

Simone Dietz

**Synthese und Glykosidierung
von Forosamin-Derivaten
zum Aufbau von Spinosynen**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

**Synthese und Glykosidierung von
Forosamin-Derivaten
zum Aufbau von Spinosynen**

Dissertation

zur Erlangung des mathematisch-naturwissenschaftlichen Doktorgrades

„Doctor rerum naturalium“

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Simone Dietz

aus Hofgeismar

Göttingen 2011

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2011

Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2011

978-3-86955-972-8

D7

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. Lutz F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. Lutz Ackermann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2011

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2011

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2011

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86955-972-8

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2007 bis Juli 2011 im Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. Lutz F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung eines vorbildlich ausgestatteten Arbeitsplatzes, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie die zahlreichen Diskussionen und Anregungen.

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

A Allgemeiner Teil	1
1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen	2
2.1 Die Naturstoffklasse der Spinosyne	2
2.1.1 Eigenschaften und Wirkungsweise	2
2.2 Synthese von Forosamin und Analoga	5
2.2.1 Biosynthese von D-Forosamin	8
2.2.2 Synthesen von 2-Acetoxy-D-forosamin	10
2.3 Glykosidierungsmethoden	12
2.3.1 Nachbargruppeneffekt	14
2.3.2 Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Selektivität	15
2.3.3 Synthese von 2-Desoxyglykosiden	16
2.3.4 Aminosaccharide	23
2.3.5 Glykosidierung von Forosamin und Analoga	23
2.4 Die <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	27
2.4.1 Theoretische Grundlagen	28
2.4.2 Mechanismus	29
2.4.3 Die <i>Klopman-Salem</i> -Gleichung	30
2.4.4 Klassifizierung der <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	31
2.4.5 Regioselektivität	33
2.4.6 Hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen	35
2.4.7 Stereoselektivität	36
2.4.8 Hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen von Carbonylverbindungen	37
3 Zielsetzung und Planung der Arbeit	43
B Ergebnisse und Diskussion	46
1 Domino-Reaktionen zur Synthese von Desoxyaminosacchariden	46
1.1 Synthese von D-Forosamin (7)	46

1.1.1	Synthese von Nitroaceton (157)	47
1.1.2	Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	47
1.1.3	Reduktion der C=C-Doppelbindung	49
1.1.4	Synthese von <i>rac</i> -Forosamin (7)	50
1.1.5	Synthese von (+)-D-Forosamin (7)	51
1.2	Synthese von <i>rac</i> -Ethyl-2-acetoxyforosamin und <i>rac</i> -Ethyl-2-acetoxyossamin	53
1.2.1	Synthese von (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-Ethoxyvinylacetat (<i>E</i> - 173) und (<i>Z</i> - 173)	53
1.2.2	Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	54
1.2.3	Diskussion der Röntgenstruktur von Dihydropyran 175	56
1.2.4	Diskussion der spektroskopischen Daten von Dihydropyran 176	56
1.2.5	Reduktion der C=C-Doppelbindung	61
1.2.6	Diskussion der spektroskopisch relevanten Daten der Tetrahydropyrane 181-185 .	62
1.2.7	Reduktion der Nitrofunktion	66
2	Synthese von D-Forosamin (7) und Analoga	68
2.1	Synthese von Di- <i>O</i> -acetyl-D-rhamninal (194)	68
2.2	Synthese des 4-Azidoglykosids 144	68
2.3	Synthese von D-Forosamin (7) und der 4-Formylanaloga	73
3	Donorsynthese und Untersuchungen zur selektiven Synthese der β-glykosidischen Bindung	77
3.1	Synthese der Glykosylphosphite	77
3.1.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	82
3.2	Synthese der Glykosylhalogenide	83
3.2.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	86
3.3	Synthese der Glykosylacetate	86
3.3.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	87
3.4	Synthese der Silylglykoside	92
3.4.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	93
3.5	Synthese der Trichloracetimidate	94
3.5.1	Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung	96
3.6	Spektroskopisch relevante Daten der Glykoside 243, 262, 264-266 und 273	111

