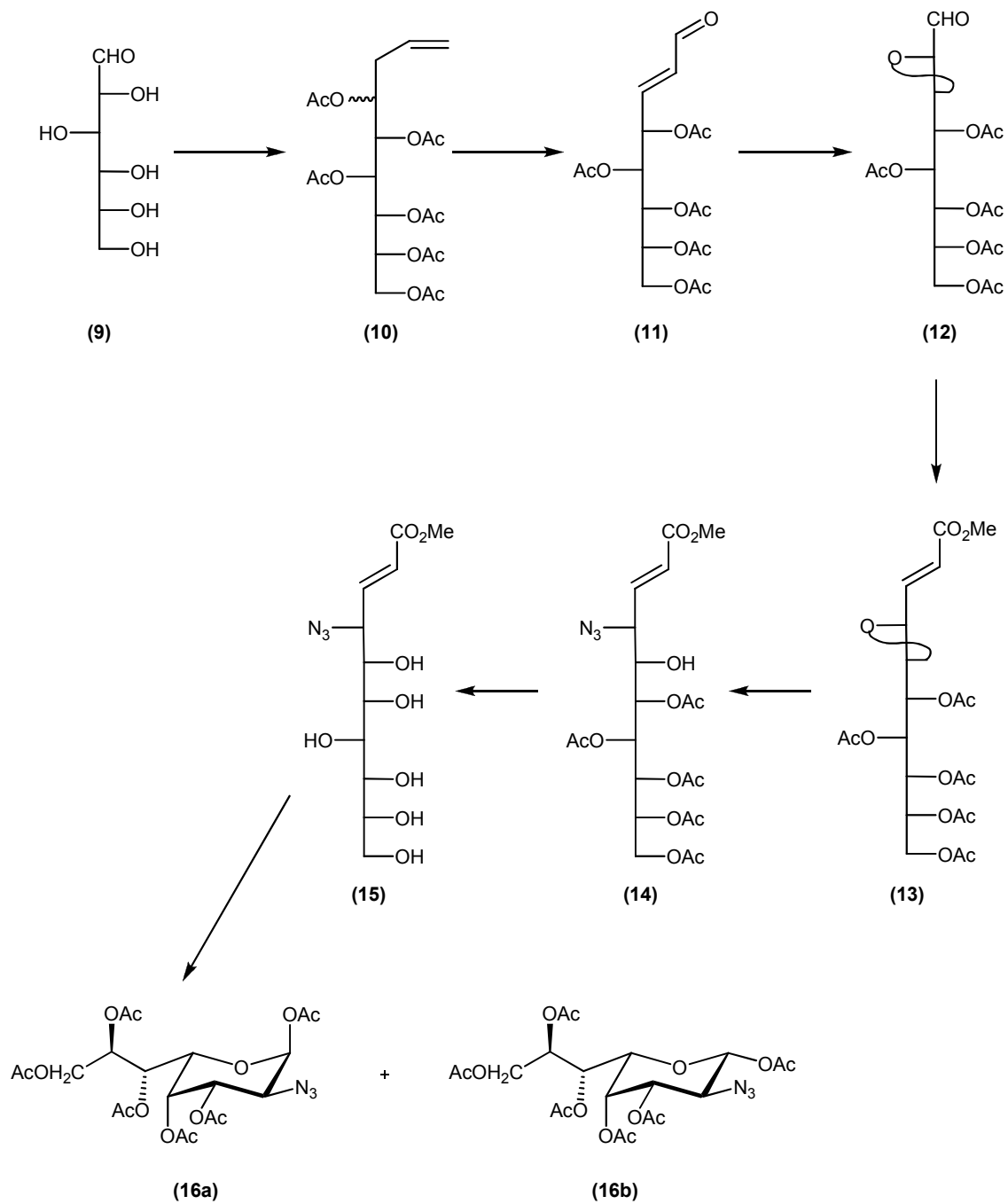


Abb. 2: Übersicht der Synthese ausgehend von D-Glucose

ZUSAMMENFASSUNG

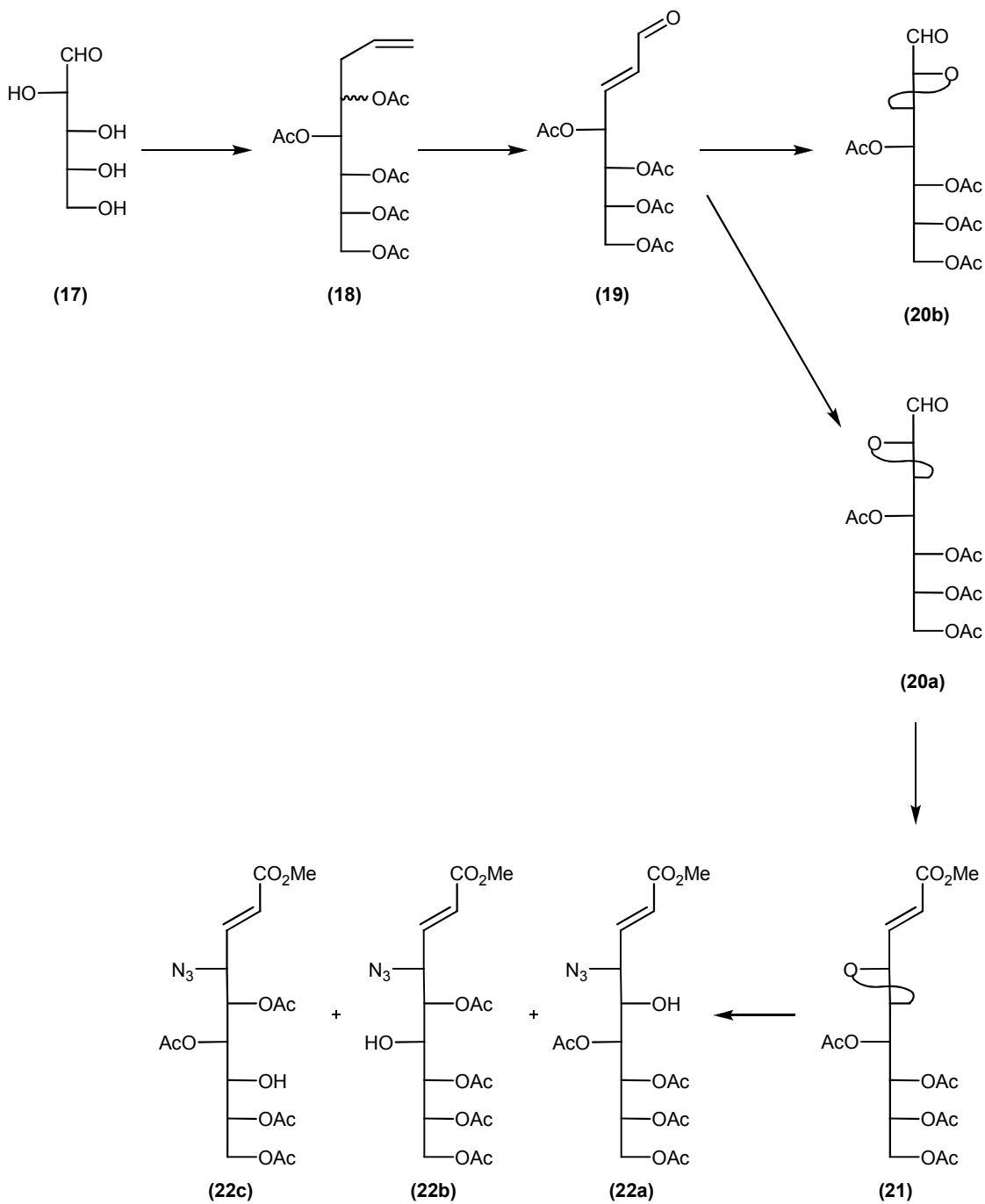


Abb. 3: Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Arabinose

2 Allgemeiner Teil

2.1 Einleitung

2.1.1 Kohlenhydrate – nur Energielieferanten?

„Der gewöhnliche Mensch von der Straße“ assoziiert mit Kohlenhydraten oft eine energieliefernde Komponente unserer Nahrung, doch diese Moleküle spielen im menschlichen Körper eine weitaus größere Rolle: Das „Rückrad“ der DNA und RNA besteht beispielsweise aus Ribose-Strukturen, die letztlich für die helikale Form verantwortlich sind¹.

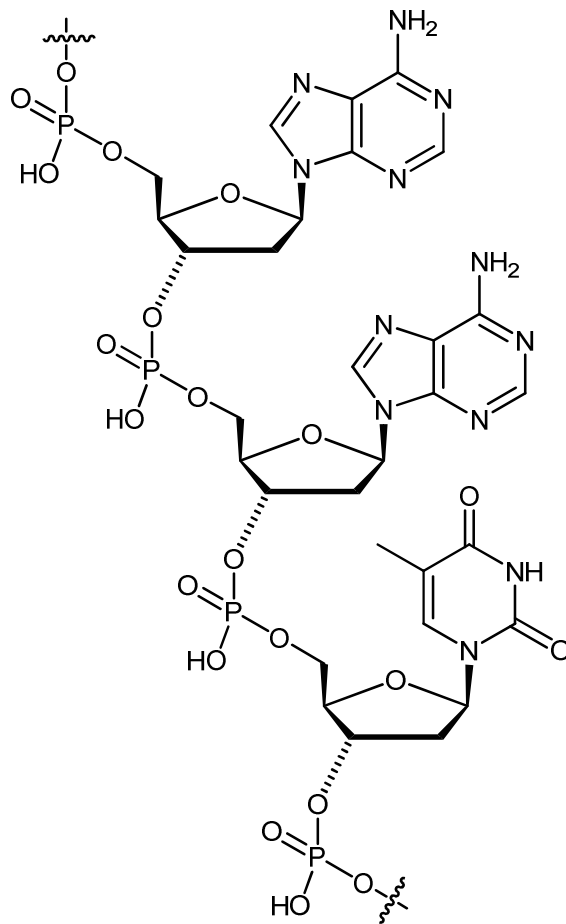


Abb. 4: Helikale Struktur der DNA

In etwa 10% der Zellmembran setzt sich aus Kohlenhydratverbindungen zusammen. Diese ragen als „antennenförmige“ Strukturen in die extrazelluläre Flüssigkeit und sind entweder über Membranproteine oder direkt als Glycolipide in der Membran verankert.

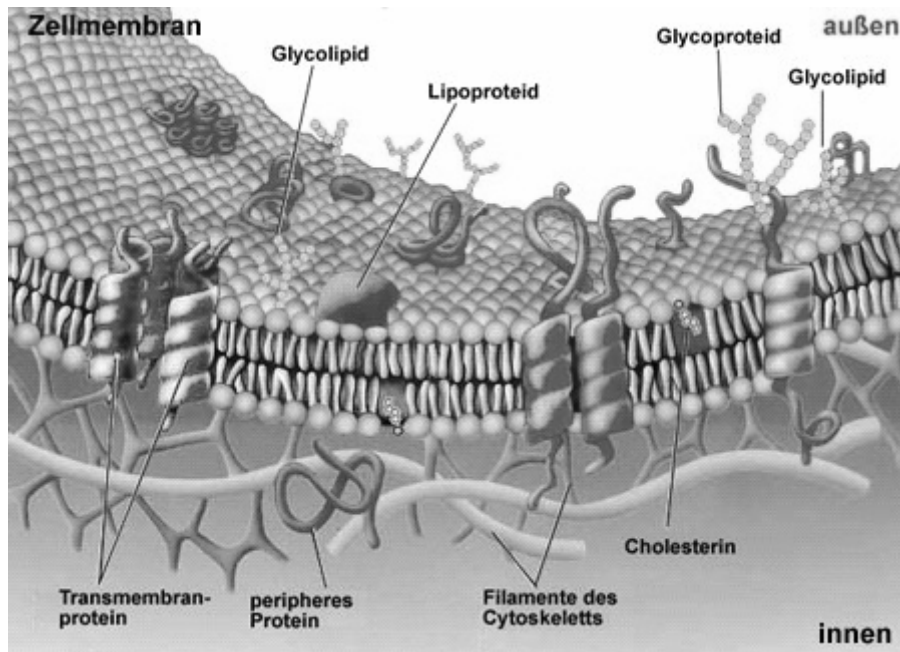


Abb. 5: Ausschnitt einer Zellmembran^a

Treffen zwei Zellen aufeinander, so treten sie als erstes über ihre Kohlenhydratstrukturen in Kontakt. Deshalb spielen diese Verbindungen eine entscheidende Rolle in Zell-Zell- bzw. Protein-Protein-Erkennungsprozessen². Hierzu ein Beispiel: Essentiell für die Vermehrung von Viren, ist ihr Eindringen in Gast-Zellen. Damit das gelingt, müssen sie sich aber erst über die beschriebenen Kohlenhydrat Rezeptoren Zutritt verschaffen.

So sind Kohlenhydrate in die verschiedensten Prozesse des menschlichen Körpers involviert: Wundheilung, Blutgerinnung, Infektionen bzw. Prevention von Infektionen, Befruchtung etc. und stellen ein äußerst wichtiges Forschungsgebiet dar.

^a Quelle: www.bioserve.info/Ablage/Verfahrensbeschreibung

2.1.2 Aminosucker

Zu den in der Natur am weitest verbreiteten Aminosucker gehören N-Acetyl-Glucosamin und N-Acetyl-Galactosamin².

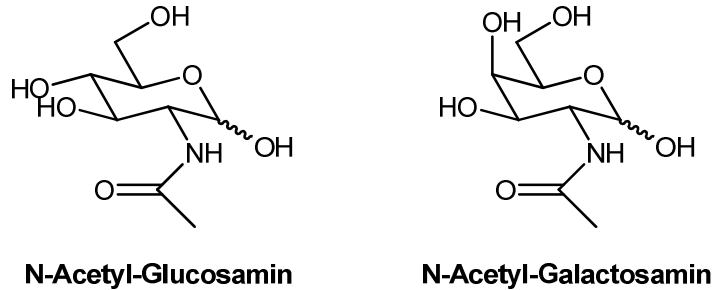


Abb. 6: Aminosucker

Der Chitinpanzer von Insekten oder Krebstieren besteht zum Beispiel aus einem Polymer, das sich aus N-Acetyl-Glucosamineinheiten zusammensetzt.

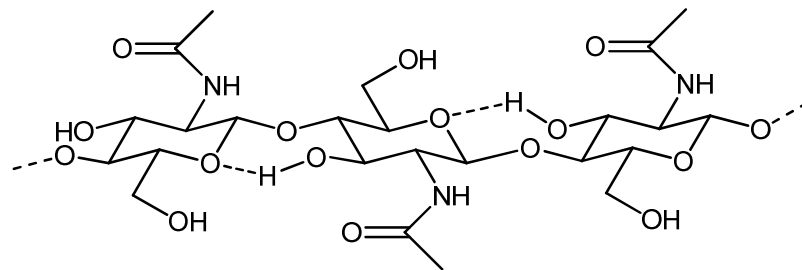


Abb. 7: Chitin

Aminosucker werden aber auch in den Glycoproteinen der Zellmembran gefunden. In vielen Fällen ist die Kohlenhydratstruktur über die anomere Position von N-Acetyl-Glucosamin oder N-Acetyl-Galactosamin mit den Aminosäuren des Proteins verknüpft. N- oder O- verknüpfte Konjugate sind möglich.

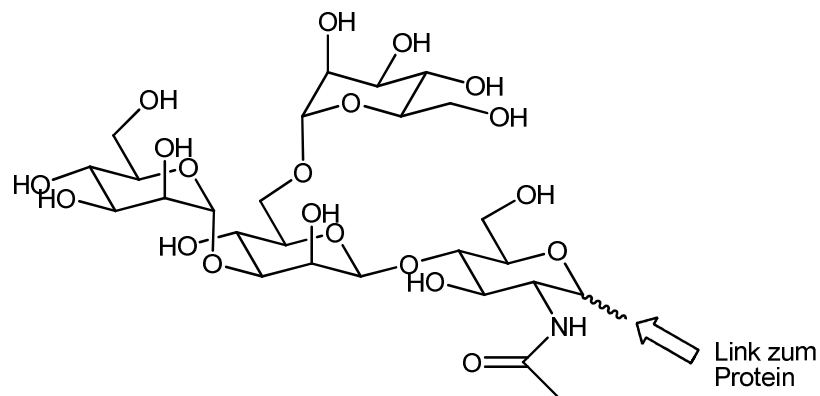


Abb. 8: N-Acetyl-Glucosamin verknüpft mit 3 Mannose Einheiten

ALLGEMEINER TEIL

Bedingt durch die verschiedenen Monosaccharid Bausteine, die durch jede ihrer Hydroxygruppen eine neue Bindung eingehen können, zeigt das Glycosilierungsmuster an der Zelloberfläche eine enorme strukturelle Vielfalt.

Bei Vertebraten findet man am Ende dieser Zuckerketten oft Sialinsäuren, wie beispielsweise N-Acetylneuraminsäure oder N-Glycolylneuraminsäure, eine weitere äußerst wichtige Klasse von Aminoszuckern³. Der Menschen nimmt in dieser Hinsicht eine Sonderstellung ein: Bei ihm kommt ausschließlich N-Acetylneuraminsäure vor, da ihm ein Enzym fehlt, das die Bildung von N-Glycolylneuraminsäure aus N-Acetylneuraminsäure katalysiert⁴.

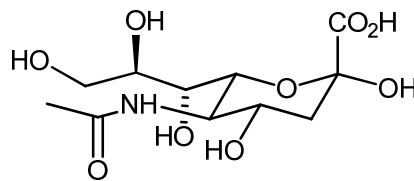


Abb. 9: N-Acetylneuraminsäure

N-Acetylneuraminsäure spielt beispielsweise eine große Rolle bei viralen Infektionen: Influenza Viren besitzen auf ihrer Oberfläche Neuraminidasen, Glycoproteine die eine Abspaltung der Neuraminsäure bewirken und somit dem Virus Zutritt zur Zelle ermöglichen. Die Firma *Hoffmann La-Roche* entwickelte in den letzten Jahren einen Wirkstoff, der unter den Namen Tamiflu® vermarktet wird, und die Neuraminidase kompetitiv hemmt, wodurch die Symptome gelindert und die Krankheitsdauer verringert werden kann.

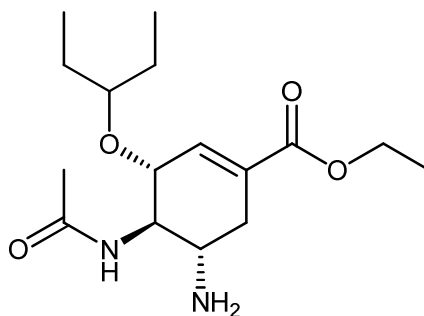


Abb. 10: Tamiflu®

2.1.3 Zuckerderivate mit einer Azid Funktionalität

Zuckerderivate mit einer Azidfunktion sind nicht nur Vorläufer von Aminoazuckern, sondern finden auch selbst als Wirkstoffe Anwendung. So wird beispielsweise der Reverse-Transkriptase-Inhibitor Azidothymidin AZT, ein Analogon von Deoxythymidin, in einer Kombinationstherapie zur Bekämpfung von HIV eingesetzt⁵.

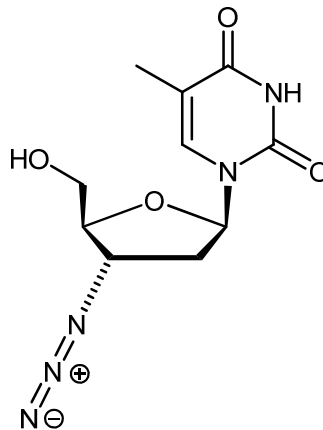
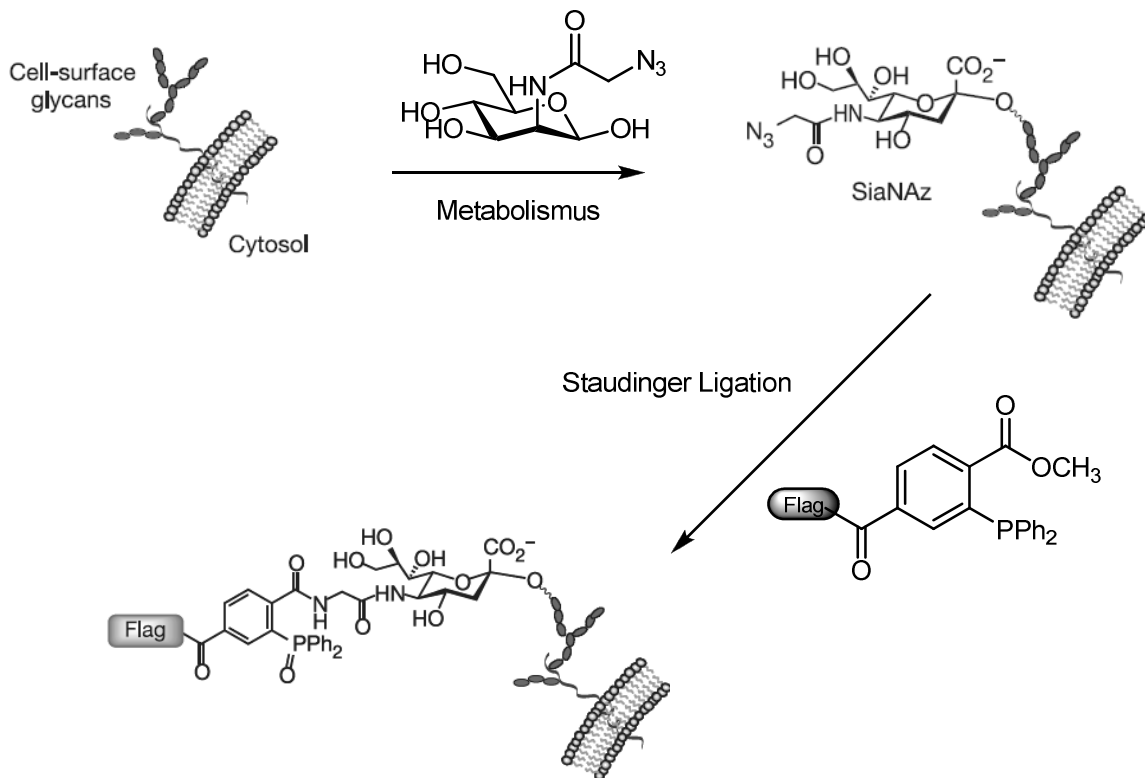


Abb. 11: AZT Azidothymidin

Azidderivate erfreuen sich in den letzten Jahren reger Beliebtheit zur Modifizierung und Labelling des Zellglykosilierungsmusters⁶. Diese von *Bertozzi et al.* entwickelte Technik beruht darauf, dass die Azidfunktion im Organismus nicht metabolisiert wird, aber dann selektiv chemisch, unter Verwendung der Staudinger Ligation, mit einem geeigneten Marker verknüpft werden kann.



So war es möglich N-Azidoacetyl-D-Mannosamin über biosynthetische Weg der Zelle als eine Azid-modifizierte Sialinsäure in die Glykosilierung der Zelloberfläche zu integrieren, um nach einer Staudinger Ligation Fluoreszenzuntersuchungen durchzuführen.

Die Methode ist so effizient, dass sie sogar *in vivo* eingesetzt werden kann⁷. So hat man etwa die Möglichkeit krankheitsbedingte Veränderung der Zelloberflächen-Glykosilierung zu verfolgen.

2.2 Indium unterstützte Kettenverlängerung

2.2.1 Indium

Indium ist ein sehr seltenes Element, sein Anteil an der kontinentalen Erdkruste beträgt nur 0,05 ppm⁸. Es kommt vergesellschaftet mit Zink vor, angereichert in der Zinkblende. Indium fällt deshalb industriell auch als Nebenprodukt bei der Herstellung von Zink oder Blei an. Es wird aus den Röstgasen gewonnen. Die Darstellung erfolgt letzten Endes durch Elektrolyse der Indiumsalze⁹. Die weltweite Primärproduktion liegt um die 500t pro Jahr, wird heutzutage aber von der Sekundärproduktion durch Recycling mit ca. 800t übertroffen.

Indium gehört wie Gallium, Cadmium, Zinn, Bismuth oder die Alkalimetalle, mit einem Schmelzpunkt bei 157°C, zur Gruppe der niedrig schmelzenden Metalle. Bei Raumtemperatur ist es weich und kann leicht verbogen werden. Wie Aluminium und Gallium bildet es an der Luft auch eine Oxidschicht, die es vor weiteren Angriffen schützt. Indium ist beständig im Wasser und wird unter normalen Bedingungen nicht angegriffen, es löst sich jedoch in Mineralsäuren auf¹⁹.

Bemerkenswert ist das niedrige erste Ionisierungspotential von Indium, das mit 5.8 eV viel niedriger als jenes von Zink, Zinn oder Magnesium ist, und eher dem der Alkalimetalle ähnelt¹⁶.

Metal	In	Mg	Zn	Sn	Li	Na
Erstes Ionisierungspotential	5,79 eV	7,65 eV	9,39 eV	7,43 eV	5,39 eV	5.12 eV

Tabelle 1: Erstes Ionisierungspotential verschiedener Metalle

Diese speziellen Eigenschaften machen Indium zu einem vielversprechenden Metall für Barbier-artige Reaktionen in wässrigen Medien. Darunter versteht man Reaktionen bei denen eine in situ generierte organo-Metallspezies ein elektrophiles Zentrum, in den meisten Fällen eine Carbonylfunktion, angreift. In der Tat verlaufen Indium unterstützte Allylierungen bei Raumtemperatur bereits ohne besondere Hilfsmittel gut, wohingegen bei der Verwendung von Zink oder Zinn Säurekatalyse, Hitze oder Ultraschall nötig ist¹⁶. Im

ALLGEMEINER TEIL

Gegensatz etwa zu organo-Zinnverbindungen, sind Indiumverbindungen darüber hinaus nicht toxisch.

Kurzum lassen sich Indium unterstützte Reaktionen in das heutzutage immer bedeutender werdende „green chemistry“ Konzept einordnen. Der hohe Preis des Metalls kann durch die Möglichkeit einer elektrochemischen Rückgewinnung kompensiert werden.

2.2.2 Mechanismus der Allylierung

Zunächst war bekannt, dass organische Indiumverbindungen im Wasser leicht hydrolysiert werden¹⁰, deshalb glaubte man vorerst nicht an die Existenz einer eigenen Allylindiumspezies als Zwischenstufe¹¹. *Luche et al.* untersuchten Zink unterstützte Allylierungen und schlugen ein Diradikal als Intermediat vor, das aus dem Halogenid an der Metalloberfläche gebildet wird und dann die Carbonylgruppe angreift¹². *Wilson et al.* konnten jedoch mittels einer „Radikalfalle“ keine radikalischen Zwischenstufen bei Indium mediierten Reaktionen feststellen und widerlegten somit diesen Vorschlag¹³. *Chan und Li* nahmen an, dass über einen single elektron transfer an der Metalloberfläche ein radikalisches Halogenidanion als reaktive Spezies gebildet wird¹⁴. Jedoch stellten *Whitesides, Grieco, Marshall* und andere Arbeitsgruppen fest, dass die Reaktion auch durch Zugabe von zuvor hergestellten Allylmetallreagenzien, durchführbar ist¹³, was auf die Existenz einer eigenen Allylindiumspezies hinweist. *Araki* und Mitarbeiter postulierten für die Struktur dieser Spezies ein Sesquihalide (**I**), da sie in einer NMR Probe von Allyliodid und Indium in DMF-d7 zwei verschiedene allylische Signalsätze bei $\delta = 1.75$ ppm (d, $J = 8$ Hz) und $\delta = 2.15$ ppm (d, $J = 8$ Hz) in einem Verhältnis von 1:2 vorfanden¹⁵.

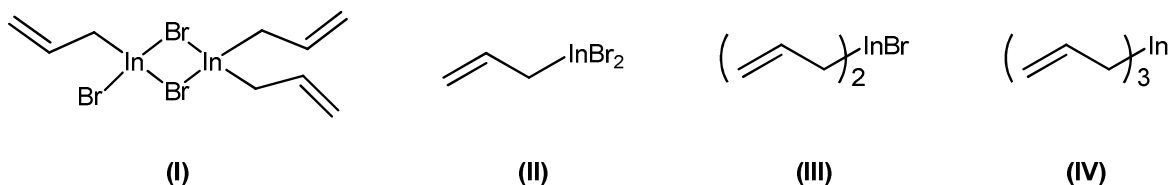


Abb. 12: Strukturvorschläge zur Allylindiumspezies

ALLGEMEINER TEIL

Chan und Yang untersuchten die Natur dieser intermediären Indiumspezies genauer¹¹: Sie konnten in einer NMR Probe von Indium mit Allylbromid in D₂O allerdings nur ein Signal für die allylischen Proton feststellen, dass relativ rasch nach Mischen der Reaktanden bei $\delta = 1.7$ ppm als Duplett mit $J = 8$ Hz erschien. Die Beobachtung des doppelten Signalsatzes der Mischung in DMF, die Araki et al. machten, konnten ebenfalls bestätigt werden, nach Zugabe von D₂O wurde aber auch in diesem Fall nur mehr ein Signal bei $\delta = 1.7$ ppm vorgefunden, was den Schluss zulässt, dass die Sesquihalide Form **(I)** für wässrige Medien nicht stimmen dürfte und eher Strukturen wie **(II)** – **(IV)** in Frage kämen.

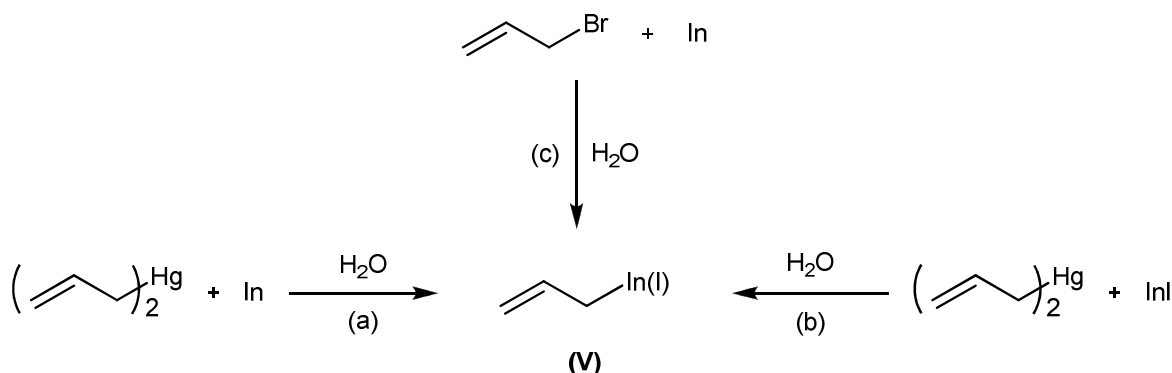


Abb. 13 Durchgeführte Versuche zur Strukturaufklärung der In-Spezies

Bei der Untersuchung einer Transmetallierungs-Reaktion von Diallylquecksilber(II) mit Indium im wässrigen Milieu (a), konnte ebenfalls das gleiche Signal bei $\delta = 1.7$ ppm nachgewiesen werden, da sich aber in diesem Fall kein Halogenid in der untersuchten Lösung befand, schieden Strukturen vom Typ **(II)** und **(III)** aus. Als nächstes wurden Transmetallierungs Reaktionen mit Indiumhalogeniden untersucht: Bei Umsetzung von Indiumtrichlorid mit Diallylquecksilber(II) konnte das entscheidende Signal bei $\delta = 1.7$ ppm nicht nachgewiesen werden, im Gegensatz zu Versuchen mit InI (b), weswegen man die Allylindium(I) Spezies **(V)** und nicht **(IV)** somit als intermediäre Form für Reaktionen in wässrigen Medien postulierte.

