



universität
wien

MASTERARBEIT

Titel der Masterarbeit

„Synthese von Azidozuckern ausgehend von
Weinsäure“

verfasst von

Bettina Riedl, BSc.

angestrebter akademischer Grad

Master of Science (MSc)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 066 862

Studienrichtung lt. Studienblatt: Masterstudium Chemie

Betreut von: Univ.-Prof. Mag. Dr. Walther Schmid

Eidesstattlich Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direct oder indirect übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

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

Wien, November 2013

Unterschrift

(Bettina Riedl)

Danksagung

An dieser Stelle ist es nun an mir mich bei den vielen Menschen zu bedanken, die mich während und vor meiner Masterarbeit unterstützt haben.

Beginnen möchte ich mit meiner gesamten Arbeitsgruppe, allen voran natürlich Prof. Walther Schmid, der mir die Möglichkeit gegeben hat an diesem Thema zu arbeiten. Natürlich gilt mein Dank auch meinen Kollegen Roman Lichtenecker und Tina Nowikow, die für meine Fragen immer ein offenes Ohr hatten. Besonders möchte ich meiner Laborpartnerin Federica Cappa danken, die es immer wieder geschafft hat mich zu motivieren, auch wenn die Ergebnisse nicht so vielversprechend ausgesehen haben. Weiters danke ich Christoph Schmölzer und Christopher Albler, die durch ihre eigenen Erfahrungen in der Kohlenhydratchemie eine große Hilfe für mich waren. Auch unserer Laborantin Gerlinde Benesch, die mir öfters bei der Umsetzung von Ideen sehr geholfen hat, möchte ich Danke sagen.

Ein großer Dank gilt auch den Mitgliedern der NMR-Abteilung, Lothar Brecker, Hans-Peter Kählig und natürlich Susanne Felsinger, die mir eine Vielzahl von Spektren gemessen haben und ohne die wohl kaum ein Chemiker arbeiten könnte.

Auch bei meiner Familie möchte ich mich bedanken. Meine Schwestern und meine Mutter haben mich immer unterstützt, egal wie sehr ich an mir gezweifelt habe. Meinem Vater möchte an dieser Stelle ebenfalls danken, auch wenn er diesen Moment nicht mehr miterleben konnte, war er mir immer ein großes Vorbild.

Vergessen möchte ich natürlich auch nicht meinen Freund Nino Trattnig, der, selbst Chemiestudent, immer auch noch zu Hause ein Ohr für meine Probleme hatte und mir mit vielen Ratschlägen zu Seite stand.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all jenen bedanken, die ich hier nicht namentlich erwähnt habe. Es gab eine Vielzahl von Menschen die mitverantwortlich sind, dass ich soweit gekommen bin.

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	1
II.	Abbildungsverzeichnis.....	4
1.	Übersicht der durchgeführten Reaktionen	6
1.1.	Reaktionen ausgehend von der L-Weinsäure.....	6
1.2.	Reaktionen ausgehend von der D-Weinsäure	8
2.	Einleitung.....	9
2.1.	Vorkommen und Funktion von Aminozuckern	9
2.2.	Biosynthese von Aminozuckern	10
2.3.	Glycoproteine'	11
2.4.	Bisherige Synthesen von 2-Amino-2-deoxyhexosen	12
3.	Schlüsselschritte der durchgeführten Synthesen.....	16
3.1.	Asymmetrische Transformation von Dimethyl-2,3-O-isopropyliden-L-tartrat.....	16
3.1.1.	Die Weinsäure als nützliches Substrat für die Synthese	16
3.1.2.	Mechanismus.....	16
3.2.	In-unterstützte Barbier-Typ-Allylierung im wässrigen Medium"	18
3.2.1.	Indium und seine Eigenschaften	19
3.2.2.	Mechanismus der Allylierung	19
3.2.3.	Selektivität der Allylierung	20
3.2.4.	Anwendungen	23
3.3.	Sharpless-Epoxidierung	26
3.3.1.	Mechanismus.....	26
3.3.2.	Anwendungen	28
3.4.	Pd-katalysierte Epoxidöffnung unter Einführung eines Azids	30
4.	Ergebnisse und Diskussion	32
4.1.	Zielsetzung.....	32
4.2.	Syntheseroute I	32
4.2.1.	Reduktion und Monobenzylierung.....	32
4.2.2.	Oxidation und Allylierung.....	33
4.2.3.	Ozonolyse und Eliminierung.....	34
4.3.	Syntheseroute II	36
4.3.1.	Asymmetrische Reduktion und HWE-Verlängerung	36
4.3.2.	Reduktion und Epoxidierung	36

4.3.3.	Oxidation, Wittig-Verlängerung und Epoxidöffnung.....	38
4.3.4.	Azidreduktion, Entschützung und Ozonolyse.....	39
5.	Experimenteller Teil	42
5.1.	Synthese ausgehend von der L-Weinsäure	42
5.1.1.	Synthese von Dimethyl-2,3-O-isopropyliden-L-tartrat (2).....	42
5.1.2.	Synthese von 2,3-Di-O-isopropyliden-L-threitol (3)	44
5.1.3.	Synthese von 1-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-L-threitol (4)	45
5.1.4.	Synthese von 4-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-L-threose (26)	47
5.1.5.	Synthese von 1-O-Benzyl-4-hydroxy-2,3-O-isopropyliden-5,6,7-trideoxy-L-ara-6-heptenitol & -D-xyl-6-heptenitol (5)	48
5.1.6.	Synthese von (2E)-6-O-Benzyl-2,3-dideoxy-4,5-O-isopropyliden-L-threo-hex-2-enose & -erythro-hex-2-enose (6)	50
5.1.7.	Synthese von Ethyl-(2E)-2,3-dideoxy-4,5-O-isopropyliden-L-threo-hex-2-enulosonsäure (7).....	52
5.1.8.	Synthese von (4E)-1-O- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-4,5-dideoxy-2,3-O-isopropyliden-L-threo-hex-4-enitol (8).....	54
5.1.9.	Synthese von 1-O- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-4S,5R-epoxy-2,3-O-isopropyliden-L-threo-hexitol (10)	56
5.1.10.	Synthese von 1-O- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-4S,5R-epoxy-2,3-O-isopropyliden-L-threo-hexitol (10)	58
5.1.11.	Synthese von 1-O- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-4R,5S-epoxy-2,3-O-isopropyliden-L-threo-hexitol (9).....	60
5.1.12.	Synthese von Ethyl-(2E)-8-O- <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-4S,5R-epoxy-6,7-O-isopropyliden-L-threo-octa-2-enonat (11).....	62
5.1.13.	Synthese von Ethyl-(2E)-4-azido-8-O- <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-6,7-O-isopropyliden-2,3,4-trideoxy-L-galacto-octa-2-enonat (12)	64
5.2.	Synthese ausgehend von der D-Weinsäure	66
5.2.1.	Synthese von Dimethyl-2,3-O-isopropyliden-D-tartrat (15)	66
5.2.2.	Synthese von Ethyl-(2E)-2,3-dideoxy-4,5-O-isopropyliden-D-threo-hex-2-enulosonsäure (16).....	68
5.2.3.	Synthese von (4E)-1-O- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-4,5-dideoxy-2,3-O-isopropyliden-D-threo-hex-4-enitol (17).....	70
5.2.4.	Synthese von 1-O- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-4,5-Dideoxy-4S,5R-epoxy-2,3-O-isopropyliden-D-threo-hexitol (18).....	72
5.2.5.	Synthese von 1-O- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-4,5-Dideoxy-4S,5R-epoxy-2,3-O-isopropyliden-D-threo-hexitol (18).....	74

5.2.6. Synthese von 1-O- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-4,5-Dideoxy-4R,5S-epoxy-2,3-O-isopropyliden- <i>D</i> -threo-hexitol (20).....	76
5.2.7. Synthese von Ethyl-(2E)-8-O- <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-4S,5R-epoxy-6,7-O-isopropyliden- <i>D</i> -threo-octa-2-enonat (19).....	78
5.2.8. Synthese von Ethyl-(2E)-8-O- <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-4R,5S-epoxy-6,7-O-isopropyliden- <i>D</i> -threo-octa-2-enonat (21).....	80
5.2.9. Synthese von Ethyl-(2E)-4-azido-8-O- <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-6,7-O-isopropyliden-2,3,4-trideoxy- <i>D</i> -galacto-octa-2-enonat (22).....	82
5.2.10. Synthese von 2-Azido-2-Deoxy- <i>D</i> -galactose (23).....	84
5.2.11. Synthese von 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-azido-2-Deoxy- <i>D</i> -galactose.....	86
6. Zusammenfassung	87
7. Lebenslauf.....	88
8. Literaturverzeichnis	89

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Durchgeführte Reaktionen der Route I ausgehend von der L-Weinsäure.....	6
Abb. 2: Durchgeführte Reaktionen der Route II ausgehend von der L-Weinsäure.....	7
Abb. 3: Durchgeführte Reaktionen der Route II ausgehend von der D-Weinsäure.....	8
Abb. 4: Galaktosamin (links) und N-Acetylneuraminsäure (rechts)	9
Abb. 5: Chitin	9
Abb. 6: Biosynthese von Aminosäuren.....	10
Abb. 7: N-Acetylglucosamin an Asp (links) und N-Acetylgalaktosamin an Thr (rechts) gebunden.....	10
Abb. 8: Oligosaccharide der Blutgruppenantigene 0, A und B (v.l.n.r.)	12
Abb. 9: Strecker-Synthese der 2-Amino-2-deoxyglucose und –mannose.....	13
Abb. 10: Synthese von D-Glucosamin und D-Mannosamin	14
Abb. 11: IBX-vermittelte Synthese von 2-Amino-2-Deoxymannose	15
Abb. 12: D-(+)-Form, L-(+)-Form und meso-Form der Weinsäure (v.l.n.r).....	16
Abb. 13: α,β -ungesättigte Ester.....	17
Abb. 14: Estersynthese nach Seebach et al.....	17
Abb. 15: Estersynthese nach Tomioka et al.	18
Abb. 16: Vorgeschlagene Indium-Intermediate	20
Abb. 17: Mechanismus der Allylierung.....	20
Abb. 18: Allgemeines Reaktionsschema der Allylierung	21
Abb. 19: Addition des höher substituierten (oben) und des sterisch weniger gehinderten C des Allyls	21
Abb. 20: Reaktionsschema des Typs A	21
Abb. 21: Mögliche Zimmermann-Traxler-Übergangszustände bei der Allylierung.....	22
Abb. 22: Chelat-Cram-Model der Addition des α - (oben) und β -substituierten Allyls.....	23
Abb. 23: Synthese des KDO nach Chan et al.	24
Abb. 24: Synthese des KDO nach Whitesides et al.....	25
Abb. 25: Von Schmid et al. synthetisierte Desoxyzucker	25
Abb. 26: (+)-Gonifufuron (links) und β -Lactam (rechts).....	25
Abb. 27: Intramolekularer Ringschluss eines Bromoaldehyds.....	26
Abb. 28: Mechanismus der Sharpless-Epoxidierung in Anwesenheit von L-(+)-DET (links) und D-(+)-DET (rechts).....	27
Abb. 29: Sharpless-Epoxidierung unter Verwendung unterschiedlicher Tartrate	27

Abb. 30: Epoxidierung eines chiralen primären Allylalkohols – matched (obere Zeile), mismatched (untere Zeile)	28
Abb. 31: Sharpless-Masamune-Zyklus.....	29
Abb. 32: (3S)-(-)-Squalen-2,3-epoxid.....	29
Abb. 33: Synthese des (+)-exo-Brevicomins	30
Abb. 34: Pd ⁰ -katalysierte stereo-und regioselektive Epoxidöffnung	31
Abb. 35: Veresterung und Acetalbildung	33
Abb. 36: Reduktion des L-Tartrats	33
Abb. 37: Monobenzylierung des L-Derivats.....	33
Abb. 38: Oxidation & Allylierung	34
Abb. 39: Ozonolyse.....	34
Abb. 40: Mechanismus der Eliminierung	35
Abb. 41: Asymmetrische Reduktion und HWE-Verlängerung.....	36
Abb. 42: Mögliche Synthese des Epoxids	36
Abb. 43: Durchgeführte Reduktion & Epoxidierung.....	37
Abb. 44: Oxidation & Wittig-Reaktion.....	38
Abb. 45: Epoxidöffnung.....	39
Abb. 46: Durchgeführte Versuche zu Entschützung und Ringschluß des L-Derivats.....	40
Abb. 47: Entschützung und Ringschluß des D-Derivats	41

1. Übersicht der durchgeföhrten Reaktionen

1.1. Reaktionen ausgehend von der L-Weinsäure

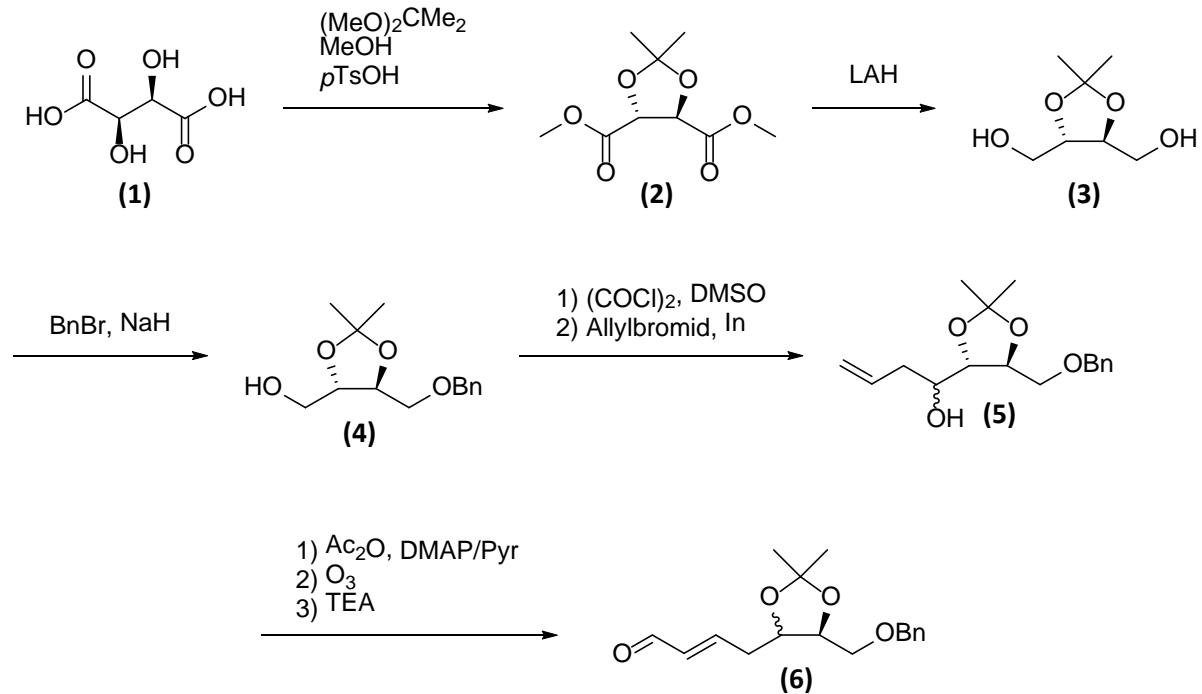


Abb. 1: Durchgeföhrte Reaktionen der Route I ausgehend von der L-Weinsäure

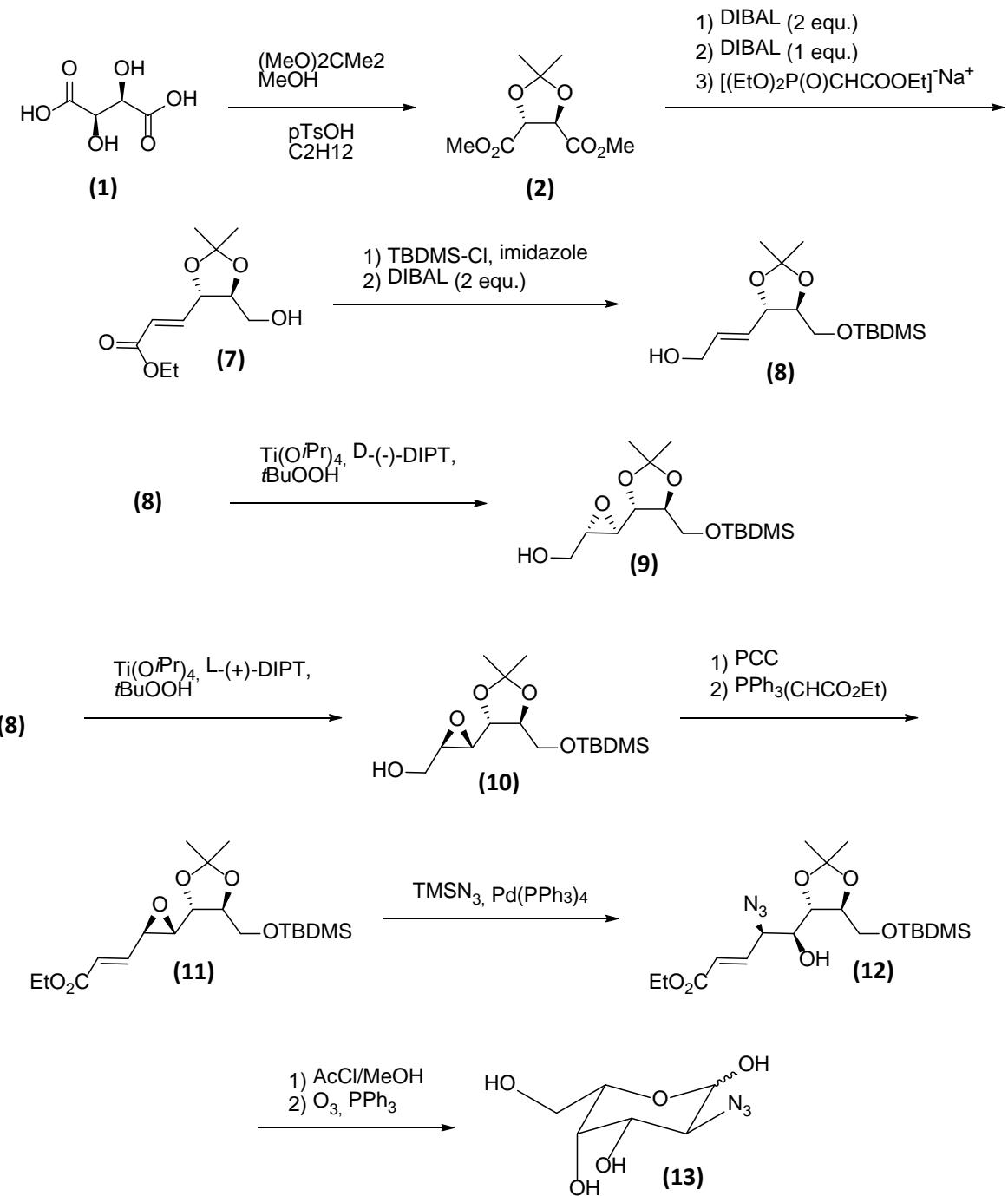


Abb. 2: Durchgeführte Reaktionen der Route II ausgehend von der L-Weinsäure

1.2. Reaktionen ausgehend von der D-Weinsäure

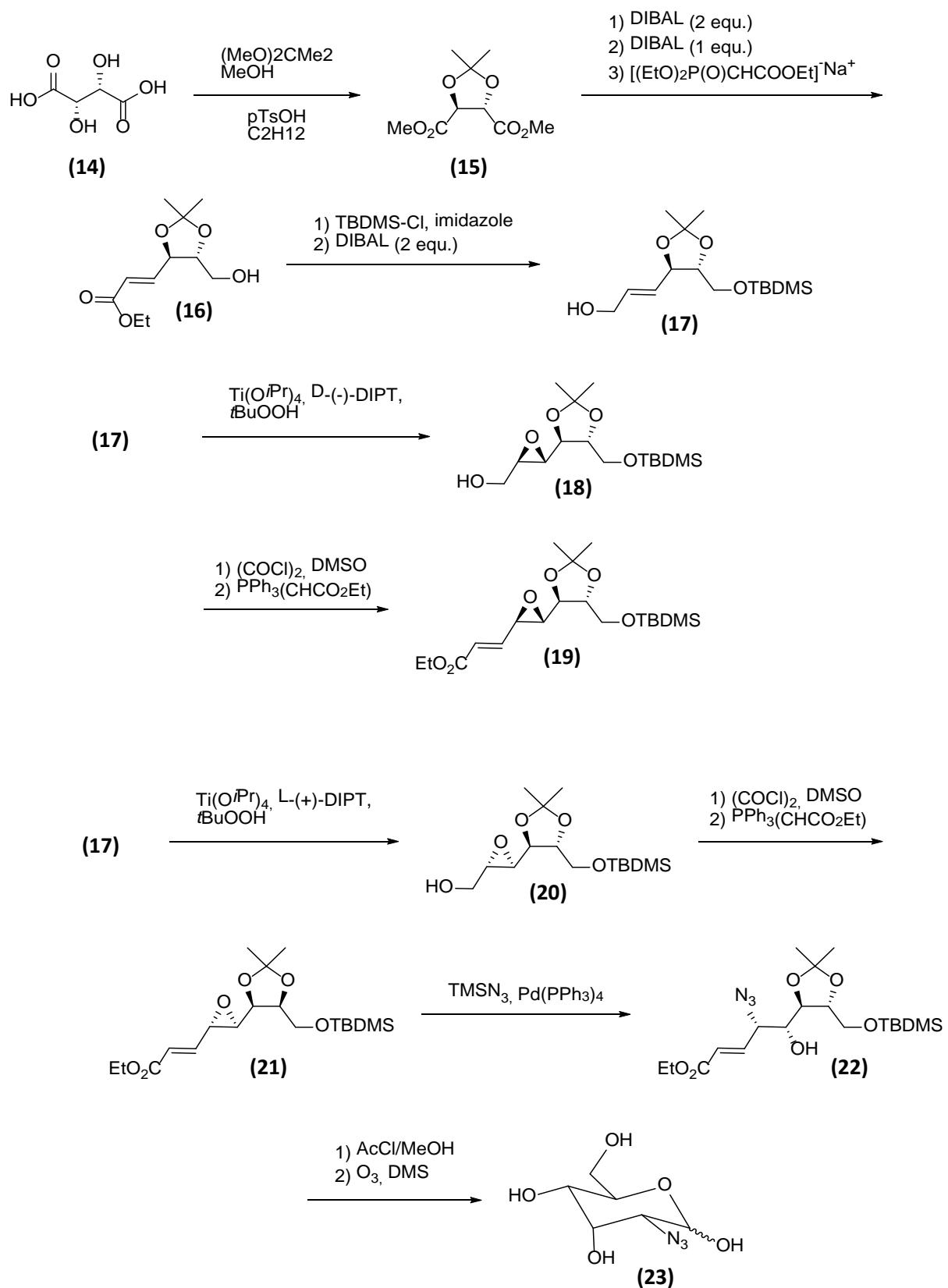


Abb. 3: Durchgeführte Reaktionen der Route II ausgehend von der D-Weinsäure

2. Einleitung

2.1. Vorkommen und Funktion von Aminozuckern

Zur Gruppe der Aminozucker zählen alle Zucker bei denen eine oder mehrere Hydroxygruppen durch Aminofunktionen ersetzt sind. Auch Derivate wie die N-Acetylneuraminsäure (Abb. 1), bei der das Amin acetyliert vorliegt, zählen zu dieser Substanzklasse.

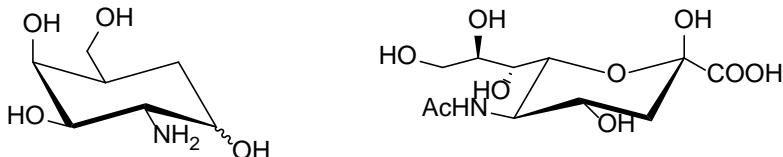


Abb. 4: Galaktosamin (links) und N-Acetylneuraminsäure (rechts)

Der erste entdeckte Aminozucker war das Glucosamin, welches von Georg Ledderhose 1875 als Hydrochlorid aus Hummer isoliert werden konnte. 1903 gelang es Emil Fischer und Hermann Leuchs diese Verbindung zu synthetisieren. 11 Jahre später wurde das Galaktosamin von Phoebus Levene, dem Entdecker der Ribose und Desoxyribose, erstmals isoliert.¹

Die etwas komplexeren Sialinsäuren, zu der auch die N-Acetylneuraminsäure gehört, wurden erstmals von dem schwedischen Biochemiker Gunnar Blix im Jahr 1936 in kristalliner Form isoliert. Diese drei Verbindungen sind bis heute die am häufigsten vorkommenden Aminozucker.²

Für gewöhnlich liegen diese Verbindungen in acetylierter Form und als Teil von Oligo- und Polysacchariden, sowie Glycoproteinen und Proteoglykanen vor. Als Beispiel kann hier das Chitin genannt werden, das aus (1→4)-verknüpften Glucosamin-Einheiten besteht und den Hauptbestandteil des Exoskeletts von Krebstieren und Insekten bildet.³

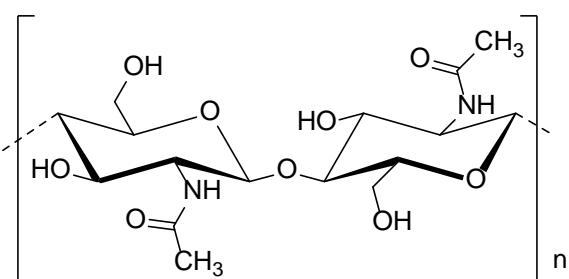


Abb. 5: Chitin

2.2.Biosynthese von Aminozuckern⁴

Als Precursor für die Zuckersynthese dient für gewöhnlich immer die Glucose. Diese wird in der Leber zum Fructose-6-phosphat umgesetzt. Die Glutamin:Fructose-6-phosphat-Amidotransferase überträgt nun irreversibel eine Amidgruppe von einem Glutamin auf die Fructose. Dasselbe Enzym katalysiert auch eine Oxidation am C-1 und eine Reduktion am C-2, wodurch das Glucosamin-6-phosphat gebildet wird. Über drei weitere Schritte wird dieses nun zum UDP-N-Acetylglucosamin umgesetzt. Mithilfe einer Epimerase wird die Konfiguration am C-4 umgedreht und das UDP-N-Galaktosamin gebildet. Aus dieser Verbindung kann nun auch über drei weitere Schritte die N-Acetylneuraminsäure gebildet werden.