4	Derivatisierung der Glykoside α/β-241 und α/β-243	113
C	Zusammenfassung	117
D	Experimenteller Teil	125
1	Allgemeine Methoden	125
1.1	Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte	125
1.2	Chromatographische Methoden	126
2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	128
2.1	AAV1: Synthese der Trichloracetimide und Glykosidierung	128
3	Synthese von (+)-/(-)-Ethyl-β-forosamin ((+)-/(-)-170)	129
3.1	1-Nitropropan-2-on, Nitroaceton (157)	129
3.2	<i>rac</i> -2-Ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran (153)	129
3.3	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (165) und <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (166)	130
3.4	Isomerisierung von <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (166) zu <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (165)	132
3.5	<i>rac</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -didemethyl- β -forosamin (168)	132
3.6	<i>rac</i> -Ethyl- β -forosamin (169)	133
3.7	<i>rac</i> -Forosamin (7)	134
3.8	<i>rac</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- β -forosamin (170)	135
3.9	Trennung der Enantiomere von <i>rac</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- β -forosamin (170)	136
3.10	Ethyl- β -D-forosamin (169) und Ethyl- β -L-forosamin (<i>ent</i> - 169)	137
4	Synthese von <i>rac</i>-Ethyl-2-acetoxyforosamin und <i>rac</i>-Ethyl-2-acetoxyossamin	138
4.1	1,2-Diacetoxy-1-ethoxyethan (174)	138
4.2	(<i>E</i>)-2-Ethoxyvinylacetat (<i>E</i>)-(173) und (<i>Z</i>)-2-Ethoxyvinylacetat (<i>E</i>)-(173)	139
4.3	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran (175) und <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran (176)	140

4.4	<i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (181) und <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (182)	144
4.5	<i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (183), <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (184) und <i>rac</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (185)	146
4.6	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>R</i>)-2-acetoxy- α -forosamin (188)	148
4.7	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>R</i>)-2-acetoxy- β -forosamin (186)	149
4.8	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>S</i>)-2-acetoxy- α -forosamin (189)	150
4.9	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>S</i>)-2-acetoxy- β -forosamin (190)	151
4.10	<i>rac</i> -Ethyl-(2 <i>S</i>)-2-acetoxy- β -ossamin (191)	152

5 Synthese von D-Forosamin (7) und Analoga 154

5.1	D-Rhamnol 193	154
5.2	Di- <i>O</i> -acetyl-D-rhamnol (194)	155
5.3	Isopropyl-4- <i>O</i> -acetyl-2,3,6-tridesoxy- α -D- <i>erythro</i> -hex-2-enopyranosid (α - 195) und Isopropyl-4- <i>O</i> -acetyl-2,3,6-tridesoxy- β -D- <i>erythro</i> -hex-2-enopyranosid (β - 195)	156
5.4	Isopropyl-2,3,6-tridesoxy- α -D- <i>erythro</i> -hex-2-enopyranosid (196)	157
5.5	Isopropyl-4- <i>O</i> -benzoyl-2,3,6-tridesoxy- α -D- <i>threo</i> -hex-2-enopyranosid (199)	158
5.6	Isopropyl-4- <i>O</i> -benzoyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-galactopyranosid (200)	159
5.7	Isopropyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-galactopyranosid (201)	160
5.8	Isopropyl-2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α -D-glucopyranosid (202)	161
5.9	2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido-D-glucopyranose (α/β - 144)	162
5.10	1- <i>O</i> -Acetyl-2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosid (α/β - 230)	163
5.11	1- <i>O</i> - <i>Tert</i> -butyl-dimethyl-silanoxy-2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- β -D-glucopyranosid (247)	164
5.12	2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyltrichloracetimidat (α/β - 252)	165
5.13	Isopropyl- <i>N,N</i> -didemethyl- α -D-forosamin (203)	165
5.14	Isopropyl- α -D-forosamin (206)	167
5.15	D-Forosamin (7)	168
5.16	D-Forosaminyldiethylphosphit (α/β - 224)	169
5.17	Isopropyl- <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosamin (204)	170
5.18	Isopropyl- <i>N</i> -demethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosamin (205)	171
5.19	<i>N</i> -Demethyl- <i>N</i> -formyl-D-forosamin (α/β - 146)	172
5.20	<i>N</i> -Demethyl- <i>N</i> -formyl- α/β -D-forosamintrichloracetimidat (α/β - 253)	173

5.21	<i>N</i> -Demethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosaminfluorid (234)	174
5.22	1- <i>O</i> - <i>Tert</i> -butyl-dimethyl-silanoxy- <i>N</i> -Demethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosamin (248)	175
6	Synthese der Desoxyglykoside und Derivatisierung	176
6.1	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-oxo-3-(2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-hex-5-en (α/β - 241)	176
6.2	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-oxo-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- α/β -forosaminyl)-hex-5-en (α/β - 276)	177
6.3	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-oxo-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- <i>N</i> -benzyl-oxo-carbonyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β-282) und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-oxo-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- <i>N</i> -benzyl-oxo-carbonyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α - 282)	179
6.4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-oxo-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- <i>N</i> -formyl- α/β -D-forosaminyl)-hex-5-en (α/β - 280)	181
6.5	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-oxo-3-(α/β -D-forosaminyl)-hex-5-en (α/β - 278)	182
6.6	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- β -D-glucopyranosyl)-hex-5-en (β-243) und 1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α -D-glucopyranosyl)-hex-5-en (α - 243)	183
6.7	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(<i>N</i> -demethyl- <i>N</i> -formyl- α/β -D-forosaminyl)-hex-5-en (α/β - 273)	185
6.8	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α - 277)	186
6.9	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β-277)	188
6.10	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- <i>N</i> -benzyl-oxo-carbonyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α - 283)	189
6.11	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- <i>N</i> -benzyl-oxo-carbonyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β-283)	190
6.12	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- <i>N</i> -formyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β-281)	191
6.13	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(<i>N,N</i> -di-demethyl- <i>N</i> -formyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α - 281)	193
6.14	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-Benzyl-oxo-2-methyl-3-(β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β-279)	194
6.15	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-(<i>E</i>)-2-Benzyl-oxo-3-(2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-7-dinitrobenzoyloxynon-5-en (α/β - 262)	195