2.2.3 Regio- und Diastereoselektivität

Die Regiochemie der Indium unterstützten Allylierung in wässrigen Medien wird sowohl von elektronischen, als auch sterischen Faktoren bestimmt. Normalerweise findet die C-C Knüpfung am höher substituierten Ende des Allylhalogenids statt. Die Reaktion von Crotylbromid mit Benzaldehyd liefert ausschließlich das über die γ -Position des Allylhalogenids verknüpfte Produkt¹⁶:

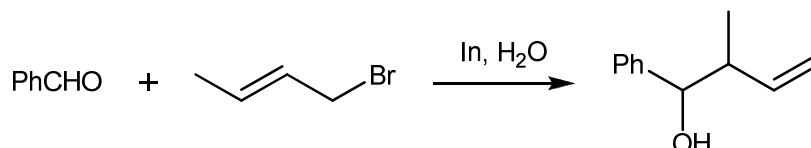


Abb. 14: Neue C-C Bindung bildet sich am höher substituiertem Ende

Ist hingegen der Substituent in γ -Position zu sperrig (tert.-Butyl, Trimethylsilyl), entsteht die neue C-C Bindung am weniger substituierten Ende des Halogenids¹⁷:

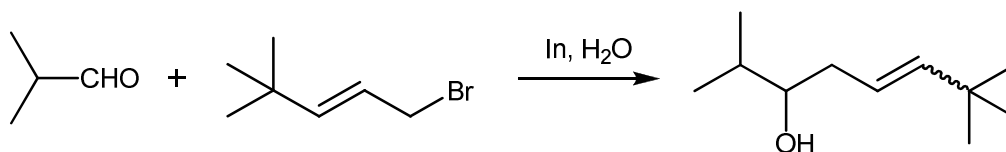


Abb. 15: Sterischer Einfluss des Substituenten der Allylkomponente

Es ist allein die Größe des Substituenten entscheidend, der Grad der Substitution spielt keine Rolle. Die Regiochemie wird auch nicht beeinflusst, wenn die Doppelbindung des Halogenids in Konjugation steht¹⁶:

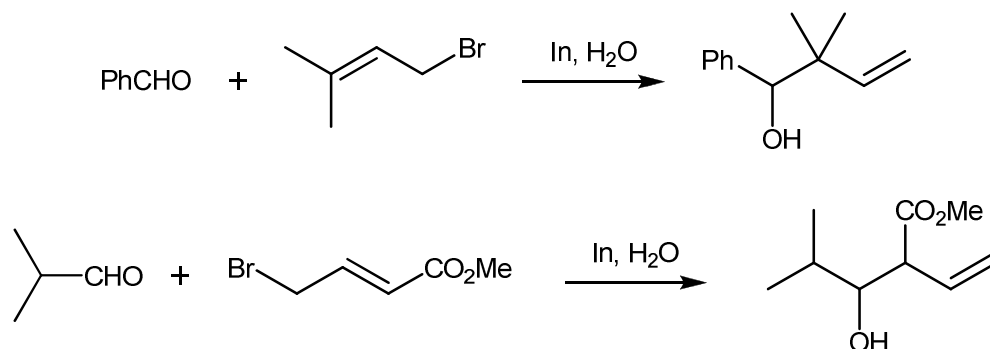


Abb. 16: Grad der Substitution oder Konjugation zeigen keine Einfluss

ALLGEMEINER TEIL

Grundsätzlich ist die Diastereoselektivität der Reaktion sowohl von der Allyl- als auch von der Aldehydkomponente abhängig, die Geometrie der Doppelbindung hingegen, übt keinen Einfluss auf die erhaltene Stereochemie aus¹⁶: Je größer der Substituent der Allylkomponente, umso bevorzugter entsteht ein Produkt mit anti-Konfiguration. Dies wurde von *Chan et al.* durch einen Zimmermann-Traxler Übergangszustand¹⁸ erklärt:

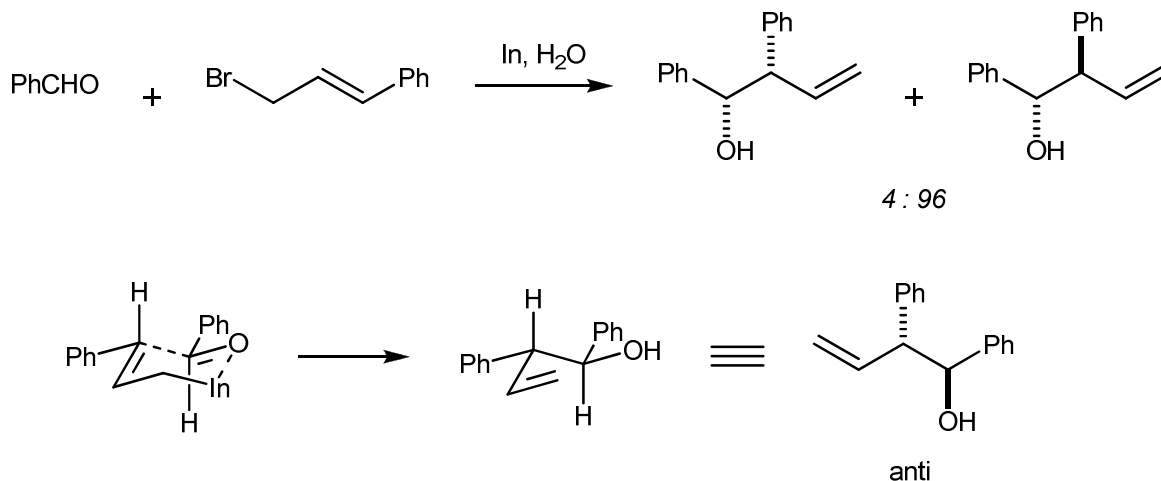


Abb. 17: Einfluss des Substituenten der Allylkomponente auf die Diastereoselektivität

Im Falle der Aldehydkomponente stellte man folgendes fest: Befindet sich in α -Position zur Carbonylgruppe eine chelierende Gruppe, wie etwa eine Hydroxygruppe, liefert die Reaktion bevorzugt ein Produkt mit syn-Konfiguration. Man kann diesen Effekt durch Zugabe von Tetraethylammoniumbromid noch verstärken¹⁹:

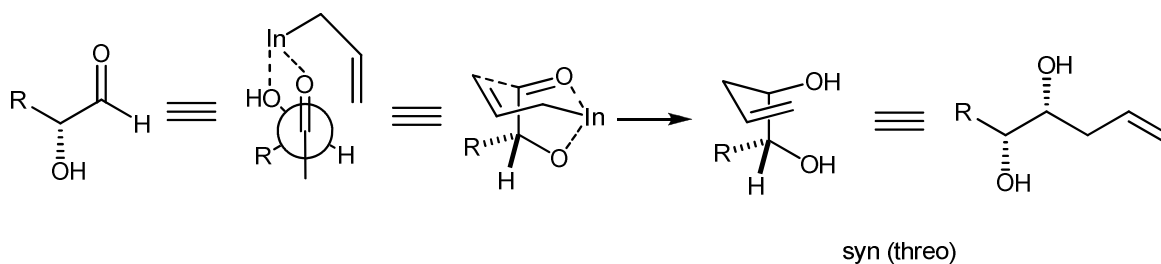


Abb. 18: Chelat-Cram gesteuertes Produkt

Befindet sich in α -Position zum Carbonyl hingegen eine nicht chelierende, sperrige Gruppe, so erfolgt der Angriff Felikan-Ahn-gesteuert und man erhält bevorzugt ein anti-konfiguriertes Produkt:

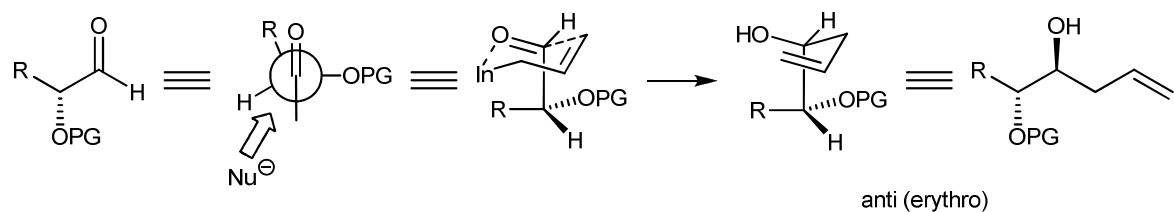


Abb. 19: Felikan-Ahn gesteuertes Produkt

Auch ein long-range Effekt einer chelierenden Gruppe in β -Position wurde durch *Mulzer* und *Paquette* nachgewiesen²⁰:

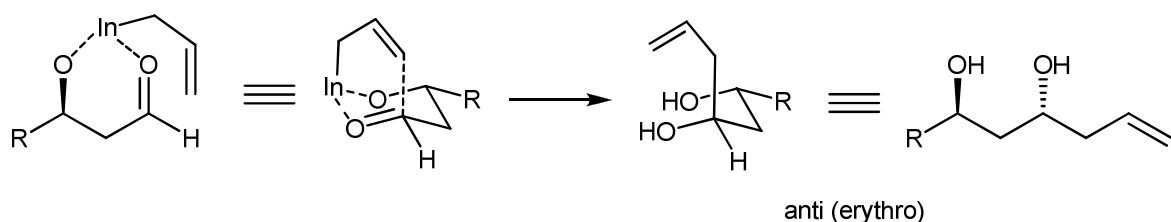


Abb. 20: Einfluss einer β -Hydroxygruppe

2.2.4 Synthetische Anwendungen

Indium unterstützte Barbier-Grignard-artige Reaktionen stellen ein außerordentlich nützliches Werkzeug zur Kettenverlängerung von Kohlenhydraten dar, da in polaren, protischen Medien gearbeitet werden kann. Unter solchen Bedingungen ist die Einfuhr von Schutzgruppen nicht notwendig und die Substrate liegen im Gleichgewicht als α,β -Anomere oder zum kleinen Teil auch in der offenkettigen Form vor, in der letztendlich die C-C Knüpfung stattfindet.

Chan und *Li* publizierten eine äußerst effiziente Synthese von (+)-3-deoxy-D-galacto-D-glycero-nonulosonsäure (KDN) ausgehend von D-Mannose²¹, als Schlüsselschritt diente dabei eine Indium unterstützte Kettenverlängerung mit Methyl-2-(bromomethyl)acrylat. *Whitesides* et al. stellten auf analoge Weise ausgehend von N-acetyl- β -D-Mannosamin N-Acetyl-Neuraminsäure her²², sie verwendeten 2,3:4,5-di-O-isopropylidene-D-Arabinose als Startmaterial für die Synthese von 3-deoxy-D-manno-octulonat (KDO)²³.

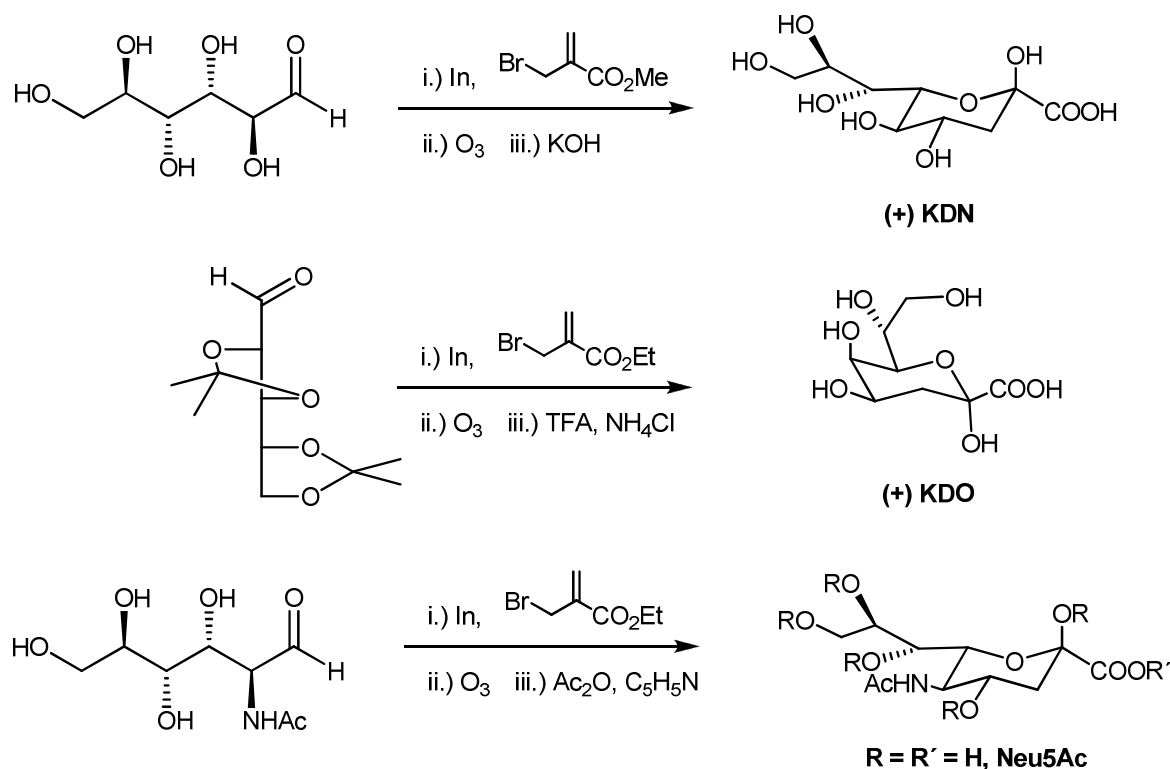


Abb. 21 Synthetische Anwendungen In unterstützter Barbier-artiger Reaktionen

Schmid et al. nutzten die Indium unterstützte Allylierung zur Herstellung von Heptosen ausgehend von Pentosen⁴³, sowie zur Synthese von Deoxyzuckern.

2.3 Möglichkeiten zur asymmetrischen Epoxidierung

Barry Sharpless legte in den frühen 80iger Jahren mit der Entwicklung einer äußerst effizienten, katalytischen Methode zur asymmetrischen Epoxidierung von allylischen Alkoholen den Grundstein für dieses bedeutende Feld der organischen Synthesechemie und wurde unter anderem dafür 2001 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet²⁴. Seither konnten eine Vielzahl neuer Techniken entwickelt werden, die es ermöglichen, auch andere Klassen von Olefinen asymmetrisch zu epoxidieren, folgend seien hier kurz die Arbeiten von Jacobsen et al.²⁵ und Shi et al.²⁶ umrissen, die große Bedeutung erlangten.

Die asymmetrische Epoxidierung von elektronenarmen Olefinen stellte anfangs eine Herausforderung dar. Gerade in den letzten Jahren nahm die Zahl der Publikationen in

ALLGEMEINER TEIL

diesem Feld aber auf ein fast unüberschaubares Ausmaß zu^{27,28,29,46,47}, vor allem organokatalytische Zugänge gewinnen immer mehr an Bedeutung. Welche Methode sich in Zukunft etabliert, wird sich zeigen. Folgend sei die in dieser Arbeit angewandte, asymmetrische Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehydsystemen nach Jørgensen³⁰ genauer besprochen, sowie das sehr vielversprechende „Asymmetric Counteranion – Directed Catalyses (ACDC)“ Konzept, das von List³¹ entwickelt wurde.

2.3.1 Sharpless Epoxidierung^{24, 32}

Die Sharpless Epoxidierung ist eine äußerst effiziente Methode und bedient sich einem aus Diethyltartrat und Titantetraisopropoxid gebildeten Komplex. Die chirale Information kommt dabei vom Weinsäureester, als Oxidationsmittel dient t-Butylhydroperoxid:

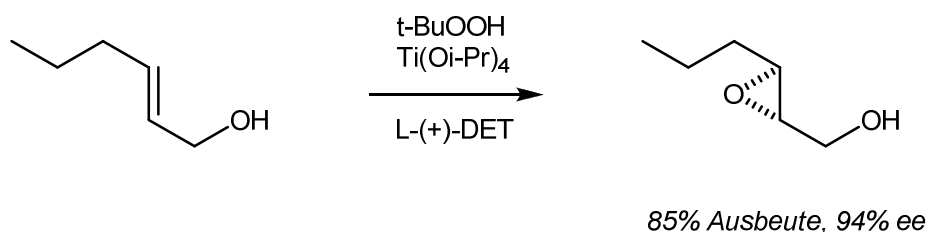


Abb. 22: Beispiel einer Sharpless Epoxidierung

Zunächst bildet sich ein Dimer aus je zwei Molekülen Titantetraisopropoxid und Diethyltartrat, danach wird ein Isopropoxid Ligand durch das Hydroperoxid ersetzt, ein anderer durch den allylischen Alkohol, durch die definierte Geometrie des Komplexes kann sich das Epoxid nur von einer Seite her bilden.

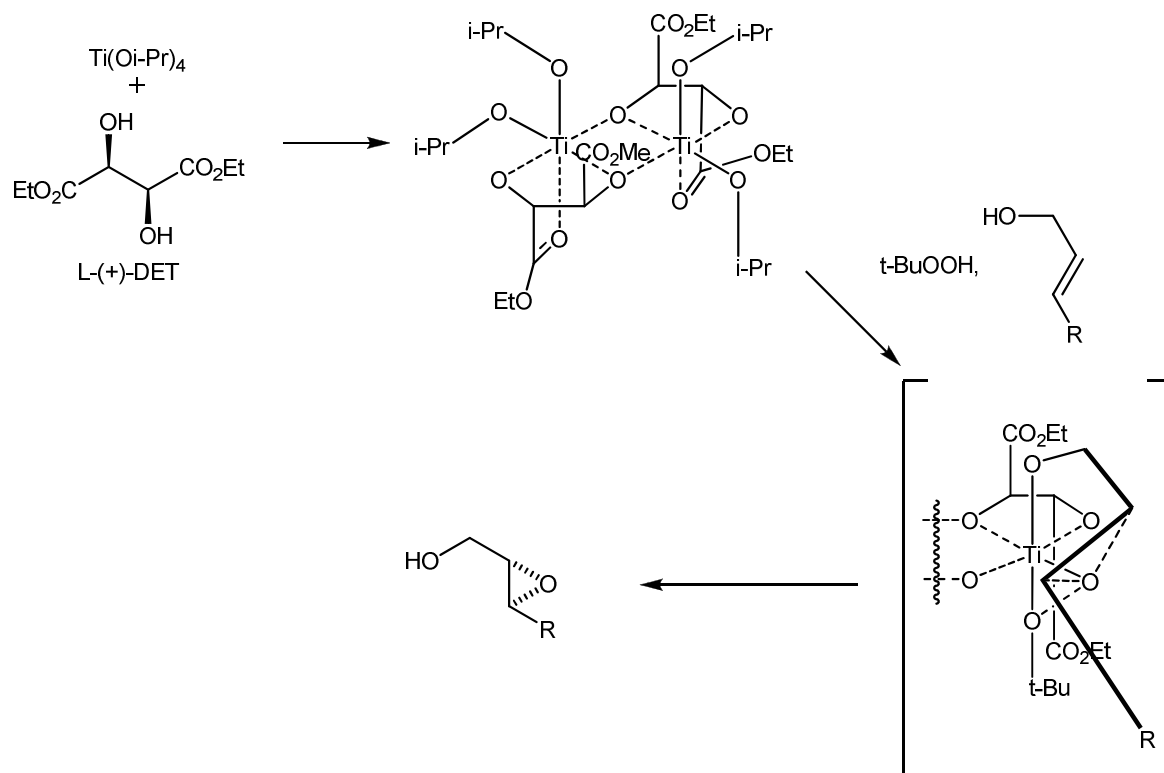


Abb. 23: Mechanismus der Sharpless Epoxidierung

Je nachdem welches Enantiomer des Weinsäureesters verwendet wird, kann die Stereochemie der Epoxidierung gesteuert werden:

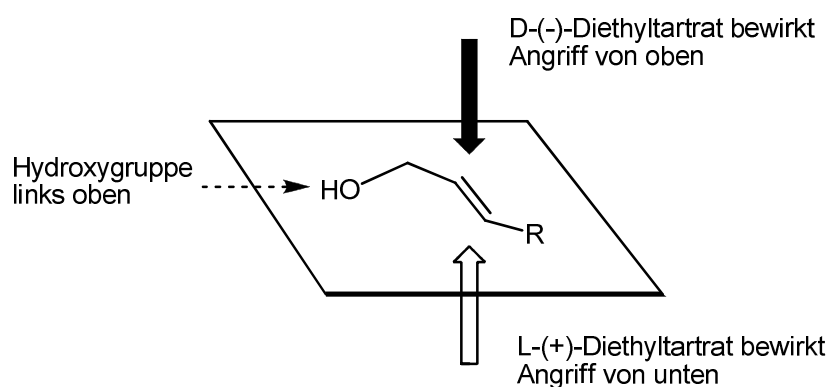


Abb. 24: Kontrolle der Stereochemie

Für die Reaktion genügen katalytische Mengen an Titantetraisopropoxid und Diethyltartrat, allerdings ist das Substratspektrum auf allylische Alkohole beschränkt.

2.3.2 Jacobsen Epoxidierung^{33,34}

Jacobsen et al. berichteten über eine Methode die es ermöglicht cis-, monosubstituierte terminale und auch trisubstituierte Alkene in gutem bis zu exzellentem enantiomeren Überschuss zu epoxidieren³⁵.

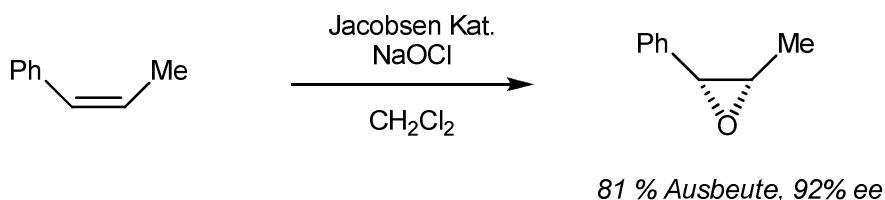


Abb. 25: Beispiel einer Jacobsen Epoxidierung von Methylstyren²⁵

Die Stereoselektivität der Reaktion wird von einem Mangan-salen Komplex bewirkt. Die unten angeführte Komplexverbindung wurde wegen seiner Effizienz in Reaktionen mit verschiedensten cis-substituierten Alkenen als der „Jacobsen Katalysator“ bekannt. Es werden jedoch auch eine Reihe anderer Liganden verwendet, beispielsweise liefert die von *Katsuki et al.* hergestellte Verbindung höhere ee's für trans konfigurierte Alkene³⁶.

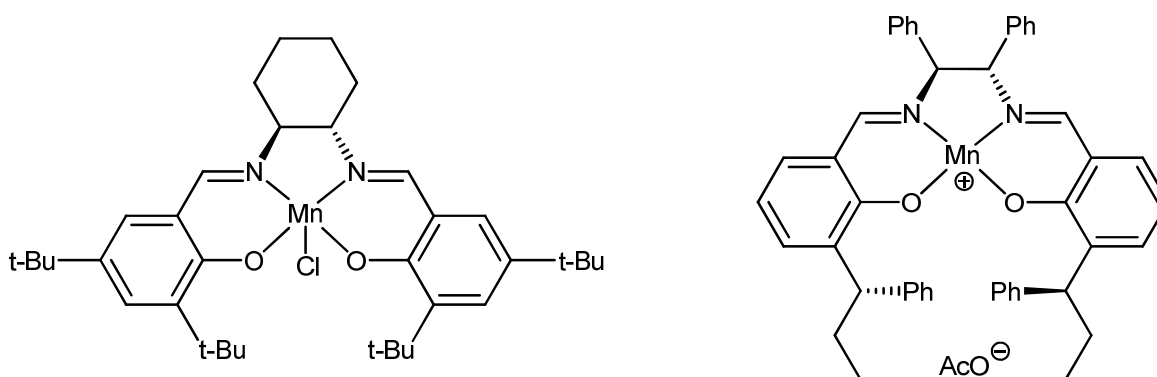


Abb. 26: Links: Jacobsen Katalysator, Rechts: Katsukis Mangan-salen Komplex

Verschiedenste Oxidationsmittel können eingesetzt werden, als praktikabel erwies sich kostengünstiges Natriumhypochlorid, das auch im Haushalt als Bleichmittel Verwendung findet. Der Sauerstoff wird zunächst auf die Mangan(III) Verbindung übertragen, die daraus generierte Spezies bewirkt nun die asymmetrische Epoxidierung des Alkens, die chirale Information kommt dabei vom Diamin. Nur 0,7 % Katalysator ist notwendig, um den Kreislauf aufrecht zu erhalten.

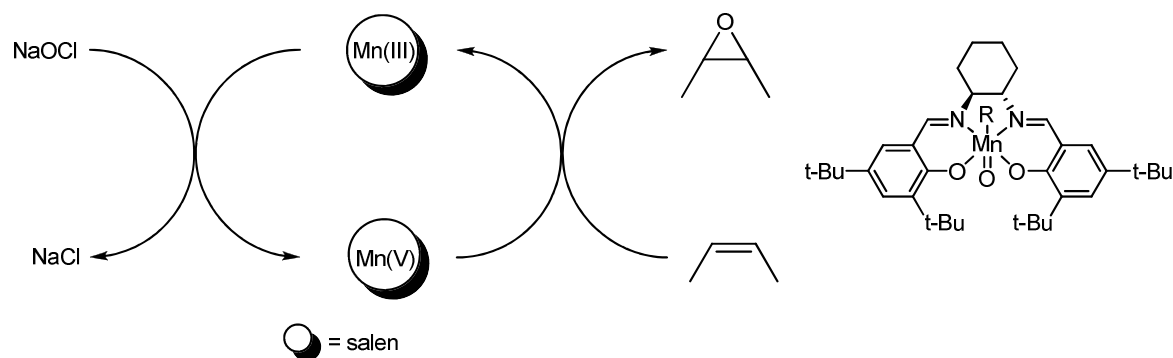


Abb. 27: Katalytischer Kreislauf der Jacobsen Epoxidierung

Die hohe Stereoselektivität der Reaktion konnte nicht durch die Kristallstruktur der Mn(III) Verbindung erklärt werden, da die Liganden eine zu flache Anordnung aufweisen. Die reaktive Mn(V) Spezies ist zu instabil um kristallographisch untersucht zu werden, deshalb wurden einige Theorien, basierend auf spektroskopischen Untersuchungen und theoretischen Rechnungen, aufgestellt, die die reaktive Konformation der Spezies erklären sollen (für genauere Informationen sei auf Review³³ verwiesen).

2.3.3 Shi Epoxidierung^{26,37,38}

Shi *et al.* erarbeiteten eine asymmetrische Epoxidierungsvariante, die sich besonders gut für trans- und trisubstituierte Alkene eignet.

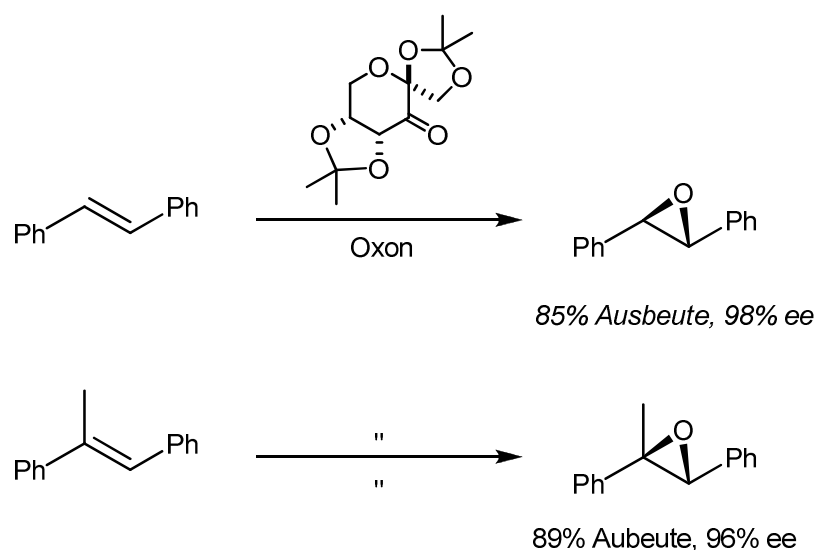


Abb. 28: Beispiele zur Shi Epoxidierung

ALLGEMEINER TEIL

Die asymmetrische Induktion kommt von einem chiralen Keton, in vielen Fällen wird eine aus Fructose hergestellte Verbindung (Isopropyliden geschützt, C-2 oxidiert) verwendet, als Oxidationsmittel dient häufig Oxon (Kalium-peroxomonosulfat), das aus dem Keton eine Dioxiran-Spezies bildet, die dann mit dem Alken reagiert.

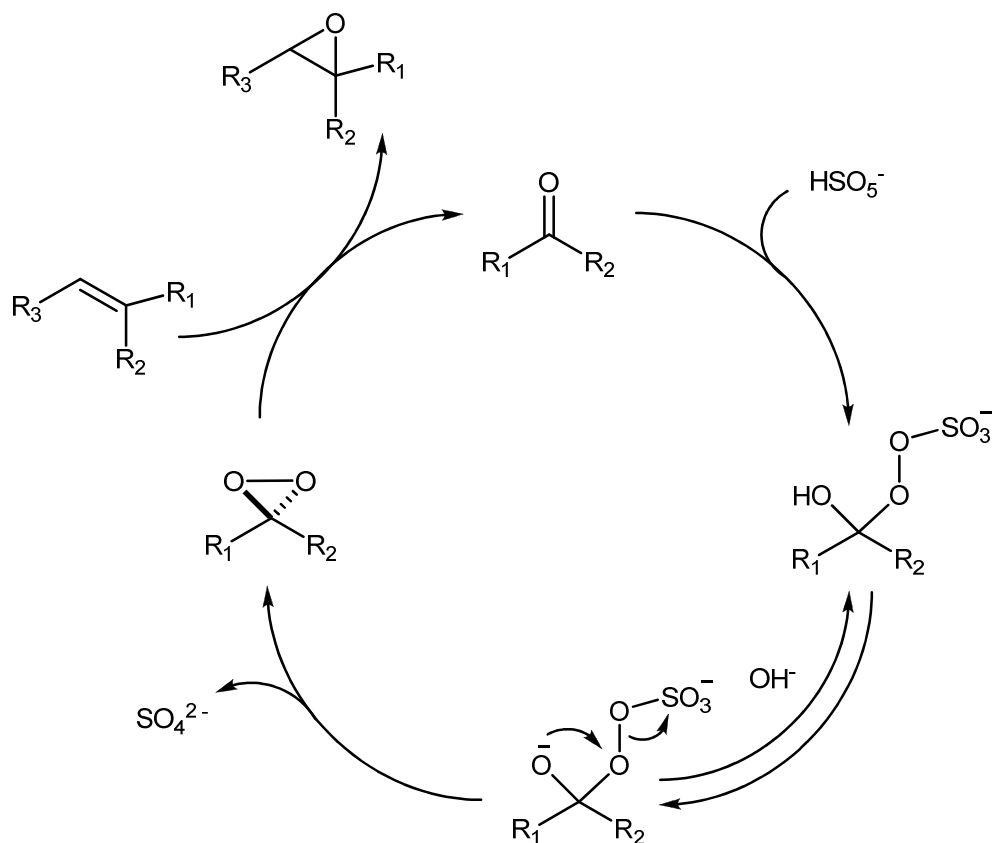


Abb. 29: Katalytischer Kreislauf der Shi Epoxidierung

Prinzipiell können zwei verschiedene Arten von Übergangszuständen angenommen werden, eine spiro oder eine planare Anordnung, die aber zu unterschiedlichen Epoxiden führen würden.

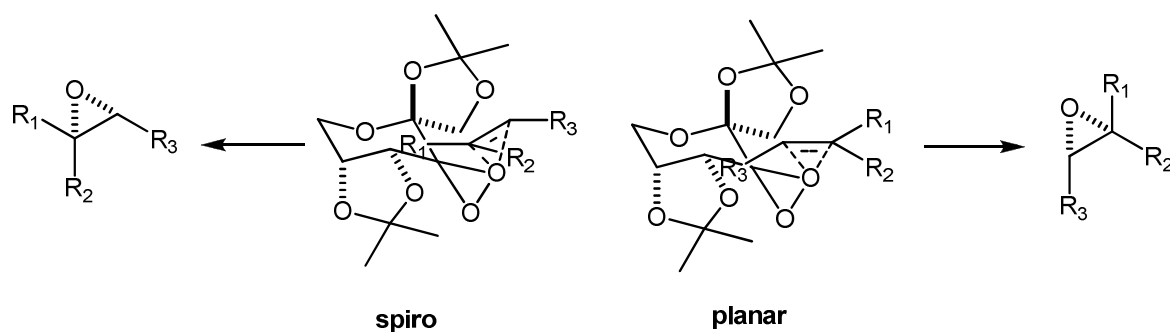


Abb. 30: spiro oder planare Anordnung

Theoretische Rechnungen und letztlich die Stereochemie des erhaltenen Epoxids lassen darauf schließen, dass die Reaktion über einen spiro Übergangszustand verlaufen muss, dieser ist durch eine bessere Wechselwirkung eines Elektronenpaares am Sauerstoff mit dem anti-bindenden π^* Orbital des Alkens begünstigt.

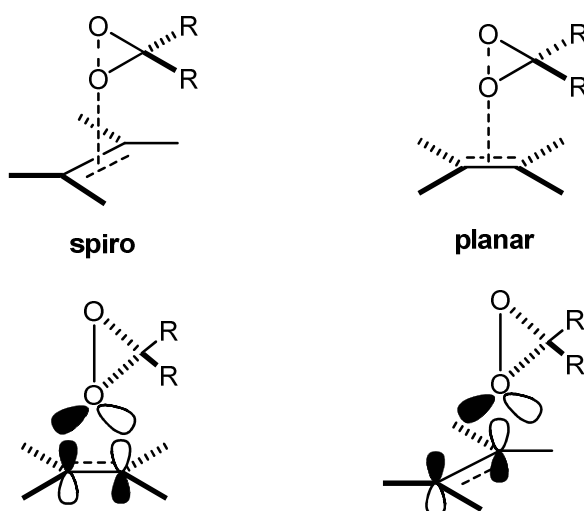


Abb. 31: spiro vs. planar

2.3.4 Asymmetrische Epoxidierung α,β -ungesättigter Aldehydsysteme nach Jørgenson^{46,47}

K.A Jørgenson und A. Córdova berichtete 2005, ihren Angaben zu Folge, von der ersten asymmetrischen Epoxidierung α,β -ungesättigter Aldehydsysteme.