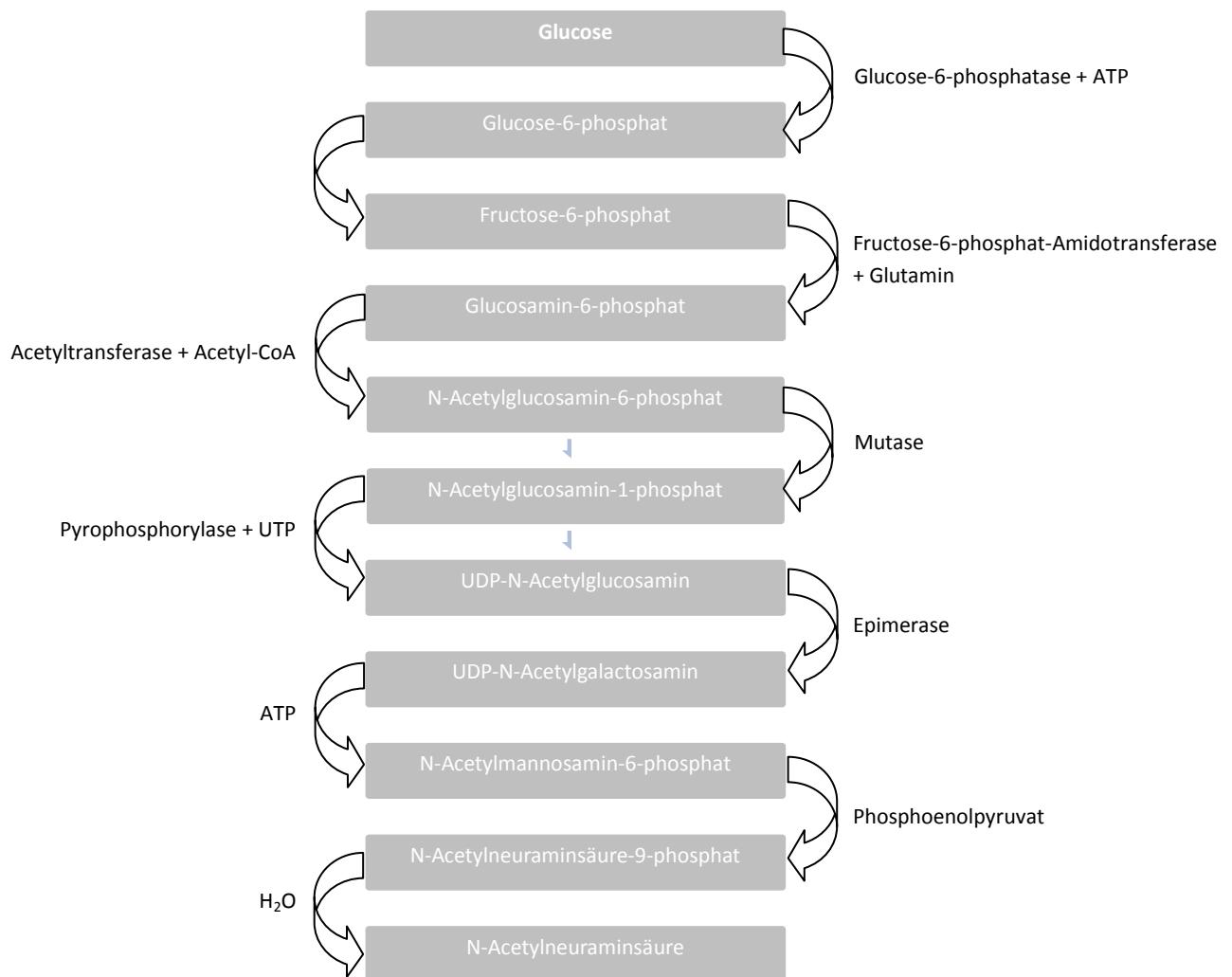


Abb. 6: Biosynthese von Aminozuckern

2.3.Glycoproteine^{5,6}

Glycoproteine sind jene Proteine, an die Oligo- oder Polysaccharidketten kovalent gebunden sind. Hierbei unterscheidet man zwischen zwei Gruppen.

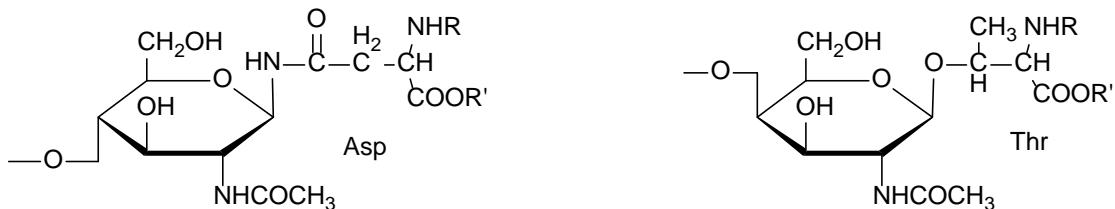


Abb. 7: N-Acetylglucosamin an Asn (links) und N-Acetylgalaktosamin an Thr (rechts) gebunden

Einerseits gibt es die N-verknüpften Glycoproteine. Wie der Name schon sagt, sind die Saccharidketten über das Amin des Asparagins an das Protein gebunden. Der erste Zucker kann in diesem Fall das N-Acetylglucosamin oder N-Acetylgalactosamin sein. Ein Beispiel hierfür ist das menschliche Immunoglobulin G (IgG), bei dem zwei oder mehr Saccharidketten an das Protein gebunden sind und dieses als Antikörper dient.

Die Polysaccharideinheit wird im Endoplasmatischen Reticulum mit dem Protein verknüpft, was die Hauptaufgabe dieser Zelleinheit ist. Hierbei wird ein Precursor-Oligosaccharid bestehend aus 14 Zuckern (3 Glucosen, 9 Mannosen und 2 N-Acetylglucosamine) im Ganzen an ein Asparagin des Proteins gebunden. Dieser Transfer wird von der membrangebundenen Oligosaccharid-Transferase katalysiert. Die Polysaccharidkette wird zuvor an einem speziellen membrangebundenen Lipidmolekül, das Dolichol genannt wird, Zucker für Zucker aufgebaut. Nach der Übertragung dieser Polysaccharideinheit auf das Protein erfolgt im Golgi-Apparat das sogenannte „Trimming“, bei dem wieder einige Zucker abgespalten werden und durch andere ersetzt werden, um das endgültige Glycoprotein zu erhalten.

Eine weitere Gruppe der Glycoproteine bilden die sogenannten O-verknüpften Glycoproteine. Hier wird das Polysaccharid für gewöhnlich über eine β -Galaktosyl-(1 \rightarrow 3)- α -N-acetylgalactosamin-Einheit an die Hydroxygruppe eines Serins oder Threonins gebunden.⁷ Der Mechanismus dieser Verknüpfung, die im Golgi-Apparat abläuft, verläuft über eine schrittweise Verknüpfung der einzelnen Zucker mithilfe von Glycosyltransferasen an das Protein. Es wird angenommen, dass die Sekundär- und Tertiärstruktur die Position und Reihenfolge der Glykosilierung bestimmt.⁸

Antarktische Fische besitzen z.B. O-glykosidische Proteine, die die Körperflüssigkeiten vor dem Frieren im kalten Wasser bewahren. Auch im Speichelsekret lassen sich sogenannte Mucine finden, Glycoproteine mit vielen kurzen O-verknüpften Glycanen, die für die Viskosität verantwortlich sind.

Auch Blutgruppenantigene bestehen aus O-glykosidischen Proteinen. Man unterscheidet zwischen A, B und O. Bei allen drei besteht die Kerneinheit aus einem GalNAc, an das eine Sialinsäure und eine Galaktose gebunden ist, an die wiederum eine Fucose anknüpft. Unterscheiden lassen sich diese Antigene durch den äußersten Zucker. Im Falle des Typs A bindet ein weiteres GalNAc an die Galaktose. Bei Typ B ist es eine weitere Galaktose und der Typ O besteht nur aus der Kerneinheit.

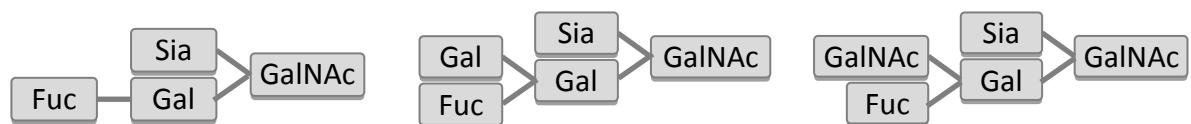


Abb. 8: Oligosaccharide der Blutgruppenantigene O, A und B (v.l.n.r.)

2.4. Bisherige Synthesen von 2-Amino-2-deoxyhexosen

Die Strecker-Synthese ist eine Möglichkeit zur Synthese von Aminozuckern (Abb. 6). Sie wurde 1850 zur Synthese von Aminosäuren publiziert.^{9,10} Hierbei werden Ammoniak und Cyanwasserstoff (Blausäure) an eine Aldose addiert, wodurch das Molekül um ein Kohlenstoffatom verlängert und ein Amin am C-2 eingebaut wird. Die Nitrifunktion wird im zweiten Schritt über eine Pd-katalysierte Hydrogenolyse reduziert und man erhält die beiden C-2-Epimere einer 2-Amino-2-deoxyaldose. Durch die Verwendung von asymmetrischen Katalysatoren lässt sich die Stereochemie des ersten Reaktionsschritts steuern und so enantiomerenreine Produkte gewinnen.

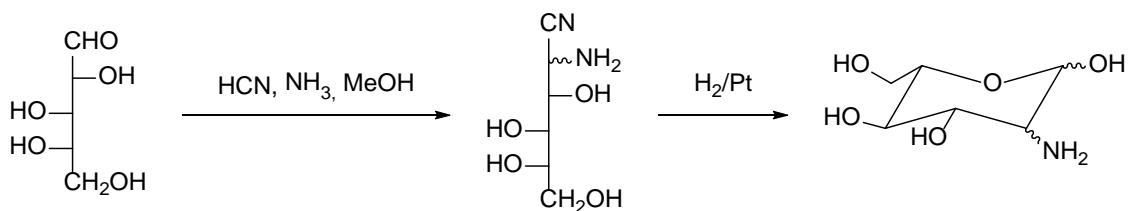


Abb. 9: Strecker-Synthese der 2-Amino-2-deoxyglucose und –mannose

Einen ähnlichen Ansatz lieferte O'Neill 1959.¹¹ Auch in dieser Synthese wird eine Pentose um einen Kohlenstoff verlängert, jedoch mit Nitromethan. Man erhält im Falle der D-Arabinose (Abb. 10) ein racemisches Gemisch von 1-Deoxy-1-nitro-D-Glucitol und –mannitol. Nach der Acetylierung wird über eine Eliminierung mit NaHCO₃ eine Doppelbindung zwischen C-1 und C-2 gebildet. Die Einführung der Aminogruppe erfolgt über die Reaktion mit NH₃. Das Amin greift hierbei an der sterisch weniger gehinderten Seite an und bildet im oben genannten Fall so bevorzugt die Mannitol-Form.

Durch die anschließende Reaktion mit NaOH wird das Natriumsalz gebildet, welches dann mithilfe von H₂SO₄ unter den Bedingungen der Nef-Reaktion¹² zum Aldehyd reagiert. Nachdem alle funktionellen Gruppen acetyliert wurden, können mit Ba(OMe)₂ die Hydroxygruppen wieder selektiv entschützt werden. Hierbei wird wider Erwarten bevorzugt N-Acetyl-D-glucosamin nur mit Spuren der Mannose-Form erhalten. Werden jedoch alle funktionellen Gruppen unter sauren Bedingungen entschützt, so findet sich bevorzugt das Hydrochlorid der Glucose-Form.

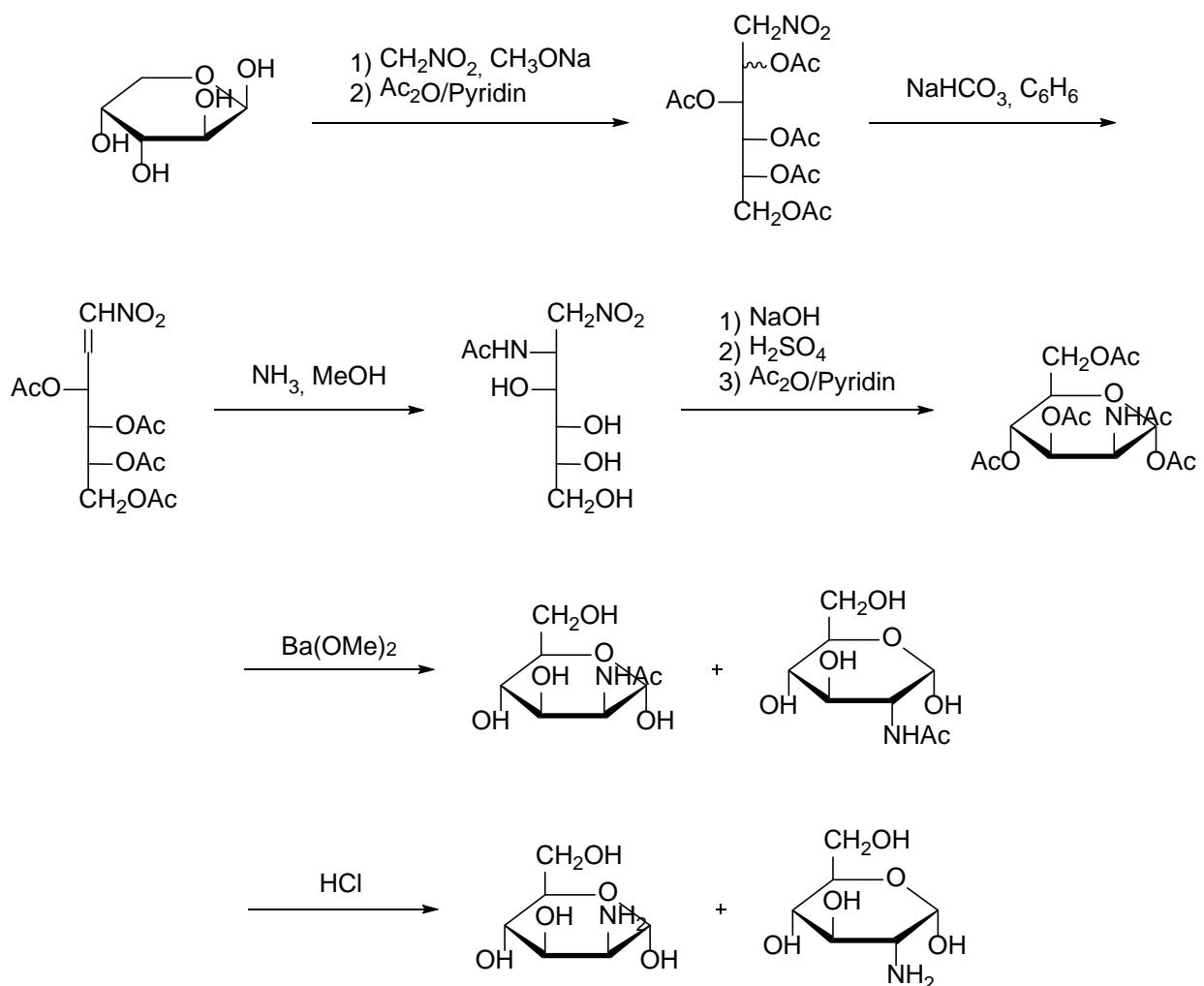


Abb. 10: Synthese von D-Glucosamin und D-Mannosamin

Einen neueren Ansatz zur Synthese von Aminozuckern liefern Nicolaou et al.¹³ Sie veröffentlichten 2000 eine Arbeit zur Synthese von Aminozuckern unter der Verwendung von 2-Iodoxybenzoësäure (IBX). Der Vorteil ihrer Synthese ist die große Bandbreite der Anwendungsmöglichkeiten. (Abb. 11)

Im Allgemeinen werden im ersten Schritt Urethane durch die Reaktion von Allylalkoholen, wie z.B. das Glykal x, mit p-Methoxyisocyanat und einer katalytischen Menge 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) gebildet. Anschließend wird mithilfe von IBX ein Oxazolidinonring gebildet und in der Anwesenheit von H₂O gleichzeitig eine Hydroxygruppe addiert. Mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) wird nun die p-Methoxyphenyl-Gruppe entfernt und mit NaOH letztendlich ein cis-1,2-Aminoalkohol (im Falle des Glykals ein 2-Aminozucker) mit einer Gesamtausbeute von 54 % gebildet. (Abb. 8)

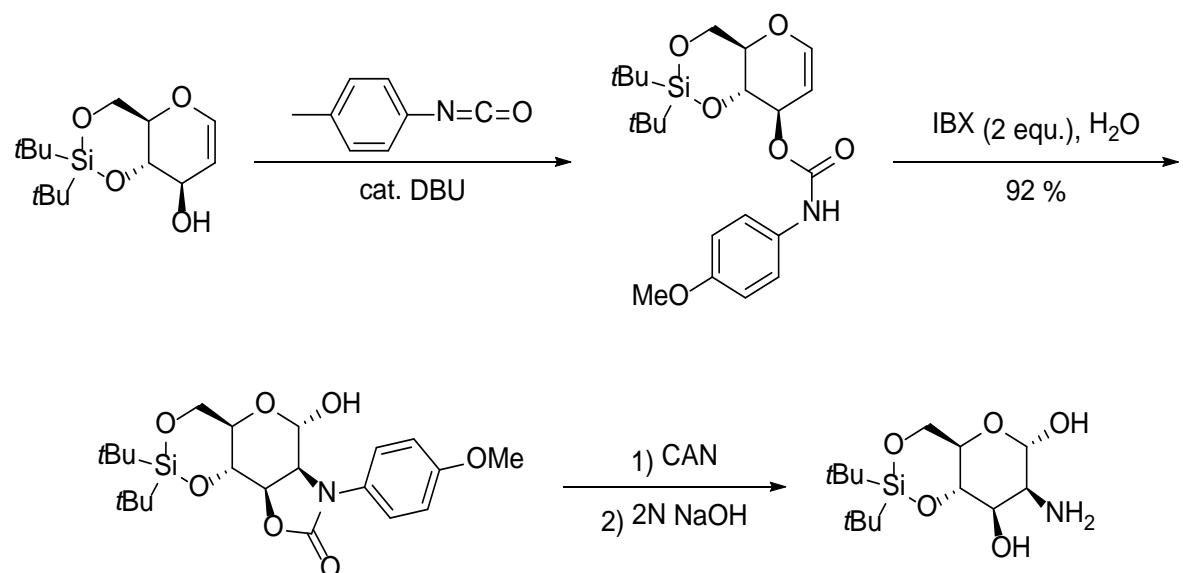


Abb. 11: IBX-vermittelte Synthese von 2-Amino-2-Deoxymannose

3. Schlüsselschritte der durchgeführten Synthesen

3.1. Asymmetrische Transformation von Dimethyl-2,3-O-isopropyliden-L-tartrat

3.1.1. Die Weinsäure als nützliches Substrat für die Synthese

Die Weinsäure kann in drei Konformationen vorliegen. Die sogenannte unnatürlich D-(-)-Weinsäure kann nur im westafrikanischen Baum *Bankinia reticulata* gefunden werden. Die natürliche L-(+)-Weinsäure und ihre Kalium-, Calcium- und Magnesium-Salze lassen sich in den Trauben, Reben und Blättern des Weinstocks, sowie im Löwenzahn, Zuckerrüben und vielen anderen Pflanzen finden. Die meso-Form liegt nicht natürlich vor.

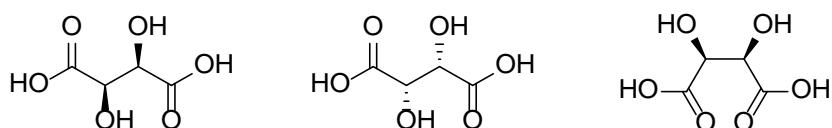


Abb. 12: D-(+)-Form, L-(-)-Form und meso-Form der Weinsäure (v.l.n.r)

Diese Verbindung eignet sich aufgrund ihrer zwei bereits vorhandenen stereogenen Zentren hervorragend als Substrat für eine Vielzahl von Synthesen. Preislich liegen die L-(+)-Weinsäure mit 0.06 – 0.07 €/g¹⁴ und die D-(-)-Weinsäure mit 1.21 €/g¹⁵ recht günstig, was eine Verwendung im großen Maßstab möglich macht.

3.1.2. Mechanismus¹⁶

Tomioka et al. versuchten eine einfache und schnelle Methode zur asymmetrischen Transformation des Dimethyl-2,3-O-isopropyliden-L-tartrats zum α,β-ungesättigten Ester zu finden. Denn dieses Startmaterial ist über eine einstufige Synthese mit sehr guten Ausbeuten ausgehend von der L-Weinsäure einfach zu gewinnen. In der Vergangenheit gab es bereits mehrere Ansätze für solche asymmetrische Synthesen. In diesen war jedoch eine relativ lange Reaktionssequenz mit mehreren Schützungsschritten notwendig. z.B. synthetisierten Huang et al.¹⁷ die Verbindung x über fünf Schritte ausgehend vom Dimethyl-L-tartrat und Gan et al.¹⁸ benötigten sieben Schritte, um von der L-Weinsäure zu dem Ester x zu gelangen.



Abb. 13: α,β -ungesättigte Ester

Tomioka knüpfte nun an eine Synthese von Seebach et al.¹⁹ an, in der das Tartrat mit 3 Äq. DIBAL-Reagenz bei -78 °C umgesetzt wurde. So erhielten sie das Lacton **x**, welches nach einer Soxhlet-Extraktion und einer Destillation über eine Wittig-Olefinierung zum Ester umgesetzt werden konnte. Diese Synthese gelang aber nur mit einer Gesamtausbeute von 36%. Ein weiterer Nachteil war die geringe E/Z-Selektivität ($E/Z = \sim 6:4$).

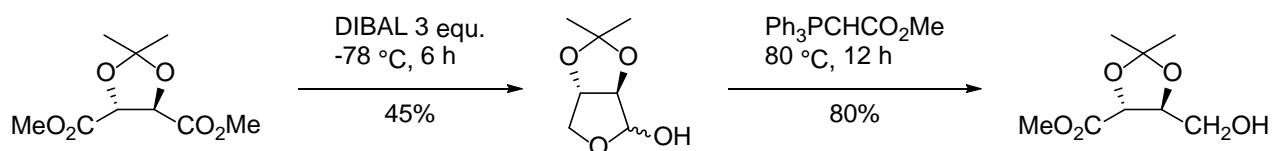


Abb. 14: Estersynthese nach Seebach et al.

Tomioka ersetzte die Wittig-Olefinierung durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion und erzielte dadurch eine deutlich bessere E/Z-Selektivität von >25:1, die Ausbeute war jedoch dadurch auf 13% gesunken. Bei der Originalvorschrift sollte die gesamte Reaktionsfolge bei einer Temperatur von -78 °C stattfinden, wodurch das Lacton über das Organoaluminium-Intermediat **x** gebildet würde. Es gab weitere Versuchen mit einer Anfangstemperatur von 0 °C, um mit 2 Äq. DIBAL einseitig zum Alkohol zu reduzieren und anschließend bei -78 °C mit 1 Äq. DIBAL den zweiten Ester zum Aldehyden zu reduzieren. Dabei stellte sich heraus, dass die Gesamtausbeute erheblich gesteigert werden und bis zu 51% erreichen konnte.

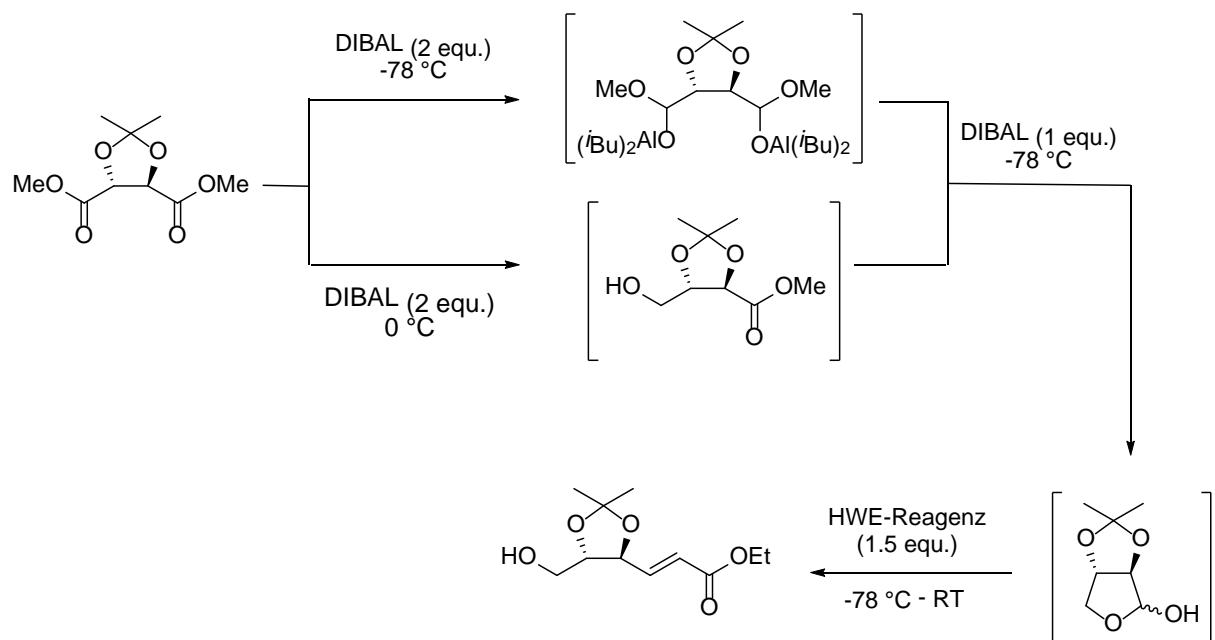


Abb. 15: Estersynthese nach Tomioka et al.