6.16	2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- β -D-glucopyranosyl)-1-(<i>tert</i> butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> butylester (β-264) und 2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α -D-glucopyranosyl)-1-(<i>tert</i> butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-en-yl}-essigsäure- <i>tert</i> butylester (α-264)	198
6.17	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> butylester (α/β-265) und 2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-1-(<i>tert</i> butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> butylester (α/β-266)	201
E	Anhang	203
1	Abkürzungsverzeichnis	203
2	Literatur	206
3	Danksagung	215
4	Lebenslauf	217

A ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Innerhalb der letzten zehn Jahre sind die Preise für Nahrungsmittel kontinuierlich gestiegen. Witterungsbedingte Ertragsausfälle, sowie ein hohes Bevölkerungswachstum in vielen Entwicklungsländern und die damit verbundene erhöhte Nachfrage sind Anlass hierfür. Ferner ist der Handel mit Agrarrohstoffen zur Bioenergieerzeugung ein durchaus rentables Geschäft was in einer weiteren Minimierung der Nutzungsflächen für die Nahrungsmittelproduktion resultiert.^[1]

Innovative Pflanzenschutzmittel zeichnen sich durch eine gezielte Wirkung auf den Schädling und eine gute Umweltverträglichkeit aus. Darüber hinaus dürfen wirtschaftliche Faktoren wie z. B. ein relativ geringer Produktionsaufwand und der damit verbundene geringe Kostenaufwand nicht unberücksichtigt bleiben. Ein innovatives Pflanzenschutzmittel ermöglicht somit die Versorgung mit hochwertigen Nahrungsmitteln zu angemessenen Preisen. Leitstrukturen die oftmals für die Synthese von biologisch aktiven Substanzen wie Pharmazeutika oder Pflanzenschutzmitteln dienen, sind häufig Naturstoffe die aus verschiedenen Ressourcen, z. B. Mikroorganismen, zugänglich sind.

Die Spinosyne A und D sind natürlich vorkommende Insektizide die sich durch eine gute Umweltverträglichkeit und eine hohe Selektivität gegenüber Schädlingen auszeichnen. Infolge auftretender Resistenzen gegenüber dem Naturstoff werden im Arbeitskreis um *L. F. Tietze* Spinosynanaloga entwickelt um diesen Trend entgegenzutreten zu können.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von D-Forosamin, einem integralen Bestandteil der Spinosyne sowie weiteren Naturstoffen, und dessen Analoga. Grundlegendes Element der Synthesen war die von *L. F. Tietze* entwickelte *Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder*-Reaktion zur Synthese von sechsgliedrigen Heterocyclen. Mit dieser Methodik konnte die effiziente Synthese von komplexen Systemen ausgehend von einfachen Substraten realisiert werden. Darüber hinaus sind intensive Untersuchungen zur selektiven Verknüpfung von D-Forosamin und dessen Analoga erfolgt die im Anschluss auf die bereitgestellten Spinosynvorstufen angewendet wurden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Die Naturstoffklasse der Spinosyne^[2]

Der Bodenorganismus *Saccharopolyspora spinosa* wurde 1982 im Rahmen von Screening-Programmen einer Erdprobe einer stillgelegten Rumdestillerie in der Karibik entdeckt. Einigen seiner Fermentationsprodukte (Sekundärmetabolite) konnte später eine insektizide Wirkung zugeordnet werden. Bei diesem Bakterium handelt es sich um einen aeroben, grampositiven und Mycel bildenden Actinomyceten, der im Wesentlichen die aktiven Sekundärmetabolite (-)-Spinosyn A (**1**) (Hauptkomponente) und (-)-Spinosyn D (**2**) (Minderkomponente) produziert.

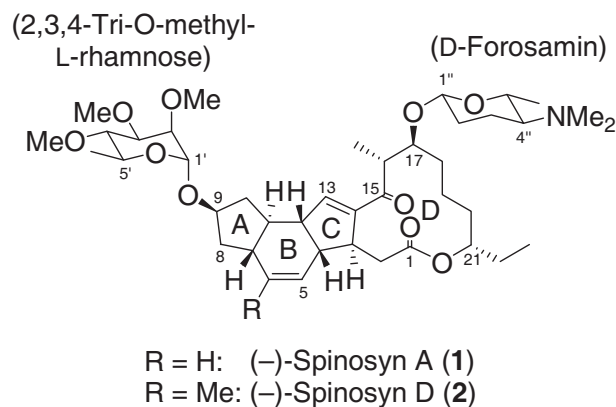


Abbildung 1: Spinosyn A (**1**) und Spinosyn D (**2**).