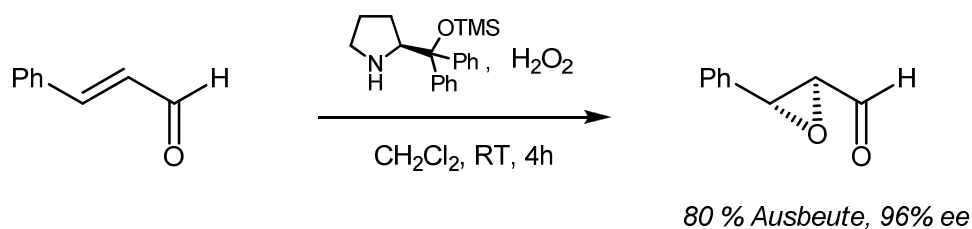


Abb. 32: Epoxidierung von Zimtaldehyd

Die Reaktion liefert exzellente ee's und sehr gute Ausbeute für trans konfigurierte Alkene, die chirale Information stammt von einem aus L-Prolin hergestellten Katalysator, als Oxidationsmittel dient Wasserstoffperoxid.

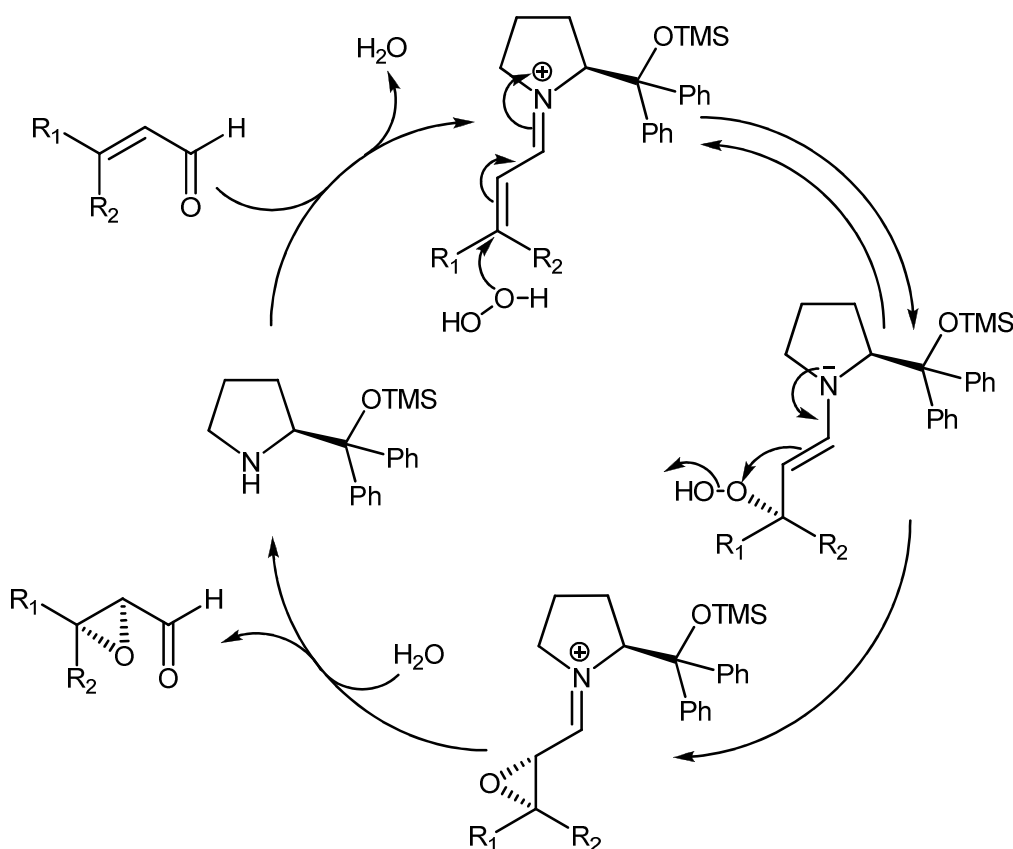


Abb. 33; Mechanistischer Vorschlag für die organokatalytische Epoxidierung

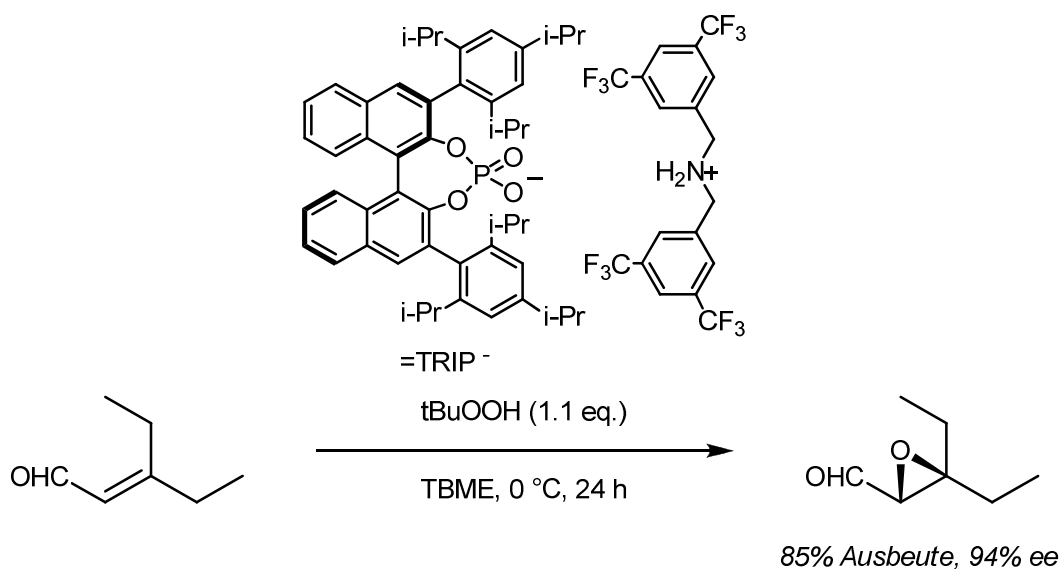
Folgender Mechanismus wurde vorgeschlagen: Zuerst kondensiert der Katalysator mit dem Aldehyd unter Ausbildung eines Iminiumions, der Rest am Pyrrolring liegt dabei an der sterisch weniger gehinderten Seite, gegenüber der Kette des Substrats. Somit ist der Angriff des Peroxids an der β -Position nur von einer Seite her möglich, es bildet sich ein Enamin, das schließlich den elektrophilen Peroxidsauerstoff angreift, wodurch das Epoxid

ALLGEMEINER TEIL

entsteht. Letztlich hydrolysiert das intermediär gebildete Iminium wieder. Bemerkenswerter Weise wird keine Baeyer-Villiger-artige Oxidation des Aldehyds beobachtet.

2.3.4 Asymmetric Counteranion – Directed Catalyses (ACDC) in der Epoxidierung α,β -ungesättigter Aldehyde^{31,39}

Hinter dem von *List* ins Leben gerufenen Konzept, mit dem klingenden Namen ACDC, verbirgt sich die Idee, Reaktionen, die über eine kationische Zwischenstufe verlaufen, mit einem chiralen Anion asymmetrisch zu induzieren. Zunächst wurde diese Methode auf die stereoselektive Reduktion der Doppelbindung von α,β -ungesättigten Aldehyden angewandt³¹, vor kurzem konnten diese Substrate aber auch asymmetrisch epoxidiert werden³⁹.



Im Gegensatz zur vorgestellten Epoxidierung von Jørgenson wurden selbst bei β,β -disubstituierten Enalen exzellente ee's erzielt.

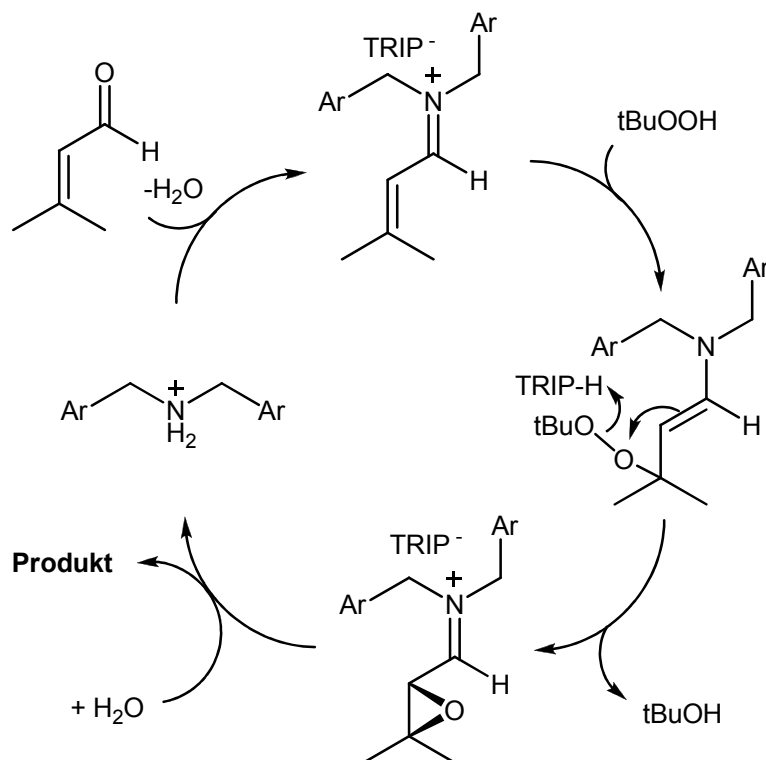


Abb. 34: Katalytischer Kreislauf der ACDC Epoxidierung

Der vorgeschlagene katalytische Kreislauf ist ähnlich dem der Jørgenson Epoxidierung, nur dass zur Iminbildung ein achirales sekundäres Amin verwendet wird und die stereochemische Induktion eben vom Anion kommt. Als Oxidationsmittel wird t-Butylhydroperoxid verwendet.

2.4 Epoxid Öffnung

Anfangs sei erwähnt, dass in der Literatur fast keine Arbeiten zur Öffnung von 2,3-Epoxyaldehyd Systemen gefunden wurden, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass solche Substrate in vielen Fällen sehr empfindlich sind⁶¹ und vor einer Öffnung normalerweise derivatisiert werden müssen. In einem Artikel über die Chemie des Glycidaldehyds⁴⁰ wurde eine Öffnung durch gasförmige HCl bewerkstelligt, man erhielt hauptsächlich das am C-3 geöffnete Produkt, was sich durch die geringere sterische Hinderung erklären lässt. Im Folgenden seien einige Überlegungen zur Regiochemie der Öffnung für allgemeinere Fälle angestellt, danach wird exemplarisch auf zwei Methoden eingegangen, die es ermöglichen sollen, nach einer Derivatisierung des Epoxyaldehydsystems, Nukleophile selektiv in die C-2 oder C-3 Position einzubringen.

2.4.1 Überlegungen zur Regiochemie an 2,3-Epoxyaldehyd Systemen

Angriff am C-2 sollte durch Orbitalwechselwirkung des anti-bindenden σ^* -Orbitals des Epoxids mit dem antibindenden π^* -Orbital der Carbonylfunktion begünstigt sein. An Epoxyaldehyden wurde dieser Effekt noch nicht untersucht, in wie weit die Walsh Orbitale des Epoxids dabei eine Rolle spielen ist nicht bekannt. Bekannt ist die Tatsache, dass Substitutionsreaktionen von halogenierten Verbindungen durch die Anwesenheit einer benachbarten Carbonylfunktion stark beschleunigt werden. Dies kann zum einen durch die Überlappung der benachbarten antibindenden Orbitale und die Entstehung eines niederenergetischen LUMO's erklärt werden, zum anderen dadurch, dass im Übergangszustand der Substitution eine sp^2 Hybridisierung durchlaufen wird und somit die benachbarte Carbonylgruppe durch Konjugation stabilisierend wirken kann.⁴¹

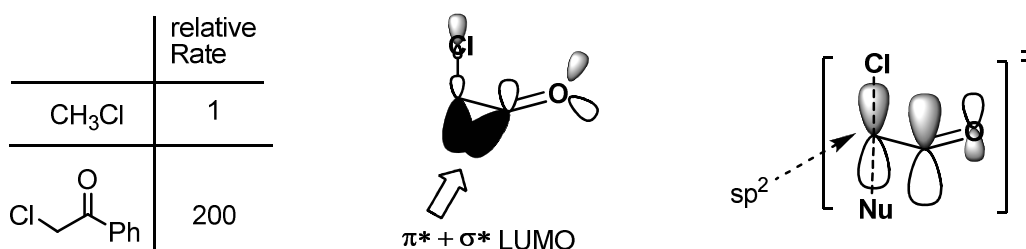


Abb. 35: Einfluss der Orbitalwechselwirkung bei Substitutionsreaktionen

Von Sharpless *et al.* hingegen wurde bei der Öffnung von Epoxyalkoholen und Acetalen ein bevorzugter C-3 Angriff nachgewiesen⁶¹. Sie führten diese Tatsache auf einen elektronenziehenden induktiven Effekt zurückführten. Dies dürfte bei Epoxyaldehyden ebenfalls eine Rolle spielen, da der Carbonyl Sauerstoff auch polarisierend wirkt.

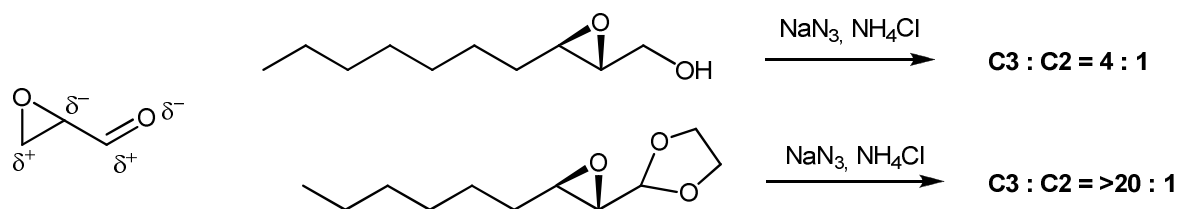


Abb. 36: Elektronenziehender induktiver Effekt begünstigt C-3 Angriff

ALLGEMEINER TEIL

Während dieser Arbeit konnte ein Epoxyaldehydsystem mit einem Bromid Nukleophil geöffnet werden, es wurde keine bevorzugte Regioselektivität festgestellt, was dafür sprechen würde, dass sich beide Effekte in etwa gleich stark auswirken.

2.4.2 Pd katalysierte Öffnung von α,β -ungesättigten γ,δ -epoxy Estern⁶⁷

Mit Hilfe dieser Methode ist es möglich stereoselektiv und regioselektiv, in der allylischen Position der Substrate, ein Azid Nukleophil einzuführen. Die Öffnung verläuft dabei unter Retention der Konfiguration, geht man von trans-epoxy Estern aus erhält man syn-azido Alkohole, bei cis-epoxy Estern entstehen anti-azido Alkohole.

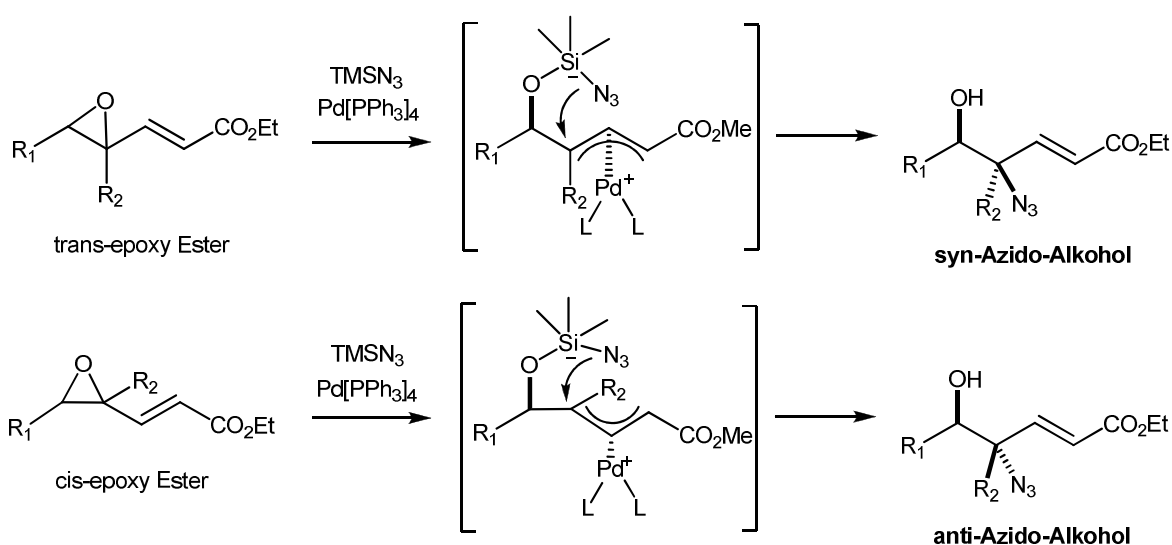


Abb. 37: Pd katalysierte Epoxidöffnung

Folgender Mechanismus wird vorgeschlagen: Die Palladiumverbindung bildet eine π -allyl Spezies aus der Doppelbindung, es folgen 2 konsekutive $\text{S}_{\text{N}}2$ Prozesse: Das Sauerstoffatom vom Epoxid greift das Siliciumatom des Trimethylsilylazids an, das Azid geht ab und substituiert die Pd Verbindung in der allylischen Position.

2.4.3 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ vermittelte Öffnung an 2,3- Epoxy Alkoholen⁴²

Durch den Einsatz von Titan-tetra-isopropoxid ist eine regioselektive Öffnung von 2,3-Epoxyalkoholen am C-3 möglich. Die Epoxyalkohole sollten aus den Epoxyaldehyden leicht durch Reduktion mit NaBH_4 zugänglich sein⁴⁰.

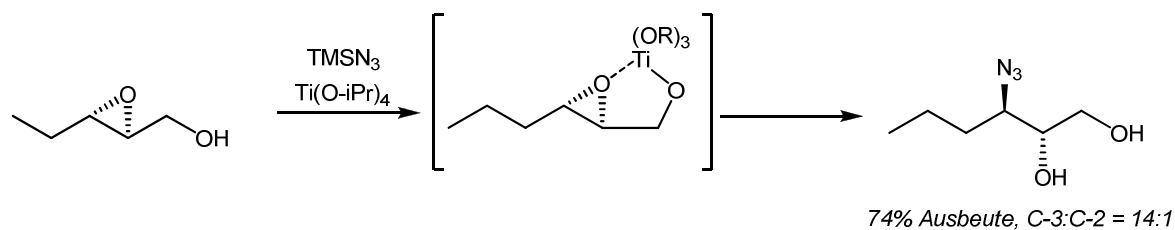


Abb. 38: $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ vermittelte Öffnung

Das Titanalkoxid, als schwache Lewisäure, komplexiert mit dem schwach lewis basischem Epoxid und der primären Hydroxygruppe. Die Öffnung des Epoxids wird dadurch erleichtert (wesentlich kürzere Reaktionszeiten) und die C-3 Selektivität erhöht.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Zielsetzung:

Ziel dieser Arbeit war es, eine kurze und effiziente Synthese zu erarbeiten, die Zugang zu höheren Stickstoff-haltigen Zuckern ermöglichen soll. Die Synthese sollte möglichst allgemein anwendbar auf verschiedene Monosaccharide sein. Exemplarisch wurden D-Galactose (**1**), D-Glucose (**9**) und D-Arabinose (**17**) als Ausgangssubstanzen gewählt. Die ersten Schritte der Synthesesequenz bis zum α,β -ungesättigten Aldehyd waren ausgehend von D-Arabinose bereits in der Literatur bekannt⁴³. Es sollte anschließend eine Methode erarbeitet werden, um diastereoselektiv ein Epoxid einzuführen und somit ein wertvolles Zwischenprodukt zu erhalten, das es ermöglicht, verschiedenste Nukleophile in das Kohlenhydratgerüst einzubringen. An diesem System sollte die Regio- und Stereochemie der Epoxidöffnung mittels eines Azid Nukleophils untersucht werden. So wären schließlich kettenverlängerte Stickstoff-haltige Zuckerderivate zugänglich, die durch Staudinger Reduktion auch in die entsprechenden Aminosucker transformiert werden könnten.

3.2 Indium unterstützte Allylierung

Den Ausgangspunkt der Synthesefolge stellte eine Indium unterstützte Allylierung zur Kettenverlängerung der ungeschützten Monosaccharide dar. Zu diesem Zweck wurden Arbeitsvorschriften von *Whitesides*⁴⁴ und *Schmid*⁴³ herangezogen. Entscheidend für gute Ausbeuten bei diesem Reaktionsschritt war die Wahl des Lösungsmittels: Für die Allylierung von D-Arabinose bewährte sich eine 4:1 Mischung aus EtOH/Wasser, bei Hexosen beschleunigt eine geringe Menge an HCl die Reaktion, so brachte eine 4:1 Mischung aus Ethanol / 0,1M HCl hier die besten Ergebnisse. Die Reaktion wurde im Ultraschallbad durchgeführt, leichte Temperaturerhöhungen bis zu 50°C wirkten sich dabei vorteilhaft aus, waren jedoch nicht zwingend erforderlich. Bei längeren Reaktionszeiten bewährte es sich Allylbromid portionsweise zuzugeben, da es als leicht flüchtige Komponente beim Erwärmen im Ultraschallbad teilweise entweicht. Scheinbar hatte auch die Wahl des Reaktionskolbens einen wesentlichen Einfluss auf die Dauer der Umsetzung: Man verwendete am besten einen „angeätzten“ Erlenmeyerkolben mit

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

ebenen Boden, der schon einmal für eine Allylierung eingesetzt wurde. Als die Reaktion in einem „fabrikneuen“ Kolben durchgeführt wurde, konnte beobachtet werden, dass vor allem bei Verwendung von Indium-shots, die Metallteilchen verklumpten und an der Glasoberfläche festhafteten, weshalb die Reaktion nicht weiter voranschreiten konnte. Der Metallklumpen musste daher mit einer Spatel von Zeit zu Zeit vom Glas abgelöst und zerstoßen werden, damit die Reaktion gelang. Wird der Kolben nicht waagrecht eingespannt oder besitzt er einen leicht gewölbten Boden, so wird dieser Effekt begünstigt.

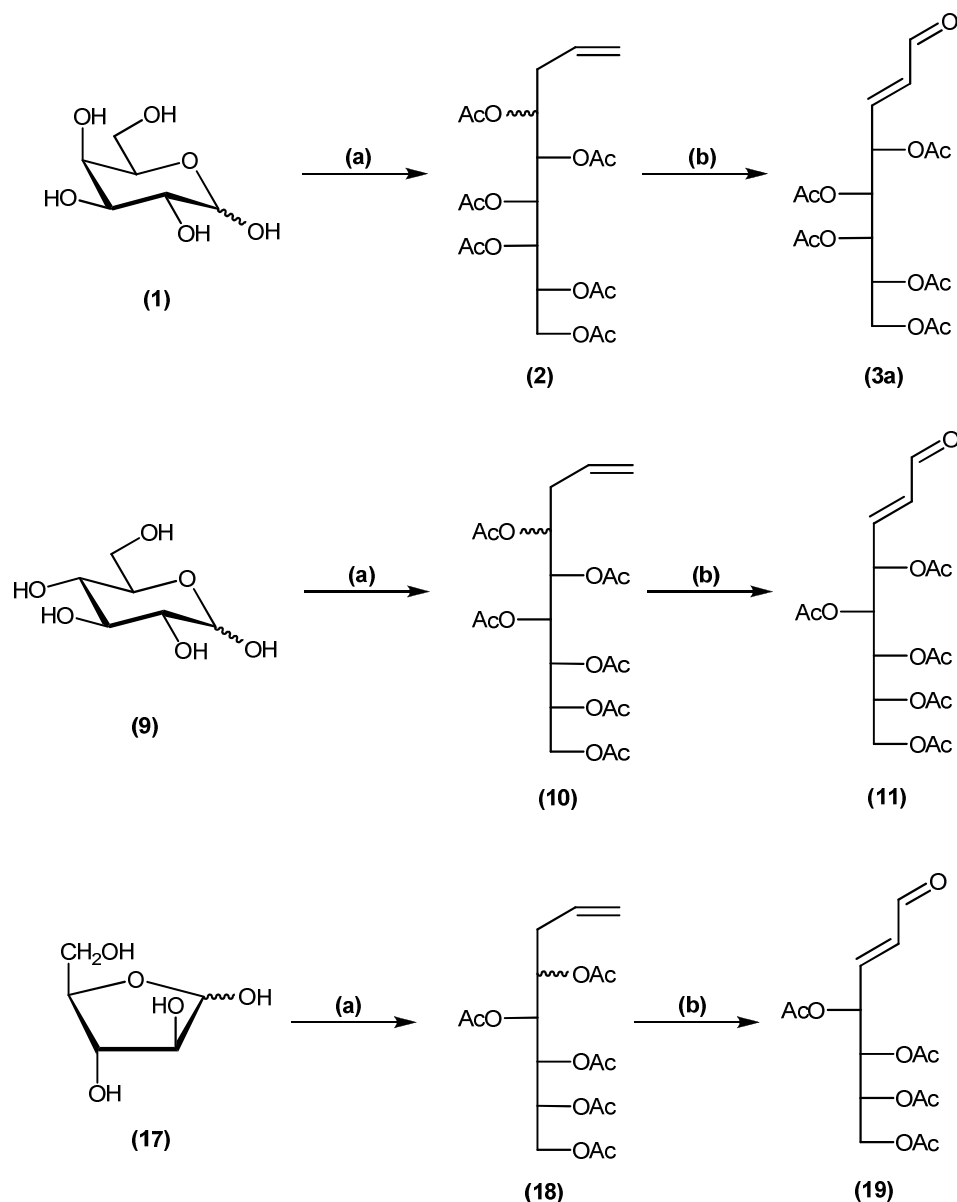


Abb. 39. Erste Schritte: (a) In, Allylbromid, Ultraschall, dann Ac_2O in Pyridin, DMAP; (b) O_3 , DMS dann Et_3N .

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte gelang die Allylierung ausgehend von D-Arabinose und D-Galactose nahezu quantitativ, im Falle der D-Glucose immerhin mit 64% Ausbeute. Zur leichteren Durchführung der folgenden Reaktionen wurden die kettenverlängerten Zuckerderivate unter Standardbedingungen peracetyliert.

3.3 Ozonolyse, Eliminierung:

Anders, als in der vorliegenden Arbeitsvorschrift⁴³ wurde die terminale Doppelbindung nicht mittels Dihydroxylierung, gefolgt von einer Periodatspaltung zum Aldehyd umgesetzt, sondern durch Ozonolyse und anschließender Dimethylsulfid-Aufarbeitung. Auf dieser Stufe besitzt das Molekül eine enorm große Tendenz zur α,β -Eliminierung: bei einer DC-Kontrolle der Reaktion, erkennt man 2 spots, von denen einer vom Eliminierungsprodukt herrührt. Doch die Dünnschichtchromatographie täuscht in diesem Fall, denn das Eliminierungsprodukt entsteht vorerst nur auf der Kieselgelplatte. Es wurden für alle 3 untersuchten Zuckerderivate NMR Spektren nach der Ozonolyse aufgenommen, in denen keine Protonen in der Alken Region nachgewiesen werden konnten. Das Galactosederivat lag, wenn man nach der Allylierung säulenchromatographisch gereinigt hatte, auch nach der Ozonolyse in kristalliner Form vor und war scheinbar somit auf eine Eliminierung nicht so empfindlich wie die beiden anderen Zuckerderivate, die in flüssiger Form vorlagen. So wurde beispielsweise das Galactosederivat bei 50°C über Nacht zur Entfernung von DMSO Rückständen im Hockvakuum getrocknet, ohne nachher im NMR Alkensignale nachzuweisen. Allerdings konnte bei einem Arabinosederivat, das nach der Ozonolyse für 3 Monate bei 4°C gelagert wurde, im NMR Spektrum hauptsächlich Eliminierungsprodukt vorgefunden werden.

Mechanistisch dürfte die Eliminierung nach einem E1cB Mechanismus⁴⁵ verlaufen. Bereits bei Einwirken einer schwachen Base wird ein Proton in α -Position zur Carbonylgruppe entfernt. Das gebildete Anion kann durch die benachbarte Carbonylgruppe als Enolat stabilisiert werden. In β -Position befindet sich die Acetat-Gruppe, eine gute Abgangsgruppe, die schließlich das Molekül verlässt und ein durch Konjugation stabilisiertes und somit begünstigtes α,β -ungesättigtes Systems bildet sich aus. Es

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

entsteht fast ausschließlich das sterisch weniger gehinderte E-Alken, das durch eine 15 Hz trans Kopplung im NMR identifiziert wurde.

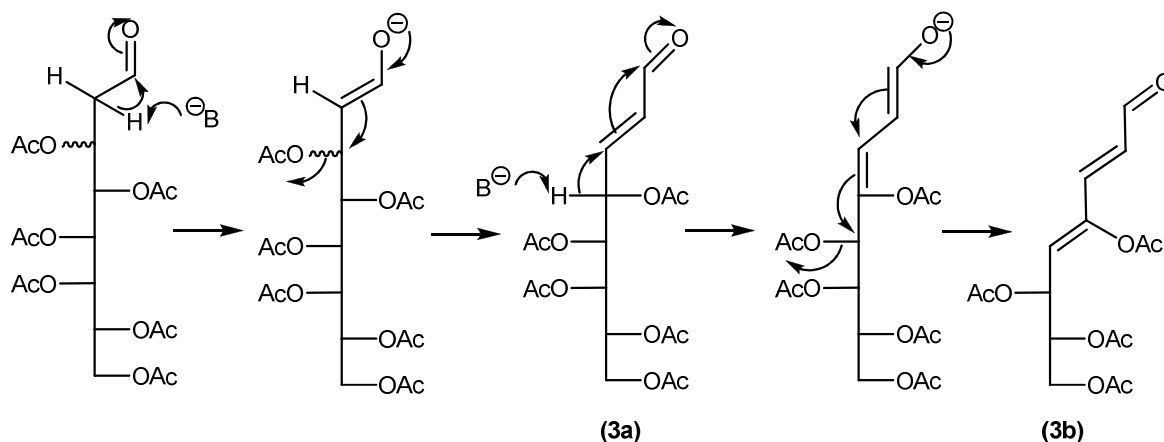


Abb. 40: Mechanistischer Vorschlag für die Eliminierung: E1cB

In ersten Versuchen verwendete man, in Anlehnung an die bereits in der Arbeitsgruppe durchgeführten Experimente⁴³, für die Reaktion TBAF als Base. Dies hatte jedoch zur Folge, dass je nach Reaktionsdauer und Anzahl der eingesetzten Äquivalente immer mehr oder weniger viel doppeltes Eliminierungsprodukt (**3b**) gebildet wurde, das säulenchromatographisch unter Verwendung von HE:EE = 3:2 als Laufmittel abgetrennt und mittels NMR und MS charakterisiert werden konnte. Die E-Geometrie der zweiten Doppelbindung von (**3b**) wird aufgrund des Mechanismus der Reaktion angenommen, konnte aber nicht eindeutig spektroskopisch bestätigt werden. TBAF ist offenbar stark genug um ein weiteres Proton in γ -Position zu entfernen, worauf eine Eliminierung der Acetatgruppe in δ -Position folgt.

Abhilfe für dieses Problem schaffte der Einsatz von Triethylamin als Base. In einer Eintopfreaktion wurden nach der Ozonolyse 4 Äquivalente an Triethylamin zugesetzt und für etwa 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung erhielt man ausschließlich α,β -Eliminierungsprodukt in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten.

Grundsätzlich wäre es auch denkbar, durch Modifikation der Reaktionsbedingungen die Ausbeute zugunsten des doppelten Eliminierungsprodukts (**3b**) zu verschieben, das Zugang zu weiteren interessanten Funktionalisierungsmöglichkeiten am Kohlenhydratgerüst gewähren könnte.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.4 Asymmetrische Epoxidierung

Für die asymmetrische Epoxidierung der α,β -ungesättigten Aldehyde wählte man eine organokatalytische Variante, die von K.A Jørgenson⁴⁶ und A. Córdova⁴⁷ publiziert wurde. In den vorliegenden Arbeiten wurden nur achirale Substrate epoxidiert, man bediente sich dabei eines aus L-Prolin hergestellten Katalysators (**23**), der die asymmetrische Induktion bei der Epoxidierung bewirkt. Die Zuckerderivate (**3a**), (**11**) und (**19**) besitzen jedoch schon Chiralität im Molekül: betrachtet man die beiden Stereozentren in Nachbarschaft zur Doppelbindung so würden diese beim Galactose- und Glucosederivat, bei der Epoxidierung, dieselbe Stereochemie wie der Katalysator (**23**) bewirken (matched). Im Falle des Arabinosetyps hingegen ist das Substrat mismatched zum Katalysator. Um dies leichter zu erkennen, wurden folgende Schemen in der Keilstrichschreibweise dargestellt.