3.2.In-unterstützte Barbier-Typ-Allylierung im wässrigen Medium^{20,21,22}

Organometalische Reaktionen im wässrigen Medium durchzuführen ist aus mehreren Gründen erstrebenswert: Einerseits kann vermieden werden, dass mit entzündlichen organischen Lösungsmitteln und unter inerten Bedingungen gearbeitet werden muss. Eine zusätzliche Schützung von funktionellen Gruppen, wie z.B. einer Hydroxygruppe, um mögliche Nebenreaktionen oder schlechte Löslichkeit zu umgehen, ist in Wasser nicht nötig. Deshalb bietet sich eine solche Reaktion ideal für die Kohlenhydratchemie an. Ein weiterer Vorteil ist, dass durch Lösungsmitteleffekte die Stereoselektivität gesteuert werden kann. Und nicht zu vergessen ist, dass Wasser als Lösungsmittel auch für die immer interessanter werdende „green chemistry“ von großer Bedeutung ist.

Für die Reaktion im wässrigen Medium eignen sich jedoch nur eine sehr begrenzte Zahl an Metallen, denn sie sollten weder mit dem Wasser reagieren, noch unlösliche Oxide bilden. In der Vergangenheit oft eingesetzte Metalle waren Zinn, Zink und Blei. Li et al. beschäftigten sich intensiv mit Reaktionen in diesem Medium und stießen dabei auf das Indium, das sich aufgrund seiner Eigenschaften hervorragend für solche Reaktionen eignet.

3.2.1. Indium und seine Eigenschaften

Seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts findet Indium einen immer größeren Anwendungsbereich in der organischen Chemie. Das liegt wohl zu einem Großteil an der Möglichkeit, dass dieses Metall sowohl in organischen Lösungsmitteln, als auch in Wasser verwendet werden kann. Es reagiert weder mit Wasser, noch wird es an der Luft oxidiert. Weitere Vorteile sind auch seine Atoxizität und sein niedriges erstes Ionisationspotential. Dieses liegt bei 5.79 eV. Im Vergleich dazu liegen die Ionisationspotentiale von Magnesium (7.65 eV), Blei (7.43 eV) und Zink (9.39 eV) weitaus höher. Dadurch ist eine zusätzlich Aktivierung durch einen Katalysator, Hitze oder Ultraschall oft nicht nötig. Ein Nachteil bei der Verwendung von Indium ist jedoch, dass es quantitativ eingesetzt werden muss, was, bei einem Preis von 25,70 €/g²³, den Einsatz in größeren Mengen schwierig macht. Nichtsdestoweniger bietet dieses Metall eine große Anwendungsmöglichkeit für eine Vielzahl von Reaktion, wie z.B. Additionsreaktionen, radikalischen Reaktionen oder nukleophiler Substitutionen.²⁴

3.2.2. Mechanismus der Allylierung

Bei der Barbier-Typ-Allylierung werden Ketone und Aldehyde unter Verwendung eines Allylhalogenids substituiert. Diese Reaktion läuft unter der Vermittlung eines Metalls, wie z.B. Zinn oder Indium ab.²⁵ Über den Mechanismus wurde jedoch lange Zeit spekuliert. Es war bekannt, dass Organoindiumverbindungen in Wasser leicht hydrolyseren,²⁶ wodurch angenommen wurde, dass die Reaktion ohne eines Allylindiummediats, nur an der Oberfläche des Metalls stattfindet.²⁷ Whitesides et al.²¹ stellten bei ihren Versuchen zu In- und Zinn-vermittelten Allylierungen 1993 jedoch fest, dass die Reaktion von Allylmagnesiumbromid und Indiumtrichlorid mit Kohlenhydraten über ein Allylindiumdichlorid-Intermediat verlaufen muss. Araki et al.²⁸ postulierten zwar fünf Jahre zuvor ein Allylindiumsesquihalogenid als Intermediat, das jedoch von Chan und Yang²⁹ 1998 widerlegt werden konnte. Ihnen gelang es mithilfe der NMR-Spektroskopie diese Möglichkeit auszuschließen, da zwar ein Signal für ein Indiumallyl-Intermediat sichtbar war, zur Bestätigung der Theorie des Sesquihalogenids jedoch ein doppeltes Set zu sehen sein müsste. Sie beschäftigten sich auch mit der Möglichkeit, dass das Allylindiumdihalogenid- oder ein Diallylindiumhalogenid-Intermediat gebildet werden könnten. Doch auch diese beiden konnten sie durch ihre Transmetallierungsexperimente mit Quecksilber ausschließen.

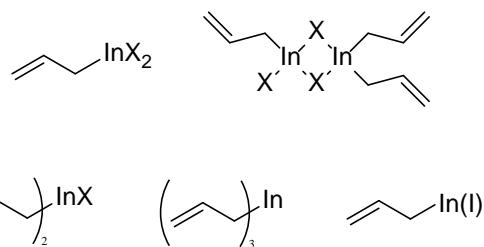


Abb. 16: Vorgeschlagene Indium-Intermediate

Zwei weitere mögliche Intermediate – Triallylindium und Allylindium(I) – standen zur Debatte. Bei Versuchen mit Indium(I)iodid in D₂O (c) konnten sie NMR-spektroskopisch bestätigen, dass Allylindium(I) als Intermediat gebildet wird. Diese Schlussfolgerung wird durch das relativ niedrige erste Ionisationspotential des Indiums nochmal verstärkt.

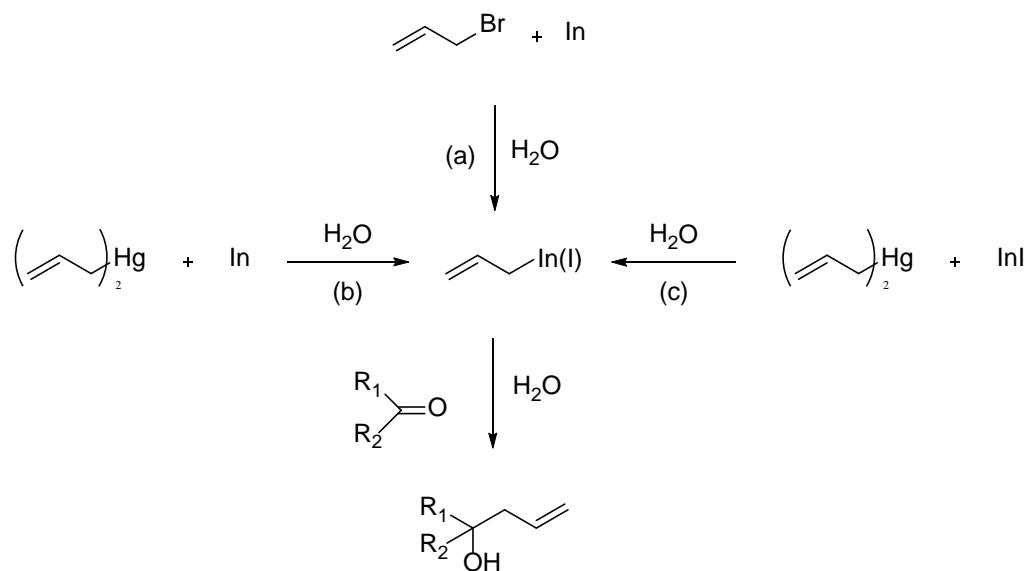


Abb. 17: Mechanismus der Allylierung

3.2.3. Selektivität der Allylierung

Die Regioselektivität der Barbier-Typ-Allylierung hängt sowohl von sterischen als auch von elektronischen Effekten ab. Im Allgemeinen wird in wässrigem Medium die C-C-Bindung am höher substituierten Kohlenstoff gebildet. Die Position des Halogens am Allyl hat hierbei keinen Einfluss.

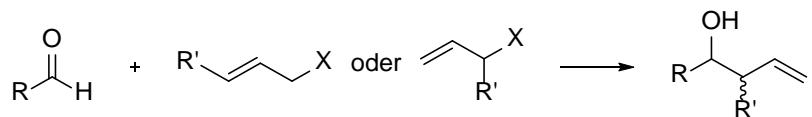


Abb. 18: Allgemeines Reaktionsschema der Allylierung

Trotzdem ist es möglich die Regioselektivität durch unterschiedlich große γ -Subistituenten zu beeinflussen. Chan et al.³⁰ untersuchten die Diastereo- und Regioselektivität dieser Reaktion mit unterschiedlichen Substituenten und kamen zu dem Schluss, dass große Gruppen, wie z.B. Trimethylsilyl oder *tert*-Butyl, die Regioselektivität aufgrund der sterischen Hinderung, jedoch nicht durch den Substitutionsgrad, umkehren können. So wird bei der Reaktion des Benzaldehyds mit einem γ,γ -disubstituierten Allylbromid die γ -Position für die Bindungsbildung bevorzugt, wohingegen bei der Reaktion des Isobutylaldehyds mit einem Isopropylallylbromids die sterische Hinderung zu groß ist und die α -Position bevorzugt wird.

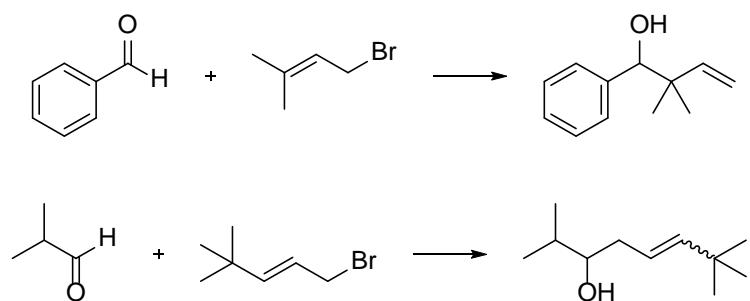


Abb. 19: Addition des höher substituierten (oben) und des sterisch weniger gehinderten C des Allyls

Bei der Diastereoselektivität kann in wässrigen Medium zwischen zwei Reaktionstypen unterschieden werden: Bei dem Typ A besitzt das Allylhalogenid einen Substituenten an der γ -Position. Dadurch hängt die Diastereoselektivität sowohl von diesen Substituenten, als auch von dem des Aldehyds ab. Die Geometrie der Doppelbindung spielt hierbei keine Rolle.

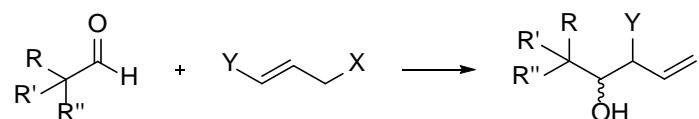


Abb. 20: Reaktionsschema des Typs A

Prinzipiell ist die Reaktion *syn*-selektiv, wenn sich ein Heteroatom in Nachbarschaft zur Aldehydfunktion befindet. Durch große Substituenten am Aldehyd kann jedoch die sterische Hinderung überwiegen, wodurch bevorzugt das *anti*-Produkt gebildet wird. Chan et al.²⁷ erklärten diese Selektivität mit dem Zimmermann-Traxler-Übergangszustand.

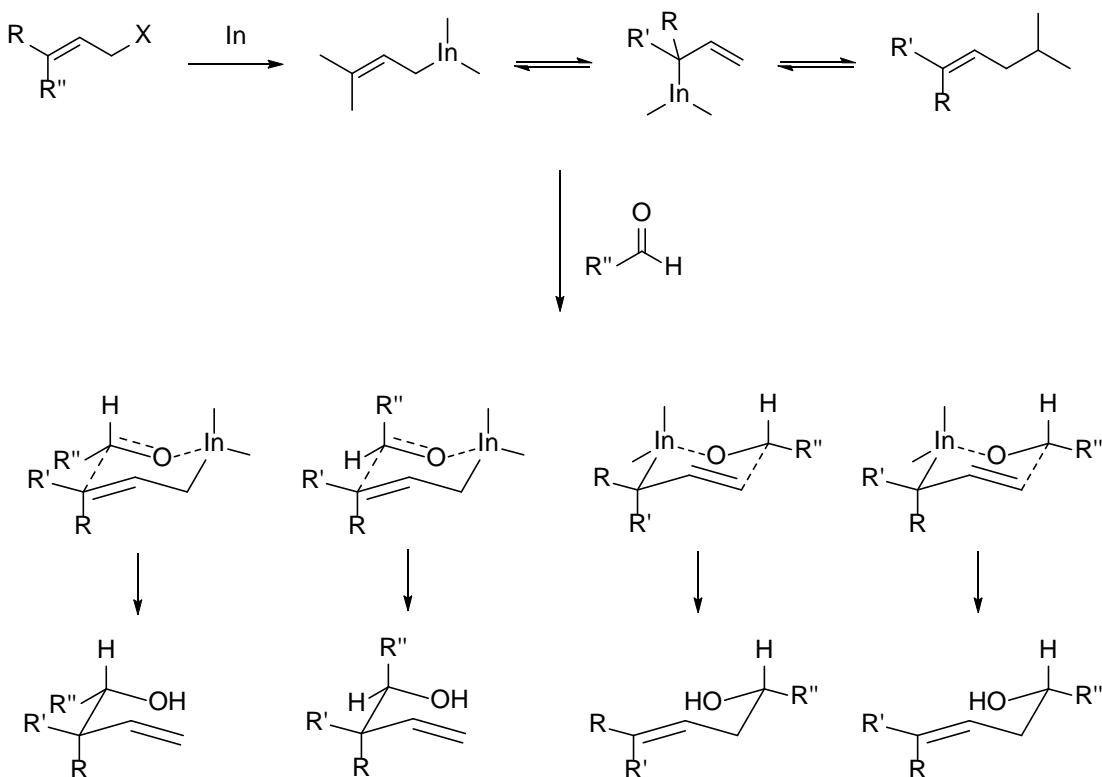


Abb. 21: Mögliche Zimmerman-Traxler-Übergangszustände bei der Allylierung

Bei dem Reaktionstyp B hängt die Diastereoselektivität stark von den Eigenschaften der α -Substituenten ab. Ist eine stark Chelat-bildende Gruppe (z.B. ein Hydroxyl) an dieser Position vorhanden, wird hauptsächlich das *syn*-Produkt gebildet. Ist jedoch das Gegenteil der Fall (z.B. eine Methylgruppe), so kommt es zur bevorzugten Bildung von *anti*-Produkten.

Paquette et al.³¹ führten einige Allylierungsversuche mit α - und β -substituierten Aldehyden durch und beschrieben mithilfe des Chelat-Cram-Modells die Stereoselektivität dieser Reaktionen. Durch die Koordination des Allylindioms und des α -substituierten Aldehyds aufgrund des Chelateffekts wie in Abb. 22 gezeigt, wird bevorzugt das *syn*-Addukt gebildet. Bei β -substituierten Aldehyden dreht sich aufgrund dieses Effekts jedoch die Diastereoselektivität um.

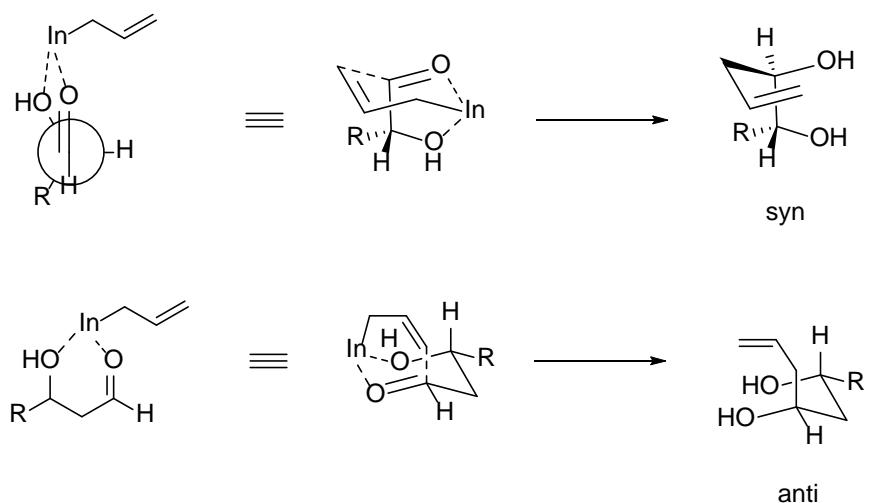


Abb. 22: Chelat-Cram-Modell der Addition des α - (oben) und β -substituierten Allyls

3.2.4. Anwendungen

Es gibt eine Vielzahl von synthetischen Anwendungsmöglichkeiten für diesen Reaktionstyp. In erster Linie ist er für die Kohlenhydratchemie aufgrund seiner bereits erwähnten Anwendbarkeit im wässrigen Medium von großer Bedeutung. So publizierten Chan und Li³² die erste Synthese von (+)-3-Desoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonsäure (KDN) im wässrigen Medium.

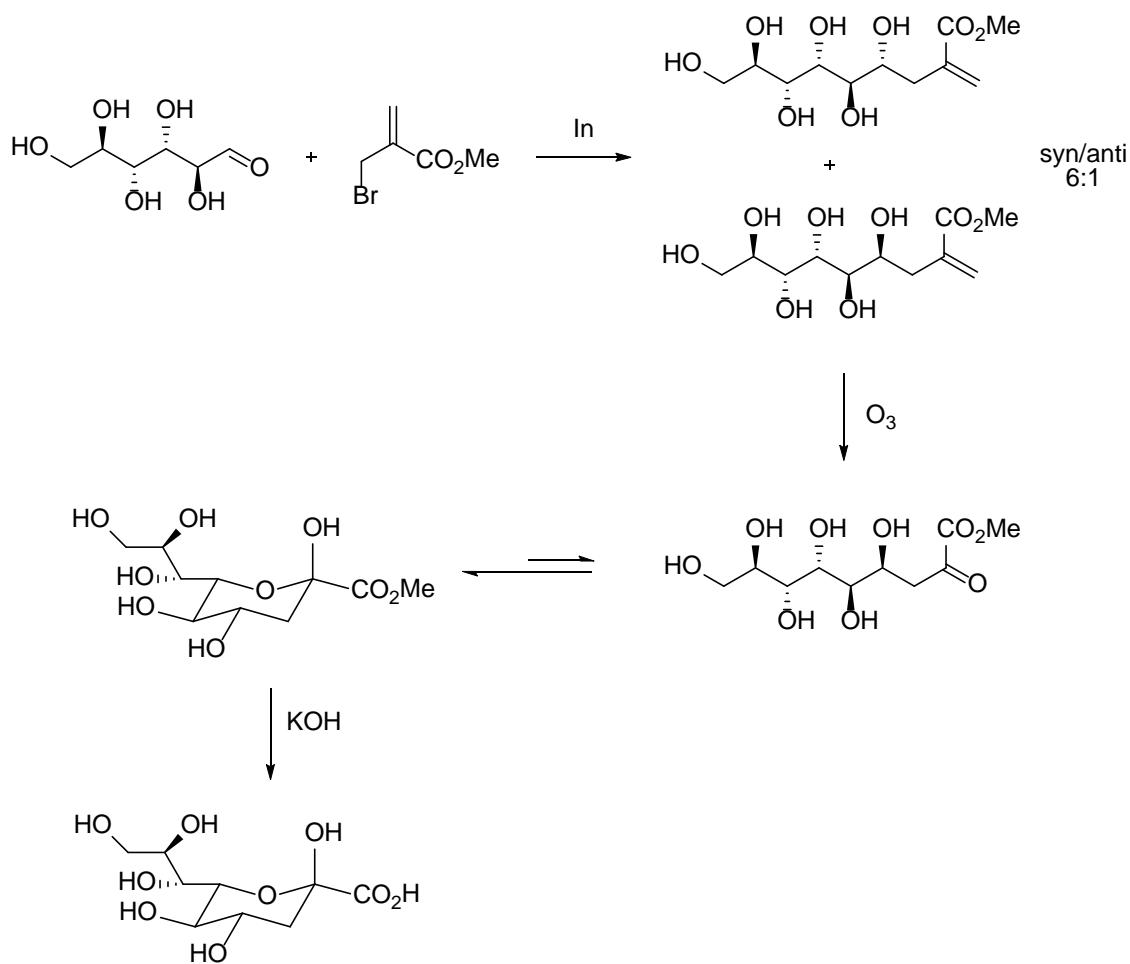


Abb. 23: Synthese des KDO nach Chan et al.

Whitesides et al.³³ nutzten diese Reaktion zur Synthese N-Acetylneuraminsäure und anderer Sialinsäuren, wie der 3-Desoxy-D-glycero-D-galacto-oct-2-ulosonsäure (KDO). Durch die Schützung der α -Hydroxygruppe mittels Isopropyliden, konnte bei letzterer die Reaktion der Arabinose mit dem Allyl soweit beeinflusst werden, dass das gewünschte *erythro*-Addukt 2:1 bevorzugt wurde.

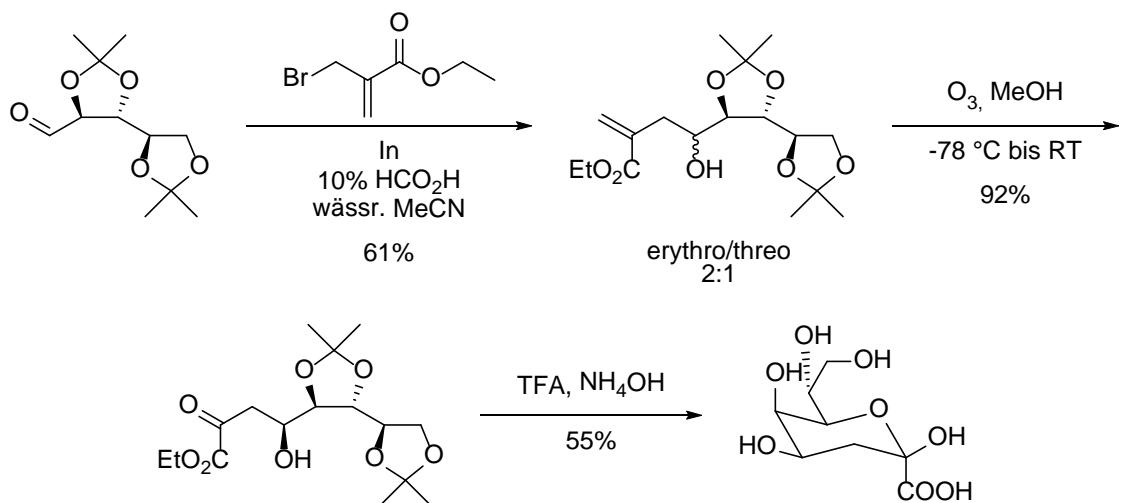


Abb. 24: Synthese des KDO nach Whitesides et al.

Auch für die Synthese von höheren Zuckern³⁴, sowie Desoxyzuckern³⁵, über die Verlängerung eines Kohlenhydrats mit einer Allylfunktion wurde diese Barbier-Typ-Reaktion von Schmid et al. herangezogen.

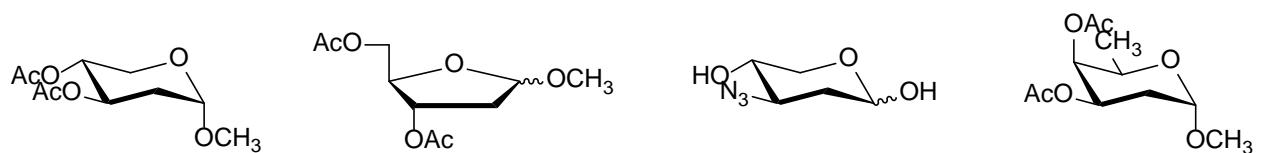


Abb. 25: Von Schmid et al. synthetisierte Desoxyzucker

Es gibt noch eine Vielzahl von weiteren Anwendungsmöglichkeiten der In-vermittelten Allylierung: Synthesen von Styryl-Kohlenhydraten, wie die anti-virale und anti-tumoröse Verbindung (+)-Goniofuran³⁶, oder β -Lactamen^{37,38} wurden mithilfe dieses Reaktionstyps durchgeführt.

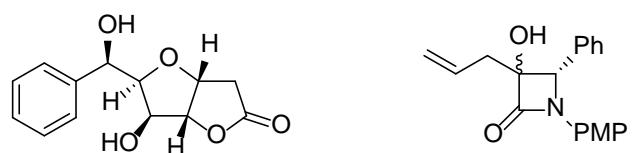


Abb. 26: (+)-Goniofuron (links) und β -Lactam (rechts)

Ivković et al.³⁹ ist es auch gelungen intramolekulare Ringschlussreaktionen über diesen Reaktionstyp durchzuführen. Hierbei beobachteten sie eine exo-Selektivität und eine Bevorzugung zur Bildung des kleineren, der beiden möglichen Ringe. (Abb. 24)

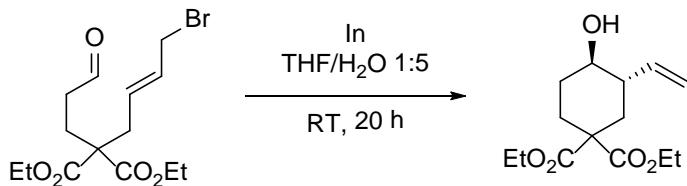


Abb. 27: Intramolekularer Ringschluss eines Bromoaldehyds

3.3.Sharpless-Epoxidierung

Eine der großen Herausforderungen der organischen Chemie ist die Übertragung einer chiralen Information auf ein achirales Substrat. Solche chiralen Produkte sind für Lebensmittelindustrie, Pharmazie und Pestizid-Industrie von großem kommerziellem Interesse.⁴⁰ Die Sharpless-Epoxidierung bietet hierfür eine relativ einfache Lösung, auch wenn sie nur für primären und sekundären Allylalkohole eingesetzt werden kann.