Den Grundkörper der Spinosyne bildet ein tetracyclisches Ringsystem bestehend aus einem 12-gliedrigen Makrolacton welches an eine *cis-anti-trans*-verknüpfte Octahydro-*as*-indaceneinheit anneliert ist, das insgesamt neun stereogene Zentren aufweist. Die zwei Hydroxyfunktionen (C-9, C-17) dienen als Bindungsstellen für 2,3,4-Tri-*O*-methyl-L-rhamnose und D-Forosamin.

2.1.1 Eigenschaften und Wirkungsweise^[3]

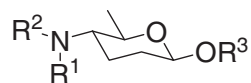
Spinosad (generische Bezeichnung) wird durch Fermentation von *Saccharopolyspora spinosa* Kulturbrühen gewonnen. Kommerzielle Produkte enthalten die Spinosyne A (**1**) und D (**2**) in dem vom Organismus gebildetem Verhältnis von ca. 85:15. Die Spinosyne zeichnen sich durch eine hervorragende insektizide Wirkung gegenüber vielen Schädlingen wie z.B. *Dipteren* (Zweiflügler, z.B. Fliegen), *Hymenopteren* (Hautflügler, z.B. Wespen), *Lepidopteren* (Schmetterlinge), *Thysanopteren* (Fransenflügler), *Homopteren* (Gleichflügler, z.B. Zikaden), *Isopteren* (Termiten), *Orthopteren* (Springschrecken) und *Siphonapteren* (Flöhe)

aus.^[4] Aufgrund seiner insektiziden Wirkung wird Spinosad nicht nur im modernen Pflanzenschutz sondern auch im veterinärmedizinischen Bereich eingesetzt. In der kommerziellen Tierzucht wird Spinosad zum Schutz des Tierbestands gegenüber blutsaugenden Insekten angewendet, die für die Übertragung von Krankheitserregern verantwortlich sind. Spinosad wird z.B. in der Schaf- und Rinderzucht zum Schutz der Tiere vor Fliegen, Maden, Läusen, Zecken als auch vor diversen Käfern verwendet.^[5] Zusätzlich wurde durch Studien bestätigt, dass Spinosad wirksam gegenüber weiteren gefährlichen Parasiten, wie z.B. der Tsetsefliege und auch der Neuwelt-Schraubenwurmflye, ist.^[6] Der immense Vorteil dieser Verbindungsklasse liegt nicht nur in seiner Wirkung gegenüber den Schadorganismen sondern auch in der nicht oder nur geringfügig vorhandenen Toxizität gegenüber Säugetieren, Vögeln und Wasserlebewesen.^[2a,3c] Spinosad unterliegt einem schnellen Degradierungsprozess (Photolyse, mikrobieller Degradierungsprozess). Unter direkter Sonneneinstrahlung beträgt die Halbwertszeit etwa einen Tag. Aufgrund des geringen Verlagerungspotentials und der mäßigen Wasserlöslichkeit weist der Wirkstoff eine relativ geringe Grundwassergefährdung auf.^[2a,3c,d] Eine weitere Besonderheit liegt in dem Wirkmechanismus dieser Verbindungsklasse der sich von anderen kommerziell erhältlichen Insektiziden unterscheidet.^[2a,] Spinosad greift in das Nervensystem des Insekts ein was eine Hyperaktivität zur Folge hat, die zu einer gesteigerten Muskelaktivität und letztendlich zu vollständiger Lähmung sowie Tod des Insekts führt.^[7] Diese Wirkung wird nach einigen Minuten bis hin zu einigen Stunden nach Aufnahme des Wirkstoffes beobachtet. Der genaue Mechanismus ist bis dato unbekannt, es wird jedoch angenommen, dass ein Angriff an einem Subtyp des nicotinergen Acetylcholinrezeptors (n-AChR) als auch eine antagonistische Wirkung am γ -Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptor erfolgt.^[7,8]

Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen haben ergeben, dass die 2,3,4-Tri-O-methyl-L-rhamnose als auch D-Forosamin eine zentrale Rolle bezüglich der insektiziden Wirkung spielen.^[9] Es wurden bereits unterschiedliche, zum Teil chemisch als auch biosynthetisch veränderte, Spinosynanaloge untersucht. Im Nachfolgenden soll jedoch nur auf die Derivatisierung bezüglich des Forosamins eingegangen werden.^[2b]

Der jeweilige Verlust eines als auch beider Saccharide führt zu einer drastischen Verringerung der Aktivität (Spinosyn A: $LC_{50} = 0.3$ ppm, 17-Pseudoaglykon, 9-Pseudoaglykon, Aglykon: jeweils $LC_{50} > 64$ ppm, *Heliothis virescens*). Bezüglich des Forosaminstickstoffs hat sich ergeben, dass ein Fehlen der Alkylsubstituenten in einer leichten Abschwächung der Aktivität resultiert. Die Länge der Alkylsubstituenten scheint hier eine untergeordnete Rolle

zu spielen. Ein hoher Aktivitätsverlust lässt sich bei der Einbringung von elektronenziehenden Substituenten wie Carbonyl-, Carboxyl- oder Amidsubstituenten beobachten (Tabelle 1).