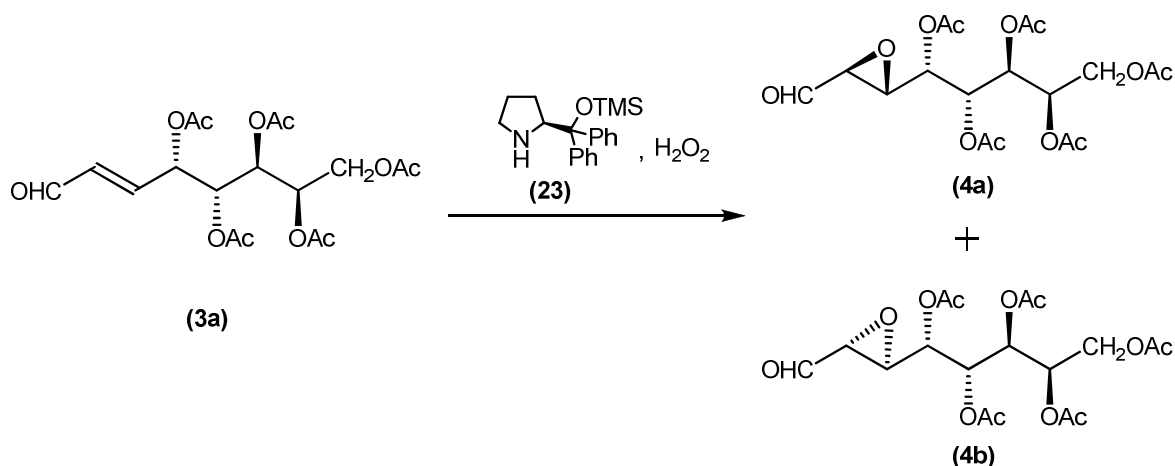


Abb. 41: Asymmetrische Epoxidierung des Galactosederivats

Der Katalysator (**23**) wurde ausgehend von L-Prolin nach Literaturvorschrift

n [mmol] (3a)	Reaktionsbedingungen	Diastereoselektivität (4a):(4b)	Ausbeute
0,07	15 mol % Kat, H_2O_2 30%, RT	97 : 3	72 %
0,3	15 mol % Kat, H_2O_2 30%, RT	84 : 16	49 %
0,3	20 mol % Kat , H_2O_2 30% (w/w), RT	78 : 22	51 %
0,3	15 mol % Kat, H_2O_2 50% , RT	87 : 13	51 %
0,3	15 mol % Kat, H_2O_2 50% , -20°C	100 : 0	56 %
1,05	15 mol % Kat, H_2O_2 50% , -20°C	99 : 1	77 %

Tabelle 2: Versuche zur Optimierung der Reaktion: Diastereoselektivität bestimmt durch Integration der Aldehydsignale bei 8.94 und 9.07 ppm

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

hergestellt^{48,49}. Man verwendete für erste Epoxidierungsversuche 30%iges H_2O_2 und führte die Reaktion bei Raumtemperatur in Methylenchlorid als Lösungsmittel durch. Im 20 mg Maßstab wurde auf Anhieb eine gute Ausbeute und sehr gute Diastereoselektivität erzielt. Ein upscale auf die in etwa 4 fache Menge brachte leider enttäuschendere Ergebnisse, deshalb wurde versucht die Reaktionsbedingungen zu optimieren: Als erstes setzte man mehr Katalysator ein, was jedoch weder eine bessere Diastereoselektivität noch eine größere Ausbeute mit sich brachte.

Die Trimethylsilyl Gruppe des Katalysators ist extrem empfindlich gegenüber hydrolytischer Abspaltung. So genügte beispielsweise schon der Restwassergehalt in DMSO- d_6 einer NMR Probe des Katalysators, um die TMS-Gruppe zum Teil abzuspalten. Wäre die Hydroxygruppe des Katalysators während der Reaktion nicht geschützt, dann könnte, begünstigt durch Wasserstoffbrückenbindung, ein Angriff des H_2O_2 auch von der durch die beiden Phenylgruppen abgeschirmte Seite erfolgen Abb.7: **(I)**. Desweiteren würde eine Aminabildung Abb.7: **(II)** die Reaktion verlangsamen⁴⁷.

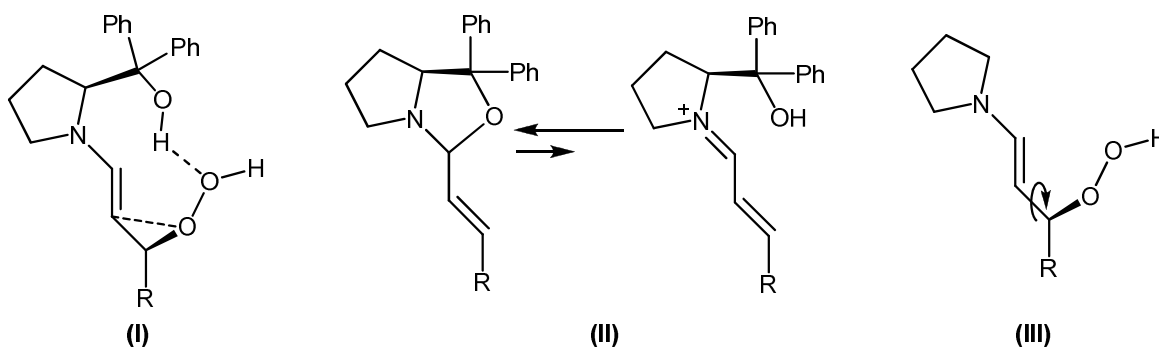


Abb. 42: Unerwünschte Effekte: **(I)** Induktion durch Wasserstoffbrücken **(II)** Aminabildung **(III)** Isomerisierung zum cis Epoxid

Unter diesem Gesichtspunkt wurde für folgende Versuche nur mehr 50%iges H_2O_2 verwendet, was letztlich aber nur eine geringe Verbesserung der Diastereoselektivität und Ausbeute mit sich brachte. Den entscheidenden Durchbruch brachte schließlich die Absenkung der Reaktionstemperatur auf -20°C . Die Reaktionszeit verlängerte sich dabei zwar von etwa 6 auf 15 Stunden, blieb aber dennoch in einem vertretbaren Rahmen. Bei der Epoxidierung des Galactosederivats konnte somit unter optimierten Bedingungen, auch im Millimolmaßstab, fast ausschließlich nur ein Diastereomer in 77% Ausbeute

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

isoliert werden. Im Falle des Glucosederivats **(11)** gelang die Reaktion ebenfalls im Millimolmaßstab mit einer Diastereoselektivität von 90:10 und Ausbeute von 61%. Als „mismatched-case“, verlief die Reaktion am Arabinosederivat **(19)** Katalysator kontrolliert ebenfalls mit einer Diastereoselektivität von 90:10 = **(20a)**:**(20b)** und Ausbeute von 64%.

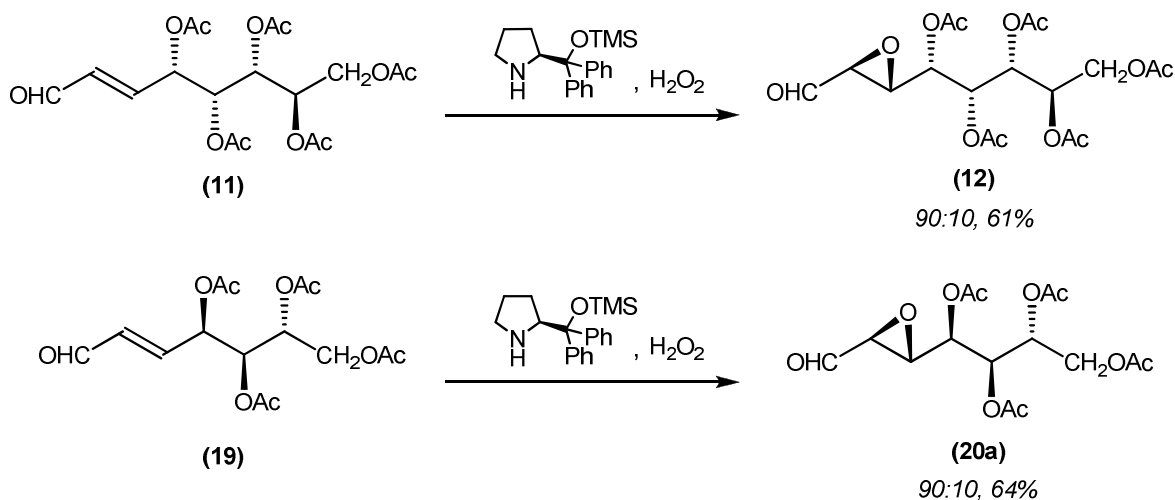


Abb. 43: Epoxidierung des Glucose- und Arabinosederivats

Darüber hinaus wurde im Falle von Verbindung **(19)** die Reaktion auch mit Pyrrolidin, das keine chirale Information trägt, durchgeführt, um festzustellen welche Diastereoselektivität rein Substrat kontrolliert erzielt werden kann. Unter optimierten Bedingungen lieferte die Reaktion das Substrat kontrollierte Epoxid in einer Diastereoselektivität von 77:23 = **(20b)**:**(20a)**, die Gesamtausbeute lag bei 47%.

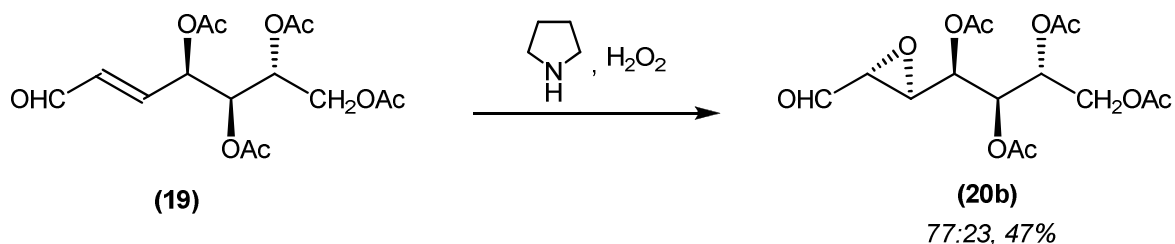


Abb. 44: Substrat kontrollierte Epoxidierung des Arabinosederivats

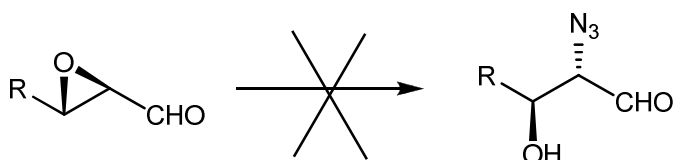
Im Produktgemisch konnten in sehr geringen Menge auch 2 Epoxidderivate mit cis-Konfiguration nachgewiesen werden, die in Reaktionen mit Katalysator **(23)** nicht entstanden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass in der gebildeten Enaminspezies, nach dem Angriff des Peroxids, eine freie Drehbarkeit, um eine Einfachbindung möglich ist Abb. 42: **(III)**. Die Rotationsbarriere dürfte bei Reaktionen von Zuckerderivaten mit dem

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

sperrigen Katalysator **(23)** zu groß sein, sodass keine Isomerisierung zum cis-Epoxid erfolgt, im Gegensatz zur Reaktion, in der das wesentlich kleinere Pyrrolidin verwendet wurde. Die hergestellten 2,3-Epoxyaldehyde lagen im Falle des Galactose- und des katalysatorkontrollierten Arbinosederivats in kristalliner Form vor, alle hergestellten Substrate konnten an der Luft bei Raumtemperatur über mehrere Monate gelagert werden, ohne eine Umwandlung festzustellen.

3.5 Versuche zur Epoxidöffnung am 2,3-Epoxyaldehyd bzw. 2,3-Epoxyacetal

Die Epoxidöffnung mit einem Azid Nukleophil direkt am 2,3-Epoxyaldehyd Substrat, also ohne eine vorhergehende Derivatisierung der Carbonyl Funktion vorzunehmen, stellte eine unüberwindbare Hürde dar.



Die hierzu angestellten Bemühungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst: Anfangs wurden Versuche in verschiedenen protischen Lösungsmitteln unter Verwendung von Natriumazid / Ammoniumchlorid durchgeführt. Es konnte kein Umsatz erzielt werden. Unter höherer thermischer Beanspruchung, ab etwa 120 °C in der Mikrowelle, begann sich das Substrat zu zersetzen. Darauf wurde versucht unter Einsatz von Lewis-Säuren ans Ziel zu gelangen: es wurden Lewis-Säuren verschiedenster Stärke, mit Metallatomen der Haupt- und Nebengruppen, sowie der Lanthanoidreihe getestet. Häufig konnte beobachtet werden, dass bei Einsatz von katalytischen bis äquimolaren Mengen kein Umsatz stattfand, bei Zugabe mehrerer Äquivalente Lewis-Säure zersetzte sich das Substrat letztendlich. Am reaktivsten erwiesen sich Aluminiumorganyle, die bereits in geringer Konzentration, bei niedriger Temperatur das Substrat zerstörten. Da in aprotischen Lösungsmitteln gearbeitet werden musste, versuchte man die Löslichkeit des Natriumazids durch Zugabe eines Kronenethers zu verbessern, dies brachte jedoch ebenso wenig Erfolg wie die Verwendung anderer Azidquellen mit kovalentem Charakter wie Lithium- oder Trimethylsilylazid. Auch unter Phasentransferbedingungen, mit einer katalytischen Menge an Pyrrolidin, war das Ergebnis ernüchternd.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

	Lösungsmittel	Bedingungen	Temp.	Ergebnis
Galactose Epoxyaldehyd	MeOH/H ₂ O = 8 : 1	5 eq NaN ₃ / 2,2 eq NH ₄ Cl	Reflux	kein Umsatz
	CH ₂ Cl ₂	5 eq NaN ₃ / 1-5 eq BF ₃ ·OEt ₂	-20-0°C	kein Umsatz / Zersetzung
	CH ₂ Cl ₂	5 eq NaN ₃ / 1 eq BF ₃ ·OEt ₂ / 18-Krone-6	RT	kein Umsatz
	CH ₂ Cl ₂	5 eq NaN ₃ / 1 eq BF ₃ ·OEt ₂ / 18-Krone-6	Reflux	Zersetzung
	CH ₃ CN	5 eq NaN ₃ / 1,2 eq TMSOTf / 18-Krone-6	Reflux	kein Umsatz
	CH ₃ CN	5 eq NaN ₃ / 2,4 eq TMSOTf / 18-Krone-6	reflux	Zersetzung
	CH ₃ CN/H ₂ O = 9 : 1	5 eq NaN ₃ / 0,5-5 eq CeCl ₃ ·7H ₂ O ⁵⁰	reflux	kein Umsatz / Zersetzung
	CH ₃ CN	1,5 eq NaN ₃ / geriebene Molsiebe 4Å ⁵¹	reflux	Zersetzung
	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O	5 eq NaN ₃ / 0,15-1,3 eq Pyrrolidin	reflux	Zersetzung
	70%ige CH ₃ COOH	5 eq NaN ₃ ⁵²	reflux	Zersetzung
	CH ₂ Cl ₂	4 eq NaN ₃ , 4eq Et ₂ AlCl, 18-Krone-6 ⁵³	-20°C	Zersetzung
	Benzol	1,5 eq TMSN ₃ / 1,5-3 eq Ti(O-iPr) ₄ ⁵⁴	reflux	kein Umsatz / Zersetzung
	CH ₂ Cl ₂	2 eq TMSN ₃ / 0,1-2 eq Al(O-i-Pr) ₃ ⁵⁵	RT /reflux	kein Umsatz / Zersetzung
Arabinose Epoxyaldehyd	i-PrOH/CH ₃ CN = 10:1	5 eq NaN ₃	reflux	kein Umsatz
	Benzol	5 eq NaN ₃ / 1,5 eq Ti(O-iPr) ₄ / 18-Krone-6 ⁵⁴	reflux	kein Umsatz
	THF	2 eq TMSN ₃ / 0,3 eq TiCl ₄	RT	Zersetzung
	THF	2 eq TMSN ₃ / 0,2 eq TiCp ₂ Cl ₂ ⁵⁶	RT	kein Umsatz
Galactose Epoxyacetal	MeOH/H ₂ O = 8 : 1	5-20 eq NaN ₃ / 2,2 eq NH ₄ Cl ⁵⁷	MW	kein Umsatz
	EtOH/H ₂ O = 9 : 1	20 eq NaN ₃ / 10 eq NH ₄ Cl ^{58,59}	MW	kein Umsatz
	CH ₃ CN	5 eq NaN ₃ / geriebene Molsiebe 4Å	reflux	kein Umsatz
	CH ₂ Cl ₂	4 eq NaN ₃ / 4 eq Et ₂ AlCl / 18-Krone-6 ⁵³	RT	kein Umsatz
	t-BuOH	2 eq NaN ₃ / 0,2 eq CAN ⁶⁰	reflux	kein Umsatz
	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OH/ H ₂ O/THF = 1 : 1 : 1	5,5 eq NaN ₃ / 2,7 eq NH ₄ Cl ⁶¹	MW 110°C	Zersetzung
	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OH /H ₂ O = 7 : 2	20 eq NaN ₃ 20 eq NH ₄ Cl ⁶¹	MW 140°C	Zersetzung
	DMPU	10 eq LiN ₃ ⁶²	MW 110°C	z.T. Zersetzung
	CH ₂ Cl ₂	2 eq TMSN ₃ / 0,2 eq Al(O-i-Pr) ₃ ⁵⁵	RT	kein Umsatz
Arabinose Ep.Acetal	DMPU	10 eq LiN ₃ ⁶²	MW 110°C	kein Umsatz

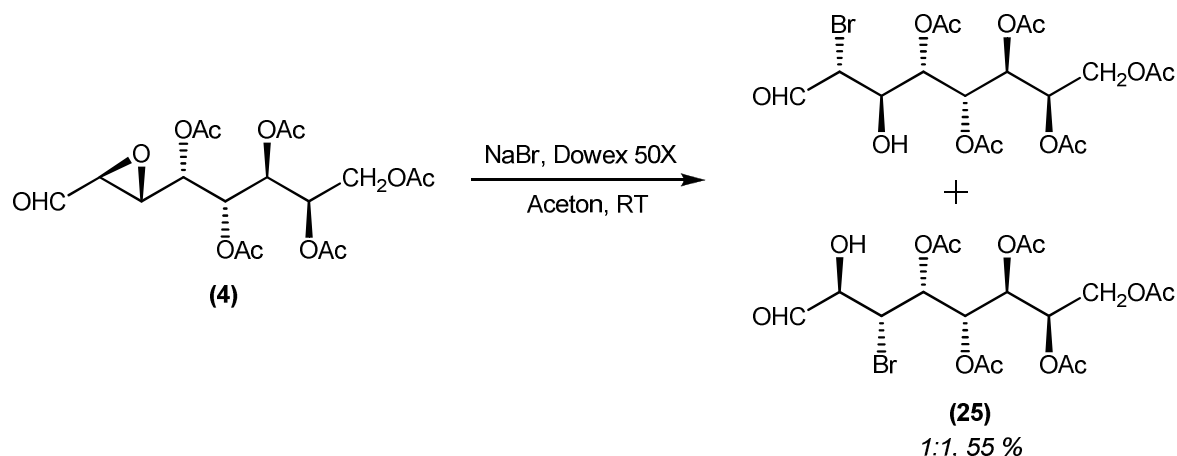


Abb. 45: Epoxidöffnung mit NaBr

Schließlich wurde geprüft, ob das Epoxid durch andere Nukleophile zu öffnen ist: Unter Verwendung von Kaliumthioacetat zersetzte sich das Substrat wenige Minuten nach der Zugabe bei Raumtemperatur, auch eine Behandlung mit Kaliumphthalimid lieferte nicht das gewünschte Produkt. Es gelang jedoch die Öffnung mit Natriumbromid am Galactosederivat **(4)** durch Erhitzen in Aceton und unter Zuhilfenahme eines stark saueren Ionentauschers. Leider konnte keine Regioselektivität festgestellt werden, C-2:C-3 Bromid lagen ungefähr im Verhältnis 1:1 vor, eine Auftrennung des Isomerengemischs war nicht möglich. Somit wurde aber gezeigt, dass das Epoxid durchaus für Nukleophile zugänglich und nicht etwa sterisch zu abgeschirmt ist.

Um eventuell eine höhere Regioselektivität zu erhalten, wurde die Reaktion mit Natriumiodid, als besseres Nukleophil, bei Raumtemperatur durchgeführt. Erstaunlicherweise konnte man unter diesen Bedingungen, nach wässriger Aufarbeitung, wieder Eliminierungsprodukt **(3a)** isolieren, formal gesehen fand hier also nach der Epoxidöffnung die Umkehr einer Halohydrin-Reaktion statt.

Einem Großteil der durchgeführten Experimente lagen Literaturvorschriften zugrunde (siehe Tabelle), allerdings wurde, nach ausgiebiger Recherche, keine Arbeit gefunden, in der ein 2,3-Epoxyaldehyd System direkt geöffnet wurde. *Sharpless* schreibt beispielsweise über diese Substrate: „We did not examine the nucleophilic ring-opening reactions of 2,3-epoxy aldehydes, partly because they are difficult to work with and partly because the acetal derivative was expected to be a more C-3 directing group than the aldehyde“⁶¹. Auch in anderen Literaturstellen^{57,58,59} war nachzulesen, dass 2,3-

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Epoxyaldehyd-Systeme, vor einer Öffnung, zum Acetal derivatisiert wurden, deshalb schlug man schließlich ebenfalls diesen Weg ein.

Galctose-(**4**) und Arabinosederivat (**20a**), konnten unter Verwendung von Trimethylorthoformiat und einem stark sauren Ionentauscher in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Dimethylacetalen (**24a,b**) umgesetzt werden.

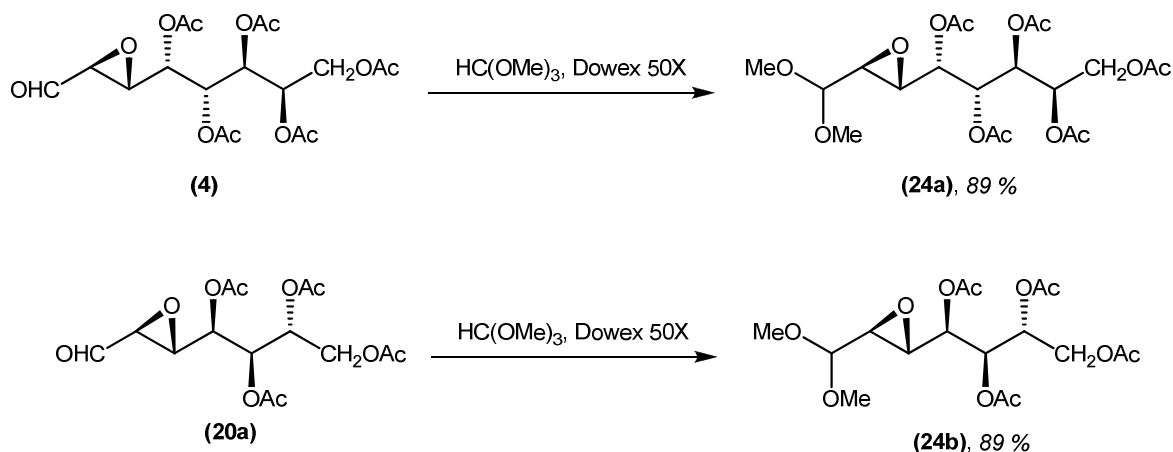


Abb. 46: Umsetzung zum Dimethylacetal

Leider schlugen auch an diesem System sämtlich Versuche zur Epoxidöffnung fehl, die Substanzen erwiesen sich als noch reaktionsträger, und es konnte in den meisten der durchgeführten Versuche wieder das Startmaterial rückgewonnen werden.

Am Galactosederivat (**4**) wurde auch versucht zuerst die Acetatgruppen abzuspalten, um eventuell ein ungeschütztes Zuckerepoxid in pyranosider Halbacetalform zu erhalten, das dann unter definierter Regiochemie, nach den Regeln von *Fürst* und *Plattner*⁶³ (trans-diaxialer Effekt), zu öffnen wäre. Im NMR-Spektrum des Produktgemischs nach einer Verseifung unter Zemplén-Bedingungen⁶⁴, konnten leider nur mehr für eine Nebenkomponekte Signale in der Epoxid Region nachgewiesen werden.

3.6 Wittig Reaktion, Pd(0) katalysierte Epoxidöffnung

Als nächstes wurde versucht die Aldehydfunktion zu einem terminalen Alken umzusetzen, dass dann mittels einer Palladiumspezies und einem chiralen Liganden stereo- und regio-selektiv die Einfuhr eines Phthalimids, als geschützte Aminofunktion, ermöglichen sollte^{65,66}.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

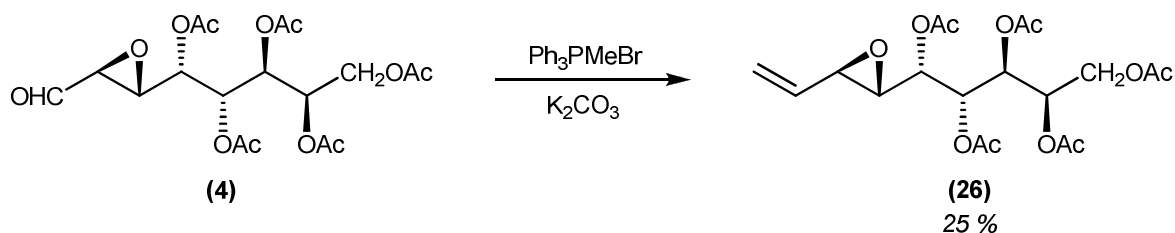


Abb. 47: Umsetzung zum terminalen Alken

Die Reaktion von Galactosederivat **(4)** mit Methyltriphenylphosphoniumbromid verlief äußerst langsam und vor allem konnten nie größere Ausbeuten als 25 % erzielt werden, Rückgewinnung von nicht umgesetztem Startmaterial war allerdings möglich. Da man in der Zwischenzeit auf eine vielversprechendere Pd(0) katalysierte Epoxidöffnungsmethode stieß, die einen α,β -ungesättigten γ,δ -epoxy Ester als Ausgangssubstrat verlangt, investierte man keine zusätzliche Zeit in eine Optimierung der Reaktionsbedingungen. Es wäre jedoch denkbar das Verbindung **(26)** mit 6 Stereozentren als chirales Synthon Verwendung finden könnte, da es eine Verknüpfung durch Metathese erlaubt.

Die Umsetzung der Aldehyd-Funktion zu einem α,β -ungesättigten Ester verlief für alle eingesetzten Substrate **(4)**, **(12)**, **(20a)** problemlos in guten Ausbeuten.

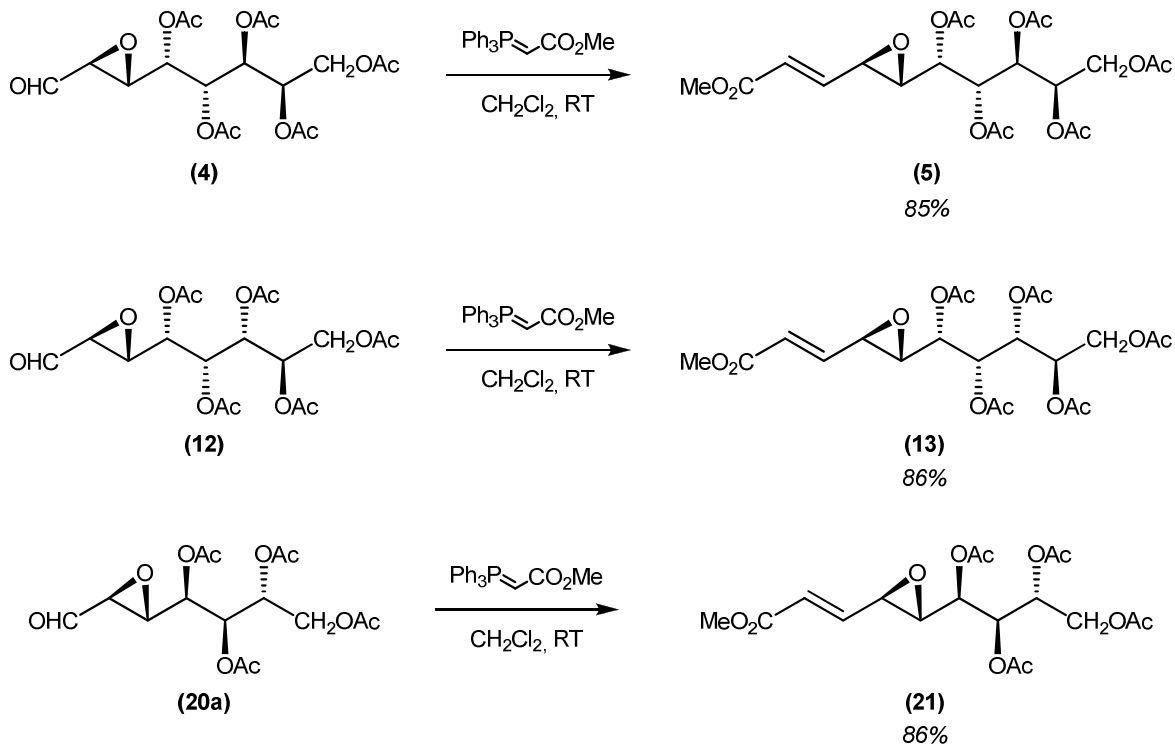


Abb. 48: Wittig Reaktion

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Es wurde direkt das stabilisierte Ylid zu einer Lösung des Zuckerderivats in Methylenchlorid zugegeben, nach einer Stunde bei Raumtemperatur war das Startmaterial bereits vollständig zum E-Alken umgesetzt. Man setzte bewusst gleich das Ylid ein, anstelle dieses erst in situ zu generieren, da man die empfindlichen Zuckerderivate nicht unnötig basischen Bedingungen aussetzen wollte. Im Falle von Galactosederivat **(12)**, wurde nach der Epoxidierung gleich mit dem Rohprodukt weitergearbeitet, was bei der folgenden Säulenchromatographie zum einen eine leichtere Abtrennung des Prolinol Katalysators ermöglichte, zum anderen konnte auch die diastereomere Verunreinigung entfernt werden, was direkt nach der Epoxidierung nicht möglich war. Somit wurde über 2 Schritte eine Ausbeute von 65% erzielt, das entspricht einer Steigerung von 13%.

Die folgende Epoxidöffnung wurde unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator und Trimethylsilylazid als Azidquelle nach einer Arbeitsvorschrift von Miyashita⁶⁷ durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wird das Azid unter Retention der Konfiguration am allylischen Kohlenstoffatom eingeführt, im Gegensatz zu einer „klassischen“ Epoxidöffnung, die unter S_N2 Bedingungen mit Inversion der Konfiguration abläuft.

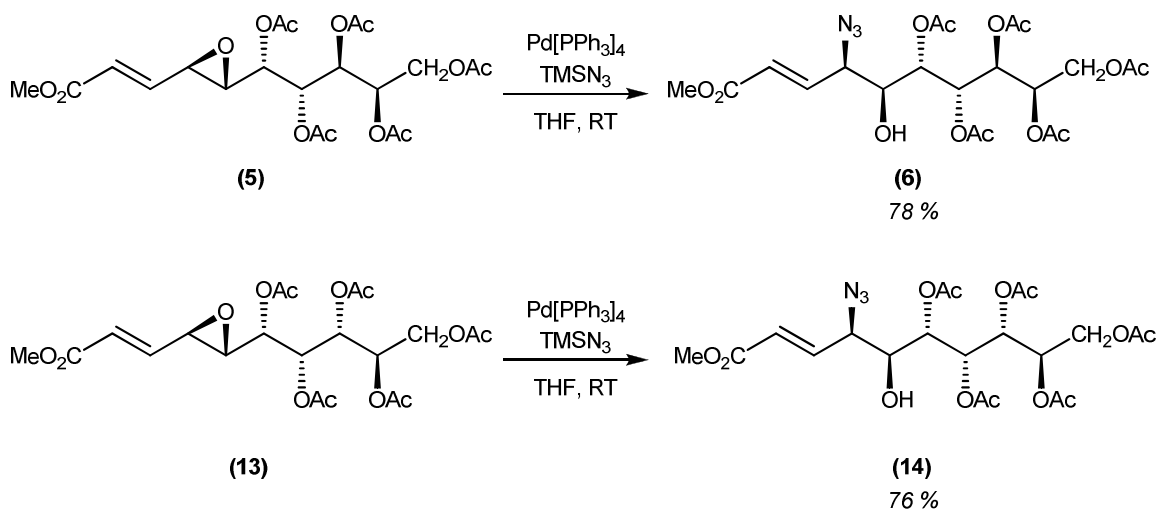


Abb. 49: Pd(0) katalysierte Epoxidöffnung am Galactose und Glucosederivat

Am Galactose- und Glucosederivat verlief die Umsetzung in guten Ausbeuten mit definierter Regio- und Stereochemie. Da in der Originalvorschrift keine näheren Angaben gemacht wurden, führte man die Reaktion sowohl mit frisch absolutiertem, als auch mit

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

„feuchtem“ THF durch, es konnte jedoch kein Unterschied festgestellt werden. Wichtiger schien es zu sein, THF vor Verwendung zu entgasen, da die Triphenylphosphinliganden im Pd Komplex stark oxidationsempfindlich sind. Vor allem bei längeren Reaktionszeiten stellt das ein Problem dar, da durch Bildung von Triphenylphosphinoxid der Komplex zerstört wird, was durch ausfallendes schwarzes Pd erkennbar ist. Unter Verwendung von nicht entgastem THF konnte somit eine Verminderung der Ausbeute um ca. 10% beobachtet werden.