Ein weiterer Vorteil ist, dass Epoxide vielseitige Intermediate darstellen. Durch die Reaktion mit einem Nukleophil kann dieses unter den richtigen Bedingungen selektiv geöffnet und so zwei stereogene Zentren generiert werden. (Kap. 2.4.)

3.3.1. Mechanismus⁴¹

Als Oxidationsmittel wird immer ein Hydroperoxid eingesetzt, meistens *tert*-Butylhydroperoxid. Diese Verbindung ist eine der stabilsten Peroxide und einfacher zu handhaben als z.B. Peressigsäure oder Wasserstoffperoxid.⁴² Die chirale Information kommt von einem enantiomerenreinen chiralen Weinsäuredialkylester. Dies kann entweder Diethyltartrat (DET) oder Diisopropyltartrat (DIPT) sein. Diese Verbindung wird meist zu 6-12 mol% zugesetzt. In manchen Fällen kann es jedoch auch notwendig sein es in stöchiometrischer Menge einzusetzen. Als Katalysator für die Reaktion dient Titan-tetraisopropoxid [$Ti(OiPr)_4$]. Diese drei Verbindungen bilden nun *in situ* mit dem Allylalkohol einen Komplex mit möglichst geringer sterischer Hinderung. (Abb. 25) Innerhalb dieses Komplexes findet nun die stereoselektive Übertragung des Sauerstoffatoms von dem Hydroperoxid auf die C-C-Doppelbindung statt.

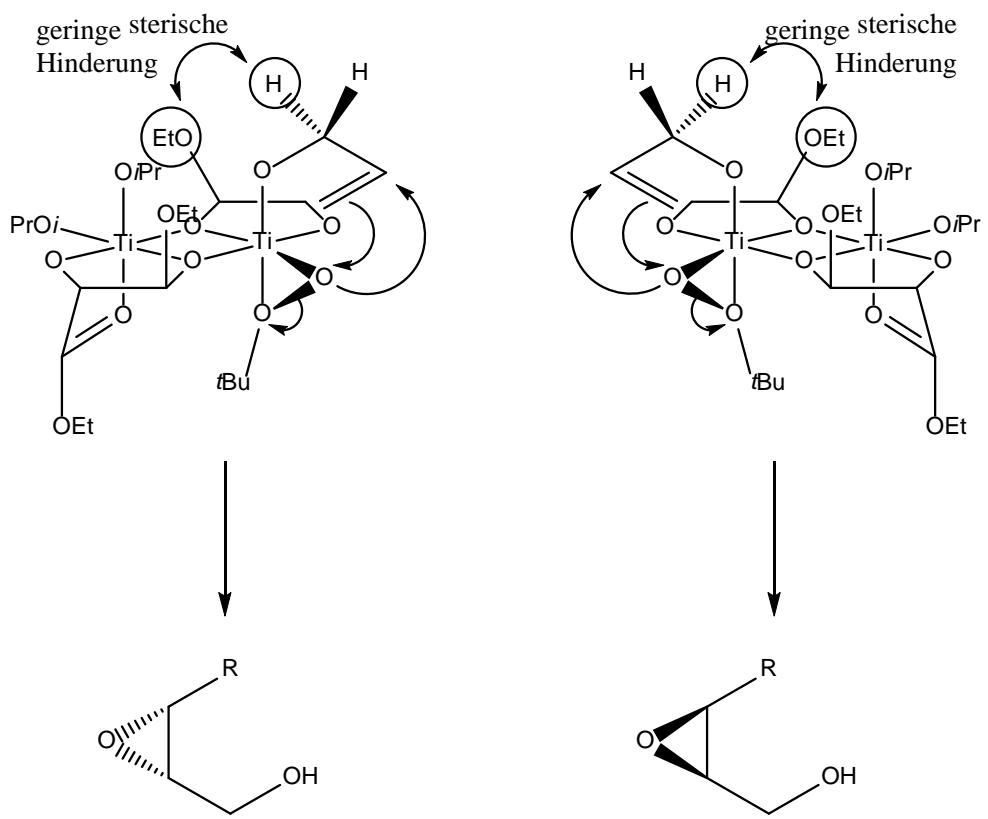


Abb. 28: Mechanismus der Sharpless-Epoxidierung in Anwesenheit von L- $(+)$ -DET (links) und D- $(-)$ -DET (rechts)

Eine einfachere Darstellung zur Bestimmung des entstehenden Epoxid bietet jene in Abb. 26. Hierbei wird die C-C-Doppelbindung in einer Ebene mit der Hydroxgruppe gezeichnet. Diese befindet sich dabei in der rechten unteren Ecke. Wird nun das D- $(-)$ -Tartrat eingesetzt findet ein *si*-Angriff von oben statt. Bei der Verwendung des L- $(+)$ -Tartrats erfolgt ein *re*-Angriff von der Unterseite.

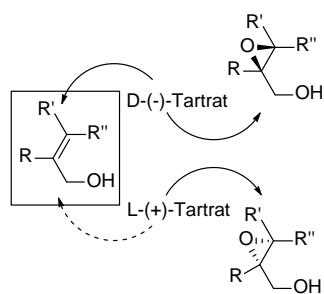


Abb. 29: Sharpless-Epoxidierung unter Verwendung unterschiedlicher Tarrate

Bei der Epoxidierung von Substraten, die bereits ein chirales C-Atom haben, ist die Oxidation diastereoselektiv. Ob nun das gebildete Epoxid anti (matched) oder syn (mismatched) zu dem chiralen Zentrum steht beeinflusst teilweise die Selektivität. Dieser Einfluss ist dennoch so gering, dass eine sehr hohe Selektivität erhalten bleibt, wie in Abb. 27 zu sehen ist.

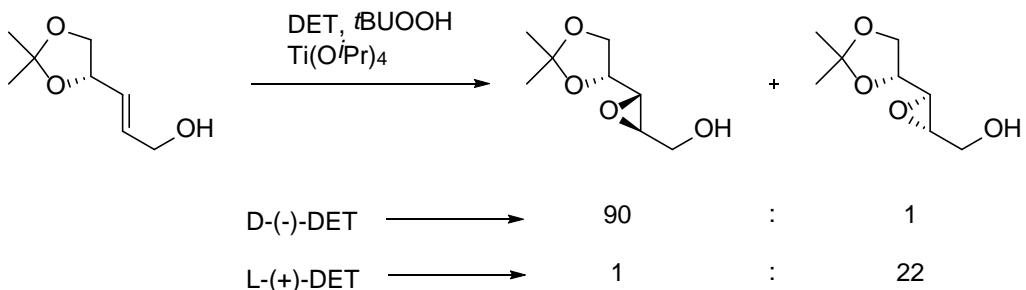


Abb. 30: Epoxidierung eines chiralen primären Allylalkohols – matched (obere Zeile), mismatched (untere Zeile)

3.3.2. Anwendungen

Ein großer Anwendungsbereich für die Sharpless-Epoxidierung bietet die Kohlenhydratchemie. Sharpless und Masamune⁴³ gelang es alle L-Hexosen ausgehend von 4-Benzylhydryloxy-(E)-but-2-en-1-ol zu synthetisieren. Die Synthese besteht aus einem Zyklus, in dem zuerst eine asymmetrische Epoxidierung stattfindet. Anschließend kommt es zu einer reversiblen Basen-katalysierten Wanderung des Epoxids, der Payne-Umlagerung⁴⁴. Durch einen nukleophilen Angriff des Thiophenols wird eine selektive, sowie irreversible terminale Epoxidöffnung erzielt. Das entstandene Diol wird über ein Acetal geschützt. An diesem Punkt wird durch die Pummerer-Umlagerung⁴⁵ und anschließende Verwendung von entweder DIBAL oder K₂CO₃ die Epimerisierung am C-2 gesteuert. Nach einer Wittig-Verlängerung⁴⁶ kann durch eine weitere Sharpless-Epoxidierung der Zyklus fortgesetzt werden.

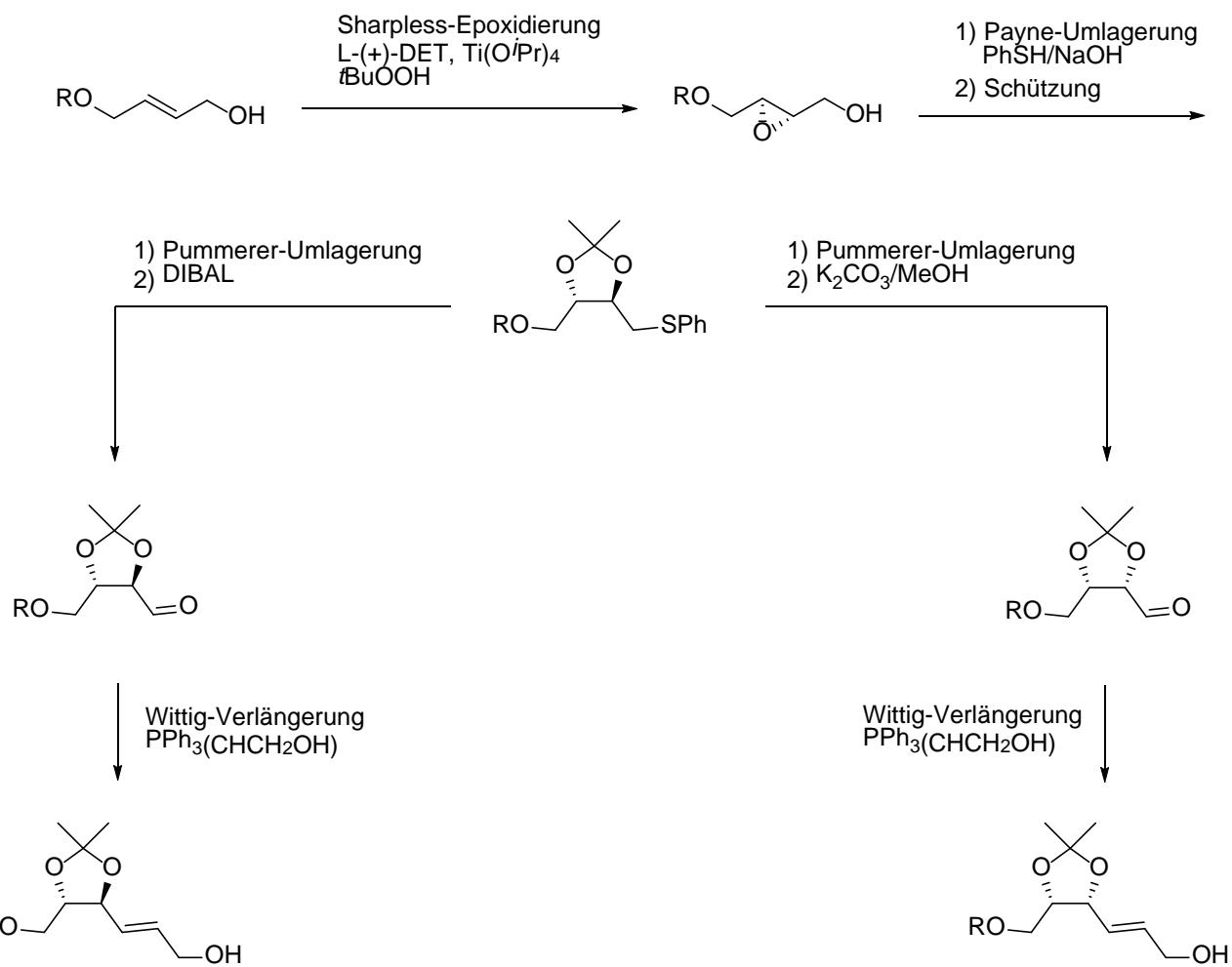


Abb. 31: Sharpless-Masamune-Zyklus

Die Sharpless-Epoxydierung wurde auch schon für die Synthese von Terpenen, wie dem (3S)-(-)-Squalen-2,3-epoxid (Abb. 29), verwendet. Diese Verbindung ist im Säugetiergewebe, in der Hefe und in Pflanzen der einzige Precursor für Steroide.⁴⁷

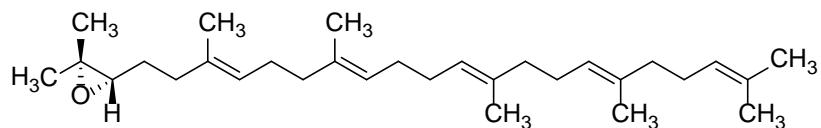


Abb. 32: (3S)-(-)-Squalen-2,3-epoxid

Weitere Naturstoffe für deren Synthese diese Epoxidierung eine wichtige Rolle spielt sind die Pheromone. So wurden auch die beiden Enantiomere des *exo*-Brevicomin synthetisiert. Diese

Verbindungen sind Aggregationspheromone des *Dendroctonus brevicomis*, einer Käferart, die im Westen Nordamerika für das Sterben von einer Großzahl an Kiefern verantwortlich sind.⁴⁸

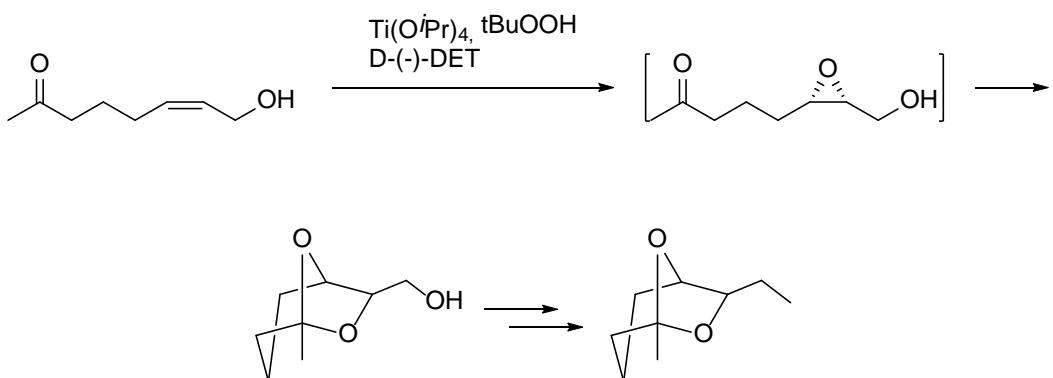


Abb. 33: Synthese des (+)-exo-Brevicomin

3.4.Pd-katalysierte Epoxidöffnung unter Einführung eines Azids

Eine selektive Epoxidöffnung ist für viele Synthesen ein entscheidender Reaktionsschritt, da hier gleich zwei stereogene Zentren stereo- und regioselektiv gebildet werden können. Weiters können unterschiedliche funktionelle Gruppen eingeführt werden, was zu einer großen Diversität dieser Reaktion führt.

Miyashita et al.⁴⁹ publizierten 2005 eine Möglichkeit α,β -ungesättigte γ,δ -Epoxyester regio- und stereoselektiv zu öffnen. Unter Verwendung des $Pd(PPh_3)_4$ als Katalysator und $TMSN_3$ als Nukleophil konnten sie Ausbeuten von bis zu 93% erzielen. Sie vermuteten, dass die Reaktion über eine π -Allyl-Palladium-Spezies und einer doppelten Inversion der Konfiguration zu dem gewünschten C-2-Additiv führt. Über die Addition des $TMSN_3$ an den Sauerstoff des Epoxids, kann so bei *trans*-Epoxyestern ein *syn*-Angriff und bei *cis*-Epoxyestern ein *anti*-Angriff erfolgen. (Abb. x)

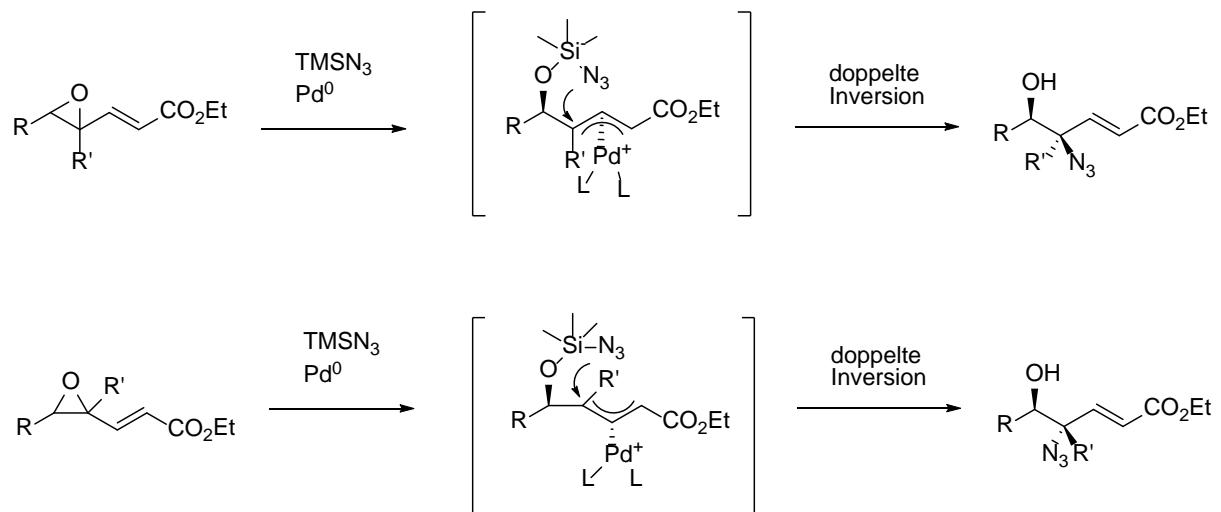


Abb. 34: Pd^0 -katalysierte stereo- und regioselektive Epoxidöffnung

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Zielsetzung

Ausgehen von der D- bzw. L-Weinsäure soll eine einheitliche Synthese für die 2-Desoxy-2-Azidogalactose, sowie die Azidoidose gefunden werden. Die stereogenen Zentren des C-4 und C-5 sind durch die Weinsäure bereits gegeben. Durch eine C-C-Kettenverlängerung soll ein ungesättigtes Kohlenstoffgerüst aufgebaut werden. Eine Epoxidierung an der Doppelbindung und anschließendene selektive Azidöffnung soll zur Einführung einer Stickstofffunktion am C-2 führen. Diese soll zum Schluss reduziert und acetyliert werden, um den gewünschten Aminozucker zu erhalten.

4.2. Syntheseroute I*

4.2.1. Reduktion und Monobenzylierung

Zu Beginn der Synthese musste die Weinsäure mit LiAlH_4 zum Alkohol reduziert werden. Um diese Reduktion zu ermöglichen, mussten die Carbonsäurefunktionen jedoch zunächst verestert werden. Weiters war es nötig das Diol über ein Acetal zu schützen. Beide Reaktionen, sowie die anschließende Reduktion mit LiAlH_4 wurden nach einer bereits publizierten Methode⁵⁰ durchgeführt. Hierzu wurde die Weinsäure mit 2,2-Dimethoxypropan (4,7 Äq.) und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) in MeOH gelöst. Nachdem 2 h auf Rückfluss erhitzt wurde, wurde Cyclohexan zugegeben und über eine Vigreuxkolonne langsam abdestilliert. Mit Cyclohexan konnte entstandenes Wasser als Azeotrop langsam aus der Reaktion geschleppt und so die Ausbeute erhöht werden. Die Reinigung erfolgte, anders als in der publizierten Synthese über eine Kieselgelsäule (Petrolether (PE)/Ethylacetat (EE) 3:1). So wurde für die L-Weinsäure eine Ausbeute von 81% und für die D-Weinsäure von 65% erzielt.

* Alle Reaktionen dieser Syntheseroute mit Ausnahme des ersten Reaktionsschritts wurden ausschließlich mit der L-Weinsäure durchgeführt.

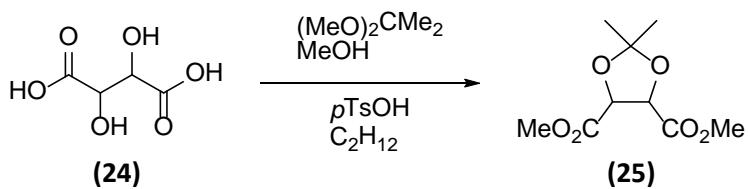


Abb. 35: Veresterung und Acetalbildung

Die Reduktion erfolgte, indem das Tartrat langsam zu einer heißen Lösung von LiAlH_4 in Et_2O abs. getropft wurde. Nach weiteren 3 h Erhitzen unter Rückfluss, wurde die Reaktion mit wenig Wasser und verd. NaOH gequencht. Da das entstandene Produkt gut wasserlöslich war, musste eine Extraktion des Lithiumrückstandes über eine Soxhlett-Apparatur erfolgen. Aufgrund dieser Vorgehensweise konnte nur eine Ausbeute von max. 53% erreicht werden.

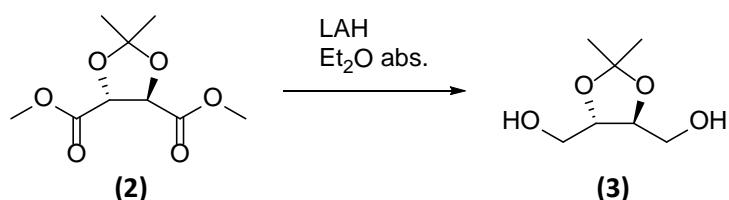


Abb. 36: Reduktion des L-Tartrats

Die Monobenzylierung wurde ebenfalls nach einer bereits publizierten Vorschrift von Seebach et al.⁵¹ durchgeführt, wonach NaH in Dimethylformamid (DMF) abs. vorgelegt und nacheinander (3), sowie Benzylbromid unter Kühlung zu getropft wurden. Wichtig hierbei war es in möglichst großer Verdünnung zu arbeiten. Dadurch wurde nach einer säulenchromatographischen Reinigung eine Ausbeute von 76% erreicht. Auch geringere Mengen des zweifachbenzylisierten Nebenprodukts konnten isoliert werden.

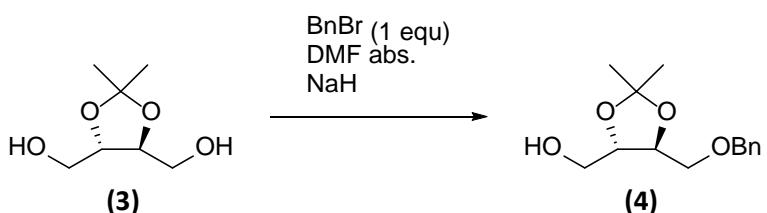


Abb. 37: Monobenzylierung des L-Threitols

4.2.2. Oxidation und Allylierung

Die in den vorherigen Schritten erhaltene freie Hydroxyfunktion konnte nun mittels Swern-Oxidation in einen Aldehyd überführt werden. Auch hier gab es glücklicherweise bereits eine publizierte Arbeitsvorschrift.⁵² Bei diesem Schritt konnte auf eine säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet werden, da im NMR-Spektrum kein Unterschied zwischen Re却nprodukt

und Rohprodukt ersichtlich war. Auch für den nächsten Schritt, der Allylierung stellte die Verwendung des Rohprodukts kein Problem dar.

Für die In-vermittelten Allylierung konnte wieder auf vorhandene Publikationen²⁵ sowie Arbeiten aus der eigenen Gruppe^{53,54} zurückgegriffen werden. Dabei wurde x in EtOH/H₂O (4:1) gelöst, Allylbromid (2 Äq.) und In-Pulver (1.5 Äq.) zugegeben und 24 h im Ultraschallbad belassen. Der Umsatz, ersichtlich aus dem NMR-Spektrum des Rohprodukts lag bei 99%. Durch Erwärmen der Reaktionsmischung auf etwa 40 °C konnte die Reaktionszeit auf 4 h verringert werden. Die Ausbeute über beide Schritte lag bei 78%.

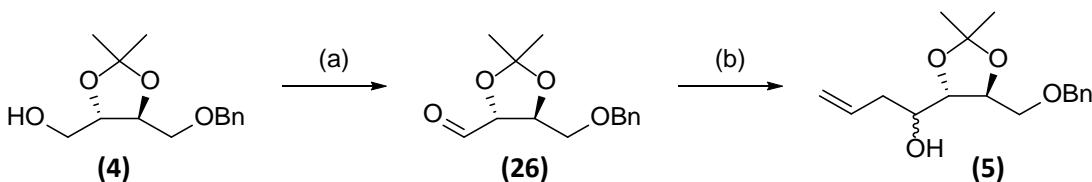


Abb. 38: Oxidation & Allylierung: (a) (COCl)₂, DMSO; (b) In, Allylbromid

Bei der Allylierung wurde anhand der NMR-Spektren festgestellt, dass sich die entstandene Hydroxyfunktion im Verhältnis 4:1 bevorzugt in *threo*-Position befindet. Dies war aufgrund der Theorie (Kap. 3.2.3.) zu erwarten.

4.2.3. Ozonolyse und Eliminierung

Für die Ozonolyse wurde x in Dichlormethan (DCM) gelöst und bei -78 °C Ozon durchgeleitet, bis sich eine Blaufärbung einstellte. Anschließend wurde bis zur Entfärbung O₂ durchgeleitet. Die Reaktion wurde durch Zugabe von PPh₃ gequencht. Auf diese Weise wurde eine Aldehydfunktion generiert.

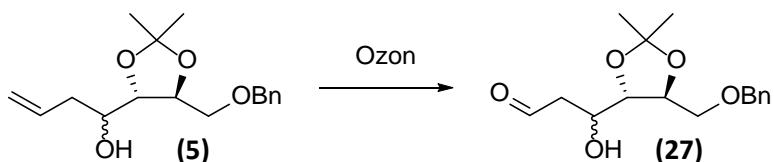


Abb. 39: Ozonolyse

Im nächsten Schritt sollte über eine Eliminierung mithilfe einer Base (Et₃N) wieder eine Doppelbindung erhalten werden. Diese war jedoch mit der freien Hydroxygruppe nicht möglich, daher wurde eine bessere Abgangsgruppe durch Acetylierung gebildet. Die Eliminierung folgt dem E1_{cb}-Mechanismus, wonach im ersten Schritt die Base zum Anion deprotoniert. Anschließend spaltet sich das Acetat ab.