R ¹	R ²	Spinosynkörper R ³	LC ₅₀ [ppm]
CH ₃	CH ₃	A	0.3
CH ₃	CH ₃	D	0.5
CH ₃	H	B	0.4
C ₂ H ₅	H	B	0.4
H	H	C	0.8
C(O)CH ₃	H	B	5.7
C(O)NHCH ₃	H	B	46

Tabelle 1: Einfluss des Substitutionsmusters am Forosaminstickstoff auf die Aktivität gegenüber *Heliothis virescens*.^[2b]

Inwiefern die β -glykosidische Bindung des Forosamins für die Wirksamkeit der Spinosyne erforderlich ist, ist nicht bekannt. Darüber hinaus wurde von einem Derivat berichtet, dass durch Manipulation des Glykosyltransferasegens statt der Forosamin- eine Mycaroseeinheit an C-17 trägt. Über dessen Aktivität wurde jedoch nichts berichtet.^[10]

2.2 Synthese von Forosamin und Analoga

D-Forosamin (**7**) wurde bereits 1957, lange vor der Entdeckung der Spinosyne, durch Abbau der Makrolid-Antibiotika Spiramycin I (**3**), II (**4**) und III (**5**)^[11] entdeckt. Hierbei konnte auch die Konstitution von D-Forosamin (**7**) bestimmt werden.^[12] Weitere relevante Naturstoffe in denen die Forosaminyleinheit eine Zentrale Rolle spielt sind das Chinon-Antibiotika Forosaminylgriseucin A (**6**)^[13] und das Immunsuppressivum Dunaimycin (**8**)^[14] (Abbildung 2).

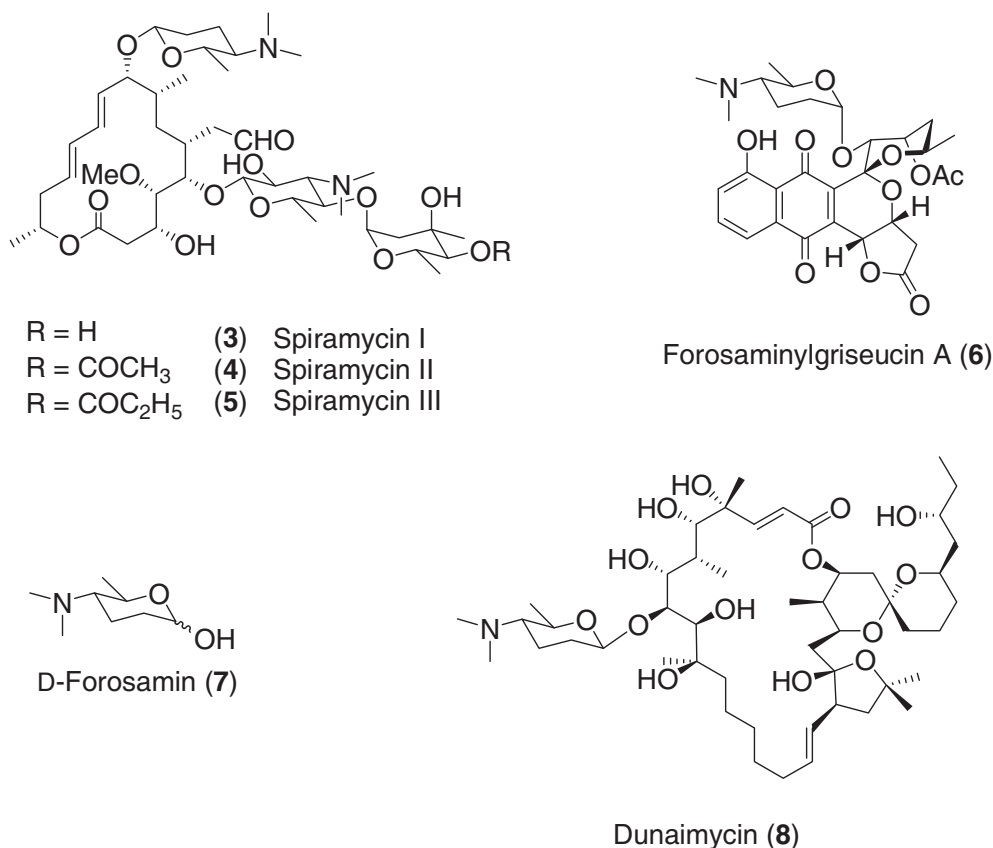


Abbildung 2: Spiramycin I (**3**), II (**4**), III (**5**), Forosaminylgriseucin A (**6**), Dunaimycin (**8**) und D-Forosamin (**7**).