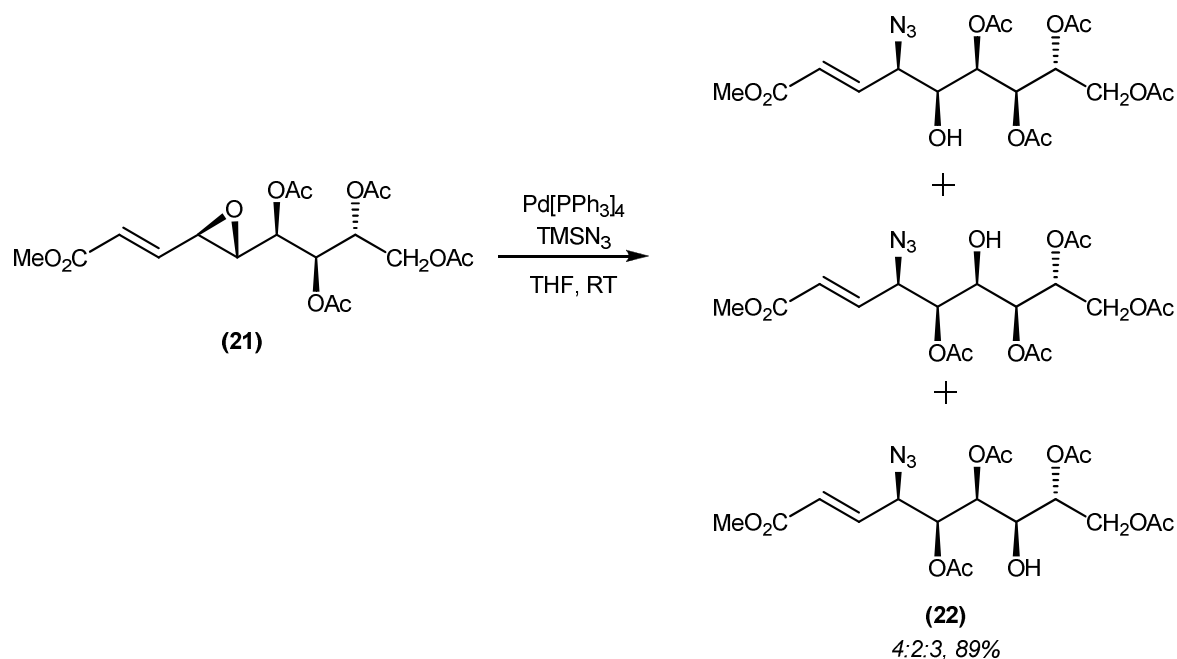


Abb. 50: Acetylwanderung beim Arabinosederivat

Beim Arabinosederivat **(21)** kam es bei der Öffnung zu einer Acetylwanderung. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die freiwerdende Hydroxy-Gruppe syn zu den beiden benachbarten Acetylgruppen am C-6 und C-7 steht und somit eine Wanderung durch Angriff auf den Carbonylkohlenstoff der Nachbargruppe möglich ist, was beim Glucose und Galactosederivat nicht der Fall ist.

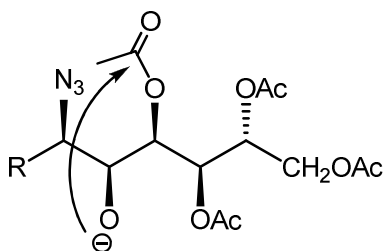


Abb. 51: Mechanismus der Acetylwanderung

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Da die Reaktion mit einer Lösung von Zitronensäure in Methanol aufgearbeitet wird, wusste man zunächst nicht, ob die Acetylwanderung während der Reaktion oder erst, durch die Säure katalysiert, bei der Aufarbeitung stattfindet. Um dies festzustellen, wurde ein Versuch nur mit Methanol aufgearbeitet, man fand die Produkte im gleichen Verhältnis vor, so wurde daraus geschlossen, dass es im Zuge der Reaktion zur Acetylwanderung kommen muss. Inwieweit das Produktverhältnis von anderen Reaktionsbedingungen abhängig ist, wurde nicht untersucht, wäre aber interessant, denn man könnte auf diesem Weg sonst nur schwer zugängliche Positionen für eine weitere Funktionalisierung erschließen.

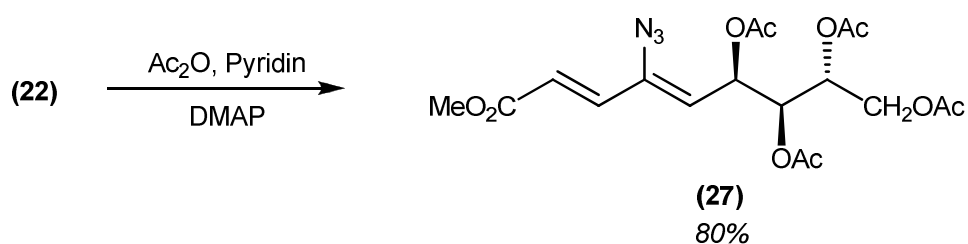


Abb. 52: Eliminierung zum Vinylazid

Beim Versuch die freien Hydroxy-Gruppen des Produktgemischs **(22)** unter Standardbedingungen zu acetylieren, trat erneut eine Eliminierung einer Acetatgruppe auf und man konnte Vinylazid **(27)** isolieren. Die E-Geometrie der zweiten Doppelbindung wurde wiederum nur angenommen. Das Proton in allylischer Position bei **(22)** dürfte durch das sich am selben Kohlenstoff befindende Azid noch leichter zu entfernen sein.

Es wurde auch versucht am α,β -ungesättigten γ,δ -epoxy Ester System **(5)** eine Epoxidöffnung nach S_N2 Bedingungen durchzuführen, nach einer Arbeitsvorschrift von Wipf und Fritch⁶⁸ unter Verwendung von $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ in refluxierendem Ethanol, leider konnte auf diese Weise nicht das gewünschte Produkt erhalten werden.

3.7 Letzte Schritte: Ozonolyse und Deacetylierung

Die Ozonolyse am Galactosederivat **(6)** konnte problemlos durchgeführt werden, das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung quantitativ erhalten. Die folgende Zemplén Verseifung gelang leider nur in sehr schlechten Ausbeuten, da zum größten Teil ein aromatisches Nebenprodukt entstand, es wurde allerdings noch nicht

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

versucht die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Eine genaue Charakterisierung des Zuckerasids mittels NMR im ungeschützten Zustand war nicht möglich, deshalb wurde unter Standardbedingungen peracetyliert. Schließlich konnte eine Mischung der beiden Anomere **(8)**, im Verhältnis $\alpha:\beta=1:2$ isoliert werden, die Pyranoseform konnte durch HMBC Kopplungen von C-1 auf H-5 bzw. H-1 auf C-5 bestätigt werden.

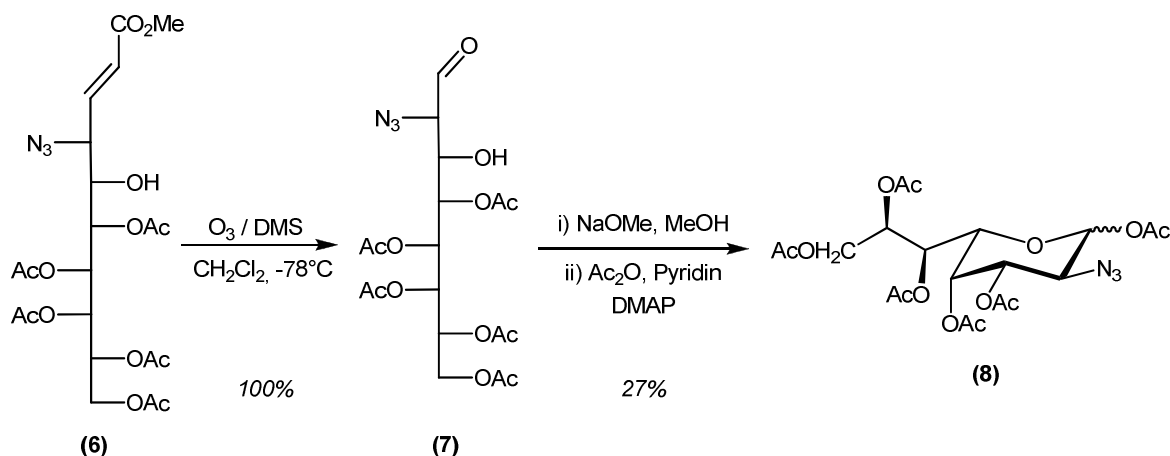


Abb. 53: Letzte Schritte am Galactosederivat

Beim Glucosederivat **(14)** war ein Vorgehen auf dieselbe Weise nicht möglich, da sich die Verbindung nach der Ozonolyse auf der Säule zersetzte. Es entstand dabei größtenteils ein aromatisches Produkt, das dem Nebenprodukt, welches sich bei der Zemplénverseifung des Galactosederivats **(7)** bildete, im NMR Spektrum sehr stark ähnelte, jedoch wurde eine genauere Identifizierung dieses Neben-/Zersetzungsproduktes noch nicht durchgeführt. Im Nachhinein begutachtete man nochmals alle Spektren von den Epoxid Öffnungsversuchen am 2,3-Epoxyaldehyd und es konnten ebenfalls in einigen der Spektren Signale von diesem aromatischen Zersetzungsprodukt festgestellt werden. Vielleicht gelang die Epoxidöffnung an dem System deshalb nicht, weil Verbindungen wie **(7)** äußerst empfindlich oder sogar instabil sind.

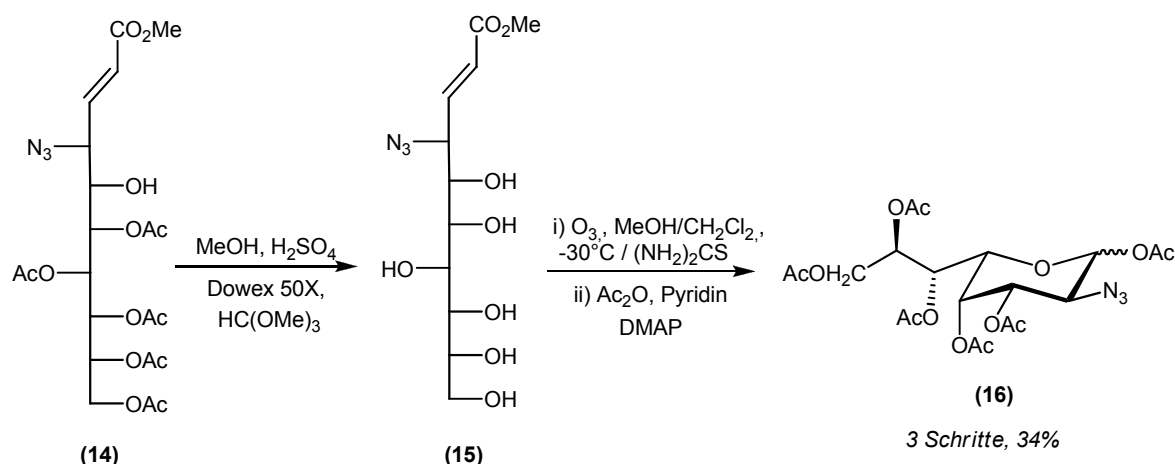


Abb. 54: Letzte Schritte am Glucosederivat

Um das Problem beim Glucosederivat zu umgehen, versuchte man die Reihenfolge von Verseifung und Ozonolyse zu vertauschen. Verbindung **(14)** zersetzte sich jedoch unter Zemplénbedingungen, weswegen man schließlich eine säurekatalysierte Variante zur Deacetylierung anwandte. Auf die verwendeten Reaktionsbedingungen stieß man im Rahmen dieser Arbeit, als man die Aldehydfunktion von Verbindung **(3a)** zum Dimethylacetal umsetzen wollte, ob wirklich alle eingesetzten Komponenten für ein Gelingen der Reaktion nötig sind, wurde nicht genauer untersucht.

Bei der anschließenden Ozonolyse verwendete man zunächst Dimethylsulfid zur Aufarbeitung, da mit dem Rohprodukt weitergearbeitet wurde, hatte dies jedoch zur Folge, dass sich die Verbindung bei der Peracetylierung zersetzte. Durch Quenchen mit Thioharnstoff war eine anschließende Peracetylierung problemlos möglich, über drei Schritte konnte das geschützte Zuckerazid **(16)** in einer Ausbeute von 34% und einem Anomerenverhältnis von $\alpha:\beta = 4:7$ erhalten werden.

Im Falle des Arabinosederivats wurde mit der Produktmischung **(22)** auf analoge Weise wie mit Glucosederivat **(14)** weiterverfahren. Die Deacetylierung unter saueren Bedingungen und anschließende Ozonolyse gelangen höchstwahrscheinlich noch, eine genauere Aussage kann aufgrund des unübersichtlichen Protonen Spektrums der ungeschützten Verbindung nicht getroffen werden. Eine Peracetylierung des Rohprodukts lieferte leider nicht das geschützte Zuckerazid, obwohl die vorhergehende Ozonolyse auch mit Thioharnstoff gequencht wurde. Aus Zeitgründen wurden am Arabinosederivat **(22)** aber noch keine weiteren Bemühungen angestellt.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Merck-Kieselgel 60 (40 – 63 μm) durchgeführt. Für empfindliche Substanzen wurde desaktiviertes Kieselgel verwendet, dieses wurde hergestellt, indem man käufliches Kieselgel bei 160°C für 48h Stunden in den Trockenschrank stellte und anschließend 13% (w/w) Wasser zusetzte. Zur Dünnschichtchromatographie dienten mit F₂₅₄ beschichtete Glasplatten der Firma Merck. Detektion erfolgte im UV-Licht bei 254 nm oder durch Anfärben mit Ammoniummolybdat-Cersulfat-Tauchlösung bzw. Vanillinlösung.

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Absolutierte Lösungsmittel bewahrte man über 4 Å Molekularsiebe auf. Tetrahydrofuran wurde durch destillieren über Kalium, Methylenchlorid durch destillieren über Phosphorpentoxid getrocknet.

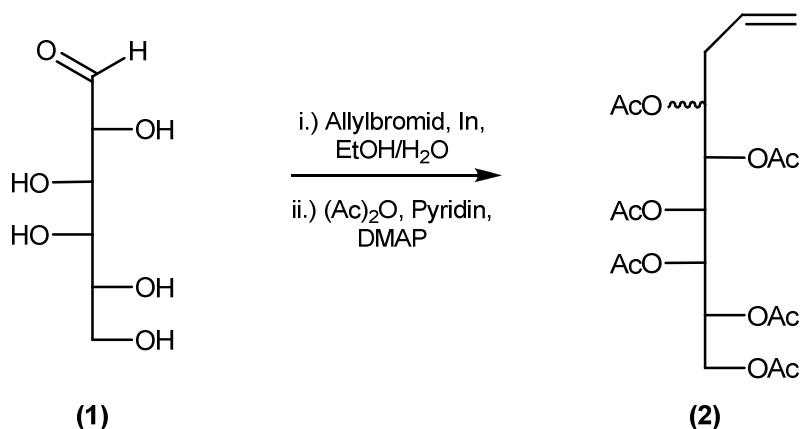
Für spezielle Anwendungen wurde das Lösungsmittel mittels der „pump and freeze“ Technik entgast: In einem Schlenk-Kolben frierte man hierfür das Lösungsmittel durch Eintauchen in flüssigen Stickstoff ein und legte dann für 3 Minuten Hochvakuum an. Danach verschloss man den Kolben und tauchte ihn in warmes Wasser, bis sich das Lösungsmittel wieder verflüssigte. Diese Vorgehensweise wurde 3 Mal wiederholt, wobei man nach dem letzten Mal den Kolben mit Argon flutete.

¹H und ¹³C-Spektren wurden auf einem „Avance DPX 250“, einem „Avance AV 400“, einem „Avance DPX 400“ bzw. einem „Avance DPX 600“ Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. Es wurde standardmäßig bei 298 K gemessen, die chemische Verschiebung ist in parts per million (ppm) angegeben, es wurde auf das jeweilige Lösungsmittel referenziert (CDCl₃: ¹H: δ = 7.26 bzw. ¹³C: δ = 77.16 ppm), die Kopplungskonstanten *J* sind auf Zehntel gerundet in Hertz (Hz) aufgelistet.

IR Spektren wurden mittels eines Perkin ELMER FT-IR-Spektrometers der Serie 1600 aufgenommen, die Probe wurde hierfür auf eine Siliciumscheibe adsorbiert. Drehwerte bestimmte man mit einem Perkin ELMER Polarimeter 341, unter Verwendung der Na-Dampflampe bei 589 nm, in Chloroform oder Methylenchlorid bei 20°C.

4.2 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Galactose

4.2.1: Präparat: 1,2,3,4,5,6-Hexa-O-acetyl-7,8,9-trideoxy-L-galacto-D-glycero-8-octenitol (2)



Ansatz:

1,5 mmol	D-Galactose (180,16)	225 mg
3 mmol	In - shots (114,82)	344 mg
5,25 mmol	Allylbromid (120,98)	635 mg / 454 µl

Reaktionsdurchführung:

D-Galactose wurde in einem Erlenmeyerkolben in 40 ml einer Mischung aus EtOH/0,1M HCl = 4:1 gelöst. Nach Zugabe von metallischem Indium und Allylbromid, stellte man die Reaktion für 24 h bei Raumtemperatur ins Ultraschallbad (DC Kontrolle: i-PrOH/Aceton/H₂O = 4:5:1). Anschließend wurde mit 1N NaOH neutralisiert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Zwischenprodukt kurz im Hochvakuum getrocknet. Danach nahm man den allylierten Zucker unter Argon-Atmosphäre in 6 ml einer 1:1 Mischung aus Pyridin/Ac₂O auf, setzte eine Spatelspitze DMAP zu und ließ die Reaktion für 18 h bei Raumtemperatur rühren. Schließlich wurde die Reaktionsmischung auf 40 ml gekühlte 3N HCl gegossen, das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man die peracetylierte Verbindung als gelbliches Öl. Zur Reinigung wurde mit HE:EE = 2:1 als Laufmittel über Kieselgel filtriert.

Ergebnis:

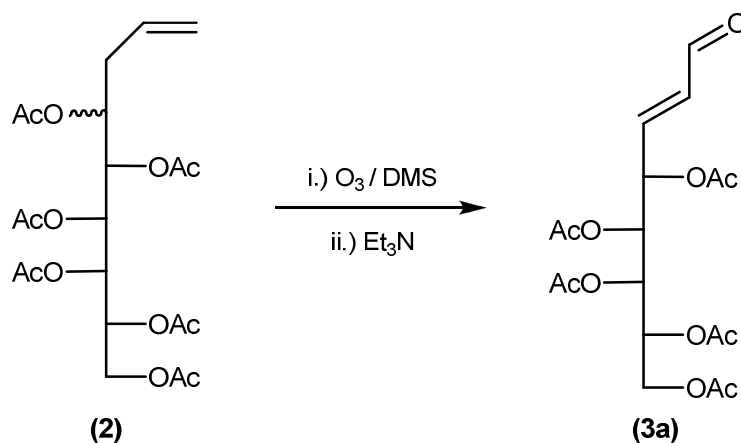
weiße Kristalle, 697 mg (98% d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

Spektroskopische Daten:

Diastereomerengemisch: threo: erythro = 7:1; ^1H NMR (CDCl_3 , Hauptisomer): δ = 2.00, 2.02, 2.06, 2.09, 2.10, 2.13 (6 s, 18 H, 6 OAc), 2.33 (m, $J_{6,7a}$ = 7.4 Hz, 1 H, 7a-H), 2.50 (m, $J_{6,7b}$ = 3.8 Hz, 1 H, 7b-H), 3.84 (dd, $J_{1a,b}$ = 11.7 Hz, $J_{2,1a}$ = 7.0 Hz, 1 H, 1a-H), 4.29 (dd, $J_{2,1b}$ = 4.5 Hz, 1 H, 1b-H), 4.95 (ddd, $J_{5,6}$ = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 5.11 (dd, 1 H, 9a-H), 5.13 (dd, 1 H, 9b-H), 5.21 (dd, $J_{4,5}$ = 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.23 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 5.37 (dd, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz, 1H, 4-H), 5.72 (dddd, 1H, 8-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.59, 20.60, 20.70, 20.73, 20.76 (6 CH_3), 35.10 (C-7), 62.22 (C-1), 67.30 (C-4), 67.65, 67.88 (C-2, C-3), 69.79 (C-5), 70.69 (C-6), 118.81 (C-9), 132.11 (C-8), 169.76, 169.94, 169.95, 170.03, 170.30, 170.43 (6 C=O); $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 497.16$; mp = 96 – 99 °C.

4.2.2: Präparat: (2E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-galacto-oct-2-enose (3a)



Ansatz:

3 mmol	Zuckerderivat (2) (474,46)	1,42 g
3,6 mmol	Dimethylsulfid (62,13)	224 mg / 264 μl
12 mmol	Triethylamin (101,19)	1,21 g / 1,66 ml

Reaktionsdurchführung:

In einem Dreihalskolben wurde Zuckerderivat **(2)** in 30 ml Methylenchlorid gelöst und mittels Aceton/Trockeneisbad auf -78°C gekühlt. Man leitete anschließend solange Ozon durch die Lösung bis eine Blaufärbung erkennbar war, stellte darauf den Ozonisator ab und leitete bis zum Verschwinden der Färbung Luft durch. Danach wurde Dimethylsulfid

EXPERIMENTELLER TEIL

zugegeben, und man ließ die Reaktionsmischung unter Rühren über 15 h auf Raumtemperatur kommen. Schließlich setzte man Triethylamin zu und rührte für 45 min bei Raumtemperatur (DC Kontrolle: HE:EE = 1:1). Zur Aufarbeitung wurde gegen 100 ml 1N HCl ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch 2 Mal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Abrotieren des Lösungsmittels erhielt man Eliminierungsprodukt **(3a)** in kristalliner Form, es wurde für die folgende Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.

Ergebnis:

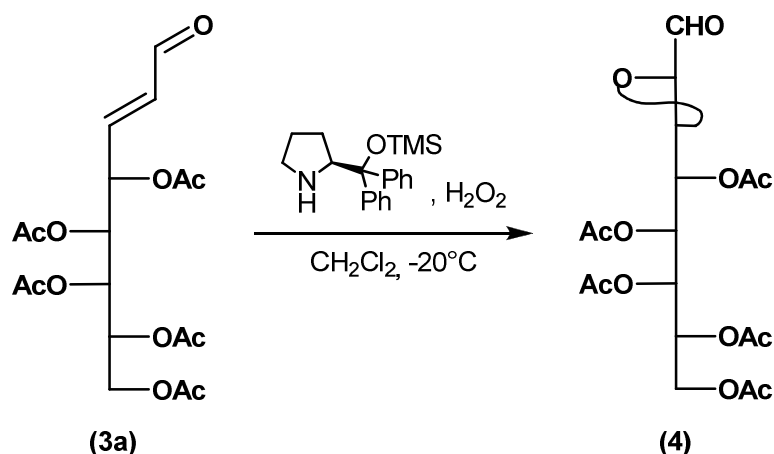
weiße Kristalle, 1,23 g (98% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.02, 2.03, 2.09, 2.12, 2.16 (5 s, 15 H, 5 OAc), 3.87 (dd, $J_{7,8a} = 7.5$ Hz, $J_{8a,b} = 11.6$ Hz, 1 H, 8a-H), 4.28 (dd, $J_{7,8b} = 4.9$ Hz, 1 H, 8b-H), 5.35 (ddd, $J_{6,7} = 2.0$ Hz, 1 H, 7-H), 5.39 (dd, $J_{4,5} = 1.9$ Hz, $J_{6,5} = 10.1$ Hz, 1 H, 5-H), 5.45 (dd, 1 H, 6-H), 5.70 (ddd, $J_{2,4} = 1.8$ Hz, $J_{3,4} = 3.8$ Hz, 1 H, 4-H), 6.13 (ddd, $J_{1,2} = 7.7$ Hz, $J_{3,2} = 15.7$ Hz, 1 H, 2-H), 6.65 (dd, 1 H, 3-H), 9.51 (d, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.65, 20.68, 20.83, 20.78, 20.80 (5 CH_3), 62.19 (C-8), 67.77 (C-6), 67.78 (C-7), 68.47 (C-5), 69.54 (C-4), 132.93 (C-2), 149.49 (C-3), 169.75, 169.88, 169.98, 170.28, 170.55 (5 C=O), 192.28 (C-1); $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 439.12$; $[\alpha]_D^{20} = -1.3$ ($c = 1.71$ g/100 ml in CH_2Cl_2); mp = 153 – 157°C.

EXPERIMENTELLER TEIL

4.2.3: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-galacto-octose (4)



Ansatz:

1,05 mmol	Zuckerderivat (3a) (416,38)	437 mg
1,37 mmol	H ₂ O ₂ (34,41) 50% (w/w)	94 mg / 78 µl
0,16 mmol	Katalysator (325,52)	51 mg

Reaktionsdurchführung:

Zuckerderivat **(3a)** wurde in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mittels Eis/Kochsalzbad auf -20°C gekühlt. Anschließend setzte man zuerst den Katalysator zu, gefolgt von der entsprechenden Menge an Wasserstoffperoxid Lösung und ließ die Reaktion für 15 h im Kühlraum bei -20°C rühren (DC-Kontrolle: HE:EE = 1: 1). Zur Aufarbeitung wurde 25 ml Wasser zugegeben und für 10 min gerührt, um das ausgefallene Iminiumsalz vollständig zu hydrolysieren. Anschließend trennte man die Phasen und extrahierte die wässrige noch zweimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und auf die fünffache Menge an Kieselgel (gemessen am Rohprodukt) aufrotiert. Für die Flashchromatographie wurde das auf diese Weise präparierte Produkt auf eine mit der 100 fachen Menge an Kieselgel gepackte Säule aufgetragen. Unter Verwendung von HE:EE = 1:1 als Laufmittel war eine Abtrennung der diastereomeren Verunreinigung und des Katalysators möglich, es könnte jedoch auch mit dem Rohprodukt weitergearbeitet werden.

Ergebnis:

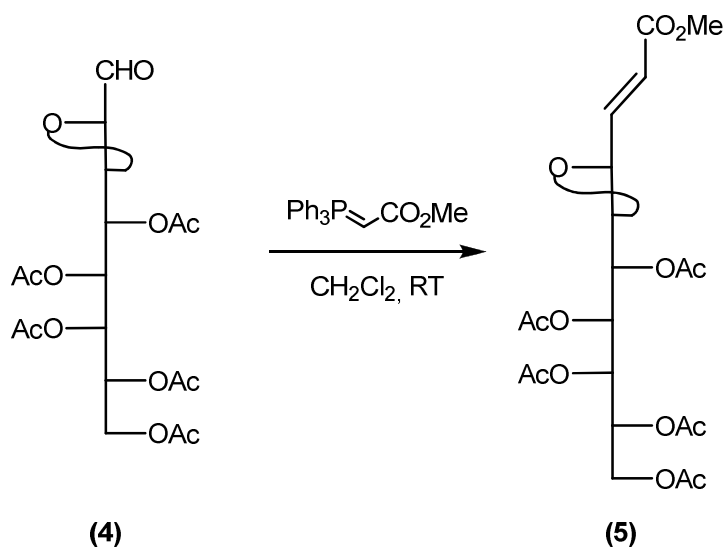
weiße Kristalle, 350 mg (77% d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.01, 2.06, 2.07, 2.08, 2.10 (5 s, 15 H, 5 OAc), 3.26 (dd, $J_{1,2}$ = 6.5 Hz, $J_{3,2}$ = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 3.32 (dd, $J_{4,3}$ = 2.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.85 (dd, $J_{7,8a}$ = 7.7 Hz, $J_{8a,b}$ = 11.7 Hz, 1 H, 8a-H), 4.26 (dd, $J_{7,8b}$ = 4.9 Hz, 1 H, 8b-H), 5.34 (ddd, $J_{6,7}$ = 1.4 Hz, 1 H, 7-H), 5.36 (dd, $J_{4,5}$ = 0.8 Hz, $J_{6,5}$ = 10.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.36 (dd, 1 H, 6-H), 5.40 (dd, 1 H, 4-H), 8.95 (d, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.50, 20.62, 20.63, 20.64, 20.75 (5 CH_3), 53.89 (C-3), 54.99 (C-2), 62.21 (C-8), 65.75 (C-4), 67.36 (C-5), 67.42 (C-7), 67.67 (C-6), 169.68, 169.76, 170.28, 170.34, 170.54 (5 C=O), 197.30 (C-1); IR: 3745, 3676, 3629, 1747, 1701, 1696, 1685, 1653, 1636, 1560, 1507, 1437, 1374, 1221, 1053, 976, 853, 749, 630 cm^{-1} ; $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{12}$: $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}] = 487.14$; $[\alpha]_D^{20} = -16.4$ ($c = 1.09$ in CH_2Cl_2); mp = $163-168^\circ\text{C}$.

4.2.4: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy-4R,5S-epoxy-D-galacto-deca-2-enon (5)



Ansatz:

0,33 mmol	Zuckerderivat (4) (432,38)	143 mg
0,43 mmol	Methyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (334,11)	144 mg

Reaktionsdurchführung:

Startmaterial **(4)** wurde in Methylenchlorid gelöst und das käuflich erhältliche Ylid zugesetzt. Man ließ für eine Stunde bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: HE:EE =

EXPERIMENTELLER TEIL

1:1). Anschließend wurde die Lösung auf Kieselgel adsorbiert und einer Flashchromatographie unterzogen. Nicht umgesetztes Ylid und Triphenylphosphinoxid konnten unter Verwendung von HE:EE = 3:1 als Laufmittel abgetrennt werden.

Ergebnis:

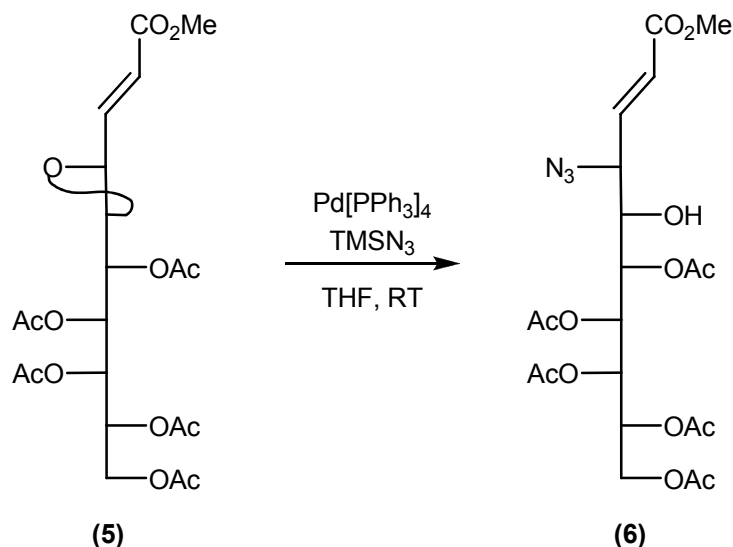
leicht bräunliche Kristalle, 137 mg (85% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.01, 2.08, 2.08, 2.08, 2.09 (5 s, 15 H, 5 OAc), 2.93 (dd, $J_{4,5}$ = 1.9 Hz, $J_{6,5}$ = 4.3 Hz, 1 H, 5-H), 3.44 (ddd, $J_{2,4}$ = 0.4 Hz, $J_{3,4}$ = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.73 (s, 3 H, OMe), 3.84 (dd, $J_{9,10a}$ = 7.5 Hz, $J_{10a,b}$ = 11.7 Hz, 1 H, 10a-H), 4.26 (dd, $J_{9,10b}$ = 4.9 Hz, 1 H, 10b-H), 5.09 (dd, $J_{7,6}$ = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 5.32 (ddd, $J_{8,9}$ = 2.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.36 (dd, $J_{7,8}$ = 10.0 Hz, 1 H, 8-H), 5.43 (dd, 1 H, 7-H), 6.12 (dd, $J_{3,2}$ = 15.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.54 (dd, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.66, 20.66, 20.76, 20.78, 20.81 (5 CH_3), 51.96 (OMe), 53.68 (C-4), 57.74 (C-5), 62.24 (C-10), 67.49, 67.61, 67.65, 67.67 (C-6, C-7, C-8, C-9), 124.69 (C-2), 143.07 (C-3), 165.72 (C-1), 169.65, 169.80, 169.91, 170.40, 170.55 (5 C=O); $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_{13}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 511.14$; $[\alpha]_D^{20} = +26.8$ (c = 0.65 in CH_2Cl_2); mp = 180 – 186°C.