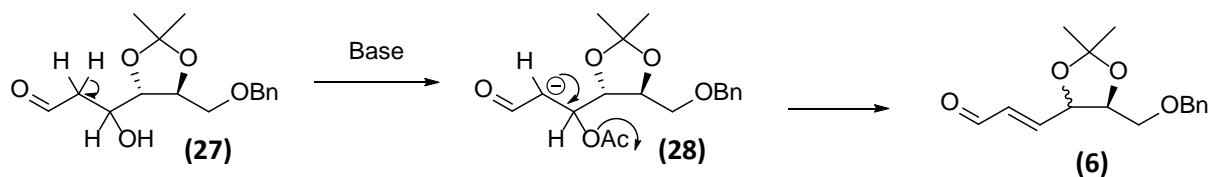


Abb. 40: Mechanismus der Eliminierung

Die Deprotonierung sollte am C-2 erfolgen. Es kam jedoch vermutlich auch am C-4 zur Deprotonierung und so zur Isomerisierung. Die ursprüngliche S-Konfiguration am C-4 sollte weitestgehend erhalten bleiben. Um dieses Problem zu beheben wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen versucht. (Tab. 1) Die Verwendung einer sterisch anspruchsvolleren Base wie Diisopropylethylamin (DIPEA) führte zwar zu einer Verbesserung des Isomerenverhältnisses bei RT, doch die Reduktion der Reaktionstemperatur auf 0 °C zeigt, dass die Art der Base bei niedrigeren Temperaturen keine enorme Rolle bei dieser Reaktion spielt. 0 °C schien die beste Temperatur für diese Reaktion zu sein. Eine niedrigere Temperatur führte zu keiner Verbesserung. Durch Verkürzung der Reaktionszeit wurde nochmals das Isomerenverhältnis verbessert und so die idealsten Bedingungen geschaffen. Trotzdem konnte das gewünschte Produkt nur als Gemisch mit dem Isomer in einem Verhältnis von 1:9 isoliert werden. Daher wurde während der Optimierung dieser Reaktion auch nach anderen Synthesemöglichkeiten gesucht und so Syntheseroute II erstellt.

Tab. 1: Reaktionsbedingungen und Isomerenverhältnisse der Eliminierung

Base	T [°C]	Time [min]	Isomere (R/S)
Et ₃ N	RT	30	3:2
Et ₃ N	0	30	1:5
Et ₃ N	-20	30	1:5
Et₃N	0	10	1:8
DIPEA	RT	30	2:3
DIPEA	0	30	1:5

4.3. Syntheseroute II

4.3.1. Asymmetrische Reduktion und HWE-Verlängerung

Für diesen Reaktionsschritt war ebenfalls zu Beginn die Acetalisierung und Veresterung der Weinsäure, wie in 4.2.1. beschrieben, nötig. Für die anschließende Reduktion und Kettenverlängerung wurde auf eine Publikation von Tomioka et al.⁵⁵ zurückgegriffen. Diese konnte ohne größere Probleme umgesetzt werden. Dabei wurde in einer Eintopf-Reaktion das Tartrat zuerst mit 2 Äq. Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) bei 0 °C einseitig zum Alkohol und anschließend mit einem weiteren Äquivalent auf der zweiten Seite zum Aldehyd reduziert. Ohne Aufarbeitung wurde dann 1.5 Äq. des zuvor hergestellten $[(EtO)_2P(O)CHCO_2Et]^-Na^+$ zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Wie in der Publikation beschrieben wurden als Nebenprodukte der α,β -ungesättigte Diester und das Diol in geringen Mengen isoliert. Der gewünschte Ester konnte mit einer Ausbeute von 47% für das L-Tartrat und 15 % für das D-Tartrat erhalten werden.

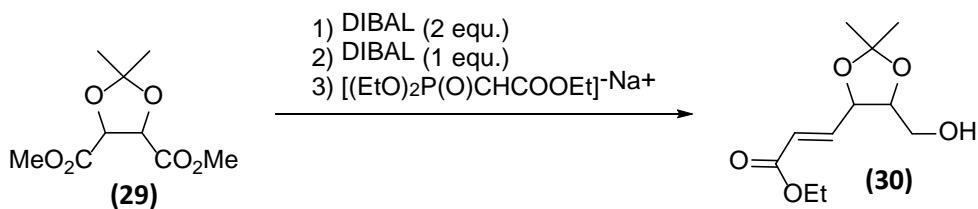


Abb. 41: Asymmetrische Reduktion und HWE-Verlängerung

4.3.2. Reduktion und Epoxidierung

Um an diesem Punkt einen α,β -Epoxyaldehyd zu erhalten gab es zwei Möglichkeiten. Einerseits könnte mit DIBAL zum Aldehyd reduziert werden und über die Jørgensen-Epoxidierung das Epoxid erhalten werden. Diese Epoxidierung wurde bereits mehrfach in der Arbeitsgruppe an ähnlichen Substraten erfolgreich durchgeführt.

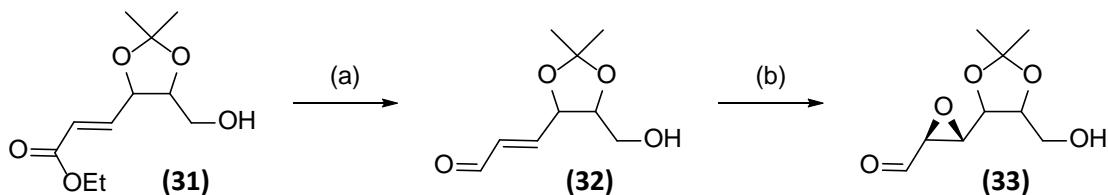


Abb. 42: Mögliche Synthese des Epoxids: (a) DIBAL (1 Äq.); (b) H_2O_2 , Jørgensen-Kat

Da sich aber die Reduktion eines α,β -ungesättigten Ester mit 1 Äq. DIBAL nur bis zum Aldehyd als schwierig erwies (das Verhältnis von Produkt und Edukt lag maximal bei 1:3), wurde eine Reduktion mit 3 Äq. DIBAL zum ungesättigten Alkohol durchgeführt. Dieser konnte nun über die Sharpless-Epoxidierung mit $Ti(OiPr)_4$ (1.4 Äq.), $t\text{-BuOOH}$ (2 Äq.) und dem entsprechenden (+)- oder (-)-Diethyltartrat (DET) (1.4 Äq.) selektiv in das gewünschte Epoxid überführt werden. Eine Epoxidierung mit Diisopropyltartrat (DIPT) wurde ebenfalls durchgeführt. Diese Verbindung konnte jedoch im Anschluss nicht über eine Säulenchromatographie wieder entfernt werden.

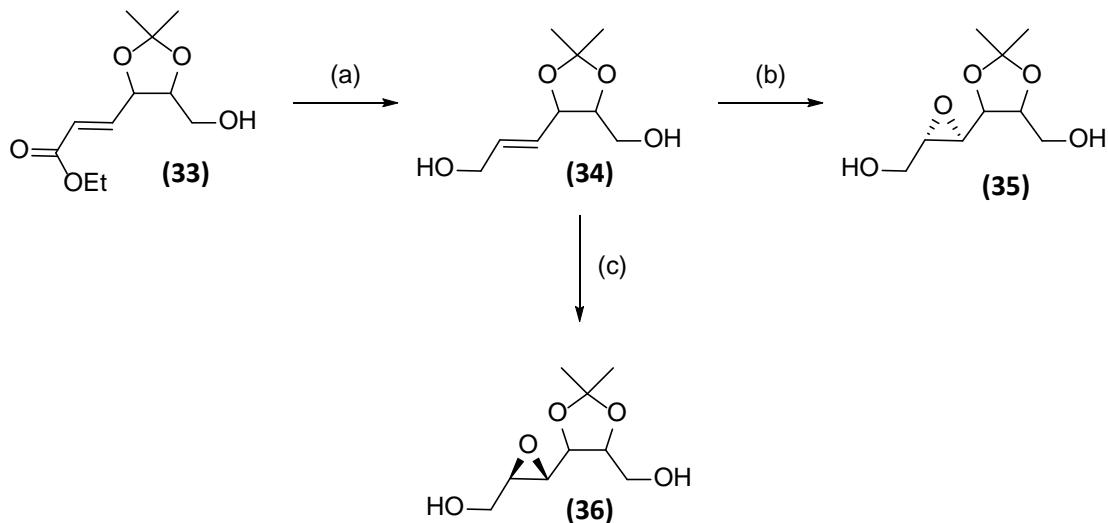


Abb. 43: Durchgeführte Reduktion & Epoxidierung: (a) DIBAL (3 Äq.); (b) $t\text{-BuOOH}$, $Ti(OiPr)_4$, L-(+)-DET; (c) $t\text{-BuOOH}$, $Ti(OiPr)_4$, D-(-)-DET

Um anschließend nur einseitig zum Aldehyd zu oxidieren musste vor der gesamten Reaktionssequenz die Alkoholfunktion am C-6 geschützt werden. Als Schutzgruppe wurde *t*-Butyldimethylsilyl (TMS) gewählt, weil es sich unter den gleichen Bedingungen wie das Acetal abspalten lassen sollte. Die Gesamtausbeute für die Schützung und die Reduktion des Ester zum Alkohol betrugen für die L-Verbindung 84 % und für die D-Verbindung 55 %.

4.3.3. Oxidation, Wittig-Verlängerung und Epoxidöffnung

Für die Wittig-Verlängerung musste der Alkohol zum Aldehyd oxidiert werden. Dies wurde einerseits über die Swern-Oxidation mit $(COCl)_2$ (1.1 Äq.), Dimethylsulfoxid (DMSO) (2.2 Äq.) und Et_3N (5 Äq.) versucht, anderseits mithilfe von Pyridiniumchlorochromat (PCC). Letztendlich erwies sich die Oxidation mit PCC als die einfachere, da sie nach einer bereits bekannten Publikation⁵⁶ in einer Eintopf-Reaktion mit der nachfolgenden Wittig-Verlängerung durchgeführt werden konnte.

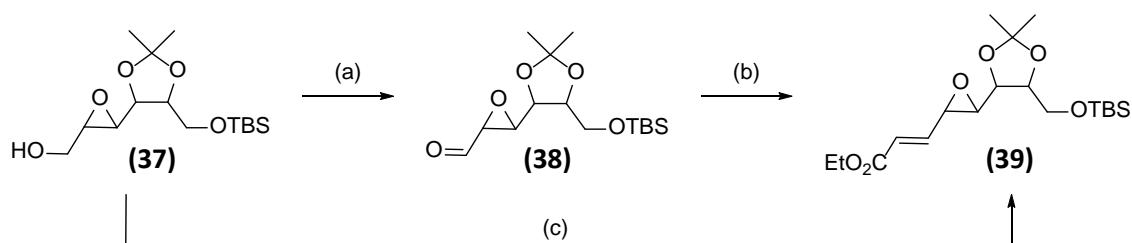


Abb. 44: Oxidation & Wittig-Reaktion: (a) $(COCl)_2$, DMSO, Et_3N ; (b) $PPh_3(CHCO_2Et)$; (c) PCC, NaOAc, $PPh_3(CHCO_2Et)$

Das für die Wittig-Verlängerung benötigte Phosphorylid wurde selbst hergestellt, indem Bromessigsäureethylester in EtOAc zu einer Lösung von PPh_3 in EtOAc gegeben und diese Mischung über Nacht gerührt wurde. Anschließend wurde das ausgefallene Phosphoniumsalz einfach abfiltriert, in DCM gelöst und mit NaOH in das Ylid überführt (Ausbeute: 98%). Das Ylid (2 Äq.) wurde nun wie oben beschrieben in einer Eintopf-Reaktion mit dem Alkohol, PCC (2 Äq.) und NaOAc (2 Äqu.) als Puffer für 2 h bei RT gerührt. So konnte mit der Verbindung x eine Ausbeute von 60% erzielt werden. Im Vergleich dazu liegen die Ausbeuten bei der Oxidation der Verbindungen x & x mittels Swern nur bei 50 bzw. 36 %. Die vergleichsweise niedrigen Ausbeuten sind ein weiterer Grund, warum die Oxidation mit PCC vorgezogen wurde.

Diese Wittig-Verlängerung war für die anschließende Epoxidöffnung von großer Bedeutung. Wie im Kap. 3.4. beschrieben ist die Doppelbindung für die Regioselektivität entscheidend. Mit 2 Äq. Trimethylsilylazid ($TMSN_3$) und 0.1 Äq. $Pd(PPh_3)_4$ eine Ausbeute von bis zu 89% erreicht werden.

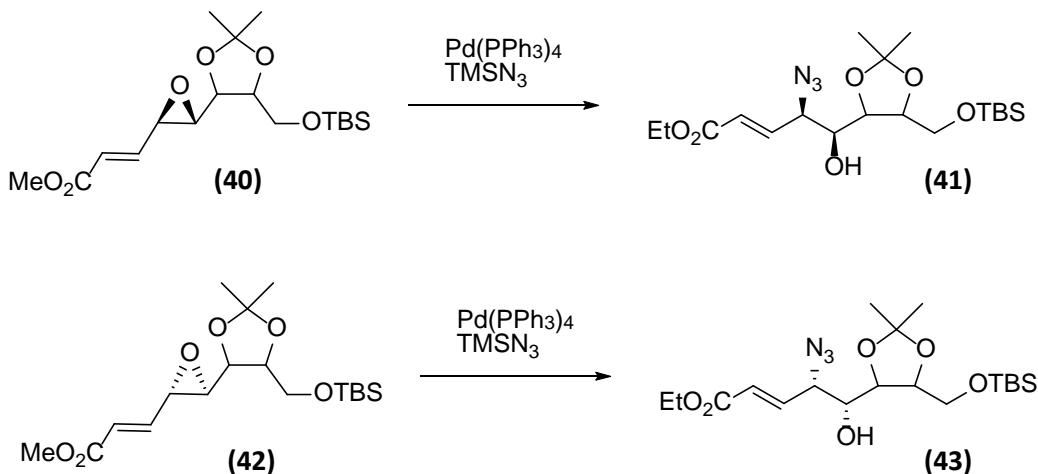


Abb. 45: Epoxidöffnung

4.3.4. Azidreduktion, Entschützung und Ozonolyse

Die letzten Schritte bestanden darin die Schutzgruppen zu entfernen und einen Aldehyd zu generieren. Die folgenden Versuche wurden mit den L-Form durchgeführt.

Sowohl die Isopropyliden-, als auch die *t*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBDMS) konnten unter Verwendung eines Ionenaustauschers (DOWEX 50/H⁺) abgespalten werden. Dazu wurde das Substrat in MeOH gelöst und nach Zugabe des Ionenaustauschers bis zur kompletten Umsetzung auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde mittels Ozonolyse die Aldehydfunktion gebildet. Nach der chromatographischen Aufreinigung konnte jedoch nur ein Produktgemisch isoliert werden, das im NMR-Spektrum neben der α - ($\delta_{\text{MeOD}} = 5.15$ ppm) und β -Form ($\delta_{\text{MeOD}} = 4.92$ ppm) des gewünschten Galaktosepyranosederivats noch zwei weitere Signale von anomeren H's ($\delta_{\text{MeOD}} = 5.08$ & 5.43 ppm) enthielten. Diese könnten entweder von der Galaktofuranose- oder von der Idopyranose-Form stammen. Aufgrund der zu geringen Materialmenge war es jedoch nicht möglich über 2D-Spektren genauere Informationen darüber zu bekommen.

Eine weitere Möglichkeit diese Schritte umzusetzen und zusätzlich auch das Azid zum Amin zu reduzieren wurde versucht.⁵⁷ Hierbei wurde zuerst über die Ozonolyse bei -78°C der Aldehyd gebildet. Diese Reaktion wurde ebenfalls in MeOH durchgeführt. Anschließend wurde gleich 2M HCl, sowie Pd/C zugegeben und ein H₂-Ballon aufgesetzt. Diese Reaktion musste ebenfalls bei -78°C angesetzt werden, da der entstandene 2-Deoxy-2-Azidozucker wegen der Schutzgruppen in der offenkettigen Form vorlag und diese zur Isomerisierung an der Position 2

neigt. Die Entschützung konnte nach zwei Tagen umgesetzt werden. Jedoch war keine Reduktion zu beobachten, wodurch wieder der Azidozucker erhalten wurde. Auch hier konnte nur die oben genannte Mischung erhalten werden.

Zuletzt wurde versucht die Entschützung wasserfrei durchzuführen. Hierzu wurde Acetylchlorid in MeOH abs. vorgelegt und anschließend das Startmaterial zugegeben. Nach vollendeter Reaktion wurde eine Ozonolyse durchgeführt, um den Ringschluß zu erzielen. Da im ersten Ansatz mit PPh_3 die Ozonolyse gequencht wurde, musste das Produkt chromatographisch gereinigt werden. Dies erwies sich jedoch als schwierig, da der Azidozucker nur sehr schlecht angefärbt werden konnte und keine definierten Spots zu sehen waren. Die isolierte Menge war sehr gering ($\sim 1 \text{ mg}$) wodurch ein NMR-Spektrum auch kaum zu interpretieren war.

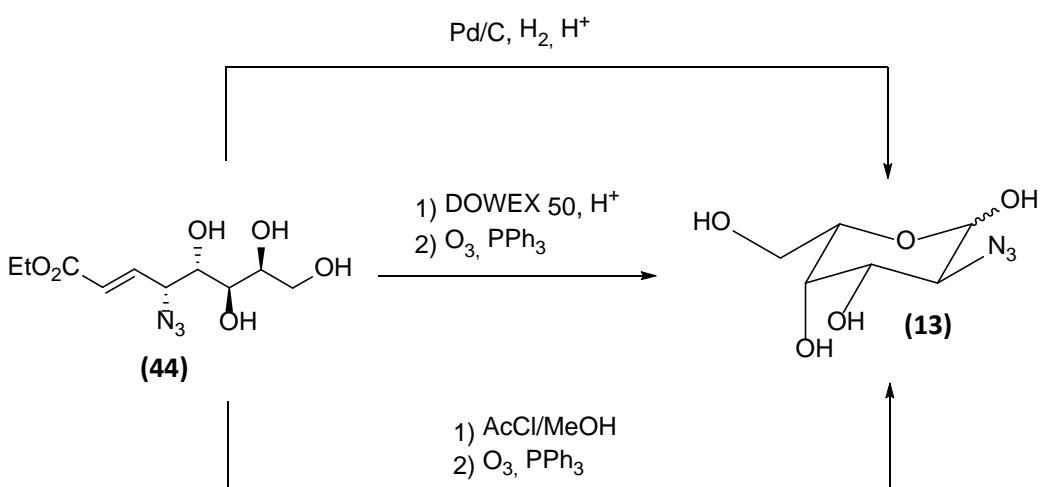


Abb. 46: Durchgeführte Versuche zu Entschützung und Ringschluß des L-Derivats

Um nun genügend Produkt für weitere analytische Untersuchungen zu haben, wurde die Reaktion nochmals im größeren Maßstab durchgeführt, diesmal jedoch mit der D-Form, da für die L-Form nicht mehr genügend Startmaterial vorhanden war. Außerdem wurde die chromatographische Reinigung bereits nach der Entschützung durchgeführt und bei der Ozonolyse mit Dimethylsulfid statt PPh_3 gequencht, wodurch eine Reinigung am Ende umgangen werden konnte. Im NMR-Spektrum konnten nun wieder die α - und β -anomeren H's identifiziert werden. Zwar waren wieder die beiden anderen anomeren Signale zu sehen, jedoch in einer geringeren Intensität. Zur weiteren Identifizierung wurde ein IR-Spektrum aufgenommen, in dem eine für Azide typische schmale Bande bei 2108 cm^{-1} zu sehen war.

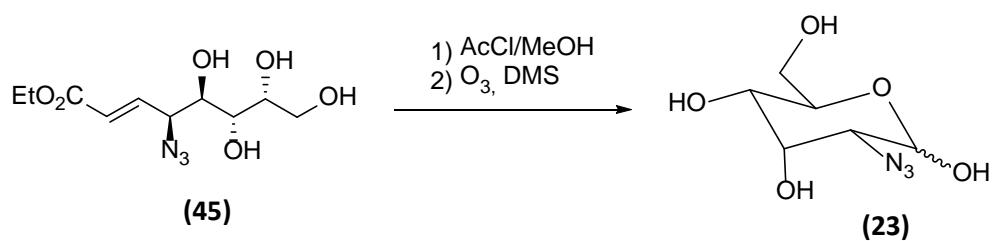


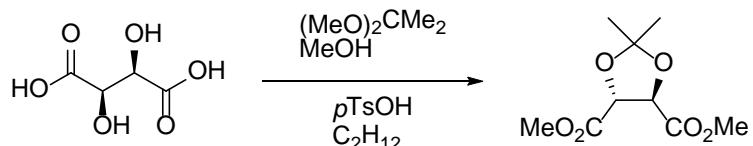
Abb. 47: Entschützung und Ringschluß des D-Derivats

Um eine bessere Auswertung mittels NMR-Spektroskopie zu erreichen, wurden die freien Hydroxygruppen acetyliert. Danach konnten die zwei unbekannten Verbindungen isoliert werden. Das ^{13}C -Spektrum des α -Anomers zeigt eine relativ hohe Verschiebung des anomeren C's (101.27 ppm), was die Vermutung nahe lägt, dass es sich bei den Verbindungen um die Furanosederivate handelt. Um eine genauere Aussage treffen zu können müssten jedoch weiter Untersuchungen gemacht werden.

5. Experimenteller Teil

5.1. Synthese ausgehend von der L-Weinsäure

5.1.1. Synthese von Dimethyl-2,3-O-isopropyliden-L-tartrat (2)



Ansatz

10 g L-Weinsäure (150.087 g/mol, 1 Äq., 66.63 mmol)

28.8 mL 2,2-Dimethoxypropan (104.15 g/mol; 3.5 Äq., 233.16 mmol, 0.84 g/mL, 24.6 g)

34 mg pTsOH (172.20 g/mol, 0.003 Äq., 0.2 mmol)

92 mg K₂CO₃ (138.20 g/mol, 0.01 Äq., 0.67 mmol)

Durchführung

L-Weinsäure und p-TsOH wurden unter Argon in 10 mL MeOH abs. gelöst. 2,2-Dimethoxypropan (19 mL; 2.3 Äqu.) wurde zugegeben und die Lösung 2 h auf Rückfluss erhitzt, wobei die Lösung sich dunkelrot verfärbte. Anschließend wurden nochmals 2,2-Dimethoxypropan (9 mL; 1.1 Äq.), sowie Cyclohexan (50 mL) zugegeben. Nun wurden entstandenes Wasser und Aceton über einen Zeitraum von 24 h langsam über eine Vigreux-Kolonne ab destilliert. Nach einer weiteren Zugabe von 2,2-Dimethoxypropan (0.8 mL; 0.1 Äq.) wurde wieder 30 min auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur, wurde K₂CO₃ zugegeben und die Mischung gerührt bis die rote Farbe nachließ. Nach der Entfernung des Lösungsmittels unter verminderter Druck, wurde das Rohprodukt mittels Kieselgelsäule (PE/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 11.815 g (81 %), gelbliches Öl

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

$\delta = 1.51$ (s, 6 H, CH_3), 3.84 (s, 6 H, OCH_3), 4.82 (s, 4 H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

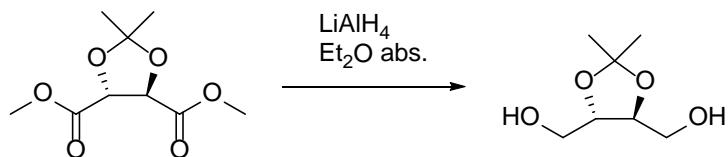
$\delta = 26.30$ (CH_3), 52.80 (OCH_3), 77.02 (CH), 113.89 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 170.13 (C(O)OCH_3)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

$[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6]$: 219.09 (M+H^+ , 2), 241.07 (M+Na^+ , 100), 253.07 (M+Cl^+ , 38)

$[\alpha]_D^{20} = -46.5^\circ$ ($c = 3.1$ mg/mL in CH_2Cl_2)

5.1.2. Synthese von 2,3-Di-O-isopropyliden-L-threitol (3)



Ansatz

2.3 g (2) (218.206 g/mol, 1 Äq., 10.54 mmol)

680 mg LiAlH₄ (37.95 g/mol, 1.7 Äq., 17.92 mmol)

Durchführung

LiAlH₄ wurde in Et₂O abs. (12 mL) unter Argon vorgelegt und 30 min. auf Rückfluss erhitzt. X wurde in Et₂O abs. (6 mL) gelöst und zu der ersteren Lösung (ohne Erwärmen) zugetropft. Anschließend wurde die Mischung 3 h auf Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und die Reaktion durch langsame Zugabe von H₂O (0.7 mL), 4M NaOH (0.7 mL) und H₂O (2.1 mL) gequenched. Die Mischung wurde bei RT so lange gerührt, bis der graue Feststoff entfärbt war. Dieser wurde dann abfiltriert und mit THF gewaschen. Nach dem Trocknen des Filtrats über MgSO₄ und dem Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde das erhaltene Rohprodukt über eine Kieselgelsäule (PE/EE 1:4) gereinigt.