Die absolute Konfiguration von D-Forosamin (**7**) konnte erst 1966 von *Stevens et al.* durch Transformation von Penta-*O*-acetyl-D-glucose in den 2,3,4,6-Tetradesoxydimethylaminosaccharid (**7**) über dreizehn Stufen in einer Gesamtausbeute von 0.1%, bestimmt werden.^[15] *Horton et al.* konnten 3 Jahre später, ebenfalls ausgehend von D-Glucose, das Aminosaccharid **7** in 1% Ausbeute über dreizehn Stufen erhalten.^[16] 1976 entwickelten *Dyong et al.* eine Synthesesequenz, ausgehend von Sorbinsäure, in der die Synthese des D-Forosamins (**7**) in 7 Stufen in einer Gesamtausbeute von 12% realisiert wurde.^[17]

Eine weitaus effizientere Methode wurde 1981 von *Baer et al.* publiziert.^[18] Hier konnte Methyl- α -D-Forosamin (**17**) in 24% Gesamtausbeute ausgehend von Methyl-4-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid **9** über sieben Stufen erhalten werden.

Durch *Hanesian-Hullar* Transformation von **9** erfolgte die Öffnung der Benzyliden-Schutzgruppe und lieferte das Bromid **10**. Die Hydroxylgruppen an C-2 und C-3 konnten im Anschluss durch Desoxygenierung mit Triphenylphosphin und Triiodimidazol entfernt werden. Umschätzung an C-4 lieferte das Acetat **12**, das durch Reduktion mit Lithiumtriethoxyborhydrid in den Alkohol **13** überführt werden konnte. Die darauf folgende Acetylierung und palladiumkatalysierte Aminierung lieferte das benzylgeschützte Amin **15**. Reduktion der Doppelbindung und simultane Entschätzung unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle ergab Methyl-*N*-demethyl- α -D-forosamin (**16**). Als letzter Schritt der Synthese erfolgte die reduktive Aminierung durch Umsetzung mit Formaldehyd und Natriumborhydrid zu Methyl- α -D-forosamin (**17**) (Abbildung 3).