EXPERIMENTELLER TEIL

4.2.5: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-threo-L-galacto- deca-2-enonat (6)



Ansatz:

0,12 mmol	Zuckerderivat (5) (488,44)	60 mg
0,24 mmol	Trimethylsilylazid (115,21)	23 mg / 33 μl
0,012 mmol	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1155,56)	14 mg

Durchführung:

2 ml Tetrahydrofuran wurden unter Verwendung der pump and freeze Technik in einem Schlenk-Kolben entgast. Unter Argonatmosphäre löste man zuerst das Zuckerderivat (5), setzte danach Trimethylsilylazid und die Palladiumverbindung zu und ließ für 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: HE:EE = 1:1). Zur Aufarbeitung wurden 0,7 ml einer 10%igen Lösung von Zitronensäure in Methanol zugegeben und eine weitere Stunde lang gerührt. Danach filtrierte man über Silica, wusch mit 200 ml HE:EE = 1:1 nach und adsorbierte das Filtrat auf Kieselgel. Zur Reinigung wurde eine Flashchromatographie unter Verwendung von HE:EE = 2:1 als Laufmittel durchgeführt.

Ergebnis:

gelber Sirup, 51 mg (78% d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

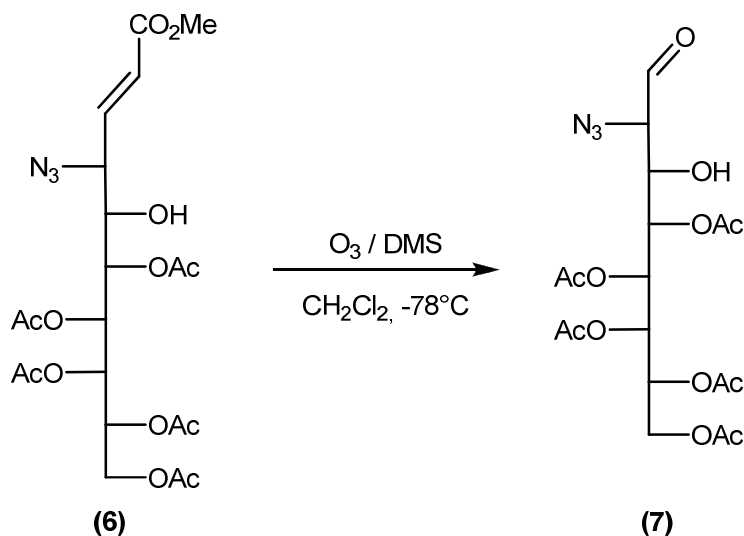
Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.02, 2.08, 2.10, 2.14, 2.17 (5 s, 15 H, 5 OAc), 3.44 (ddd, $J_{4,5}$ = 2.7 Hz, $J_{5,5\text{-OH}}$ = 5.5 Hz, $J_{6,5}$ = 9.3 Hz, 1 H, 5-H), 3.64 (d, 1 H, 5-OH), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.80 (ddd, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz, $J_{3,4}$ = 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.81 (dd, $J_{9,10a}$ = 7.9 Hz, $J_{10a,b}$ = 11.8 Hz, 1 H, 10a-H), 4.33 (dd, $J_{9,10b}$ = 4.2 Hz, 1 H, 10b-H), 5.21 (dd, $J_{7,8}$ = 10.1 Hz, $J_{9,8}$ = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 5.24 (dd, $J_{7,6}$ = 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 5.35 (ddd, 1 H, 9-H), 5.36 (dd, 1 H, 7-H), 6.10 (dd, $J_{3,2}$ = 15.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.97 (dd, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.78, 20.78, 20.83, 20.89, 21.02 (5 CH_3), 52.08 (OMe), 62.18 (C-4), 62.80 (C-10), 67.40 (C-8), 68.10 (C-9), 68.72 (C-7), 69.06 (C-6), 70.34 (C-5), 124.96 (C-2), 141.54 (C-3), 166.00 (C-1), 169.85, 170.20, 170.51, 170.59, 172.71 (5 C=O); IR: 3469, 2924, 2853, 2105, 1748, 1661, 1438, 1371, 1213, 1032, 854, 730, 603, 426, 406 cm^{-1} ; $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{13}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 554.16$; $[\alpha]_D^{20} = +20.1$ (c = 0.80 in CH_3Cl).

EXPERIMENTELLER TEIL

4.2.6: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2-azido-2-deoxy-D-threo-L-galacto-octose

(7)



Ansatz:

0,09 mmol	Zuckerderivat (6) (531,47)	46 mg
0,10 mmol	Dimethylsulfid (62,13)	6 mg / 8 μl

Reaktionsdurchführung:

Zuckerderivat (6) wurde in einem Dreihalskolben in 30 ml Methylenchlorid gelöst und mittels Aceton/Trockeneisbad auf -78°C gekühlt. Man leitete anschließend solange Ozon durch die Lösung bis eine Blaufärbung erkennbar war, stellte darauf den Ozonisator ab und leitete bis zum Verschwinden der Färbung Luft durch. Danach wurde Dimethylsulfid zugegeben, und man ließ die Reaktionsmischung unter Rühren über 15 h auf Raumtemperatur kommen. Das Produkt wurde auf Silica adsorbiert und einer Flashchromatographie mit HE:EE = 1:2 als Laufmittel unterzogen.

Ergebnis:

farbloser Sirup, 41 mg (100% d. Theorie)

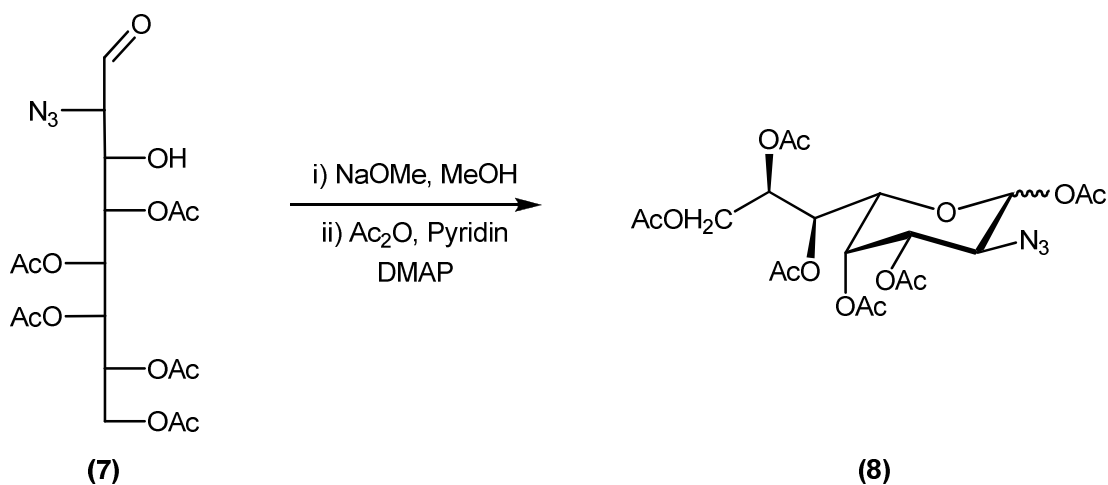
Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.02, 2.09, 2.11, 2.16, 2.21 (5 s, 15 H, 5 OAc), 3.51 (dd, $J_{1,2} = 0.3$ Hz, $J_{2,3} = 1.8$ Hz, 1 H, 2-H), 3.82 (dd, $J_{7,8a} = 8.1$ Hz, $J_{8a,b} = 11.8$ Hz, 1 H, 8a-H), 3.88 (d, $J_{3,3-\text{OH}} = 5.3$ Hz, 1H, 3-OH), 3.95 (ddd, $J_{4,3} = 9.4$ Hz, 1H, 3-H), 4.34 (dd, $J_{7,8b} = 4.1$ Hz, 1 H,

EXPERIMENTELLER TEIL

8b-H), 5.25 (dd, $J_{5,6} = 10.2$ Hz, $J_{7,6} = 1.8$ Hz, 6-H), 5.30 – 5.33 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 5.39 (ddd, 1 H, 7-H), 9.72 (d, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 20.77, 20.80, 20.84, 20.84, 21.07$ (5 CH_3), 62.79 (C-8), 67.30, 67.49 (C-2, C-7), 68.08, 68.37, 68.52, 68.64, (C-3, C-4, C-5, C-6), 169.67, 170.22, 170.54, 170.61, 173.29 (5 $\text{C}=\text{O}$), 197.23 (C-1); $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{12}$: $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}] = 530.16$; $[\alpha]_D^{20} = +12.2$ ($c = 0.58$ in CH_3Cl).

4.2.7: Präparat: α,β -1,3,4,6,7,8-Hexa-O-acetyl-2-azido-2-deoxy-D-threo-L-galactooctose (8)



Ansatz:

0,08 mmol	Zuckerderivat (7) (475,40)	38 mg
0,05 mmol	Natriummethanolat (54,02)	3 mg

Reaktionsdurchführung:

In einem ausgeheizten, mit Argon gespülten Kolben wurde Zuckerderivat **(7)** in absolutem Methanol gelöst. Man setzte 2,4 ml einer 0,01M Natriummethanolat Lösung zu und ließ bei Raumtemperatur rühren. Da die Reaktion nur sehr langsam voranschritt, gab man nach 4 h weitere 2,4 ml Methanolat Lösung zu und rührte noch eine weitere Stunde. Zur Aufarbeitung wurde ein stark saurer Ionentauscher zugesetzt, dann für 15 min gerührt und schließlich abfiltriert. Das Filtrat adsorbierte man auf Kieselgel und unterzog es einer Flashchromatographie. Hierfür wurden auf einer kurzen Säule zuerst mit 200 ml $\text{HE}:\text{EE} = 1:3$ apolarere Verunreinigungen entfernt, um dann mit MeOH das Zwischenprodukt zu eluieren. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, nahm man das

EXPERIMENTELLER TEIL

Zuckerazid unter Argon-Atmosphäre in 2 ml einer 1:1 Mischung aus Pyridin/Ac₂O auf, setzte eine Spatelspitze DMAP zu und ließ die Reaktion für 18 h bei Raumtemperatur rühren. Schließlich wurde auf 20 ml gekühlte 1N HCl gegossen, das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und einer Flashchromatographie mit HE:EE = 3:1 als Laufmittel unterzogen.

Ergebnis:

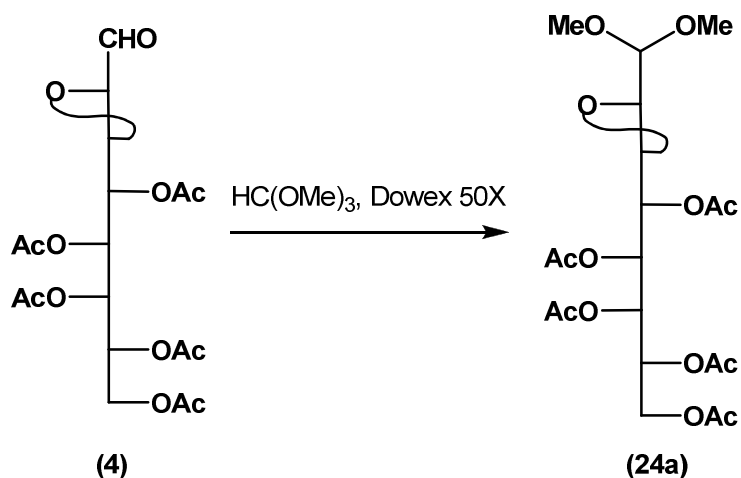
klares Öl, Mischung aus Anomeren $\alpha:\beta = 1:2$, 12 mg (27 % d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

$\alpha:\beta = 1:2$; α -Anomer: ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.01, 2.02, 2.06, 2.11, 2.12, 2.14$ (6 s, 18 H, 6 OAc), 3.90 (dd, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = 10.9$ Hz, 1 H, 2-H), 3.92 (dd, $J_{7,8a} = 7.4$ Hz, $J_{8a,b} = 11.8$ Hz, 1 H, 8a-H), 4.09 (dd, $J_{4,5} = 1.1$ Hz, $J_{6,5} = 9.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.17 (dd, $J_{7,8b} = 4.9$ Hz, 1 H, 8b-H), 5.16 (dd, $J_{7,6} = 1.9$ Hz, 1 H, 6-H), 5.29 (dd, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.39 (ddd, 1 H, 7-H), 5.41 (dd, 1 H, 4-H), 6.33 (d, 1 H, 1-H); ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 20.59, 20.70, 20.76, 20.77, 20.78, 20.83$ (6 CH₃), 56.76 (C-2), 62.53 (C-8), 65.75 (C-4), 67.47 (C-6), 68.20 (C-5), 68.54 (C-7), 68.99 (C-3), 90.02 (C-1), 168.47, 169.62, 169.67, 169.74, 170.12, 170.50 (6 C=O); β – Anomer: ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.01, 2.03, 2.05, 2.13, 2.13, 2.19$ (6 s, 18 H, 6 OAc), 3.81 (dd, $J_{1,2} = 8.6$ Hz, $J_{2,3} = 10.8$ Hz, 1 H, 2-H), 3.86 (dd, $J_{4,5} = 1.1$ Hz, $J_{5,6} = 9.3$ Hz, 1 H, 5-H), 3.93 (dd, $J_{7,8a} = 6.5$ Hz, $J_{8a,b} = 11.6$ Hz, 1 H, 8a-H), 4.20 (dd, $J_{7,8b} = 5.7$ Hz, 1 H, 8b-H), 4.87 (dd, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.27 (dd, 1 H, 4-H), 5.30 (dd, $J_{7,6} = 2.7$ Hz, 1 H, 6-H), 5.32 (ddd, 1 H, 7-H), 5.43 (d, 1 H, 1-H); ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 20.58, 20.70, 20.72, 20.81, 20.81, 20.87$ (6 CH₃), 59.46 (C-2), 61.63 (C-8), 65.04 (C-4), 67.02 (C-6), 68.56 (C-7), 71.50 (C-3), 71.51 (C-5), 93.00 (C-1), 168.36, 169.65, 169.72, 169.84, 170.40, 170.54 (6 C=O); IR: 3674, 3646, 3628, 2924, 2114, 1747, 1733, 1717, 1699, 1695, 1683, 1668, 1652, 1645, 1634, 1575, 1557, 1538, 1436, 1373, 1215, 1049, 735 cm⁻¹; C₂₀H₂₇N₃O₁₃: [M+Na] = 540.14.

EXPERIMENTELLER TEIL

4.2.8: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-galacto-octo-dimethylacetal (24a)



Ansatz:

0,17 mmol	Zuckerderivat (4) (432,38)	75 mg
13,6 mmol	Trimethylorthoformiat (106,12)	1,4 g / 1,5 ml

Reaktionsdurchführung:

Man löste Zuckerderivat **(4)** in einem ausgeheizten mit Ar gespülten Kolben mit Trimethylorthoformiat, setzte eine Spatelspitze Dowex 50X zu und rührte bei Raumtemperatur für 12 h. Nach Abfiltrieren des Ionentauschers wurde das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt.

Ergebnis:

weiße Kristalle, 74 mg (89% d. Theorie)

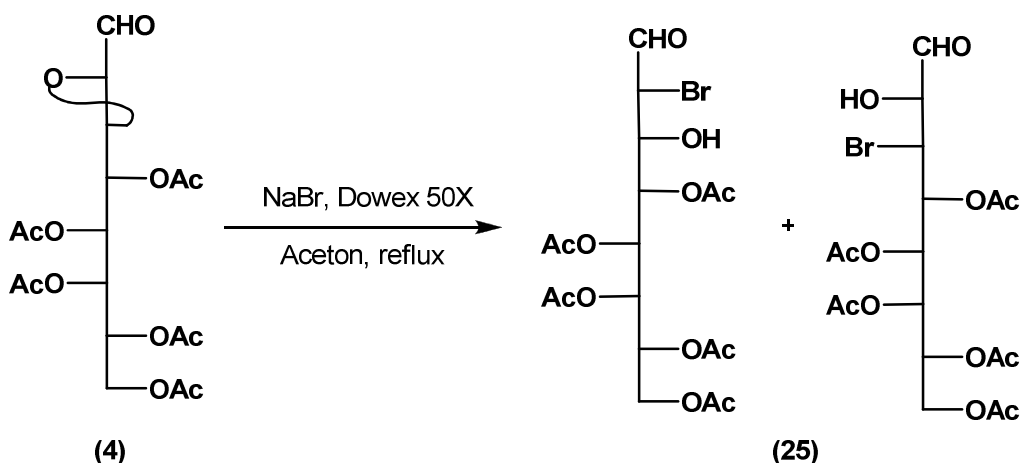
Spektroskopische Daten:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.01, 2.05, 2.09, 2.09, 2.10 (5 s, 15 H, 5 OAc), 3.00 (dd, $J_{2,3}$ = 2.0 Hz, $J_{4,3}$ = 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.05 (dd, $J_{1,2}$ = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.84 (dd, $J_{7,8a}$ = 7.5 Hz, $J_{8a,b}$ = 11.6 Hz, 1 H, 8a-H), 4.06 (d, 1H, 1-H), 4.27 (dd, $J_{7,8b}$ = 4.8 Hz, 1 H, 8b-H), 5.24 (dd, $J_{5,4}$ = 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.31 (ddd, $J_{6,7}$ = 2.0 Hz, 1 H, 7-H), 5.35 (dd, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.43 (dd, 1 H, 5-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 20.65, 20.70, 20.78, 20.79, 20.84 (5 CH_3), 52.67 (C-3), 54.05 (C-2), 54.35 (OMe), 55.47 (OMe),

EXPERIMENTELLER TEIL

62.32 (C-8), 66.94 (C-4), 67.42, 69.60, 67.71 (C-5, C-6, C-7), 103.17 (C-1), 169.86, 169.94, 170.13, 170.41, 170.57 (5 C=O); $C_{20}H_{30}O_{13}$: $[M+Na] = 501.16$; mp = 153 - 157 °C.

4.2.9: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2-deoxy-2-bromo-D-threo-L-talo-octose / 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-3-deoxy-3-bromo-D-threo-L-gulo-octose (25)



Ansatz:

0,08 mmol	Zuckerderivat (4) (432,38)	34 mg
0,31 mmol	Natriumbromid (102,90)	32 mg

Reaktionsdurchführung:

Man löste Zuckerderivat **(4)** in 20 ml Aceton, setzte Natriumbromid und eine Spatelspitze Dowex 50X zu und refluxierte die Suspension für 6 h. Nach Abfiltrieren des Ionentauschers wurde das Filtrat in einen Schütteltrichter transferiert und 15 ml Wasser zugesetzt. Man extrahierte 3 mal mit Methylenchlorid und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit HE:EE = 1:1 als Laufmittel gereinigt.

Ergebnis:

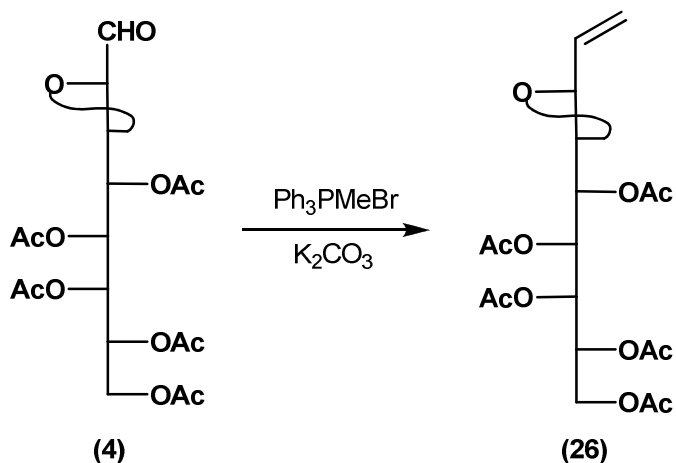
weiße Kristalle, 22 mg Produktmischung (55% d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.01 - 2.20 (10 s, 30 H, 10 OAc), 3.68 (d, 1 H, OH), 3.79 - 3.87 (m, 4H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.10 - 4.11 (m, 1H), 4.30 - 4.36 (m, 4H), 5.16 - 5.28 (m, 4H), 5.33 - 5.38 (m, 3H), 5.40 - 5.42 (m, 1H), 9.43 (d, 1H), 9.54 (d, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.76, 20.79, 20.79, 20.80, 20.81, 20.83, 20.84, 20.96, 21.06, 21.06, 53.04, 57.01, 62.62, 62.86, 66.84, 67.47, 67.92, 67.97, 68.12, 68.32, 69.87, 70.14, 70.78, 169.46, 170.08, 170.21, 170.27, 170.51, 170.52, 170.60, 170.62, 172.17, 172.80, 191.15, 193.58; $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BrO}_{12}$: $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}] = 567.07$; mp = 161 - 173 °C.

4.2.10: Präparat: 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-8,9-dideoxy-6S,7R-epoxy-L-galacto-non-8-enitol (26)



Ansatz:

0,05 mmol	Zuckerderivat (4) (432,38)	20 mg
0,05 mmol	Methyltriphenylphosphoniumbromid (357,22)	18 mg
0,14 mmol	Kaliumcarbonat (138,20)	19 mg

Reaktionsdurchführung:

Methyltriphenylphosphoniumbromid wurde unter Argonatmosphäre in 3 ml Toluol suspendiert, Kaliumcarbonat zugesetzt und für 2 h refluxiert. Man ließ die zitronengelbe Lösung anschließend auf Raumtemperatur abkühlen, setzte Zuckerderivat **(4)** zu und refluxierte die Suspension für weitere 48 h. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung direkt auf eine Kieselgel Chromatographiesäule aufgetragen und mit

EXPERIMENTELLER TEIL

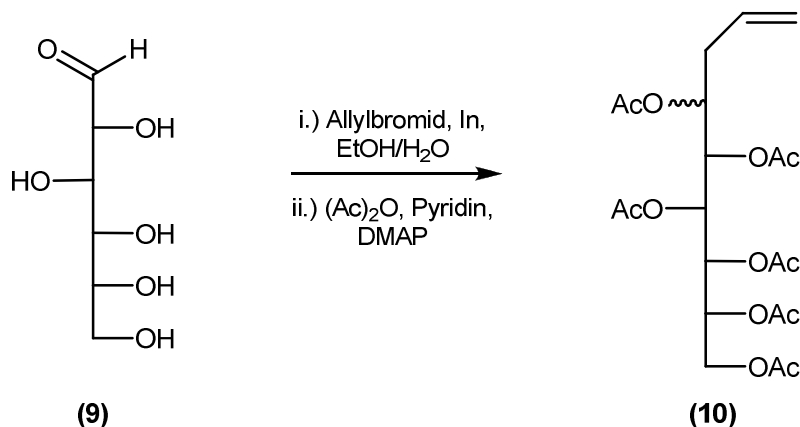
HE:EE = 3:2 als Laufmittel unter Anlegen von Druck gereinigt. Nicht umgesetztes Startmaterial konnte rückgewonnen werden.

Ergebnis:

weiße Kristalle, 5 mg (25% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.02, 2.07, 2.08, 2.09, 2.10 (5 s, 15 H, 5 OAc), 2.90 (dd, $J_{3,4}$ = 2.1 Hz, $J_{5,4}$ = 3.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.29 - 3.32 (m, 1H, 3-H), 3.85 (dd, $J_{8,9a}$ = 7.6 Hz, $J_{9a,b}$ = 11.6 Hz, 1 H, 9a-H), 4.28 (dd, $J_{8,9b}$ = 4.8 Hz, 1H, 9b-H), 5.17 (dd, $J_{6,5}$ = 1.9 Hz, 1H, 5-H), 5.28 - 5.32 (m, 1 H, 1a-H), 5.36 (ddd, $J_{7,8}$ = 2.1 Hz, 8-H), 5.37(dd, $J_{7,6}$ = 9.9 Hz, 1H, 6-H), 5.44 (dd, 1H, 7-H), 5.46 - 5.50 (m, 2 H, 1b-H, 2-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.70, 20.70, 20.79, 20.84, 20.89 (5 CH_3), 55.51 (C-4), 57.05 (C-3), 62.34 (C-9), 67.44, 67.56, 67.67, 67.76 (C-5, C-6, C-7, C-8), 120.76 (C-1), 134.52 (C-2), 169.73, 169.87, 169.96, 170.44, 170.89 (5 C=O); $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 453.14$; mp = 164 - 170 °C.

4.3 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Glucose**4.3.1: Präparat: 1,2,3,4,5,6-Hexa-O-acetyl-7,8,9-trideoxy-L-gulo-D-glycero-8-octenitol (10)****Ansatz:**

1,5 mmol	D-Glucose (180,16)	225 mg
3 mmol	In - Pulver (100 mesh) (114,82)	344 mg
5,25 mmol	Allylbromid (120,98)	635 mg / 454 µl

Reaktionsdurchführung:

D-Glucose wurde in einem Erlenmeyerkolben in 40 ml einer Mischung aus EtOH/0,1M HCl = 4:1 gelöst. Nach Zugabe von metallischem Indium und Allylbromid, stellte man die Reaktion für 48 h bei Raumtemperatur ins Ultraschallbad (DC Kontrolle: i-PrOH/Aceton/H₂O = 4:5:1). Anschließend wurde mit 1N NaOH neutralisiert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Zwischenprodukt kurz im Hochvakuum getrocknet. Danach nahm man den allylierten Zucker unter Argon-Atmosphäre in 6 ml einer 1:1 Mischung aus Pyridin/Ac₂O auf, setzte eine Spatelspitze DMAP zu und ließ die Reaktion für 18 h bei Raumtemperatur rühren. Schließlich wurde die Reaktionsmischung auf 40 ml gekühlte 3N HCl gegossen, das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man die peracetylierte Verbindung als gelbliches Öl. Zur Reinigung wurde eine Flashchromatographie mit HE:EE = 3:1 als Laufmittel durchgeführt, hierbei konnte nicht allylierte, peracetylierte Glucose größtenteils abgetrennt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

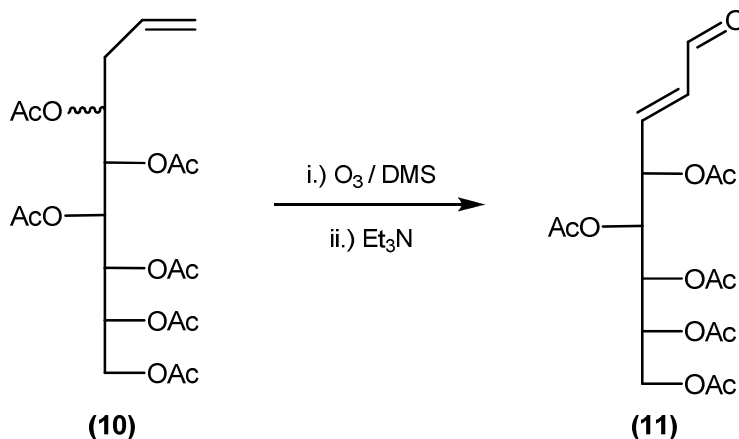
Ergebnis:

farbloses Öl, 457 mg (64% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

Diastereomerengemisch: threo:erythro = 5:1; ^1H NMR (CDCl_3 , Hauptisomer): δ = 1.98, 2.02, 2.03, 2.08, 2.11, 2.13 (6 s, 18 H, 6 OAc), 2.26 (m, 2 H, 7a-H, 7b-H), 4.11 (dd, $J_{2,1a}$ = 4.7 Hz, $J_{1a,b}$ = 12.5, 1 H, 1a-H), 4.21 (dd, $J_{2,1b}$ = 2.7 Hz, 1 H, 1b-H), 4.97 (ddd, $J_{3,2}$ = 8.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (m, 3 H, 5-H, 9a-H, 9b-H), 5.30 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 5.41 (dd, $J_{4,3}$ = 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.67 (m, 1 H, 8-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.42, 20.51, 20.59, 20.68, 20.69, 20.70 (6 CH_3), 35.40 (C-7), 61.30 (C-1), 67.92, 68.19, 68.40 (C-2, C-3, C-4), 70.01 (C-6), 70.42 (C-5), 118.81 (C-8), 132.10 (C-9), 169.66, 169.74, 169.91, 170.12, 170.61, 170.61 (6 C=O); $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 497.16$.

4.3.2: Präparat: (2E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-gluco-oct-2-enose (11)



Ansatz:

1,95 mmol	Zuckerderivat (10) (474,46)	929 mg
2,34 mmol	Dimethylsulfid (62,13)	145 mg / 172 μl
7,8 mmol	Triethylamin (101,19)	789mg / 1,08 ml

Reaktionsdurchführung:

In einem Dreihalskolben wurde Zuckerderivat **(10)** in 25 ml Methylenchlorid gelöst und mittels Aceton/Trockeneisbad auf -78°C gekühlt. Man leitete anschließend solange Ozon durch die Lösung bis eine Blaufärbung erkennbar war, stellte darauf den Ozonisator ab

EXPERIMENTELLER TEIL

und leitete bis zum Verschwinden der Färbung Luft durch. Danach wurde Dimethylsulfid zugegeben, und man ließ die Reaktionsmischung unter Rühren über 15 h auf Raumtemperatur kommen. Schließlich setzte man Triethylamin zu und rührte für 35 min bei Raumtemperatur (DC Kontrolle: HE:EE = 1:1). Zur Aufarbeitung wurde gegen 80 ml 1N HCl ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch 2 Mal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Durch eine Flashchromatographie mit HE:EE=3:1 als Laufmittel konnten Reste peracetylierter, nicht allylierter Glucose auf dieser Stufe abgetrennt werden.

Ergebnis:

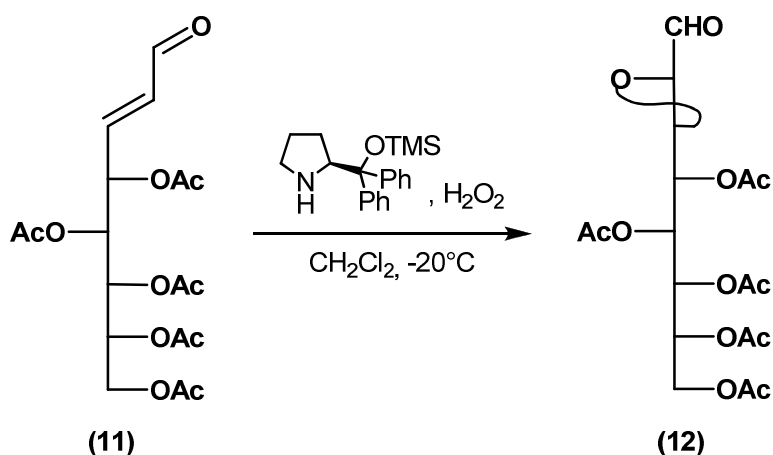
weiße Kristalle, 706 mg (87% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.06, 2.06, 2.09, 2.10, 2.15 (5 s, 15 H, 5 OAc), 4.11 (dd, $J_{7,8a}$ = 5.3 Hz, $J_{8a,b}$ = 12.5 Hz, 1H, 8a-H), 4.27 (dd, $J_{7,8b}$ = 3.1 Hz, 1 H, 8b-H), 5.07 (ddd, $J_{6,7}$ = 7.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.38 (dd, $J_{4,5}$ = 6.3 Hz, $J_{6,5}$ = 3.7 Hz, 1 H, 5-H), 5.43 (dd, 1 H, 6-H), 5.64 (ddd, $J_{2,4}$ = 1.7 Hz, $J_{3,4}$ = 4.5 Hz, 1 H, 4-H), 6.21 (ddd, $J_{1,2}$ = 7.6 Hz, $J_{3,2}$ = 15.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.77 (dd, 1 H, 3-H), 9.58 (d, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.61, 20.73, 20.83, 20.84, 20.90 (5 CH_3), 61.65 (C-8), 68.53 (C-6), 68.65 (C-7), 69.83 (C-5), 70.40 (C-4), 133.50 (C-2), 148.18 (C-3), 169.43, 169.69, 169.81, 169.92, 170.65 (5 C=O), 192.37 (C-1); $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 439.12$; $[\alpha]_D^{20} = +8.3$ (c = 0.84 in CH_2Cl_2); mp = 84 – 86°C.