Ausbeute: 1.23 g (72 %), hellgelbes Öl

Analytische Daten

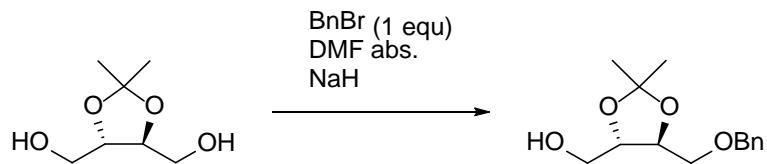
¹H-NMR (CDCl₃; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 1.45 (s, 6 H, CH₃), 3.69 (m, 2 H, H-1a), 3.80 (m, 2 H, H-1b), 4.00 (m, 2 H, H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = 27.05 (CH₃), 61.97 (C-1), 77.89 (C-2), C_q (nicht sichtbar)

5.1.3. Synthese von 1-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-L-threitol (4)



Ansatz

1.865 g (3) (162.185 g/mol, 1 Äq., 11.50 mmol)

276 mg NaH (23.99 g/mol, 1 Äq., 11.50 mmol)

1.37 mL Benzylbromid (171.04 g/mol, 1 Äq., 11.50 mmol, 1.44 g/mL, 1.97 g)

Durchführung

NaH wurde in DMF abs. (125 mL) unter Argon vorgelegt und auf -20°C gekühlt. X in DMF abs. (25 mL) und anschließend Benzylbromid in DMF abs. (50 mL) wurden langsam zugetropft. Nun wurde die Lösung auf 0°C erwärmt und solange bei dieser Temperatur gerührt, bis die H_2 -Entwicklung abgeklungen war. Bei RT wurde die Mischung weitere 90 min gerührt. Nach dem Entfernen des DMF unter verminderter Druck, wurde der Rückstand in DCM und H_2O aufgenommen und ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt wurde, wurde das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule (PE/EE 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.206 g (76 %) farbloses Öl

Analytische Daten

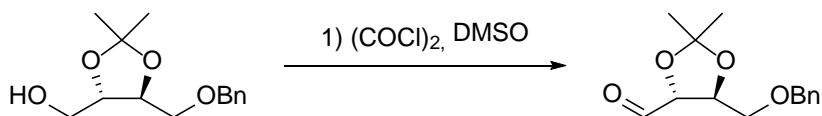
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 1.41 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.56 (dd, $J_{4\text{a},3} = 5.78$ Hz, $J_{4\text{a},4\text{b}} = 9.64$ Hz, 1 H, H-4a), 3.68 (dd, $J_{1\text{a},2} = 4.33$ Hz, $J_{1\text{a},1\text{b}} = 11.78$ Hz, 1 H, H-1a), 3.69 (dd, $J_{4\text{b},3} = 5.04$ Hz, $J_{4\text{b},4\text{a}} = 9.64$ Hz, 1 H, H-4b), 3.78 (dd, $J_{1\text{b},2} = 4.20$ Hz, $J_{1\text{b},1\text{a}} = 11.78$ Hz, 1 H, H-1b), 3.95 (ddd, $J_{2,1\text{a}} = 4.30$ Hz, $J_{2,1\text{b}} = 4.20$, $J_{2,3} = 8.29$ Hz, 1 H, H-2), 4.06 (ddd, $J_{3,4\text{a}} = 5.78$ Hz, $J_{3,4\text{b}} = 5.04$, $J_{3,2} = 8.29$ Hz, 1 H, H-3), 4.59 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.26-7.38 (m, 5 H, Ph)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = 26.95 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.98 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 62.45 (C-4), 70.38 (C-1), 73.74 (CH_2Ph), 76.59 (C-2), 79.71 (C-3), 127.77 (Ph), 127.88 (Ph), 128.48 (Ph), C_q (nicht sichtbar)

5.1.4. Synthese von 4-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-L-threose (26)



Ansatz

1.21 g (4) (252.31 g/mol, 1 Äq., 4.80 mmol)

0.50 mL Oxalylchlorid (126.93 g/mol, 1.2 Äq., 5.76 mmol, 1.28 g/mL, 730 mg)

0.75 mL DMSO (78.13 g/mol, 2.2 Äq., 1.1 g/mL, 824 mg)

2.86 mL Triethylamin (191.19 g/mol, 4.3 Äq., 20.62 mmol, 0.73 g/mL, 2.09 g)

Durchführung

Oxalylchlorid wurde in DCM abs. (12 mL) unter Argon gelöst und auf -78°C gekühlt. DMSO in DCM abs. (3 mL) wurde langsam zugetropft und die Mischung 5 min gerührt. Nun wurde x in DCM abs. (5 mL) langsam zugetropft und 2 h gerührt. Nach der Zugabe von Triethylamin wurde die Lösung über einen Zeitraum von 1 h auf 0°C erwärmt. Anschließend wurde sie auf einen kalten Phosphatpuffer (250 mL, pH 7) gegossen und diese Mischung mit Et₂O dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

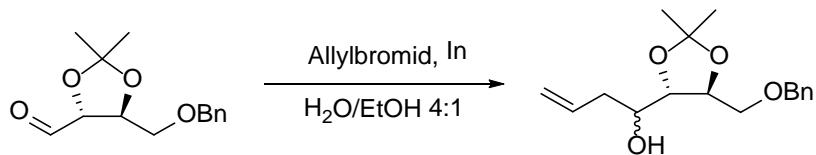
Ausbeute: nicht bestimmt, gelbliches Öl

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 1.43 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 3.67 (m, 2 H, H-4), 4.23 (dd, J_{2,1} = 1.60 Hz, J_{2,3} = 7.38 Hz, 1 H, H-2), 4.27 (m, J_{3,2} = 7.38 Hz, 1 H, H-3), 4.61 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.27-7.38 (m, 5 H, Ph), 9.77 (d, J_{1,2} = 1.60, 1 H, H-1)

5.1.5. Synthese von 1-O-Benzyl-4-hydroxy-2,3-O-isopropyliden-5,6,7-trideoxy-L-ara-6-heptenitol & -D-xyl-6-heptenitol (5)



Ansatz

100 mg (26) (250.29 g/mol, 1 Äq., 0.40 mmol)

92 mg Indiumpulver (114.82 g/mol, 2 Äq., 0.80 mmol)

0.97 mL Allylbromid (120.99 g/mol, 3.5 Äq., 1.40 mmol, 1.4 g/mL, 170 mg)

Durchführung

Indiumpulver, x und Allylbromid wurden in EtOH/H₂O (4:1, ~10 mL) vorgelegt und im Ultraschallbad 4 h bei 40-50°C gelassen. Anschließend wird die Mischung mit H₂O verdünnt und mit DCM dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (PE/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 115 mg (98 % über 2 Stufen), threo/erythro 4:1

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400.13 MHz) δ [ppm]

Isomerengemisch

δ = 1.39 (s, 3 H, threo-CH₃), 1.40 (s, 3 H, threo-CH₃), 1.42 (s, 3 H, erythro-CH₃), 1.43 (s, 3 H, erythro-CH₃), 2.16–2.48 (m, 2 H, H-5), 3.60 (dd, J_{1a,1b} = 9.83 Hz, 1 H, H-1a), 3.67 (dd, J_{1b,1a} = 9.83 Hz, 1 H, H-1b), 3.68–3.85 (m, 2 H, H-2, H-4), 4.08–4.20 (m, 1 H, H-3), 4.59 (d, 2 H, CH₂Ph), 5.08–5.17 (m, 1 H, H-7), 5.79–5.92 (m, 1 H, H-6), 7.26–7.37 (m, 5 H, Ph)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

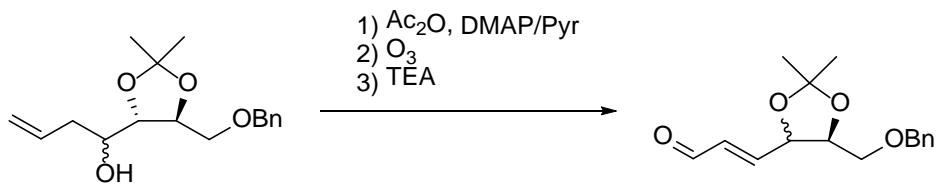
Threo

δ = 26.90 (C(CH₃)₂), 26.98 (C(CH₃)₂), 38.02 (C-5), 70.82 (C-1), 71.44 (C-4), 73.71 (CH₂Ph), 78.10 (C-2), 81.27 (C-3), 109.16 (C(CH₃)₂), 117.99 (C-7), 127.87 (Ph), 128.48 (Ph), 134.35 (C-6), 137.46 (Ph)

Erythro

δ = 27.10 (C(CH₃)₂), 27.19 (C(CH₃)₂), 39.01, (C-5), 69.81 (C-4), 70.44 (C-1), 73.57 (CH₂Ph), 76.23 (C-2), 80.59 (C-3), 109.16 (C(CH₃)₂), 117.77 (C-7), 127.87 (Ph), 128.48 (Ph), 134.39 (C-6), 137.46 (Ph)

5.1.6. Synthese von (2E)-6-O-Benzyl-2,3-dideoxy-4,5-O-isopropyliden-L-threo-hex-2-enose & -erythro-hex-2-enose (6)



Ansatz

100 mg (5) (292.37 g/mol, 1 Äq., 0.34 mmol)

34 mg Thioharnstoff (76.12 g/mol, 1.3 Äq., 0.46 mmol)

0.2 mL Et₃N (101.19 g/mol, 4 Äq., 1.37 mmol, 0.73 g/mL, 138 mg)

Durchführung

X und eine Spatelspitze DMAP wurden unter Argon in Pyr/Ac₂O (1:1, 2 mL) gelöst und bei RT über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand in DCM (10 mL) gelöst. Diese Lösung wurde auf -78°C gekühlt und Ozon durchgeleitet, bis sie sich blau färbte. Nachdem Luft bis zur Entfärbung der Lösung durchgeleitet wurde, wurde mit Thioharnstoff gequencht. Die Mischung wurde 1 h gerührt und auf 0°C erwärmt. Et₃N wurde zugegeben und nach 10 min Röhren mit 1 M HCl (4 mL) die Reaktion gequencht. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (PE/EE 3:1) gereinigt

Ausbeute: 52 mg (67 %), Isomerengemisch (1:8 erythro/threo)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

Threohexenose

δ = 1.44 (s, 3 H, C(CH_3)₂), 1.47 (s, 3 H, C(CH_3)₂), 3.62 (dd, $J_{6\text{a},6\text{b}} = 10.25$ Hz, $J_{6\text{a},5} = 5.20$, 1 H, H-6a), 3.70 (dd, $J_{6\text{b},6\text{a}} = 10.25$ Hz, $J_{6\text{b},5} = 4.82$ Hz, 1 H, H-6b), 3.97 (ddd, $J_{5,4} = 8.29$ Hz, $J_{5,6\text{a}} = 5.20$, $J_{5,6\text{b}} = 4.82$ Hz, 1 H, H-5), 4.55 (ddd, $J_{4,2} = 1.66$ Hz, $J_{4,3} = 4.82$ Hz, $J_{4,5} = 8.29$ Hz, 1 H, H-4), 4.59 (d, 2 H, CH_2Ph), 6.35 (ddd, $J_{2,1} = 7.84$ Hz, $J_{2,3} = 15.83$ Hz, $J_{2,4} = 1.66$ Hz, 1 H, H-2), 6.78 (dd, $J_{3,2} = 15.83$ Hz, $J_{3,4} = 4.82$ Hz, 1 H, H-3), 7.27-7.48 (m, 5 H, Ph), 9.57 (d, $J_{1,2} = 7.84$ Hz, 1 H, H-1)

Eryhthrohexenose

δ = 1.48 (s, 3 H, C(CH_3)₂), 1.49 (s, 3 H, C(CH_3)₂), 3.62 (dd, $J_{6\text{a},6\text{b}} = 10.25$ Hz, 1 H, H-6a), 3.70 (dd, $J_{6\text{b},6\text{a}} = 10.25$ Hz, 1 H, H-6b), 4.14 (m, $J_{5,4} = 8.29$ Hz, 1 H, H-5), 4.55 (ddd, $J_{4,2} = 1.30$ Hz, $J_{4,3} = 5.28$ Hz, $J_{4,5} = 8.29$ Hz, 1 H, H-4), 4.59 (d, 2 H, CH_2Ph), 6.43 (ddd, $J_{2,1} = 7.84$ Hz, $J_{2,3} = 15.83$ Hz, $J_{2,4} = 1.30$ Hz, 1 H, H-2), 6.81 (dd, $J_{3,2} = 15.83$ Hz, $J_{3,4} = 5.28$ Hz, 1 H, H-3), 7.27-7.48 (m, 5 H, Ph), 9.59 (d, $J_{1,2} = 7.84$ Hz, 1 H, H-1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

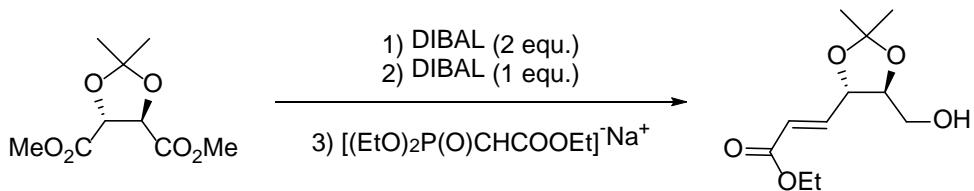
Threohexenose

δ = 26.64 (C(CH_3)), 69.51 (C-6), 73.78 (CH_2Ph), 77.92 (C-4), 78.52 (C-5), 110.49 (C(CH_3)), 127.74, 127.93, 128.50, 128.54, 129.68 (5 CH, Aromat), 129.38 (C_q, Aromat), 133.04 (C-2), 152.61 (C-3), 193.04 (C-1)

Eryhthrohexenose

δ = 26.74 (C(CH_3)), 69.51 (C-6), 73.78 (CH_2Ph), 77.92 (C-4), 79.34 (C-5), 110.93 (C(CH_3)), 127.74, 127.93, 128.50, 128.54, 129.68 (5 CH, Aromat), 129.38 (C_q, Aromat), 133.46 (C-2), 151.13 (C-3), 192.68 (C-1)

5.1.7. Synthese von Ethyl-(2E)-2,3-dideoxy-4,5-O-isopropyliden-L-threo-hex-2-enulosonsäure (7)



Ansatz

8.73 g (2) (218.20 g/mol, 1 Äq., 40 mmol)

120 mL DIBAL-Lösung 1M in Toluol (142.22 g/mol, 3 Äq., 120 mmol)

11.9 mL Triethylphosphonoacetat (224.19 g/mol, 1.5 Äq., 60 mmol, 1.13 g/mL, 13.45 g)

1.44 g Natriumhydrid (23.998 g/mol, 1.5 Äq., 60 mmol)

Durchführung

X wurde unter Argon in Toluol abs. (160 mL) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. DIBAL-Lösung (80 mL, 2 Äq.) wurden über 2 h mittels Spritzenpumpe zugetropft. Nachdem eine weitere Stunde bei 0°C gerührt wurde, wurde die Lösung auf -78°C gekühlt und nochmals DIBAL-Lösung (40 mL, 1 Äq.) über einen Zeitraum von 1 h mithilfe der Spritzenpumpe zugetropft. Nebenbei wurde NaH unter Argon in Toluol abs. (80 mL) gelöst und während des Kühlens auf 0°C Triethylphosphonoacetat langsam zugegeben. Diese Mischung wurde 1 h gerührt bis der Großteil der Gasentwicklung abgeklungen war. Nach der vollständigen Zugabe der DIBAL-Lösung wurde diese zweite Mischung über einen Zeitraum von 10 min. zugegeben. Die Lösung wurde dann 18 h gerührt und dabei langsam auf RT erwärmt. Nachdem sie wieder auf 0°C gekühlt wurde, wurde eine gesättigte Na,K-Lösung (80 mL) zugegeben und bei RT für 2 h gerührt. Nach der Verdünnung mit H₂O (80 mL) und Zugabe von 1 M HCl bis eine sichtbare Phasentrennung eingetreten ist, wurden diese getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel unter verminderter Druck, wurde das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule (PE/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.36 g (47 %), farbloses Öl

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 1.28 (t, J = 7.13 Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.43 (s, 3 H, CH_3), 1.45 (s, 3 H, CH_3), 3.60-3.69 (m, 1 H, H-6a), 3.82-3.90 (m, 2 H, H-6b, H-5), 4.20 (q, J = 7.13 Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.51 (ddd, $J_{4,2}$ = 1.46 Hz, $J_{4,3}$ = 5.74 Hz, $J_{4,5}$ = 8.30 Hz, 1 H, H-4), 6.12 (dd, $J_{2,3}$ = 15.67 Hz, $J_{2,4}$ = 1.46 Hz, 1 H, H-2), 6.88 (dd, $J_{3,2}$ = 15.67 Hz, $J_{3,4}$ = 1.46 Hz, 1 H, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

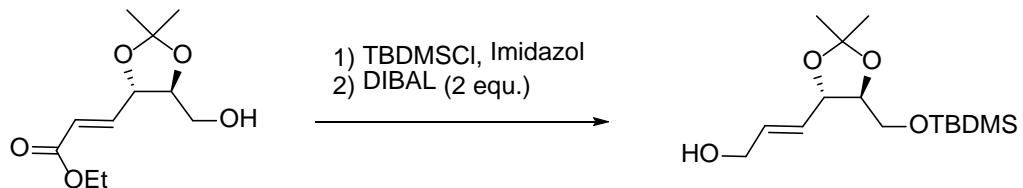
δ = 14.20 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 26.79 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.93 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 60.65 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.75 (C-6), 75.99 (C-5), 80.76 (C-4); 110.11 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 122.98 (C-3), 143.71 (C-2), 165.90 (C-1)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$]: 253.10 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

$[\alpha]_D^{20}$ = -9.5° (c = 9.5 mg/mL in CHCl_3)

5.1.8. Synthese von (4E)-1-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-4,5-dideoxy-2,3-O-isopropyliden-L-threo-hex-4-enitol (8)



Ansatz

990 mg (7) (230.26 g/mol, 1 Äq., 4.30 mmol)

843 mg TBDMSCl (150.72 g/mol, 1.3 Äq., 5.59 mmol)

732 mg Imidazol (68.08 g/mol, 2.5 Äq., 10.75 mmol)

12.9 mL DIBAL 1M in Toluol (142.22 g/mol, 3 Äq., 12.9 mmol, 1835 mg)

Durchführung

X, TBDMSCl und Imidazol wurden unter Argon in 9 mL DMF abs. gelöst und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O gequencht und die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde sie über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde unter Argon in 15 mL Toluol abs. gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren wurde langsam DIBAL zugetropft und die entstandene Mischung 2 h bei 0°C gerührt. Durch die Zugabe einer ges. Na,K-Tartrat-Lösung wurde die Reaktion gequencht und 1 h bei RT gerührt. Nach dem Verdünnen mit H₂O wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter verminderteren Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelsäule (PE/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.088 g (84 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.05 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.40 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 0.41 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 3.68-3.77 (m, 3 H, H-5, H-6), 4.16 (m, 2 H, H-1), 4.36 (m, 1 H, H-4), 5.74 (ddt, $J_{2,3}$ = 15.50, 1 H, H-2), 5.96 (ddt, $J_{3,2}$ = 15.50, 1 H, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

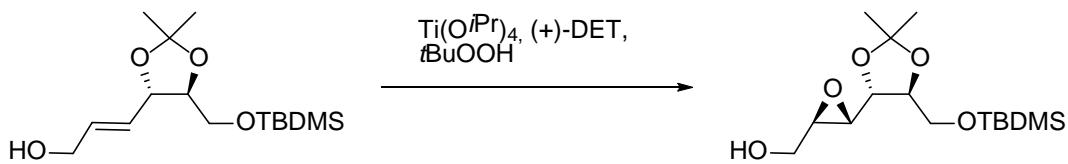
δ = -5.44 (SiCH₃), -5.43 (SiCH₃), 18.32 (SiC(CH₃)₃), 25.87 (SiC(CH₃)₃), 26.91 (C(CH₃)₂), 27.08 (C(CH₃)₂), 62.43 (C-1), 62.86 (C-6), 78.38 (C-4), 81.35 (C-5), 109.05 (C(CH₃)₂), 128.49 (C-3), 133.35 (C-2)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[C₇H₁₄O₄]: 325.18 (M+Na⁺, 100)

$[\alpha]_D^{20} = -3.2^\circ$ (c = 15.4 mg/mL in CHCl₃)

5.1.9. Synthese von 1-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-4*S*,5*R*-epoxy-2,3-O-isopropyliden-L-threo-hexitol (10)



Ansatz

2000 mg (8) (302.49 g/mol, 1 Äq., 6.61 mmol)

2.7 mL $\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$ (284.22 g/mol, 1.4 Äq., 9.26 mmol, 0.96 g/mL, 2632 mg)

1.6 mL L-(+)-DET (206.19 g/mol, 1.4 Äq., 9.26 mmol, 1.3 g/mL, 1909 mg)

2.4 mL $t\text{BuOOH}$ 5.5 M in Toluol (90.12 g/mol, 2 Äq., 13.22 mmol, 1191 mg)

Durchführung

$\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$ und 1.5 g Molsieb (4 \AA) wurden unter Argon in 50 mL DCM abs. vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. (-)-DET wurde langsam zugegeben und für 15 min gerührt. Anschließend wurden x in 10 mL DCM abs. gelöst, gefolgt von der $t\text{BuOOH}$ -Lösung zugetropft und die Mischung bei -20 °C über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von etwa 25 mL einer Lösung von 10% Weinsäure in H_2O wurde bei RT eine Stunde lang gerührt. Nach dem Filtrieren durch Celite wurde die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit 10%iger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Anschließend wurde über eine Kieselgelsäule (PE/EE 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.906 g (91 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.07 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.14 (dd, $J_{4,5} = 2.25$ Hz, $J_{4,3} = 4.73$ Hz, 1 H, H-4), 3.19 (dt, $J_{5,4} = 2.25$ Hz, $J_{5,6a} = 3.80$ Hz, 1 H, H-5), 3.67 (ddd, $J_{6a,5} = 3.80$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.80$ Hz, 1 H, H-6a), 3.72 (dd, $J_{1a,2} = 5.97$ Hz, $J_{1a,1b} = 10.62$ Hz, 1 H, H-1a), 3.84 (dd, $J_{1b,2} = 4.03$ Hz, $J_{1b,1a} = 10.62$ Hz, 1 H, H-1b), 3.91 (dd, $J_{3,4} = 4.73$ Hz, $J_{3,2} = 7.83$ Hz, 1 H, H-3), 3.96 (ddd, $J_{6b,5} = 2.25$ Hz, $J_{6b,6a} = 12.80$ Hz, 1 H, H-6b), 4.02 (ddd, $J_{2,1b} = 4.03$ Hz, $J_{2,1a} = 5.97$ Hz, $J_{2,3} = 7.83$ Hz, 1 H, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

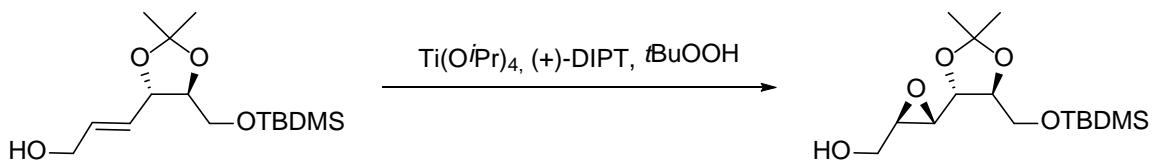
δ = -5.03 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.98 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.76 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.28 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.04 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.39 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.22 (C-4), 56.03 (C-5), 61.12 (C-6), 63.88 (C-1), 78.43 (C-2), 78.65 (C-3), 110.24 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$]: 341.18 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 82), 659.36 (2x $\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

$[\alpha]_D^{20} = -16.56^\circ$ ($c = 11.0$ mg/mL in DCM)

5.1.10. Synthese von 1-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-4*S*,5*R*-epoxy-2,3-O-isopropyliden-L-threo-hexitol (10)



Ansatz

220 mg (8) (302.49 g/mol, 1 Äq., 0.73 mmol)

0.3 mL $\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$ (284.22 g/mol, 1.4 Äq., 1.02 mmol, 0.96 g/mL, 290 mg)

0.22 mL L-(+)-DIPT (206.19 g/mol, 1.4 Äq., 1.02 mmol, 1.1 g/mL, 239 mg)

0.26 mL $t\text{BuOOH}$ 5.5 M in Toluol (90.12 g/mol, 2 Äq., 1.45 mmol, 131 mg)

Durchführung

$\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$ und 200 mg Molsieb (4 Å) wurden unter Argon in 50 mL DCM abs. vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. (+)-DIPT wurde langsam zugegeben und für 15 min gerührt. Anschließend wurden x in 10 mL DCM abs. gelöst, gefolgt von der $t\text{BuOOH}$ -Lösung und die Mischung bei -20 °C über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von etwa 5 mL einer Lösung von 10% Weinsäure in H_2O wurde bei RT eine Stunde lang gerührt. Nach dem Filtrieren durch Celite wurde die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit 10%iger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Produkt könnte durch eine Säulenchromatographie nicht aufgereinigt werden.