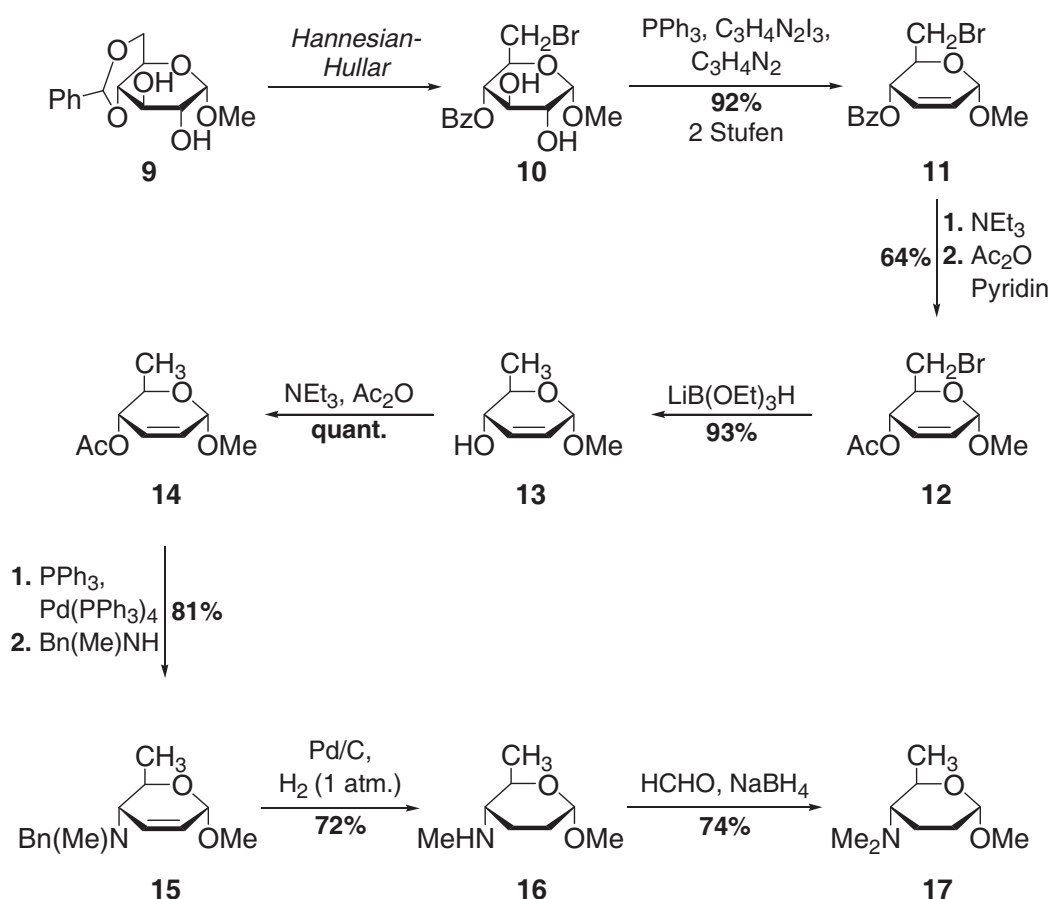


Abbildung 3: Synthese von Methyl- α -D-forosamin (**17**) nach *Baer et al.*.

1984 wurde, ebenfalls ausgehend von D-Glucose, eine weitere Synthese von *Voelter et al.* vorgestellt, in der D-Forosamin (**7**) in einer siebenstufigen Sequenz erhalten wurde.^[19]

Evans et al. veröffentlichten im Zuge der Totalsynthese von (-)-Spinosyn A auch die Synthese des L-Forosamins (*ent*-7).^[20] Das von (*R*)-Phenylalanin abgeleitete Oxazolidinon **18** wurde im ersten Schritt der Synthese mit Glutarsäureanhydrid acyliert das nach anschließender Methylierung der entstandenen Säurefunktion das Imid **19** lieferte. In der darauf folgenden *Evans-Aldol*-Reaktion des Borenolats mit Acetaldehyd konnte der entsprechende Alkohol erhalten werden, der nach Entschützung des Methylrestes unter saurer Katalyse in das Lacton **20** überführt wurde. Abspaltung des Auxiliars sowie *Curtius*-Umlagerung lieferte das Fmoc-geschützte-Amin **21**, das nach Reduktion in die Acetylglykoside α/β -**22** überführt wurde (Abbildung 4).

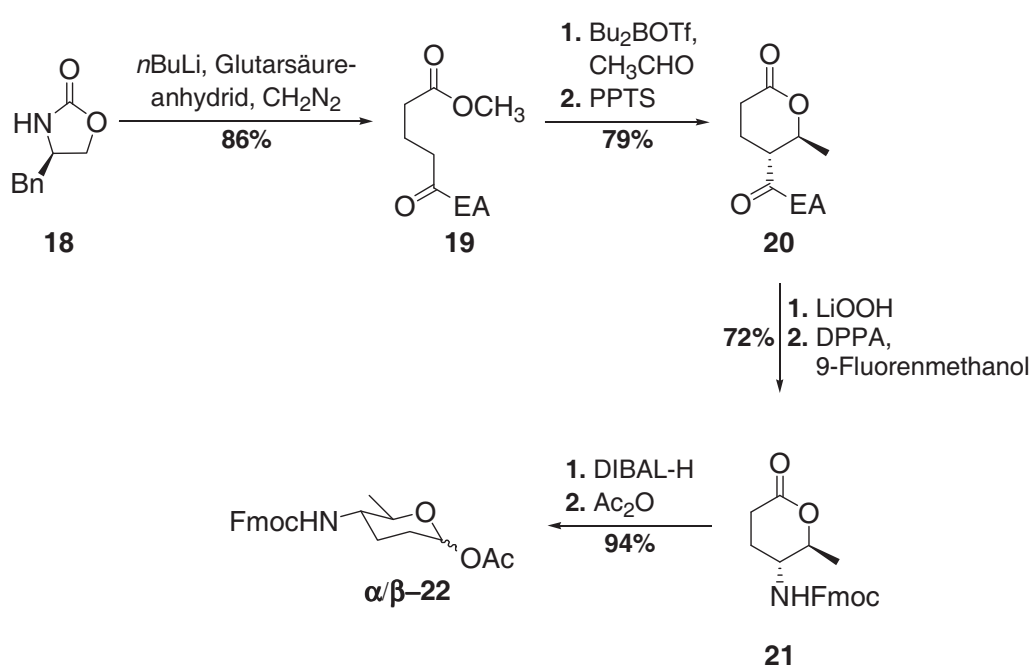


Abbildung 4: Synthese des geschützten L-Forosaminylacetats (**22**) nach *Evans et al.*.