EXPERIMENTELLER TEIL

4.3.3: Präparat: 4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-gluco-octose (12)



Ansatz:

0,72 mmol	Zuckerderivat (11) (416,38)	300 mg
1,37 mmol	H ₂ O ₂ (34,41) 50% (w/w)	64 mg / 54 µl
0,11 mmol	Katalysator (325,52)	35 mg

Reaktionsdurchführung:

Zuckerderivat **(11)** wurde in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mittels Eis/Kochsalzbad auf -20°C gekühlt. Anschließend setzte man zuerst den Katalysator zu, gefolgt von der entsprechenden Menge an Wasserstoffperoxid Lösung und ließ die Reaktion für 15 h im Kühlraum bei -20°C rühren (DC-Kontrolle: HE:EE = 1:1). Zur Aufarbeitung wurde 25 ml Wasser zugegeben und für 10 min gerührt, um das ausgefallene Iminiumsalz vollständig zu hydrolysieren. Anschließend trennte man die Phasen und extrahierte die wässrige noch zweimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und man adsorbierte das Produkt, analog dem Galactosederivat **(4)**, für die Flashchromatographie auf Kieselgel. Unter Verwendung von HE:EE = 1:1 als Laufmittel war eine Abtrennung der diastereomeren Verunreinigung nicht möglich, es empfiehlt sich mit dem Rohprodukt weiterzuarbeiten.

Ergebnis:

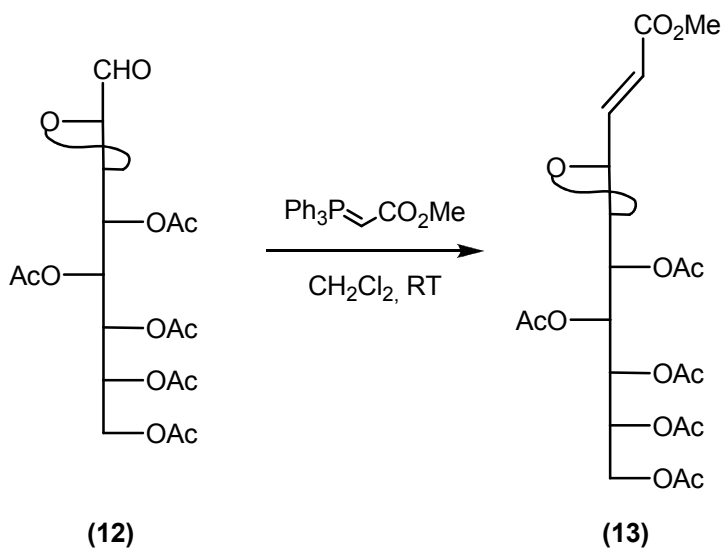
farbloser Sirup, 10% diastereomere Verunreinigung enthalten, 190 mg (61% d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.02, 2.06, 2.07, 2.08, 2.09 (5 s, 15 H, 5 OAc), 3.35 (dd, $J_{1,2}$ = 6.0 Hz, $J_{3,2}$ = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 3.36 (dd, $J_{4,3}$ = 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.09 (dd, $J_{7,8a}$ = 5.7 Hz, $J_{8a,b}$ = 12.3 Hz, 1 H, 8a-H), 4.28 (dd, $J_{7,8b}$ = 3.9 Hz, 1 H, 8b-H), 5.00 (ddd, $J_{6,7}$ = 5.6 Hz, 1 H, 7-H), 5.27 (dd, $J_{4,5}$ = 3.3 Hz, 1 H, 4-H), 5.43 – 5.46 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 8.98 (d, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.57, 20.59, 20.78, 20.82, 20.85 (5 CH_3), 53.69 (C-3), 56.00 (C-2), 61.51 (C-8), 68.34 (C-4), 68.93, 68.99, 69.44 (3 CH, C-5, C-6, C-7), 169.57, 169.74, 169.92, 170.12, 170.60 (5 C=O), 196.87 (C-1); IR: 3468, 2962, 2849, 1749, 1437, 1373, 1219, 1048, 960, 875, 735, 634, 602, 422 cm^{-1} ; $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{12}$: $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}] = 487.14$; $[\alpha]_D^{20} = -7.9$ ($c = 2.66 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$).

4.3.4: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy- 4R,5S-epoxy-D-gluco-deca-2-enonat (13)



Ansatz:

0,44 mmol	Zuckerderivat (12) (432,38)	190 mg
0,57 mmol	Methyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (334,11)	190 mg

Reaktionsdurchführung:

Startmaterial **(12)** wurde in Methylenchlorid gelöst und das käuflich erhältliche Ylid zugesetzt. Man ließ für eine Stunde bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: HE:EE = 1:1). Anschließend wurde die Lösung auf Kieselgel adsorbiert und einer

EXPERIMENTELLER TEIL

Flashchromatographie unterzogen. Nicht umgesetztes Ylid und Triphenylphosphinoxid konnten unter Verwendung von HE:EE = 3:1 als Laufmittel abgetrennt werden. Darüberhinaus konnte auch die diastereomere Verunreinigung auf dieser Stufe entfernt werden.

Ergebnis:

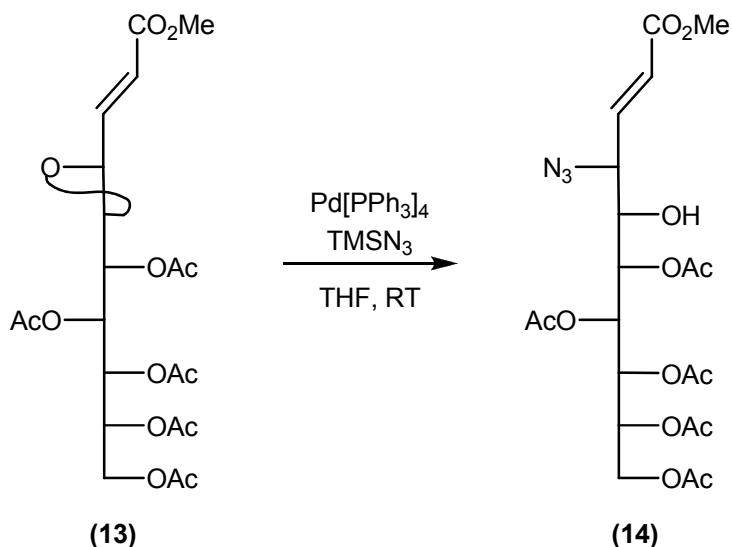
weiße Kristalle, 184 mg (86% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.04, 2.07, 2.09, 2.10, 2.12 (5 s, 15 H, 5 OAc), 2.99 (dd, $J_{4,5}$ = 1.9 Hz, $J_{6,5}$ = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 3.52 (ddd, $J_{2,4}$ = 0.6 Hz, $J_{3,4}$ = 7.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.74 (s, 3 H, OMe), 4.11 (dd, $J_{9,10a}$ = 5.8 Hz, $J_{10a,b}$ = 12.2 Hz, 1 H, 10a-H), 4.30 (dd, $J_{9,10b}$ = 4.0 Hz, 1 H, 10b-H), 5.01 (dd, $J_{7,6}$ = 4.8 Hz, 1 H, 6-H), 5.04 (ddd, $J_{8,9}$ = 5.8 Hz, 1 H, 9-H), 5.45 (dd, $J_{7,8}$ = 5.0 Hz, 1 H, 8-H), 5.48 (dd, 1 H, 7-H), 6.16 (dd, $J_{3,2}$ = 15.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.59 (dd, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.66, 20.72, 20.81, 20.82, 20.88 (5 CH_3), 51.98 (OMe), 54.71 (C-4), 57.56 (C-5), 61.57 (C-10), 68.93 (C-9), 69.18 (C-7), 69.50 (C-8), 70.10 (C-6), 124.80 (C-2), 142.86 (C-3), 165.87 (C-1), 169.75, 169.80, 169.80, 169.92, 170.59 (5 C=O); $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_{13}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 511.14$; $[\alpha]_D^{20} = +27.5$ (c = 0.71 in CH_2Cl_2); mp = 110 – 116°C.

EXPERIMENTELLER TEIL

4.3.5: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-erythro-L-galacto-deca-2-enon (14)



Ansatz:

0,2 mmol	Zuckerderivat (13) (488,44)	100 mg
0,41 mmol	Trimethylsilylazid (115,21)	47 mg / 54 μl
0,02 mmol	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1155,56)	24 mg

Durchführung:

3 ml Tetrahydrofuran wurden unter Verwendung der pump and freeze Technik in einem Schlenk-Kolben entgast. Unter Argonatmosphäre löste man zuerst das Zuckerderivat **(13)**, setzte danach Trimethylsilylazid und die Palladiumverbindung zu und ließ für 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: HE:EE = 1:1). Zur Aufarbeitung wurden 1,5 ml einer 10%igen Lösung von Zitronensäure in Methanol zugegeben und eine weitere Stunde lang gerührt. Danach filtrierte man über Silica, wusch mit 250 ml HE:EE = 1:1 nach und adsorbierte das Filtrat auf Kieselgel. Zur Reinigung wurde eine Flashchromatographie unter Verwendung von HE:EE = 2:1 als Laufmittel durchgeführt.

Ergebnis:

gelber Sirup, 83 mg (76% d. Theorie)

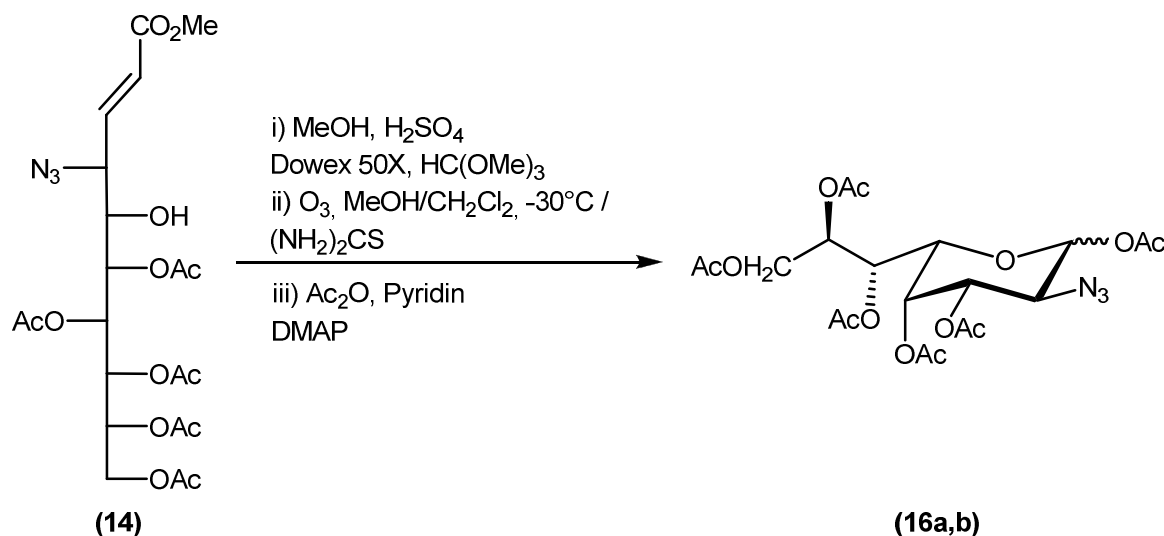
EXPERIMENTELLER TEIL

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.03, 2.10, 2.11, 2.12, 2.15 (5 s, 15 H, 5 OAc), 3.16 (d, $J_{5,5\text{-OH}} = 7.5$ Hz, 1 H, 5-OH), 3.63 (ddd, $J_{4,5} = 2.8$ Hz, $J_{6,5} = 8.8$ Hz, 1 H, 5-H), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.94 (ddd, $J_{2,4} = 1.1$ Hz, $J_{3,4} = 7.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.13 (dd, $J_{9,10a} = 5.1$ Hz, $J_{10a,b} = 12.1$ Hz, 1 H, 10a-H), 4.29 (dd, $J_{9,10b} = 4.6$ Hz, 1 H, 10b-H), 5.12 (ddd, $J_{8,9} = 10.2$ Hz, 1 H, 9-H), 5.24 (dd, $J_{7,6} = 3.6$ Hz, 1 H, 6-H), 5.47 (dd, $J_{8,7} = 5.6$ Hz, 1 H, 7-H), 5.50 (dd, 1 H, 8-H), 6.11 (dd, $J_{3,2} = 15.7$ Hz, 1 H, 2-H), 6.95 (dd, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.71, 20.77, 20.81, 20.83, 20.91 (5 CH_3), 52.09 (OMe), 61.45 (C-10), 62.90 (C-4), 69.06 (C-9), 69.53 (C-6), 69.96 (C-7), 70.32 (C-8), 71.66 (C-5), 125.13 (C-2), 141.17 (C-3), 165.89 (C-1), 169.87, 169.87, 170.33, 170.69, 171.23 (5 C=O); IR: 3468, 2992, 2852, 2105, 1749, 1659, 1437, 1372, 1216, 1046, 723, 637, 599, 421, 415 cm^{-1} ; $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{13}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 554.16$; $[\alpha]_D^{20} = -18.3$ (c = 0.65 in CH_3Cl).

EXPERIMENTELLER TEIL

4.3.6: Präparat: α,β -1,3,4,6,7,8-Hexa-O-acetyl-2-azido-2-deoxy-D-erythro-L-galactooctose (16a,b)



Ansatz:

0,11 mmol	Zuckerderivat (14) (531,47)	60 mg
1,1 mmol	Trimethylorthoformiat (106,12)	117 mg / 120 μ l
0,14 mmol	Thioharnstoff (76,12)	10 mg

Reaktionsdurchführung:

Zuckerderivat **(14)** wurde in 15 ml MeOH gelöst, und man setzte den Orthoester, gefolgt von einer Spatelspitze Dowex 50X Ionentauscher und 3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zu. Nach Rühren für 15 h bei Raumtemperatur wurde der Ionentauscher abfiltriert und das Filtrat mit festem NaHCO₃ neutralisiert, danach eingeeengt und erneut filtriert. Für die Ozonoylse löste man das Zwischenprodukt in einem Dreihalskolben erneut in 15 ml MeOH und setzte einige Milliliter an DCM als Indikator zu. Mit einem Aceton/Trockeneisbad wurde auf -30°C gekühlt und anschließend bis zur Blaufärbung der Lösung Ozon durchgeleitet. Schließlich stellte man den Ozonisator ab und leitete bis zum Verschwinden der Färbung Luft durch. Danach wurde Thioharnstoff zugegeben, und man ließ die Reaktionsmischung unter Rühren über 15 h auf Raumtemperatur kommen. Man engte die Lösung ein und filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab. Das ungeschützte Zuckerderivat wurde in 1 ml einer 1:1 Mischung aus Ac₂O/Pyridin unter Argonatmosphäre gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze DMAP für 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schließlich wurde die Reaktionsmischung auf 50 ml gekühlte 1N HCl gegossen, das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Man adsorbierte auf Kieselgel und führte eine Flashchromatographie mit HE:EE = 4:1 als Laufmittel durch. α,β -Anomere konnten auf diese Weise weitgehend voneinander getrennt werden.

Ergebnis:

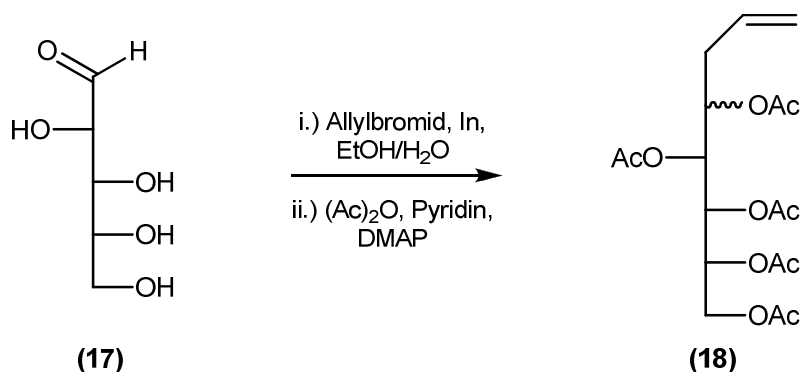
farbloser Sirup, 20 mg, Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta = 4:7$ (34% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

$\alpha:\beta = 4:7$; α -Anomer: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2.02, 2.07, 2.07, 2.11, 2.17, 2.22$ (6 s, 18 H, 6 OAc), 3.93 (dd, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = 11.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.09 (dd, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, $J_{6,5} = 7.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.16 (dd, $J_{7,8a} = 6.0$ Hz, $J_{8a,b} = 12.1$ Hz, 1 H, 8a-H), 4.24 (dd, $J_{7,8b} = 4.9$ Hz, 1 H, 8b-H), 4.94 (ddd, $J_{6,7} = 3.9$ Hz, 1 H, 7-H), 5.26 (dd, $J_{4,3} = 3.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.39 (dd, 1 H, 6-H), 5.60 (dd, 1 H, 4-H), 6.29 (d, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 20.79, 20.80, 20.82, 20.86, 20.86, 21.03$ (6 CH_3), 56.64 (C-2), 61.31 (C-8), 67.04 (C-4), 69.02 (C-3), 69.18 (C-7), 69.61 (C-5), 69.79 (C-6), 90.41 (C-1), 168.66, 169.81, 169.99, 170.02, 170.51, 170.60 (6 C=O); IR: 3469, 2923, 2852, 2115, 1747, 1434, 1372, 1217, 1046, 937, 731, 603, 405, 422, 408 cm^{-1} ; $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{13}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 540.14$; β -Anomer: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2.00, 2.01, 2.06, 2.13, 2.17, 2.24$ (6 s, 18 H, 6 OAc), 3.85 (dd, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, $J_{2,3} = 10.8$ Hz, 1 H, 2-H), 3.86 (dd, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.16 (dd, $J_{7,8a} = 5.4$ Hz, $J_{8a,b} = 11.7$ Hz, 1 H, 8a-H), 4.24 (dd, $J_{7,8b} = 6.4$ Hz, 1 H, 8b-H), 4.82 (dd, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.87 (ddd, $J_{7,6} = 3.1$ Hz, 1 H, 7-H), 5.39 (dd, 1 H, 1-H), 5.44 (dd, 1 H, 6-H), 5.54 (dd, 1 H, 4-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 20.70, 20.74, 20.76, 20.77, 20.83, 20.99$ (6 CH_3), 59.43 (C-2), 60.97 (C-8), 66.03 (C-4), 68.94 (C-7), 69.98 (C-6), 71.68 (C-3), 73.21 (C-5), 93.21 (C-1), 168.75, 169.71, 169.80, 170.05, 170.33, 170.58 (6 C=O); IR: 3650, 2927, 2853, 2256, 2117, 1752, 1701, 1437, 1374, 1219, 1050, 947, 873, 736, 649, 602, 520, 405, 423, 415 cm^{-1} ; $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{13}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 540.14$.

4.4 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Arabinose

4.4.1: Präparat: 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6,7,8-trideoxy-L-gulo-7-octenitol (18)



Ansatz:

1,5 mmol	D-Arabinose (150,13)	225 mg
3 mmol	In - shots (114,82)	344 mg
5,25 mmol	Allylbromid (120,98)	635 mg / 454 µl

Reaktionsdurchführung:

D-Arabinose wurde in einem Erlenmeyerkolben in 40 ml einer Mischung aus EtOH/H₂O = 4:1 gelöst. Nach Zugabe von metallischem Indium und Allylbromid, stellte man die Reaktion für 12 h bei Raumtemperatur ins Ultraschallbad (DC Kontrolle: i-PrOH/Aceton/H₂O = 4:5:1). Anschließend wurde mit 1N NaOH neutralisiert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Zwischenprodukt kurz im Hochvakuum getrocknet. Danach nahm man den allylierten Zucker unter Argon-Atmosphäre in 6 ml einer 1:1 Mischung aus Pyridin/Ac₂O auf, setzte eine Spatelspitze DMAP zu und ließ die Reaktion für 18 h bei Raumtemperatur rühren. Schließlich wurde die Reaktionsmischung auf 50 ml gekühlte 1N HCl gegossen, das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man die peracetylierte Verbindung als gelbliches Öl. Das Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Kieselgel, HE:EE = 4:1) gereinigt, Trennung der Diastereomere wäre möglich, es wurde allerdings mit der Mischung weitergearbeitet.

Ergebnis:

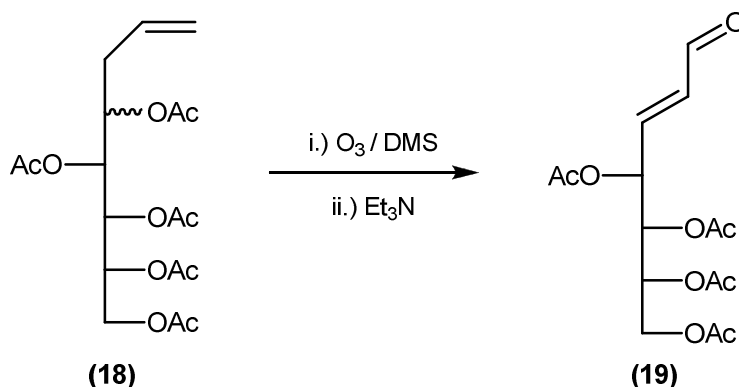
farbloser Sirup, 579 mg (96% d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

Spektroskopische Daten:

Diastereomerengemisch: threo:erythro = 9:1; ^1H NMR (CDCl_3 , Hauptisomer): δ = 2.04, 2.06, 2.07, 2.07, 2.12 (5s, 15 H, 5 OAc), 2.32 (ddd, $J_{6a,b} = 9.3$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 6a-H), 2.43 (ddd, $J = 6.4$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.12 (dd, $J_{1a,b} = 12.3$ Hz, $J_{2,1a} = 5.4$ Hz, 1 H, 1a-H), 4.25 (dd, $J_{2,1b} = 3.1$ Hz, 1 H, 1b-H), 5.00 – 5.16 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 5.31 (dd, $J_{7,8a} = 4.4$ Hz, $J_{8a,b} = 6.9$ Hz, 1 H, 8a-H), 5.43 (dd, $J_{7,8b} = 3.9$ Hz, 1 H, 8b-H), 5.73 (m, 1 H, 7-H); ^{13}C - NMR (CDCl_3): δ = 20.18, 20.20, 20.26, 20.35, 20.44 (5 CH_3), 34.66 (C-6), 60.99 (C-1), 68.16, 68.35, 68.52, 70.20 (C-2, C-3, C-4, C-5), 118.46 (C-7), 131.52 (C-8), 169.30, 169.32, 169.40, 169.69, 169.99 (5 C=O); $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 425.14$; mp(Nebenisomer): 115 - 117°C.

4.4.2: Präparat: (2E)-4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-arabino-hept-2-enose (19)



Ansatz:

1,43 mmol	Zuckerderivat (18) (402,39)	576 mg
1,72 mmol	Dimethylsulfid (62,13)	107 mg / 126 μl
5,72 mmol	Triethylamin (101,19)	579 mg / 793 μl

Reaktionsdurchführung:

In einem Dreihalskolben wurde Zuckerderivat **(18)** in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mittels Aceton/Trockeneisbad auf -78°C gekühlt. Man leitete anschließend solange Ozon durch die Lösung bis eine Blaufärbung erkennbar war, stellte darauf den Ozonisator ab und leitete bis zum Verschwinden der Färbung Luft durch. Danach wurde Dimethylsulfid zugegeben, und man ließ die Reaktionsmischung unter Rühren über 15 h auf Raumtemperatur kommen. Schließlich setzte man Triethylamin zu und rührte für 45 min

EXPERIMENTELLER TEIL

bei Raumtemperatur (DC Kontrolle: HE:EE = 1:1). Zur Aufarbeitung wurde gegen 50 ml 1N HCl ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch 2 Mal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Abrotieren des Lösungsmittels erhielt man Eliminierungsprodukt (**19**) in kristalliner Form, es wurde für die folgende Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.

Ergebnis:

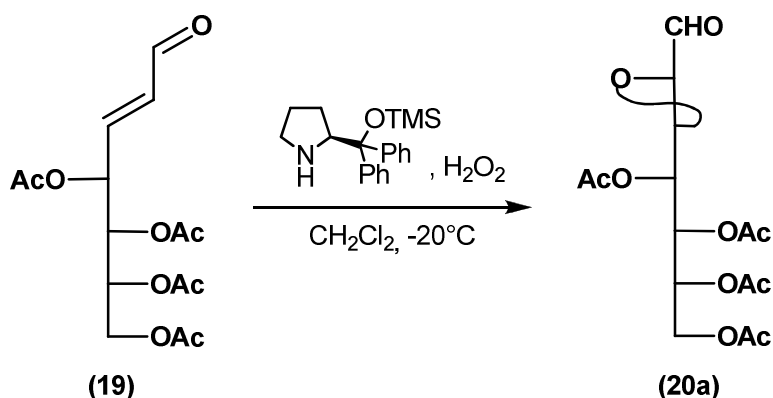
gelbliche Kristalle, 478 mg (97% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.06, 2.07, 2.08, 2.15 (4 s, 12 H, 4 OAc), 4.18 (dd, $J_{6,7a} = 4.6$ Hz, $J_{7a,b} = 12.5$ Hz, 1 H, 7a-H), 4.27 (dd, $J_{6,7b} = 2.5$ Hz, 1 H, 7b-H), 5.23 (ddd, $J_{5,6} = 9.0$ Hz, 1 H, 6-H), 5.45 (dd, $J_{4,5} = 2.5$ Hz, 1 H, 5-H), 5.82 (ddd, $J_{2,4} = 2.1$ Hz, $J_{3,4} = 4.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.18 (ddd, $J_{1,2} = 7.7$ Hz, $J_{2,3} = 15.7$ Hz, 1 H, 2-H), 6.68 (dd, 1 H, 3-H), 9.54 (d, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.64, 20.67, 20.79, 20.89 (4 CH_3), 61.81 (C-7), 68.21 (C-6), 69.35 (C-5), 69.86 (C-4), 133.06 (C-2), 149.39 (C-3), 169.68, 169.77, 169.81, 170.64 (4 C=O), 192.32 (C-1); $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_9$: $[\text{M}+\text{Na}] = 367.10$; $[\alpha]_D^{20} = +48.1$ (c = 0.91 in CH_2Cl_2); mp = 72 – 76°C.

EXPERIMENTELLER TEIL

4.4.3: Präparat: 4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-arabino-heptose (20a)



Ansatz:

2,5 mmol	Zuckerderivat (19) (344,31)	860 mg
3,25 mmol	H_2O_2 (34,41) 50% (w/w)	224 mg / 186 μl
0,38 mmol	Katalysator (325,52)	122 mg

Reaktionsdurchführung:

Zuckerderivat **(19)** wurde in 30 ml Methylenchlorid gelöst und mittels Eis/Kochsalzbad auf -20°C gekühlt. Anschließend setzte man zuerst den Katalysator zu, gefolgt von der entsprechenden Menge an Wasserstoffperoxid Lösung und ließ die Reaktion für 15 h im Kühlraum bei -20°C rühren (DC-Kontrolle: HE:EE = 1:1). Zur Aufarbeitung wurde 25 ml Wasser zugegeben und für 10 min gerührt, um das ausgefallene Iminiumsalz vollständig zu hydrolysieren. Anschließend trennte man die Phasen und extrahierte die wässrige noch zweimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und man adsorbierte das Produkt, analog dem Galactosederivat **(4)**, für die Flashchromatographie auf Kieselgel. Unter Verwendung von HE:EE = 1:1 als Laufmittel war eine Abtrennung der diastereomeren Verunreinigung und des Katalysators möglich, es könnte jedoch auch mit dem Rohprodukt weitergearbeitet werden.

Ergebnis:

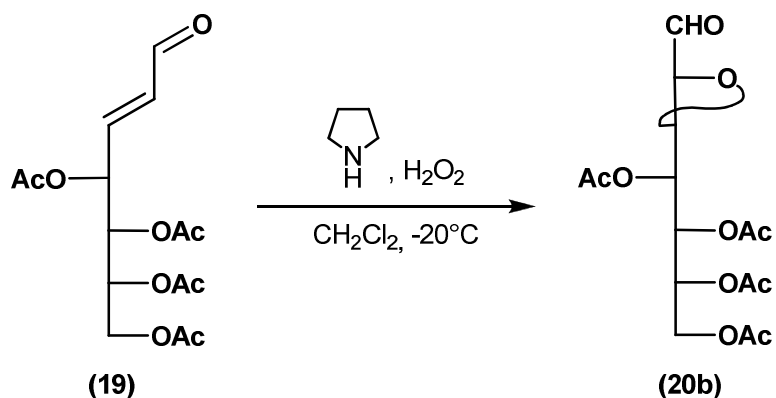
bräunliche Kristalle, 578 mg (64% d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.06, 2.07, 2.12, 2.15 (4 s, 12 H, 4 OAc), 3.23 (dd, $J_{1,2}$ = 5.9 Hz, $J_{3,2}$ = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.39 (dd, $J_{4,3}$ = 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.20 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.3 Hz, $J_{7a,b}$ = 12.6 Hz, 1 H, 7a-H), 4.27 (dd, $J_{6,7b}$ = 2.6 Hz, 1 H, 7b-H), 5.15 (ddd, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.24 (dd, $J_{5,4}$ = 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 5.49 (dd, 1 H, 5-H), 9.03 (d, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.63, 20.78, 20.81, 20.90 (4 CH_3), 55.58 (C-3), 55.64 (C-2), 61.60 (C-7), 68.04 (C-6), 68.24 (C-4), 69.50 (C-5), 169.78, 179.88, 170.00, 170.67 (4 C=O), 196.26 (C-1); IR: 3468, 2962, 1748, 1437, 1373, 1220, 1049, 951, 864, 734, 602, 437, 415 cm^{-1} ; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$: $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}] = 415.12$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.7$ ($c = 1.71$ in CH_2Cl_2).

4.4.4: Präparat: 4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2R,3R-epoxy-D-arabino-heptose (20b)



Ansatz:

0,23 mmol	Zuckerderivat (19) (344,31)	80 mg
0,3 mmol	H_2O_2 (34,41) 50% (w/w)	21 mg / 17 μl
0,035 mmol	Pyrrolidin (71,12)	2,5 mg / 2,9 μl

Reaktionsdurchführung:

Zuckerderivat **(19)** wurde in 5 ml Methylenchlorid gelöst und mittels Eis/Kochsalzbad auf -20°C gekühlt. Anschließend setzte man zuerst Pyrrolidin zu, gefolgt von der entsprechenden Menge an Wasserstoffperoxid Lösung und ließ die Reaktion für 15 h im Kühlraum bei -20°C rühren (DC-Kontrolle: HE:EE = 1: 1). Zur Aufarbeitung wurde 10 ml Wasser zugegeben und für 10 min gerührt, um das ausgefallene Iminiumsalz vollständig zu hydrolysieren. Anschließend trennte man die Phasen und extrahierte die wässrige

EXPERIMENTELLER TEIL

noch zweimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und man adsorbierte das Produkt, analog dem Galactosederivat (**4**), für die Flashchromatographie auf Kieselgel. Unter Verwendung von $\text{HE:EE} = 1:1$ als Laufmittel war eine Abtrennung der diastereomeren Verunreinigung und des Katalysators möglich.

Ergebnis:

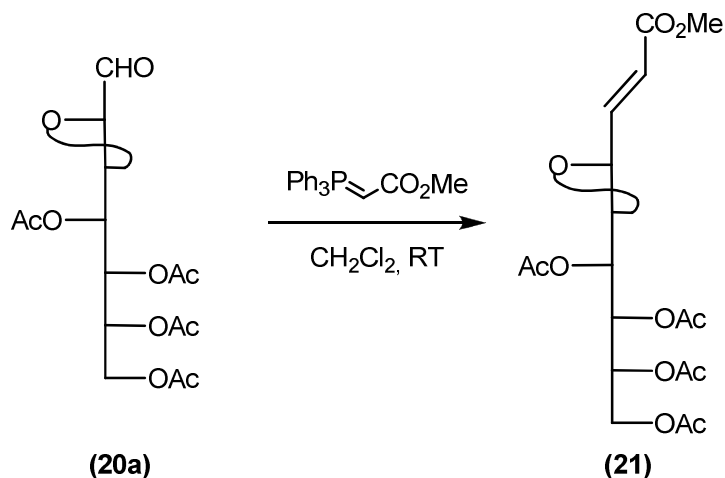
gelblicher Sirup, 29 mg (35% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2.06, 2.06, 2.07, 2.12$ (4 s, 12 H, 4 OAc), 3.31 (ddd, $J_{1,2} = 6.4$ Hz, $J_{3,2} = 1.9$ Hz, $J_{4,2} = 0.5$ Hz, 1 H, 2-H), 3.36 (dd, $J_{4,3} = 3.1$ Hz, 1 H, 3-H), 4.19 (dd, $J_{6,7a} = 4.3$ Hz, $J_{7a,b} = 12.6$ Hz, 1 H, 7a-H), 4.25 (dd, $J_{6,7b} = 2.5$ Hz, 1 H, 7b-H), 5.18 (ddd, $J_{5,6} = 9.3$ Hz, 1 H, 6-H), 5.45 (dd, $J_{5,4} = 2.1$ Hz, 1 H, 5-H), 5.49 (ddd, 1 H, 4-H), 8.99 (d, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 20.48, 20.66, 20.79, 20.88$ (4 CH_3), 53.96 (C-3), 55.29 (C-2), 61.72 (C-7), 66.37 (C-4), 67.78 (C-6), 68.22 (C-5), 169.54, 169.83, 170.09, 170.64 (4 C=O), 197.29 (C-1); IR: 3468, 2962, 2849, 1749, 1437, 1373, 1216, 1047, 972, 855, 815, 732, 607, 491, 422, 415 cm^{-1} ; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$: $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}] = 415.12$; $[\alpha]_D^{20} = +48.5$ ($c = 1.84$ in CH_2Cl_2).