Ausbeute: 130 mg (56 %) mittels NMR bestimmt

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.07 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.14 (dd, $J_{4,5} = 2.25$ Hz, $J_{4,3} = 4.73$ Hz, 1 H, H-4), 3.19 (dt, $J_{5,4} = 2.25$ Hz, $J_{5,6a} = 3.80$ Hz, 1 H, H-5), 3.67 (dd, $J_{6a,5} = 3.80$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.80$ Hz, 1 H, H-6a), 3.72 (dd, $J_{1a,2} = 5.97$ Hz, $J_{1a,1b} = 10.62$ Hz, 1 H, H-1a), 3.84 (dd, $J_{1b,2} = 4.03$ Hz, $J_{1b,1a} = 10.62$ Hz, 1 H, H-1b), 3.91 (dd, $J_{3,4} = 4.73$ Hz, $J_{3,2} = 7.83$ Hz, 1 H, H-3), 3.96 (dd, $J_{6b,5} = 2.25$ Hz, $J_{6b,6a} = 12.80$ Hz, 1 H, H-6b), 4.02 (ddd, $J_{2,1b} = 4.03$ Hz, $J_{2,1a} = 5.97$ Hz, $J_{2,3} = 7.83$ Hz, 1 H, H-2)

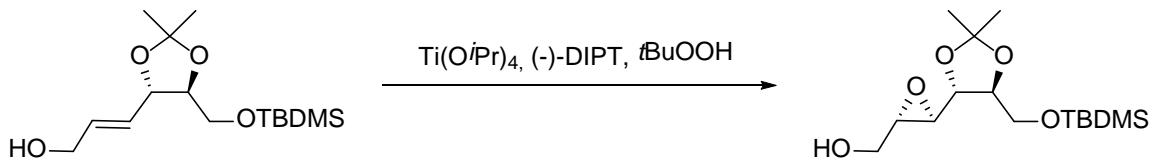
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = -5.03 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.98 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.76 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.28 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.04 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.39 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.22 (C-4), 56.03 (C-5), 61.12 (C-6), 63.88 (C-1), 78.43 (C-2), 78.65 (C-3), 110.24 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$]: 341.18 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 795.42 (2x $\text{M}+\text{Na}^+$, 82)

5.1.11. Synthese von 1-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-4R,5S-epoxy-2,3-O-isopropyliden-L-threo-hexitol (9)



Ansatz

220 mg (8) (302.49 g/mol, 1 Äq., 0.73 mmol)

0.3 mL $\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$ (284.22 g/mol, 1.4 Äq., 1.02 mmol, 0.96 g/mL, 290 mg)

0.22 mL D-(-)-DIPT (206.19 g/mol, 1.4 Äq., 1.02 mmol, 1.1 g/mL, 239 mg)

0.26 mL $t\text{BuOOH}$ 5.5 M in Toluol (90.12 g/mol, 2 Äq., 1.45 mmol, 131 mg)

Durchführung

Die Synthese wurde analog zu der des 6-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-2S,3R-epoxy-6-O-isopropyliden-L-threo-hex-2-enitol (Kap. 5.1.10.) durchgeführt.

Ausbeute: 120 mg (52 %) mittels NMR bestimmt

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3; 400.13 \text{ MHz)} \delta [\text{ppm}]$

$\delta = 0.07$ (s, 6 H, $\text{Si(CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{C(CH}_3)_3$), 1.40 (s, 3H, $\text{C(CH}_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $\text{C(CH}_3)_2$), 3.19 (m, 2 H, H-4 & 5), 3.67 (m, 1 H, H-6a), 4.76 (m, 2 H, H-1), 3.95 (m, 3 H, H-2, H-3, H-6b)

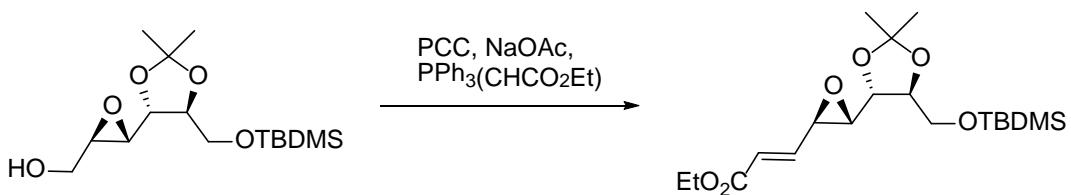
$^{13}\text{C-NMR (CDCl}_3, 100.61 \text{ MHz)} \delta [\text{ppm}]$

$\delta = -5.46$ ($\text{Si(CH}_3)_2$), -5.38 ($\text{Si(CH}_3)_2$), 25.88 ($\text{C(CH}_3)_3$), 26.75 ($\text{C(CH}_3)_3$), 26.91 ($\text{C(CH}_3)_2$), 29.69 ($\text{C(CH}_3)_2$), 55.21 (C-4), 56.01 (C-5), 61.01 (C-6), 63.47 (C-1), 76.95 (C-2), 79.01 (C-3), 109.89 ($\text{C(CH}_3)_2$)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[C₇H₁₄O₄]: 341.18 (M+Na⁺, 100), 659.36 (2xM+Na⁺, 25)

5.1.12. Synthese von Ethyl-(2E)-8-O-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-4*S*,5*R*-epoxy-6,7-O-isopropyliden-L-threo-octa-2-enonat (11)



Ansatz

1.8 g (10) (318.48 g/mol, 1 Äq., 5.65 mmol)

3.66 g PCC (215.56 g/mol, 3 Äq., 16.96 mmol)

1.39 g NaOAc (82.03 g/mol, 3 Äq., 16.96 mmol)

3.94 g PPh₃(CHCO₂Et) (348.38 g/mol, 2 Äq., 11.30 mmol)

Durchführung

PCC und NaOAc wurden in 40 mL DCM abs. unter Argon gelöst. X in 20 mL DCM abs. wurde zu der Mischung zugegeben, gefolgt von PPh₃(CHCO₂Et). Die Mischung wurde 2 h bei RT gerührt und anschließend durch Zugabe von etwa 20 mL Et₂O gequencht. Nachdem eine weitere Stunde bei RT gerührt wurde, wurde die Lösung durch Celite filtriert und eine Reinigung mittels Kieselgelsäule (PE/EE 9:1) durchgeführt.

Ausbeute: 1.081 g (60 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.07 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.07 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (t, $J_{\text{Et}} = 7.13$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.04 (dd, $J_{5,4} = 2.04$ Hz, $J_{5,6} = 3.85$ Hz, 1 H, H-5), 3.52 (ddd, $J_{4,2} = 0.64$ Hz, $J_{4,5} = 2.04$ Hz, $J_{4,3} = 7.20$ Hz, 1 H, H-4), 3.71 (dd, $J_{8\text{a},7} = 6.04$ Hz, $J_{8\text{a},8\text{b}} = 10.52$ Hz, 1 H, H-8a), 3.85 (dd, $J_{8\text{b},7} = 3.83$ Hz, $J_{8\text{b},8\text{a}} = 10.52$ Hz, 1 H, H-8b), 3.98 (dd, $J_{6,5} = 3.85$ Hz, $J_{6,7} = 7.66$ Hz, 1 H, H-6), 4.03 (ddd, $J_{7,8\text{b}} = 3.83$ Hz, $J_{7,8\text{a}} = 6.04$ Hz, $J_{7,6} = 7.66$ Hz, 1 H, H-7), 4.20 (q, $J_{\text{Et}} = 7.13$, 2 H, OCH_2CH_3), 6.15 (dd, $J_{2,4} = 0.64$ Hz, $J_{2,3} = 15.66$ Hz, 1 H, H-2), 6.67 (dd, $J_{3,4} = 7.20$ Hz, $J_{3,2} = 15.66$ Hz, 1 H, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

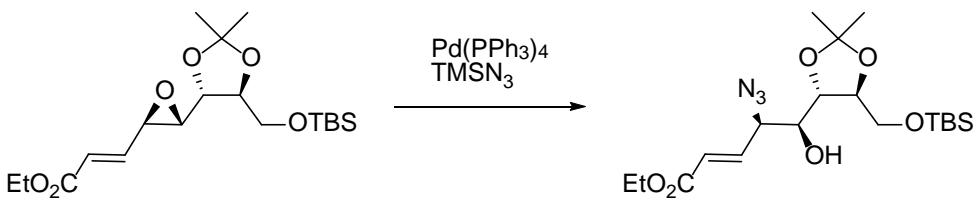
δ = -5.38 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.46 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14.18 (OCH_2CH_3), 18.34 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.88 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.69 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.90 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 54.00 (C-5), 60.63 (OCH_2CH_3), 60.72 (C-4), 63.40 (C-8), 77.08 (C-6), 78.94 (C-7), 110.07 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 124.51 (C-3), 143.28 (C-2), 165.45 (C-1)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$]: 409.20 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 795.42 (2x $\text{M}+\text{Na}^+$, 82)

$[\alpha]_D^{20} = -28.33^\circ$ ($c = 10.8$ mg/mL in CH_2Cl_2)

5.1.13. Synthese von Ethyl-(2E)-4-azido-8-O-*tert*-butyldimethylsilyl-6,7-O-isopropyliden-2,3,4-trideoxy-L-galacto-octa-2-enonat (12)



Ansatz

100 mg (11) (386.56 g/mol, 1 Äq., 0.26 mmol)

31 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1155.56 g/mol, 0.1 Äq., 0.08 mmol)

0.07 mL TMSN_3 (115.21 g/mol, 2 Äq., 0.52 mmol, 0.87 g/mL, 60 mg)

Durchführung

X wurde in zuvor entgastem THF unter Argon gelöst und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, sowie TMSN_3 zugegeben. Die Mischung wurde bei RT für zwei Stunden gerührt. Anschließend wurde mit Citronensäure (10% in Methanol) gequencht und durch Kieselgel filtriert. Nach dem Waschen mit PE/EE (1:1) wurden die Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Kieselgelsäule (PE/EE 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 49 mg (44 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.05 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.30 (t, $J_{\text{Et}} = 7.13$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.36 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.66 (m, 2 H, H-5 & H8a), 3.78 (dd, $J_{8\text{a},7} = 4.13$ Hz, 1 H, H-8b), 3.89 (dd, $J_{6,7} = 7.71$ Hz, 1 H, H-6), 4.02 (m, $J_{7,8\text{a}} = 4.13$ Hz, $J_{7,6} = 7.71$ Hz, 1 H, H-7), 4.16 (m, $J_{4,2} = 1.26$ Hz, $J_{4,3} = 7.13$ Hz, 1 H, H-4), 6.11 (dd, $J_{2,4} = 7.13$ Hz, $J_{2,3} = 15.61$ Hz, 1 H, H-2), 6.87 (dd, $J_{3,4} = 7.13$ Hz, $J_{3,2} = 15.61$ Hz, 1 H, H-3)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = -5.44 (Si(CH₃)₂), 14.19 (CH₃CH₂O), 18.35 (C(CH₃)₃), 25.95 (C(CH₃)₃), 26.80 (C(CH₃)₂), 27.18 (C(CH₃)₂), 60.69 (CH₃CH₂O), 64.05 (C-8), 65.24 (C-4), 74.54 (C-5), 76.92 (C-6), 79.04 (C-7), 109.45 (C(CH₃)₂), 124.65 (C-2), 141.77 (C-3), 165.51 (C-1)

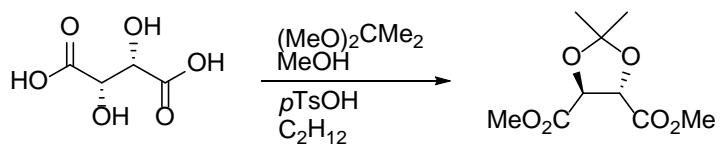
ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[C₁₉H₃₅N₃O₆Si]: 452.22 (M+Na⁺, 84), 881.45 (2xM+Na⁺, 100)

$[\alpha]_D^{20} = +8.77^\circ$ (c = 15.4 mg/mL in CHCl₃)

5.2.Synthese ausgehend von der D-Weinsäure

5.2.1. Synthese von Dimethyl-2,3-O-isopropyliden-D-tartrat (15)



Ansatz

10 g D-Weinsäure (150.087 g/mol, 1 Äq., 66.63 mmol)

28.8 mL 2,2-Dimethoxypropan (104.15 g/mol; 3.5 Äq., 233.16 mmol, 0.84 g/mL, 24.6 g)

34 mg $p\text{TsOH}$ (172.20 g/mol, 0.003 Äq., 0.2 mmol)

92 mg K_2CO_3 (138.20 g/mol, 0.01 Äq., 0.67 mmol)

Durchführung

Die Synthese wurde analog zu der des Dimethyl-2,3-O-isopropyliden-D-tartrats (Kap. 1.1.1.) durchgeführt.

Ausbeute: 9.813 g (68 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

$\delta = 1.51$ (s, 6 H, 2 CH_3), 3.84 (s, 6 H, 2 OCH_3), 4.82 (s, 4 H, 2 CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

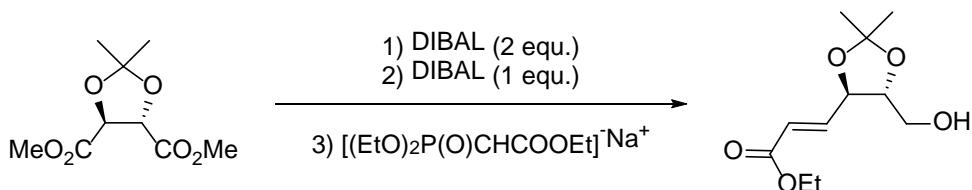
$\delta = 26.30$ (2 CH_3), 52.80 (2 OCH_3), 77.02 (2 CH), 113.89 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 170.13 ($\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

$[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6]$: 219.09 ($\text{M}+\text{H}^+$, 2), 241.07 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

$[\alpha]_D^{20} = +47.3^\circ$ (3 mg/mL in CH_2Cl_2)

5.2.2. Synthese von Ethyl-(2E)-2,3-dideoxy-4,5-O-isopropyliden-D-threo-hex-2-enulosonsäure (16)



Ansatz

8.73 g (15) (218.20 g/mol, 1 Äq., 40 mmol)

120 mL DIBAL-Lösung 1M in Toluol (142.22 g/mol, 3 Äq., 120 mmol)

11.9 mL Triethylphosphonoacetat (224.19 g/mol, 1.5 Äq., 60 mmol, 1.13 g/mL, 13.45 g)

1.44 g Natriumhydrid (23.998 g/mol, 1.5 Äq., 60 mmol)

Durchführung

Die Synthese wurde analog zu der des Dimethyl-2,3-O-isopropyliden-D-tartrats (Kap. 1.1.7.) durchgeführt.

Ausbeute: 1.380 g (15 %)

Analytische Daten

1H -NMR ($CDCl_3$; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 1.28 (t, J = 7.13 Hz, 3 H, CH_3CH_2O), 1.43 (s, 3 H, CH_3), 1.45 (s, 3 H, CH_3), 3.60-3.69 (m, 1 H, H-6a), 3.82-3.90 (m, 2 H, H-6b, H-5), 4.20 (q, J = 7.13 Hz, 2 H, CH_3CH_2O), 4.51 (ddd, $J_{4,2}$ = 1.46 Hz, $J_{4,3}$ = 5.74 Hz, $J_{4,5}$ = 8.30 Hz, 1 H, H-4), 6.12 (dd, $J_{2,3}$ = 15.67 Hz, $J_{2,4}$ = 1.46 Hz, 1 H, H-2), 6.88 (dd, $J_{3,2}$ = 15.67 Hz, $J_{3,4}$ = 1.46 Hz, 1 H, C-3)

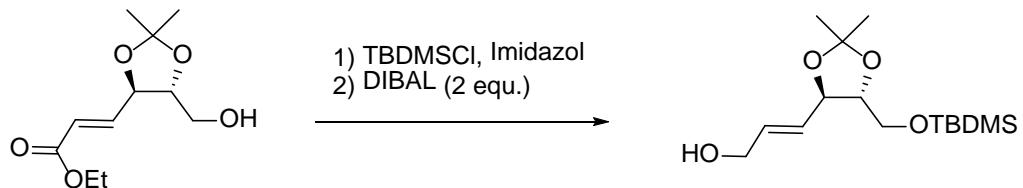
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = 14.20 (CH₃CH₂O), 26.79 (CCH₃), 26.93 (CCH₃), 60.65 (CH₃CH₂O), 60.75 (C-6), 75.99 (C-5), 80.76 (C-4); 110.11 (C(CH₃)₂), 122.98 (C-3), 143.71 (C-2), 165.90 (C-1)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[C₇H₁₄O₄]: 253.11 (M+Na⁺, 100)

5.2.3. Synthese von (4E)-1-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-4,5-dideoxy-2,3-O-isopropyliden-D-threo-hex-4-enitol (17)



Ansatz

1300 mg (16) (230.26 g/mol, 1 Äq., 5.65 mmol)

1106 mg TBDMSCl (150.72 g/mol, 1.3 Äq., 7.34 mmol)

500 mg Imidazol (68.08 g/mol, 2.5 Äq., 7.34 mmol)

17 mL DIBAL 1M in Toluol (142.22 g/mol, 3 Äq., 16.9 mmol, 2409 mg)

Durchführung

Die Synthese wurde analog zu der des (2E)-2,3Dideoxy-6-O-tert-butylidemethylsilyl-6-O-isopropyliden-L-Threo-hex-2-enitols (Kap. 5.1.8.) durchgeführt.

Ausbeute: 1.088 g (84 %)

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400.13 MHz) δ [ppm]

$\delta = 0.05$ (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.40 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 0.41 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 3.68-3.77 (m, 3 H, H-5, H-6), 4.16 (m, 2 H, H-1), 4.36 (m, 1 H, H-4), 5.74 (ddt, J_{2,3} = 15.50, 1 H, H-2), 5.96 (ddt, J_{3,2} = 15.50, 1 H, H-3)

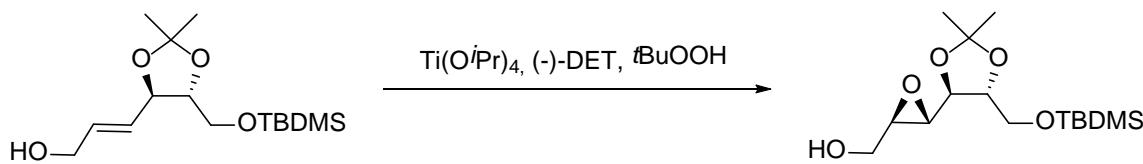
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = -5.44 (CH₃Si), -5.43 (SiCH₃), 18.32 (SiC(CH₃)₃), 25.87 (SiC(CH₃)₃), 26.91 (C(CH₃)₂), 27.08 (C(CH₃)₂), 62.43 (C-1), 62.86 (C-6), 78.38 (C-4), 81.35 (C-5), 109.05 (C(CH₃)₂), 128.49 (C-3), 133.35 (C-2)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[C₇H₁₄O₄]: 325.18 (M+Na⁺, 100)

5.2.4. Synthese von 1-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-4,5-Dideoxy-4*S*,5*R*-epoxy-2,3-O-isopropyliden-*D*-threo-hexitol (18)



Ansatz

100 mg (17) (302.49 g/mol, 1 Äq., 3.31 mmol)

1.4 mL $\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$ (284.22 g/mol, 1.4 Äq., 4.63 mmol, 0.96 g/mL, 1316 mg)

0.8 mL D-(-)-DET (206.19 g/mol, 1.4 Äq., 4.63 mmol, 1.3 g/mL, 955 mg)

1.2 mL $t\text{BuOOH}$ 5.5 M in Toluol (90.12 g/mol, 2 Äq., 6.62 mmol, 597 mg)

Durchführung

Die Synthese wurde analog zu der des 6-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-2*S*,3*R*-epoxy-6-O-isopropyliden-L-threo-hex-2-enitol (Kap. 5.1.9.) durchgeführt.

Ausbeute: 820 mg (78 %)

Analytische Daten

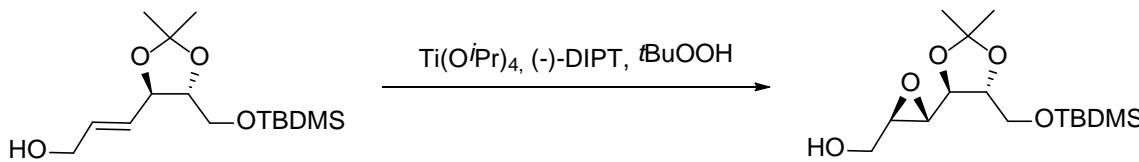
$^1\text{H-NMR (CDCl}_3; 400.13 \text{ MHz)} \delta [\text{ppm}]$

$\delta = 0.07$ (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.14 (dd, $J_{4,5} = 2.25$ Hz, $J_{4,3} = 4.73$ Hz, 1 H, H-4), 3.19 (dt, $J_{5,4} = 2.25$ Hz, $J_{5,6a} = 3.80$ Hz, 1 H, H-5), 3.67 (ddd, $J_{6a,5} = 3.80$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.80$ Hz, 1 H, H-6a), 3.72 (dd, $J_{1a,2} = 5.97$ Hz, $J_{1a,1b} = 10.62$ Hz, 1 H, H-1a), 3.84 (dd, $J_{1b,2} = 4.03$ Hz, $J_{1b,1a} = 10.62$ Hz, 1 H, H-1b), 3.91 (dd, $J_{3,4} = 4.73$ Hz, $J_{3,2} = 7.83$ Hz, 1 H, H-3), 3.96 (ddd, $J_{6b,5} = 2.25$ Hz, $J_{6b,6a} = 12.80$ Hz, 1 H, H-6b), 4.02 (ddd, $J_{2,1b} = 4.03$ Hz, $J_{2,1a} = 5.97$ Hz, $J_{2,3} = 7.83$ Hz, 1 H, H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = -5.42 (Si(CH₃)₂), -5.37 (Si(CH₃)₂), 25.89 (C(CH₃)₃), 26.69 (C(CH₃)₂), 27.00 (C(CH₃)₂), 29.69 (C(CH₃)₃), 54.84 (C-3), 55.63 (C-2), 60.71 (C-6), 63.50 (C-1), 78.04 (C-5), 78.26 (C-4), 109.85 (C(CH₃)₂)

5.2.5. Synthese von 1-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-4,5-Dideoxy-4*S*,5*R*-epoxy-2,3-O-isopropyliden-*D*-threo-hexitol (18)



Ansatz

250 mg (17) (302.49 g/mol, 1 Äq., 0.83 mmol)

0.34 mL $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (284.22 g/mol, 1.4 Äq., 1.16 mmol, 0.96 g/mL, 330 mg)

0.25 mL D-(-)-DIPT (206.19 g/mol, 1.4 Äq., 1.16 mmol, 1.1 g/mL, 272 mg)

0.3 mL $t\text{BuOOH}$ 5.5 M in Toluol (90.12 g/mol, 2 Äq., 1.65 mmol, 149 mg)

Durchführung

Die Synthese wurde analog zu der des 6-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-2*S*,3*R*-epoxy-6-O-isopropyliden-L-threo-hex-2-enitol (Kap. 5.1.10.) durchgeführt.

Ausbeute: 305 mg (96 %) mittels NMR bestimmt

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.07 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.19 (m, 2 H, H-4 & 5), 3.67 (m, 1 H, H-6a), 4.76 (m, 2 H, H-1), 3.95 (m, 3 H, H-2, H-3, H-6b)

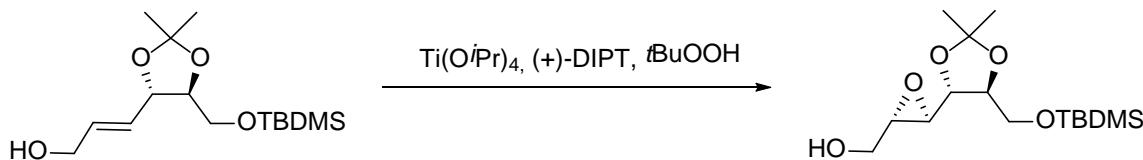
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = -5.46 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.38 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 25.88 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.75 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.91 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.69 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.21 (C-4), 56.01 (C-5), 61.01 (C-6), 63.47 (C-1), 76.95 (C-2), 79.01 (C-3), 109.89 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[C₇H₁₄O₄]: 341.18 (M+Na⁺, 100)

5.2.6. Synthese von 1-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-4,5-Dideoxy-4*R*,5*S*-epoxy-2,3-O-isopropyliden-*D*-threo-hexitol (20)



Ansatz

250 mg (17) (302.49 g/mol, 1 Äq., 0.83 mmol)

0.34 mL $\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$ (284.22 g/mol, 1.4 Äq., 1.16 mmol, 0.96 g/mL, 330 mg)

0.25 mL D-(+)-DIPT (206.19 g/mol, 1.4 Äq., 1.16 mmol, 1.1 g/mL, 272 mg)

0.3 mL $t\text{BuOOH}$ 5.5 M in Toluol (90.12 g/mol, 2 Äq., 1.65 mmol, 149 mg)

Durchführung

$\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$ und 200 mg Molsieb (4 Å) wurden unter Argon in 50 mL DCM abs. vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. (+)-DIPT wurde langsam zugegeben und für 15 min gerührt. Anschließend wurden x in 10 mL DCM abs. gelöst, gefolgt von der $t\text{BuOOH}$ -Lösung und die Mischung bei -20 °C über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von etwa 5 mL einer Lösung von 10% Weinsäure in H_2O wurde bei RT eine Stunde lang gerührt. Nach dem Filtrieren durch Celite wurde die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit 10%iger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Produkt könnte durch eine Säulenchromatographie nicht aufgereinigt werden.

Ausbeute: 276 mg (87 %) mittels NMR bestimmt

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.07 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.14 (dd, $J_{4,5} = 2.25$ Hz, $J_{4,3} = 4.73$ Hz, 1 H, H-4), 3.19 (dt, $J_{5,4} = 2.25$ Hz, $J_{5,6a} = 3.80$ Hz, 1 H, H-5), 3.67 (dd, $J_{6a,5} = 3.80$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.80$ Hz, 1 H, H-6a), 3.72 (dd, $J_{1a,2} = 5.97$ Hz, $J_{1a,1b} = 10.62$ Hz, 1 H, H-1a), 3.84 (dd, $J_{1b,2} = 4.03$ Hz, $J_{1b,1a} = 10.62$ Hz, 1 H, H-1b), 3.91 (dd, $J_{3,4} = 4.73$ Hz, $J_{3,2} = 7.83$ Hz, 1 H, H-3), 3.96 (dd, $J_{6b,5} = 2.25$ Hz, $J_{6b,6a} = 12.80$ Hz, 1 H, H-6b), 4.02 (ddd, $J_{2,1b} = 4.03$ Hz, $J_{2,1a} = 5.97$ Hz, $J_{2,3} = 7.83$ Hz, 1 H, H-2)

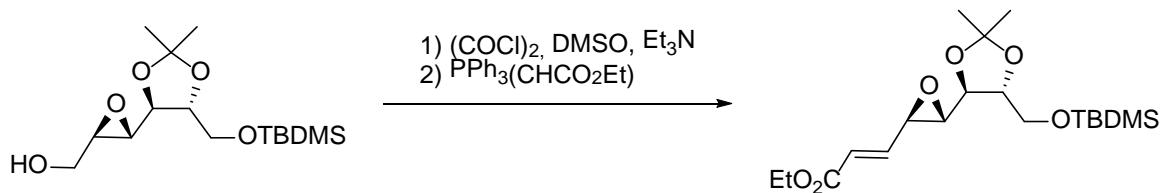
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = -5.03 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.98 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.76 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.28 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.04 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.39 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.22 (C-4), 56.03 (C-5), 61.12 (C-6), 63.88 (C-1), 78.43 (C-2), 78.65 (C-3), 110.24 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$]: 341.18 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

5.2.7. Synthese von Ethyl-(2E)-8-O-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-4*S*,5*R*-epoxy-6,7-O-isopropyliden-D-threo-octa-2-enonat (19)



Ansatz

264 mg (18) (318.48 g/mol, 1 Äq., 0.83 mmol)

0.29 mL $(\text{COCl})_2$ (126.93 g/mol, 4 Äq, 3.32 mmol, 1.46 g/mL, 421 mg)

0.47 mL DMSO (78.13 g/mol, 8 Äq., 6.64 mmol, 1.1g/mL, 519 mg)

2 mL Et_3N (101.19 g/mol, 18 Äq., 14.94 mmol, 0.73 g/mL, 1.51 g)

1.74 g $\text{PPh}_3(\text{CHCO}_2\text{Et})$ (348.38 g/mol, 6 Äq. 4.98 mmol)

Durchführung

$(\text{COCl})_2$ wurde in DCM abs. unter Argon auf -18 °C gekühlt. DMSO, gelöst in DCM abs., wurde langsam zu getropft und die Mischung für 15 min gerührt. Anschließend wurde auch x langsam zugetropft und die Lösung weitere 30 min gerührt. Nach der Zugabe von Et_3N wurde die Lösung während dem Rühren über einen Zeitraum von einer Stunde auf 0 °C erwärmt. Nachdem die Reaktion mit H_2O gequencht wurde, wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeengt und $\text{PPh}_3(\text{CHCO}_2\text{Et})$ zugegeben. Diese Mischung wurde für eine Stunde bei RT gerührt und anschließend über eine Kieselgelsäule (PE/EE 5:1) aufgetrennt.

Ausbeute: 115 mg (36 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.07 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.07 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (t, $J_{\text{Et}} = 7.13$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.10 (dd, $J_{5,4} = 1.96$ Hz, $J_{5,6} = 4.37$ Hz, 1 H, H-5), 3.50 (ddd, $J_{4,5} = 1.96$ Hz, $J_{4,3} = 7.08$ Hz, 1 H, H-4), 3.76 (m, $J_{8,7} = 4.14$ Hz, 1 H, H-8), 3.92 (dd, $J_{6,5} = 4.37$ Hz, $J_{6,7} = 7.44$ Hz, 1 H, H-6), 3.98 (m, $J_{7,8} = 4.14$ Hz, $J_{7,6} = 7.44$ Hz, 1 H, H-7), 4.20 (q, $J_{\text{Et}} = 7.13$, 2 H, OCH_2CH_3), 6.15 (dd, $J_{2,3} = 15.70$ Hz, 1 H, H-2), 6.67 (dd, $J_{3,4} = 7.08$ Hz, $J_{3,2} = 15.70$ Hz, 1 H, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

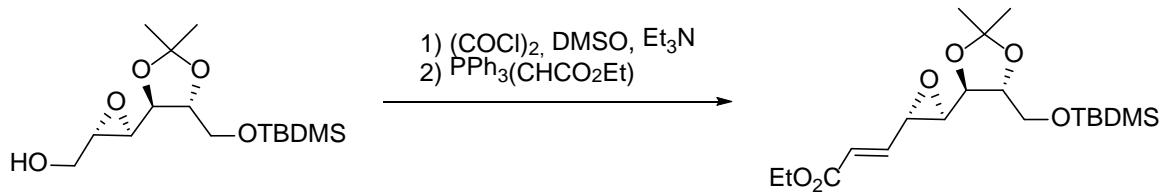
δ = -5.46 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.38 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14.18 (OCH_2CH_3), 18.34 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.88 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.69 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.90 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 53.98 (C-5), 60.64 (OCH_2CH_3), 60.74 (C-4), 63.41 (C-8), 77.11 (C-6), 78.96 (C-7), 110.10 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 124.53 (C-3), 143.34 (C-2), 165.44 (C-1)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$]: 409.20 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 795.42 (2x $\text{M}+\text{Na}^+$, 40)

$[\alpha]_D^{20} = +10.3^\circ$ ($c = 11.4$ mg/mL in CHCl_3)

5.2.8. Synthese von Ethyl-(2E)-8-O-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-4R,5S-epoxy-6,7-O-isopropyliden-D-threo-octa-2-enonat (21)



Ansatz

182 mg (20) (318.48 g/mol, 1 Äq., 0.57 mmol)

0.2 mL (COCl)₂ (126.93 g/mol, 4 Äq, 2.3 mmol, 1.46 g/mL, 292 mg)

0.33 mL DMSO (78.13 g/mol, 8 Äq., 4.6 mmol, 1.1g/mL, 359 mg)

1.4 mL Et₃N (101.19 g/mol, 18 Äq., 10.34 mmol, 0.73 g/mL, 1.05 g)

1.19 g PPh₃(CHCO₂Et) (348.38 g/mol, 6 Äq. 3.42 mmol)

Durchführung

Die Synthese wurde analog zu der des Ethyl-(2E)-6-O-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-2S,3R-epoxy-6-O-isopropyliden-D-threo-octa-2-enonat (Kap. 5.2.7.) durchgeführt

Ausbeute: 109 mg (50 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.07 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.07 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (t, $J_{\text{Et}} = 7.13$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.04 (dd, $J_{5,4} = 2.04$ Hz, $J_{5,6} = 3.85$ Hz, 1 H, H-5), 3.52 (ddd, $J_{4,2} = 0.64$ Hz, $J_{4,5} = 2.04$ Hz, $J_{4,3} = 7.20$ Hz, 1 H, H-4), 3.71 (dd, $J_{8\text{a},7} = 6.04$ Hz, $J_{8\text{a},8\text{b}} = 10.52$ Hz, 1 H, H-8a), 3.85 (dd, $J_{8\text{b},7} = 3.83$ Hz, $J_{8\text{b},8\text{a}} = 10.52$ Hz, 1 H, H-8b), 3.98 (dd, $J_{6,5} = 3.85$ Hz, $J_{6,7} = 7.66$ Hz, 1 H, H-6), 4.03 (ddd, $J_{7,8\text{b}} = 3.83$ Hz, $J_{7,8\text{a}} = 6.04$ Hz, $J_{7,6} = 7.66$ Hz, 1 H, H-7), 4.20 (q, $J_{\text{Et}} = 7.13$, 2 H, OCH_2CH_3), 6.15 (dd, $J_{2,4} = 0.64$ Hz, $J_{2,3} = 15.66$ Hz, 1 H, H-2), 6.67 (dd, $J_{3,4} = 7.20$ Hz, $J_{3,2} = 15.66$ Hz, 1 H, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

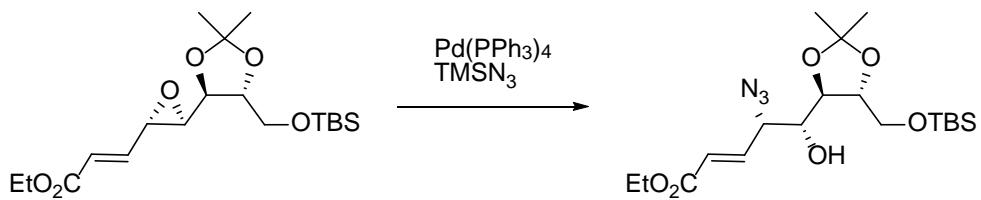
δ = -5.38 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.46 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14.18 (OCH_2CH_3), 18.34 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.88 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.69 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.90 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 54.00 (C-5), 60.63 (OCH_2CH_3), 60.72 (C-4), 63.40 (C-8), 77.08 (C-6), 78.94 (C-7), 110.07 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 124.51 (C-3), 143.28 (C-2), 165.45 (C-1)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$]: 409.20 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 795.42 (2x $\text{M}+\text{Na}^+$, 40)

$[\alpha]_D^{20} = +5.4^\circ$ ($c = 10.8$ mg/mL in CHCl_3)

5.2.9. Synthese von Ethyl-(2E)-4-azido-8-O-*tert*-butyldimethylsilyl-6,7-O-isopropyliden-2,3,4-trideoxy-D-galacto-octa-2-enonat (22)



Ansatz

140 mg (21) (386.56 g/mol, 1 Äq., 0.36 mmol)

41 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1155.56 g/mol, 0.1 Äq., 0.04 mmol)

0.06 mL TMSN_3 (115.21 g/mol, 2 Äq., 0.49 mmol, 0.87 g/mL, 84 mg)

Durchführung

Die Synthese wurde analog zu der des Ethyl-(2E)-4-azido-6-O-*tert*-butyldimethylsilyl-6-O-isopropyliden-2,3,4-trideoxy-L-galacto-octa-2-enonat (Kap. 5.1.13.) durchgeführt.

Ausbeute: 66 mg (41 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 0.05 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.30 (t, $J_{\text{Et}} = 7.13$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.36 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.66 (m, 2 H, H-5 & H8a), 3.78 (dd, $J_{8\text{a},7} = 4.13$ Hz, 1 H, H-8b), 3.89 (dd, $J_{6,7} = 7.71$ Hz, 1 H, H-6), 4.02 (m, $J_{7,8\text{a}} = 4.13$ Hz, $J_{7,6} = 7.71$ Hz, 1 H, H-7), 4.16 (m, $J_{4,2} = 1.26$ Hz, $J_{4,3} = 7.13$ Hz, 1 H, H-4), 6.11 (dd, $J_{2,4} = 7.13$ Hz, $J_{2,3} = 15.61$ Hz, 1 H, H-2), 6.87 (dd, $J_{3,4} = 7.13$ Hz, $J_{3,2} = 15.61$ Hz, 1 H, H-3)

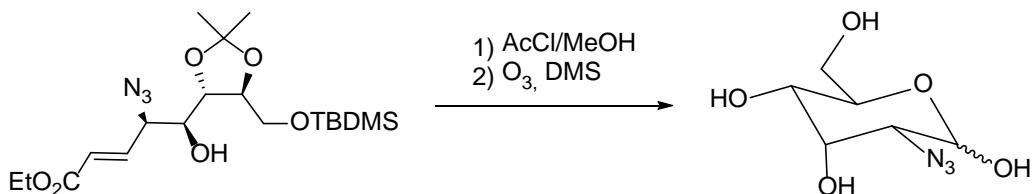
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.61 MHz) δ [ppm]

δ = -5.56 (Si(CH₃)₂), -5.53 (Si(CH₃)₂), 14.17 (CH₃CH₂O), 18.23 (C(CH₃)₃), 25.81 (C(CH₃)₃), 26.87 (C(CH₃)₂), 27.06 (C(CH₃)₂), 60.76 (CH₃CH₂O), 63.41 (C-8), 65.59 (C-4), 71.85 (C-7), 76.89 (C-6), 109.83 (C(CH₃)₂), 125.42 (C-2), 140.74 (C-3), 165.34 (C-1)

ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[C₇H₁₄O₄]: 409.20 (M+Na⁺, 100)

5.2.10. Synthese von 2-Azido-2-Deoxy-D-galactose (23)



Ansatz

120 mg (22) (399.18 g/mol, 1 Äq., 0.30 mmol)

0.06 mL Acetylchlorid (78.50 g/mol, 3 Äq., 0.90 mmol, 1.1 g/mL, 72 mg)

0.03 mL Dimethylsulfid (62.14 g/mol, 1.2 Äq., 0.36 mmol, 0.85 g/mL, 22 mg))

Durchführung

Acetylchlorid wurde bei 0 °C unter Argon in MeOH abs. vorgelegt und für 10 min gerührt. X wurde ebenfalls in MeOH abs. gelöst und zur ersten Mischung gegeben. Anschließend wurde 1 h bei 0 °C gerührt und weitere 2 h bei RT. Durch Zugabe von Molsieb (4 Å) wurde der pH-Wert der Lösung auf 5-6 eingestellt. Nach dem Filtrieren wurde das Zwischenprodukt mittels Kieselgelsäule (MeOH/DCM 1:19) gereinigt.

Nun wurde das Zwischenprodukt wieder in Methanol (einige Tropfen DCM) gelöst und Ozon durchgeleitet, bis die Lösung eine Blaufärbung zeigte. Nachdem bis zur Entfärbung O₂ durchgeleitet wurde, wurde mit Dimethylsulfid quenched und 1 h bei -78°C gerührt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Produkt besteht aus α- und β-Anomer in einem Verhältnis von 1:1.

Ausbeute: 24 mg (39 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

α -Azidogalaktose

δ = 3.46 (dd, $J_{2,1}$ = 2.05 Hz, 1 H, H-2), 5.14 (d, $J_{1,2}$ = 2.05 Hz, 1 H, H-1), restliche Protonensignale konnten nicht zugeordnet werden

β -Azidogalaktose

δ = 3.19 (dd, $J_{2,1}$ = 6.94 Hz, 1 H, H-2), 4.92 (d, $J_{1,2}$ = 6.94 Hz, 1 H, H-1), restliche Protonensignale konnten nicht zugeordnet werden

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ [ppm]

α -Azidogalaktose

δ = 63.99 (C-2), 94.19 (C-1), restliche C-Signale konnten nicht zugeordnet werden

β -Azidogalaktose

δ = 68.54 (C-2), 93.82 (C-1), restliche C-Signale konnten nicht zugeordnet werden

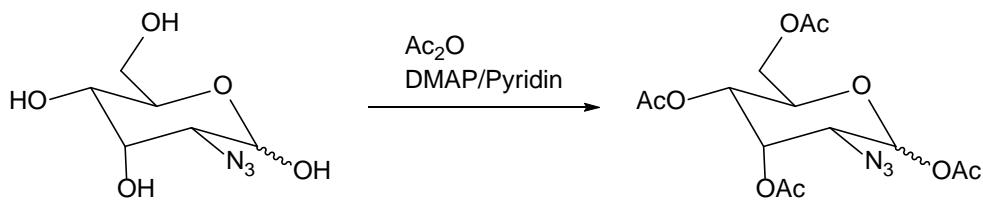
ESI-MS: m/z (rel. Intensität in %)

[$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$]: 228.06 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

IR (Wellenzahlen in cm^{-1})

3294, 2927, 2108, 1738, 1658, 1257, 1022, 988, 825, 764, 668

5.2.11. Synthese von 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-azido-2-Deoxy-D-galactose



Ansatz

20 mg x (205.17 g/mol, 1 Äq., 0.09 mmol)

Durchführung

X und DMAP wurden unter Argon in 1 mL Pyridin/ Ac_2O (1:1) gelöst und über Nacht gerührt. Nachdem die Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt wurden, wurde das Rohprodukt mittels Kieselgelsäule (PE/EE 3:1) gereinigt. Das Produkt ist eine Mischung aus α - und β -Anomer.

Ausbeute: 6 mg (17 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400.13 MHz) δ [ppm]

δ = 2.04, 2.07, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.17(s, 3H, 8 x OAc), 3.56 (dd, $J_{2,1}$ = 2.50 Hz, $J_{2,3}$ = 4.51 Hz, 1 H, H_α -2), 3.64 (dd, $J_{2,1}$ = 4.45 Hz, $J_{2,3}$ = 6.47 Hz, 1 H, H_β -2), 3.99 – 4.13 (m, 5 H, H_α -6, H_β -6, H_β -5), 4.35 (ddd, $J_{5,4}$ = 2.99 Hz, 1 H, H_α -5), 4.88 (dd, $J_{4,3}$ = 4.43 Hz, $J_{4,5}$ = 2.99 Hz, 1 H, H_α -4), 5.04 (dd, $J_{4,3}$ = 5.32 Hz, 1 H, H_β -4), 5.12 (dd, $J_{3,2}$ = 6.47 Hz, $J_{3,4}$ = 5.32 Hz, 1 H, H_β -3), 5.25 (dd, $J_{3,2}$ = 4.51 Hz, $J_{3,4}$ = 4.45 Hz, 1 H, H_α -3), 6.00 (d, $J_{1,2}$ = 4.45 Hz, 1 H, H_β -1), 6.06 (d, $J_{1,2}$ = 2.50 Hz, 1 H, H_α -1)

6. Zusammenfassung

2-Azidozucker bilden eine interessante Ausgangsverbindung für die Synthese von 2-Aminozucker. In dieser Arbeit wird eine einheitliche Synthese präsentiert, mit der beide Konformationen des Galactose-, als auch das Idosederivat hergestellt werden können. Mit der günstig erwerblichen D- bzw. L-Weinsäure als Startmaterial, waren bereits die stereogenen Zentren des C-4 und C-5 gegeben. Syntheseroute I bestand darin nach der Veresterung und Acetalisierung der Hydroxyfunktionen, die Esterfunktionen mit LiAlH₄ zu reduzieren und anschließende eine Monobenzylierung durchzuführen. Anschließend konnte die freie Alkoholfunktion zum Aldehyd oxidiert werden. Nach einer In-unterstützten Allylierung wurde durch Ozonolyse ein Aldehyd generiert. Anschließende Acetylierung und Eliminierung der, bei der Allylierung entstandenen OH-Gruppe, führte zur Bildung eines ungesättigten Aldehyds. Hierbei kam es jedoch zur Isomerisierung am C-4, weshalb Syntheseroute II ausgearbeitet wurde. Bei dieser wurde nach der Acetylierung und Veresterung der Weinsäure mit DIBAL asymmetrisch reduziert, um an der einen Seite einen Alkohol und an der anderen einen Aldehyd zu erhalten, welcher in einer „Eintopf“-Reaktion über die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum ungesättigten Ester umgesetzt wurde. Nach der Schützung der freien OH-Gruppe wurde der Ester mit DIBAL zum Alkohol reduziert. Nun wurde über die stereoselektive Sharpless-Epoxidierung mit L- oder D-Diethyltartrat (DET) ein Sauerstoff eingeführt. An dieser Stelle wurde die Isomerie (Azidogalactose oder -idose) entschieden. Um das Epoxid anschließend mittels TMSN₃ und Pd(PPh₃)₄ stereo- und regioselektiv zu öffnen und ein Azid am C-2 einzuführen, musste zuvor der Alkohol zum Aldehyd oxidiert und über eine Wittig-Reaktion ein ungesättigter Ester gebildet werden. Zum Schluss wurden die Hydroxygruppen mit AcCl/MeOH entschützt und eine Ozonolyse des Esters durchgeführt, um den gewünschten Azidozucker zu erhalten.

7.

Lebenslauf

Schulische Ausbildung

9/1694 – 6/1996 Volksschule Ada-Christen-Gasse, Wien

9/1996 – 6/2005 GRG Laaerberg-Straße, Wien

Universitäre Ausbildung

10/2005 – 9/2006 Diplomstudium Klassische Archäologie (Uni Wien)

10/2006 – 9/2011 Bachelorstudium Chemie (Uni Wien)

8/2011 Bachelorarbeit (Uni Wien, AG Brecker)

Seit 9/2011 Masterstudium Chemie (Uni Wien)

Seit 11/2012 Masterarbeit (Uni Wien, AG Schmid)

8.

Literaturverzeichnis

- ¹ R. Kuhn et al. *Angew. Chemie*. **1957**, 1-2, p. 23.
- ² M.R.J. Salton, *Chemistry and Funktion of Amino sugars and Derivatives*,
- ³ J.F. Kennedy, C.A. White, *Bioactive Carbohydrates: In Chemistry, Biochemistry and Biology*, Ellis Horwood Ltd. **1983**, p. 120.
- ⁴ C. K. Mathews, k. E. van Holde, k. G. Ahern, *Dynamics of Life: Energy, Biosynthesis, and Utilization of Precursors: In Biochemistry*, Addison Wesley Longman, Inc. **1996**, p. 579.
- ⁵ C. K. Mathews, k. E. van Holde, k. G. Ahern, *Molecular Architecture of Living Matters: In Biochemistry*, Addison Wesley Longman, Inc. **1998**, p. 308.
- ⁶ B. Alberts et al. *Molecular Biology of the Cell*, **2002**, p. 702f.
- ⁷ D. Voet, J. G. Voet, C. W. Patt, *Lehrbuch der Biochemie*, **2002**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. p. 230.
- ⁸ D. Voet, J. G. Voet, C. W. Patt, *Lehrbuch der Biochemie*, **2002**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. p. 485.
- ⁹ J.F. Kennedy, C.A. White, *Bioactive Carbohydrates: In Chemistry, Biochemistry and Biology*, Ellis Horwood Ltd. **1983**, p. 120.
- ¹⁰ A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, p. 27.
- ¹¹ A. N. O'Neill, *Can. J. Chem.*, **1959**, 37, S. 1747.
- ¹² R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron*, **2004**, 60, p. 1017.
- ¹³ K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chemie*, **2000**, 112, p. 2625.
- ¹⁴ <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?interface=Product%20Name&term=L-%28%29-Tataic+acid&lang=de®ion=AT&focus=product&N=220003048+219853059+219853286&mode=mode%20matchpartialmax> [4.7.2013]
- ¹⁵ <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?interface>All&term=D-%28-%29-Tartaric%20acid&lang=de®ion=AT&focus=product&N=0+220003048+219853059+219853286> [4.7.2013]
- ¹⁶ T. Tomioka, Y. Yabe, T. Takahashi, T. K. Simmons, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, p. 4669.
- ¹⁷ M. Huang, C. Huang, B. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, p. 2797.
- ¹⁸ F.-F. Gan et al. *J. Org. Chem.* **1010**, 75, p. 2737.
- ¹⁹ P. Schnurrenberger, E. Hungerbuhler, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 9, p. 733.
- ²⁰ C. J. Li, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, p. 7017.
- ²¹ C. J. Li, *Tetrahedron*, **1996**, 52, p. 5643.
- ²² C. J. Li, T. H. Chan, *Tetrahedron*, **1999**, 55, p. 11149.
- ²³ <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?interface>All&term=indium+powder&lang=de®ion=AT&focus=product&N=0+220003048+219853059+219853286&mode=mode%20matchpartialmax> [1.7.2013]
- ²⁴ J. Augé, N. Lubin-Germain, J. Uziel, *Synthesis*, **2007**, 12, p. 1739.
- ²⁵ E. Kim, D. M. Gordon, W. Schmid, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, p. 5500.
- ²⁶ A. N. Nesmeyanov, R. A. Sokolik, *The Organic Compounds of Boron, Aluminum, Gallium, Indium and Thallium*, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, **1967**.
- ²⁷ T. H. Chan et al. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, p. 1181.
- ²⁸ S. Araki, H. Ito, Y. Butsugan, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, p. 1831.
- ²⁹ T. H. Chan, Y. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, p. 3228.
- ³⁰ M. B. Isaac, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, p. 8957.
- ³¹ L. Paquette, T. M. Mitzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, p. 1931.
- ³² T. H. Chan, C. J. Li, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, p. 747.
- ³³ J. Gao, R. Harter, D. M. Gordon, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, p. 3714.
- ³⁴ R. H. Prenner, W. H. Binder, W. Schmid, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, p. 73.
- ³⁵ W. H. Binder, R. H. Prenner, W. Schmid, *Tetrahedron* **1994**, 50, p. 749.
- ³⁶ X. H. Yi, Y. Meng, C. J. Li, *Chem. Comm.* **1998**, p. 449.
- ³⁷ M. Jayaraman, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, p. 709.
- ³⁸ L. A. Paquette et al. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, p. 5463.
- ³⁹ A. Ivković et al. *J. Serb. Chem. Soc.* **2002**, 67, p. 141.
- ⁴⁰ A. Pfenninger, *Synthesis*, **1986**, 2, p. 89.
- ⁴¹ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, **2007**, p. 138.
- ⁴² K.B. Sharpless, T.R. Verhoeven, *Aldrichimica Acta*, **1979**, 12, p. 63.

-
- ⁴³ S.Y. Ko, A.W.M. Lee, S. Masamune, L.A. Reed III, K.B. Sharpless, F.J. Walker, *Science*, **1983**, 220, p. 949.
- ⁴⁴ G.B. Payne, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, p. 3819.
- ⁴⁵ S. Iriuchijima, K. Maniwa, G.J. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, p. 4280.
- ⁴⁶ G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, p. 44.
- ⁴⁷ Y. Yamada, C.W. Seo, H. Okada, *Agric. Biol. Chem.* **1981**, 45, p. 1741.
- ⁴⁸ B.D. Johnston, D. Blair, A.C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, p. 5384.
- ⁴⁹ M. Miyashita et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, p. 5094.
- ⁵⁰ A.M. Mash et al. *Org. Syn.* **1993**, 8, p. 155.
- ⁵¹ E. Hungerbühler, D. Seebach, *Hel. Chim. Acta*, **1981**, 64, p. 687.
- ⁵² T. Mukaiyama, *Tetrahedron*, **1990**, 46, p. 265.
- ⁵³ R. Hollaus, *Indium unterstützte Allylierung in der Synthese Stickstoff-haltiger höherer Kohlenhydrate*, **2009**. (Diplomarbeit)
- ⁵⁴ C. Albler, *Synthese von höheren C-Glycosiden*, **2011**. (Diplomarbeit)
- ⁵⁵ T. Tomioka, Y. Yabe, T. Takahashi, T. K. Simmons, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, p. 4669.
- ⁵⁶ J. Shet, V. Desai, S. Tilve, *Synthesis*, **2004**, 11, p. 1859.
- ⁵⁷ O. M. T. Pearce, A. Varki, *Carb. Res.* **2010**, 345, p. 1225.