EXPERIMENTELLER TEIL

4.4.5: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9-Tetra-O-acetyl-2,3-dideoxy- 4R,5S-epoxy-D-arabino-nona-2-enonat (21)



Ansatz:

0,17 mmol	Zuckerderivat (20a) (360,11)	60 mg
0,22 mmol	Methyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (334,11)	72 mg

Reaktionsdurchführung:

Startmaterial **(20a)** wurde in Methylenchlorid gelöst und das käuflich erhältliche Ylid zugesetzt. Man ließ für eine Stunde bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: HE:EE = 1:1). Anschließend wurde die Lösung auf Kieselgel adsorbiert und einer Flashchromatographie unterzogen. Nicht umgesetztes Ylid und Triphenylphosphinoxid konnten unter Verwendung von HE:EE = 3:1 als Laufmittel abgetrennt werden.

Ergebnis:

weiße Kristalle, 60 mg (86% d. Theorie)

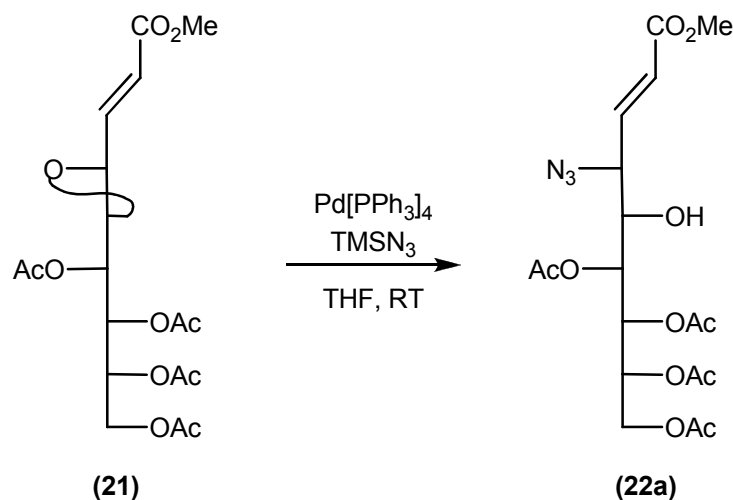
Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.05, 2.06, 2.12, 2.13 (4 s, 12 H, 4 OAc), 3.02 (dd, $J_{4,5}$ = 2.0 Hz, $J_{6,5}$ = 4.8 Hz, 1 H, 5-H), 3.35 (ddd, $J_{2,4}$ = 0.6 Hz, $J_{3,4}$ = 6.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.74 (s, 3 H, OMe), 4.18 (dd, $J_{8,9a}$ = 4.6 Hz, $J_{9a,b}$ = 12.6 Hz, 1 H, 9a-H), 4.26 (dd, $J_{8,9b}$ = 2.5 Hz, 1 H, 9b-H), 5.15 (dd, $J_{7,6}$ = 2.9 Hz, 1 H, 6-H), 5.16 (ddd, $J_{7,8}$ = 8.7 Hz, 1 H, 8-H), 5.47 (dd, 1 H, 7-H), 6.14 (dd, $J_{3,2}$ = 15.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.61 (dd, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.75, 20.78,

EXPERIMENTELLER TEIL

20.82, 20.93 (4 CH₃), 51.97 (OMe), 53.41 (C-4), 59.59 (C-5), 61.68 (C-9), 68.15 (C-8), 69.25 (C-6), 69.52 (C-7), 124.78 (C-2), 142.55 (C-3), 165.88 (C-1), 169.82, 169.91, 170.00, 170.68 (4 C=O); C₁₈H₂₄O₁₁: [M+Na] = 439.12; $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ (c = 1.46 in CH₂Cl₂).

4.4.6: Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Tetra-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-glycero-D-ido-nona-2-enonat (22a)



Ansatz:

0,3 mmol	Zuckerderivat (21) (416,38)	124 mg
0,6 mmol	Trimethylsilylazid (115,21)	69 mg / 79 μ l
0,03 mmol	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1155,56)	34 mg

Durchführung:

4 ml Tetrahydrofuran wurden unter Verwendung der pump and freeze Technik in einem Schlenk-Kolben entgast. Unter Argonatmosphäre löste man zuerst das Zuckerderivat **(21)**, setzte danach Trimethylsilylazid und die Palladiumverbindung zu und ließ für 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: HE:EE = 1:1). Zur Aufarbeitung wurden 2 ml einer 10%igen Lösung von Zitronensäure in Methanol zugegeben und eine weitere Stunde lang gerührt. Danach filtrierte man über Silica, wusch mit 300 ml HE:EE = 1:1 nach und adsorbierte das Filtrat auf Kieselgel. Zur Reinigung wurde eine Flashchromatographie unter Verwendung von HE:EE = 2:1 als Laufmittel durchgeführt. Die Produktmischung (Acetylwanderung) könnte mittels HPLC (straight face, HE:EE = 4:1) aufgetrennt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ergebnis:

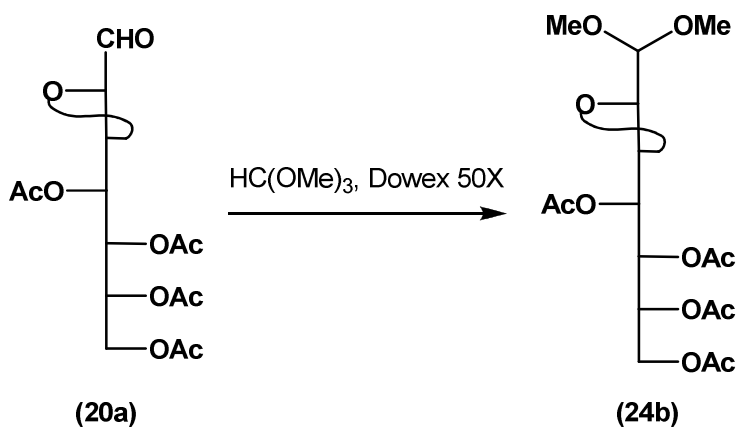
gelber Sirup, 114 mg Produktgemisch (83% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.07, 2.08, 2.11, 2.12 (4 s, 12 H, 4 OAc), 2.36 (d, $J_{5,5\text{-OH}} = 8.9$ Hz, 1 H, 5-OH), 3.70 (ddd, $J_{4,5} = 4.1$ Hz, $J_{6,5} = 4.9$ Hz, 1 H, 5-H), 3.77 (s, 3 H, OMe), 4.17 (dd, $J_{8,9a} = 4.7$ Hz, $J_{9a,b} = 12.6$ Hz, 1 H, 9a-H), 4.25 (dd, $J_{8,9b} = 2.6$ Hz, 1 H, 9b-H), 4.26 (ddd, $J_{2,4} = 1.1$ Hz, $J_{3,4} = 7.6$ Hz, 1 H, 4-H), 5.13 (ddd, $J_{7,8} = 8.3$ Hz, 1 H, 8-H), 5.25 (dd, $J_{7,6} = 3.0$ Hz, 1 H, 6-H), 5.39 (dd, 1 H, 7-H), 6.11 (dd, $J_{3,2} = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.89 (dd, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.82, 20.85, 20.88, 20.96 (4 CH_3), 52.11 (OMe), 61.68 (C-9), 64.12 (C-4), 68.40 (C-8), 69.31 (C-7), 69.66 (C-6), 72.29 (C-5), 125.65 (C-2), 140.42 (C-3), 165.82 (C-1), 170.06, 170.27, 170.74, 170.79 (4 C=O); IR: 3853, 3744, 3474, 2923, 2852, 2108, 1744, 1653, 1559, 1437, 1373, 1217, 1033, 863, 739, 610 cm^{-1} ; $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{11}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 482.14$.

EXPERIMENTELLER TEIL

4.4.7: Präparat: 4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2S,3S-epoxy-D-arabino-hepto-dimethylacetal (24b)



Ansatz:

0,06 mmol	Zuckerderivat (20a) (360,11)	20 mg
4,6 mmol	Trimethylorthoformiat (106,12)	490 mg / 0,5 ml

Reaktionsdurchführung:

Man löste Zuckerderivat **(20a)** in einem ausgeheizten mit Ar gespülten Kolben mit Trimethylorthoformiat, setzte eine Spatelspitze Dowex 50X zu und rührte bei Raumtemperatur für 12 h. Nach abfiltrieren des Ionentauschers wurde das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt.

Ergebnis:

weiße Kristalle, 20 mg (89% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

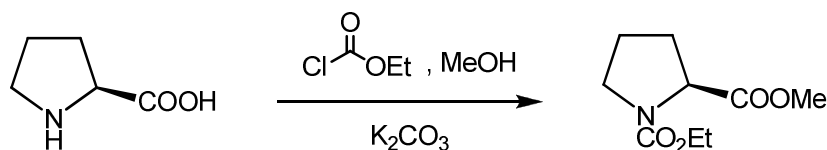
^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.05, 2.05, 2.09, 2.14 (4 s, 12 H, 4 OAc), 2.93 (dd, $J_{1,2}$ = 3.4 Hz, $J_{3,2}$ = 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.13 (dd, $J_{4,3}$ = 4.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.36 (s, 6H, 2 OMe), 4.16 (dd, $J_{6,7a}$ = 4.8 Hz, $J_{7a,b}$ = 12.5 Hz, 1 H, 7a-H), 4.26 (dd, $J_{6,7b}$ = 2.6 Hz, 1 H, 7b-H), 4.32 (d, 1H, 1-H), 5.15 (dd, $J_{5,4}$ = 3.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.17 (ddd, $J_{5,6}$ = 8.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.47 (dd, 1 H, 5-H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.71, 20.80, 20.80, 20.90 (4 CH_3), 53.77 (C-3), 54.02 (OMe), 54.30 (C-2), 54.57 (OMe), 61.77 (C-7), 68.26 (C-6), 68.87 (C-4), 69.70 (C-5), 101.29 (C-

EXPERIMENTELLER TEIL

1), 169.87, 169.91, 170.03, 170.67 (4 C=O); C₁₇H₂₆O₁₁: [M+Na] = 429.14; mp = 88 - 91 °C.

4.5 Synthese von (S)-2-(Diphenyl-trimethylsilanyloxy-methyl)-pyrrolidine (23)

4.5.1: Installieren der Schutzgruppen



Ansatz:

0,1 mol	L-Prolin (115,13)	11,5 g
0,1 mol	Kaliumcarbonat (138,20)	13,2 g
0,22 mol	Ethylchloroformiat (108,53)	25 g / 22 ml

Reaktionsdurchführung:

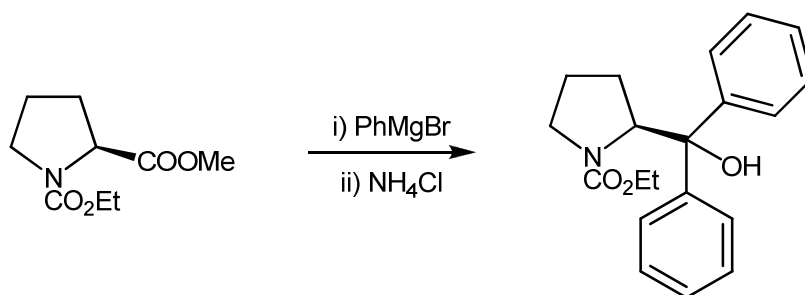
L-Prolin wurde unter Argonatmosphäre in 200 ml absolutem Methanol gelöst und wasserfreies Kaliumcarbonat zugesetzt. Anschließend tropfte man bei Raumtemperatur über 5 min Ethylchloroformiat zu (Erwärmung, eventuell mit Wasserbad kühlen). Nach Ende der Zugabe kühlte man die Reaktion auf 0°C ab und rührte für 24 h, wobei man wieder auf Raumtemperatur kommen ließ. Darauf entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, setzte Wasser zu und extrahierte das Produkt 3 Mal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Produkt konnte ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt werden.

Ergebnis:

20 g (99% d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

4.5.2: Grignard Reaktion



Ansatz:

0,1 mol	geschütztes L-Prolin (201,22)	20,00 g
0,4 mol	Brombenzol (157,01)	62,80 g / 41,86 ml
0,8 mol	Mg-Späne (24,31)	19,44 g

Durchführung:

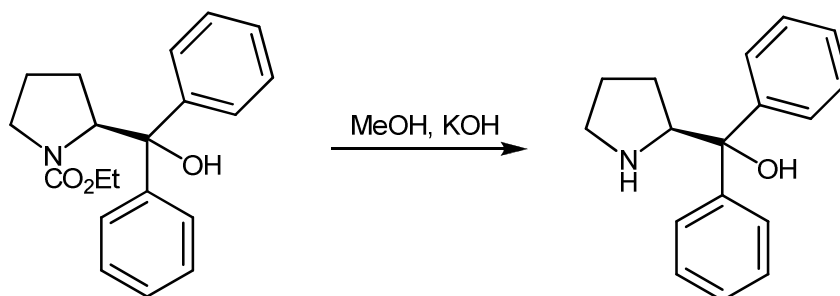
Getrocknete Mg-Späne wurden unter Argonatmosphäre in 300 ml frisch absolutiertem THF suspendiert und man tropfte Brombenzol, gelöst in 150 ml THF, langsam zu. Dabei wurde durch vorsichtiges Erwärmen mit der Hotgun die Reaktion gestartet und die Temperatur durch die Zutropfgeschwindigkeit bzw. durch Kühlen mit einem Eisbad kontrolliert. Nach Ende der Zugabe und Abklingen der heftigen exothermen Reaktion wurde für 12 h bei 65°C gerührt und danach auf 0°C gekühlt. Darauf löste man das Prolinderivat in absolutem THF, kühlte ebenfalls auf 0°C, tropfte das hergestellte Grignard-Reagenz zu und ließ die Reaktion für 2 h bei 0°C rühren, bevor man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung quenchte und anschließend die Phasen trennte. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Das Produkt konnte ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion verwendet werden.

Ergebnis:

31,06 g (96 % d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

4.5.3: Abspalten des Carbamats



Ansatz:

95 mmol	Prolinderivat (325,40)	31,05 g
950 mmol	Kaliumhydroxid (56,11)	53,5 g

Reaktionsdurchführung:

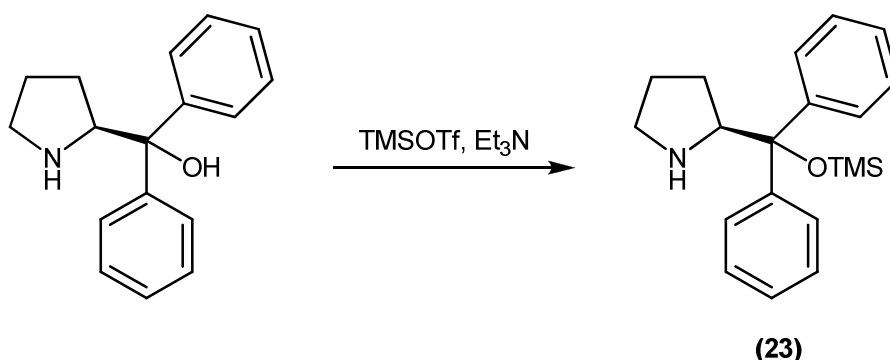
Das Prolinderivat wurde unter Argon Atmosphäre in absolutem Methanol gelöst, man setzte Kaliumhydroxid zu und rührte bei Rückflusstemperatur für 7 Stunden. Darauf entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, setzte Wasser zu und extrahierte das Produkt 3 Mal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Produkt konnte mittels Flashchromatographie gereinigt werden, es wäre aber auch möglich aus n-Hexan umzukristallisieren.

Ergebnis:

Gelbliche Kristalle, 16,98 g (71% d. Theorie)

EXPERIMENTELLER TEIL

4.5.4: Schützen des tertiären Alkohols als TMS Ether



Ansatz:

2 mmol	Aminoalkohol (253,34)	500 mg
2,6 mmol	Trimethylsilyltriflat (222,26)	570 mg / 464 μ l
2,6 mmol	Triethylamin (101,19)	250 mg / 356 μ l

Reaktionsdurchführung:

Der Aminoalkohol wurde unter Argonatmosphäre in absolutem Methylenchlorid gelöst und auf 0°C gekühlt. Man setzte anschließend unter Rühren zuerst frisch destilliertes Triethylamin und danach TMSOTf zu. Man ließ darauf die Reaktion auf Raumtemperatur kommen und rührte für weitere 15h. Danach wurde mit Wasser gequenchet, das Produkt dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Reinigung erfolgte mittels Flashchromatographie unter Verwendung von HE:EE = 3:1 als Laufmittel.

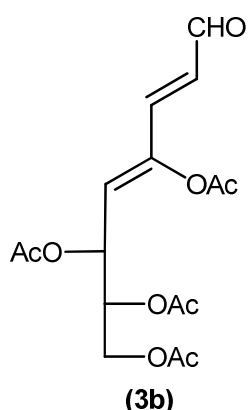
Ergebnis:

Klares Öl, 532 mg (80% d. Theorie)

Spektroskopische Daten:

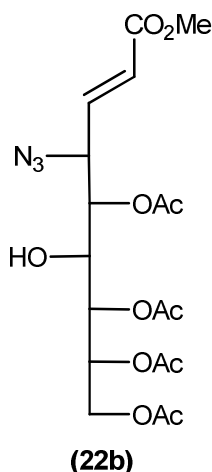
Laut Literatur: ^1H NMR (CDCl_3): δ = -0.01 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 - 1.58 (m, 1H, CH_2), 1.82 - 1.96 (m, 2H, CH_2), 1.99 - 2.05 (m, 1H, CH_2), 2.84 (dt, 1H, J = 10.7 Hz, J = 7.0 Hz, NCH_2), 3.10 (dt, 1H, J = 6.7, NCH_2), 4.50 (t, 1H, J = 7.2, NCH), 4.86 (br, 1H, NH), 7.30 - 7.36 (m, 10H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 1.8, 24.6, 27.9, 47.1, 66.4, 82.4, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 143.7, 143.7; $[\alpha]_D^{20}$ = -30.0 (c = 1.0 in CH_2Cl_2).

4.6 Charakterisierte Nebenprodukte



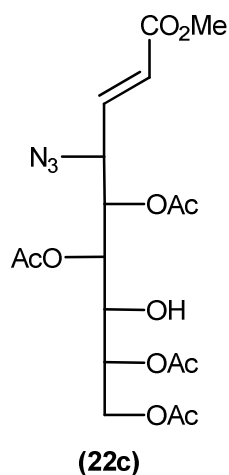
4.6.1 Präparat: (2E, 4E)-4,6,7,8-Tetra-O-acetyl-2,3,5-trideoxy-D-threo-oct-2,4-dienose (3b)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.06, 2.07, 2.11, 2.31 (4 s, 12 H, 4 OAc), 4.04 (dd, $J_{7,8a}$ = 6.2 Hz, $J_{8a,b}$ = 12.0 Hz, 1 H, 8a-H), 4.33 (dd, $J_{7,8b}$ = 4.0 Hz, 1 H, 8b-H), 5.26 - 5.30 (m, 1 H, 7-H), 5.77 - 5.82 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 6.14 (dd, $J_{1,2}$ = 7.6 Hz, $J_{3,2}$ = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.94 (d, 1 H, 3-H), 9.62 (d, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.47, 20.76, 20.81, 20.90 (4 CH_3), 62.03 (C-8), 66.04 (C-6), 70.92 (C-7), 123.20 (C-5), 130.60 (C-2), 144.12 (C-3), 148.57 (C-4), 167.95, 169.60, 170.11, 170.52 (4 C=O), 192.29 (C-1); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_9$: $[\text{M}+\text{Na}] = 379.10$.



4.6.2: Präparat: Methyl-(2E)-5,7,8,9,10-Tetra-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-glycero-D-ido-non-2-enonate (22b):

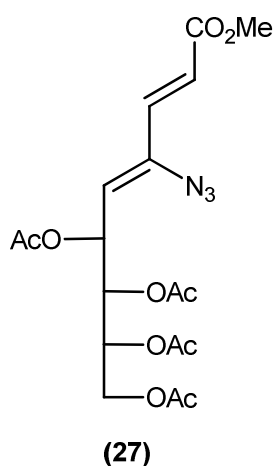
^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.07, 2.09, 2.14, 2.16 (4 s, 12 H, 4 OAc), 2.27 (d, $J_{6,6-\text{OH}}$ = 9.5 Hz, 1 H, 6-OH), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.95 (ddd, $J_{5,6}$ = 5.5 Hz, $J_{7,6}$ = 3.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.19 (dd, $J_{8,9a}$ = 4.7 Hz, $J_{9a,b}$ = 12.4 Hz, 1 H, 9a-H), 4.32 (dd, $J_{8,9b}$ = 2.8 Hz, 1 H, 9b-H), 4.47 (ddd, $J_{2,4}$ = 1.0 Hz, $J_{3,4}$ = 7.2 Hz, $J_{5,4}$ = 5.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.98 (dd, 1 H, 5-H), 5.20 (dd, $J_{8,7}$ = 9.6 Hz, 1 H, 7-H), 5.21 (ddd, 1 H, 8-H), 6.15 (dd, $J_{3,2}$ = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.82 (dd, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.85, 20.88, 20.91, 20.97 (4 CH_3), 52.16 (OMe), 61.67 (C-9), 61.76 (C-4), 68.79 (C-6), 69.80 (C-8), 70.75 (C-7), 73.38 (C-5), 125.79 (C-2), 139.87 (C-3), 165.70 (C-1), 170.13, 170.44, 170.51, 170.70 (4 C=O); IR: 3468, 2923, 2852, 2108, 1746, 1659, 1437, 1373, 1223, 1046, 863, 736, 602, 433, 415 cm^{-1} ; $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{11}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 482.14$.



4.6.3: Präparat: Methyl-(2E)-5,6,8,9,10-Tetra-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-glycero-D-ido-nona-2-enonate (22c)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.01, 2.03, 2.05, 2.13, 2.13, 2.19 (6 s, 18 H, 6 OAc), 3.81 (dd, $J_{1,2}$ = 8.6 Hz, $J_{2,3}$ = 10.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.86 (dd, $J_{4,5}$ = 1.1 Hz, $J_{5,6}$ = 9.3 Hz, 1 H, 5-H), 3.93 (dd, $J_{7,8a}$ = 6.5 Hz, $J_{8a,b}$ = 11.6 Hz, 1 H, 8a-H), 4.20 (dd, $J_{7,8b}$ = 5.7 Hz, 1 H, 8b-H), 4.87 (dd, $J_{3,4}$ = 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.27 (dd, 1 H, 4-H), 5.30 (dd, $J_{7,6}$ = 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 5.32 (ddd, 1 H, 7-H), 5.43 (d, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.58, 20.70, 20.72, 20.81, 20.81, 20.87 (6 CH_3), 59.46 (C-2), 61.63

(C-8), 65.04 (C-4), 67.02 (C-6), 68.56 (C-7), 71.50 (C-3), 71.51 (C-5), 93.00 (C-1), 168.36, 169.65, 169.72, 169.84, 170.40, 170.54 (6 C=O); IR: 3746, 3630, 3468, 2956, 2923, 2851, 2108, 1744, 1654, 1647, 1437, 1374, 1224, 1043, 984, 857, 720, 633, 401, 432, 422, 415 cm^{-1} ; $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{11}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 482.14$.



4.6.4: Präparat: Methyl-(2E, 4E)-6,7,8,9-Tetra-O-acetyl-4-azido-2,3,4,5-tetradecy-D-arbino-non-2,4-dienonate (27)

gelber Sirup; ^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.06, 2.06, 2.08, 2.11 (4 s, 12 H, 4 OAc), 3.79 (s, 3 H, OMe), 4.16 (dd, $J_{8,9a}$ = 5.5 Hz, $J_{9a,b}$ = 12.5 Hz, 1 H, 9a-H), 4.28 (dd, $J_{8,9b}$ = 2.7 Hz, 1 H, 9b-H), 5.18 (ddd, $J_{7,8}$ = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 5.23 (d, $J_{6,5}$ = 8.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.37 (dd, $J_{6,7}$ = 4.1 Hz, 1 H, 7-H), 5.92 (dd, 1 H, 6-H), 6.23 (d, $J_{3,2}$ = 15.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.09 (d, 1H, 3-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.76, 20.83, 20.88, 20.96 (4 CH_3), 52.23 (OMe), 61.96 (C-9),

67.27 (C-6), 68.76 (C-8), 70.66 (C-7), 120.86 (C-5), 121.97 (C-2), 136.75 (C-4), 138.05 (C-3), 166.14 (C-1), 169.65, 169.78, 170.01, 170.72 (4 C=O); IR: 2922, 2851, 2117, 1742, 1636, 1434, 1369, 1309, 1207, 1025, 971, 606, 452, 426, 414, 406 cm^{-1} ; $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}$: $[\text{M}+\text{Na}] = 464.13$.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Ralph Hollaus
Wohnhaft:	Sankt-Petergasse 22, 1170 Wien
Geburtsdatum:	03.01.1984
Geburtsort:	Scheibbs
Nationalität:	Österreich

Schulische Ausbildung:

1990 - 1994	Volksschule in Petzenkirchen
1994 - 1998	Unterstufe im BG/BRG Wieselburg
1998 - 2002	Oberstufe, realistischer Zweig BG/BRG Wieselburg
Juni 2002	Matura

Präsenzdienst:

Sept. 2002 – Mai 2003	Kaserne Spratzern
-----------------------	-------------------

Universitäre Ausbildung:

WS 2003	Beginn des Chemiestudiums
WS 2006	Abschluss des ersten Abschnitts
April 2008	Beginn der Diplomarbeit in der AG Schmid

- ¹ Cladyen, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* 6ed Edition, 1359 ff.
- ² Cladyen, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* 6ed Edition, 1372 ff.
- ³ Stick, R.V.; Williams, S.J. *Carbohydrates – The Essential Molecules of Life* 2nd Edition, 362 ff.
- ⁴ Sonnenburg, J. L.; Altheide, T. K., Varki A. *Glycobiology* **2004**, 14, 339-346.
- ⁵ Cladyen, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* 6ed Edition, 1480 ff
- ⁶ Saxon, E.; Luchansky, S. J.; Hang, H. C.; Yu, C.; Lee, S. C.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14893-14902.
- ⁷ Prescher, J. A.; Dube, D. H.; Bertozzi, C. R. *Natur* **2000**, 873-874.
- ⁸ Wedepohl, K.H. *Geochimica et Cosmochimica Acta* **1995**, 59, 7, 1217 - 1232.
- ⁹ Holleman, A.F.; Wiberg N. *Lehrbuch der Anorganischen Chemie* 101. Auflage, 1092.
- ¹⁰ Nesmeyanov, A.N.; Sokolik, R.A. *The Organic Compounds of Boron, Aluminium, Gallium, Indium and Thallium*; North-Holland Publishing Company: Amsterdam 1967.
- ¹¹ Chan, T.H.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3228-3229.
- ¹² (a) Petrier, C.; Luche, J.L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910-912. (b) Einhorn, C.; Luche, J.L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177. (c) Petrier, C.; Einhorn, J.; Luche, J.L. *Tet. Lett.* **1985**, 26, 1449.
- ¹³ Li, C.-L. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 5643-5668.
- ¹⁴ Chan, T.H.; Li, C.J.; Lee, M. C.; Wei, Z.Y. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1181.
- ¹⁵ Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1833-1835.
- ¹⁶ Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1999**, 11149-11176.
- ¹⁷ Issac, M. B.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8957.
- ¹⁸ Zimmermann, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920-1923.
- ¹⁹ Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087-1096.
- ²⁰ Paquette, L. A.; Bennett, G. D.; Chhatrwalla, A.; Isaac, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3320. Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6936.
- ²¹ Chan, T. H.; Li, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 747.
- ²² Gordon, D. M.; Whitesides G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7937-7938.
- ²³ Gao, J.; Härter, R.; Gordon, D. M.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3714.
- ²⁴ Sharpless, K.B.; Katsuki T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5976 – 5978.
- ²⁵ Katsuki, T. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 140, 189.
- ²⁶ Wong, O.A., Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3958-3987.
- ²⁷ Porter, M. J.; Skidmore, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1215-1225.
- ²⁸ Reisinger, C.M.; Wang, X.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8112-8115.
- ²⁹ Lee, S.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11413 – 11424.
- ³⁰ Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T.B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964-6965.
- ³¹ Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193-4195.
- ³² Cladyen, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* 6ed Edition, 1239 ff.
- ³³ McGarrigle, E.M.; Gilhaeny, D.G. *Chem. Rev.* **2005**, 105(5), 1563-1602.
- ³⁴ Cladyen, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* 6ed Edition, 1488 ff.
- ³⁵ Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801.
- ³⁶ Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7345.
- ³⁷ Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11224 – 11235.
- ³⁸ Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 488 – 496.
- ³⁹ Wang, X.; List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1119 – 1122.
- ⁴⁰ William, P. H.; Payne, G. B.; Sullivan, W. J.; Ess, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4883.
- ⁴¹ Cladyen, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* 6ed Edition, 424 ff.
- ⁴² Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1560-1563.
- ⁴³ Prenner, R.H.; Binder, W.H.; Schmid, W. *Liebigs. Ann. Chem.* **1994**, 73.
- ⁴⁴ Kim, E.; Gordon, D.M.; Schmid, W.; Whitesides G.M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58.
- ⁴⁵ Cladyen, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* 6ed Edition, 495 ff.
- ⁴⁶ Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T.B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964-6965.
- ⁴⁷ Zhao, G.; Ibrahim, I.; Sundén H.; Córdova A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1210-1224.
- ⁴⁸ Kanth, J.V.B.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 23, 5127-5132.
- ⁴⁹ Marigo, M.; Wabnitz, T.C.; Fielenbach D.; Jørgensen K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794-797.
- ⁵⁰ Sabitha, G.; Babu, R.S.; Rajikumar, M.; Yadav, J.S. *Org. Lett.* **2002**, Vol. 4, No. 3, 343-345.

REFERENZEN

- ⁵¹ Boruwa, J.; Borah, J.C.; Kalita, B.; Barua, N.C. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 7355-7358.
- ⁵² Lehmann, J.; Moritz, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 937-940.
- ⁵³ Maruoka, K.; Sano, H.; Yamamoto H. *Chemistry Letters* **1985**, 599-602.
- ⁵⁴ Chong, J.M.; Sharpless K.B. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1563-1564.
- ⁵⁵ Emziane, M.; Lhoste, P.; Sinou D. *Synthesis* **1988**, 541.
- ⁵⁶ Gansäuer, A.; Rinker B.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3815-1818.
- ⁵⁷ Ong, Q.; Handa, S.; Mete, A.; Hill, A.M.; Jones, K. *ARKIVOC* **2002**, (iii), 176-187.
- ⁵⁸ Holt, K.E.; Leeper, F.J.; Handa, S. *J. Chem. Soc. PERKIN TRANS.* **1994**, 1, 231-234.
- ⁵⁹ Henderson, I.; Laslo K.; Wong C.-H. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 3, 359-362.
- ⁶⁰ Iranpoor, N.; Kazemi, F. *Synthetic Communications* **1999**, 29(4), 561-566.
- ⁶¹ Behrens, C.H.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5696-5704.
- ⁶² Williams, D.R.; Brown, D.L.; Benbow, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1923-1925.
- ⁶³ Fürst, A.; Plattner, P. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275.
- ⁶⁴ Zemplén, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, 59, 1254-1266.
- ⁶⁵ Trost, B.M.; Bunt, R.C.; Lemoine, R.C.; Calkins, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5968-5976.
- ⁶⁶ Trost, B.M.; Jiang, C.; Hammer, K. *Synthesis* **2005**, 19, 3335-3345.
- ⁶⁷ Miyashita, M.; Mizurani, T.; Tadano, G.; Iwata, Y.; Miyazawa M.; Tanino K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5094-5097.
- ⁶⁸ Wipf, P.; Fritch, P.C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4875-4886.