Eine weitere Synthese des L-Forosamins (*ent*-7) wurde von *Zacuto et al.* 2010 veröffentlicht.^[21] Das enantiomerenreine kommerziell erhältliche (*S*)-*N*-Boc-propagylglycin (**23**) wurde in das Weinreb-Amid **24** überführt, das nach *Meerwein-Ponndorf-Verley* Reduktion den geschützten Aminoalkohol **25** lieferte. Den entscheidenden Schritt in dieser Synthese stellt die Cycloisomerisierung unter Rutheniumkatalyse dar, die dem Aufbau des Dihydropyrans **26** dient. Das Dimethylaminintermediat **27** konnte nach Methylierung des Amids sowie Reduktion der Boc-Schutzgruppe erhalten und auch *via* $^1\text{H-NMR}$ charakterisiert werden, wurde aber aufgrund seiner Flüchtigkeit nicht isoliert. L-Forosamin (*ent*-7) wurde nach saurer Aufarbeitung ausgehend von **26** über 2 Stufen erhalten (Abbildung 5).

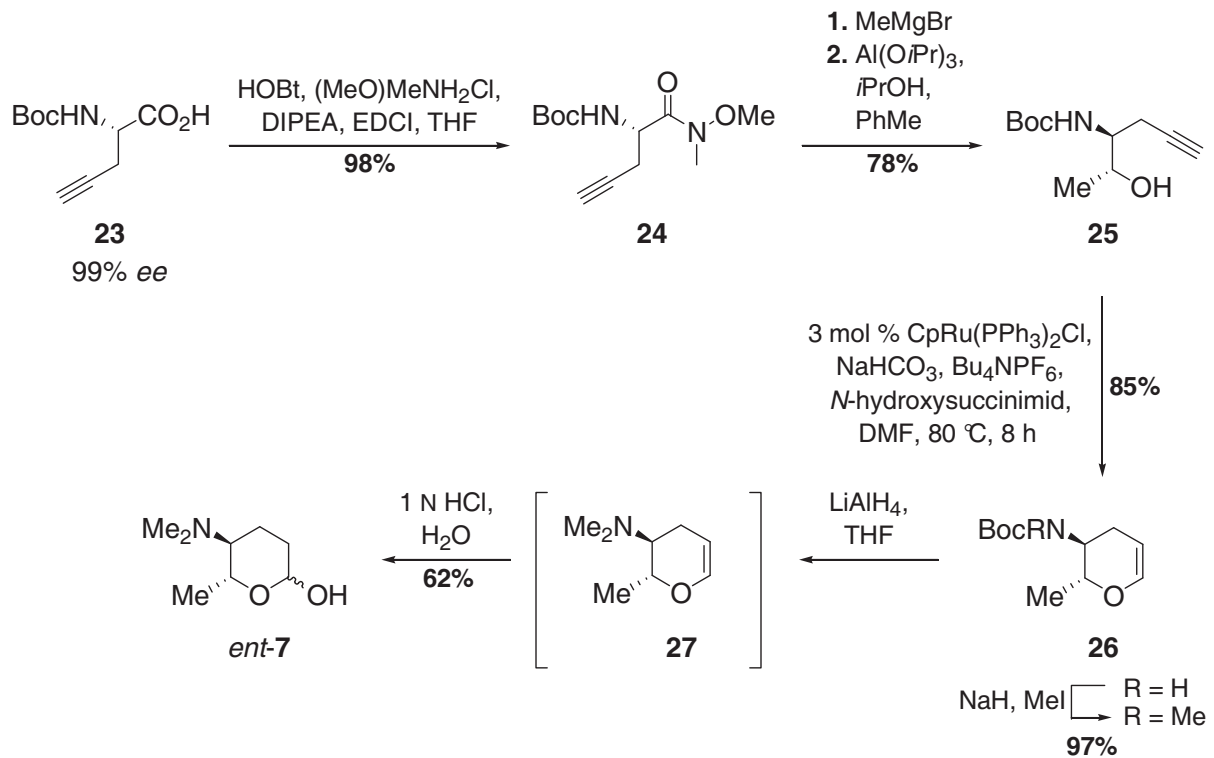


Abbildung 5: Synthese des L-Forosamins (*ent*-7) nach Zacuto *et al.*.

2.2.1 Biosynthese von D-Forosamin^[22]

Biosynthetische Untersuchungen von *Saccharopolyspora spinosa* haben zum dem Ergebnis geführt, dass wahrscheinlich fünf Gene (*spnO*, *spnN*, *spnQ*, *spnR*, *spnS*) für die Biosynthese von D-Forosamin (7) ausgehend von TDP-4-keto-6-desoxy-D-glucose (31) verantwortlich sind. 31 wird ausgehend von Glucose-1-phosphat (29), durch enzymatische Katalyse in TDP-Glucose 30 gefolgt von 4,6-Dehydratisierung zu 31, synthetisiert. *SpnQ* kodiert eine 2,3-Dehydratase und *spnN* eine 3-Ketoreduktase die die Bildung von 31 zu 32 bzw. 32 zu 33 zur Folge haben. Die Bildung von 34 erfolgt durch eine 3-Dehydrase codiert durch *spnQ*, während *spnR* und *spnS* eine Aminotransferase sowie Methyltransferase codieren die 34 zu 35 und 35 zu 36 umwandeln (Abbildung 6).

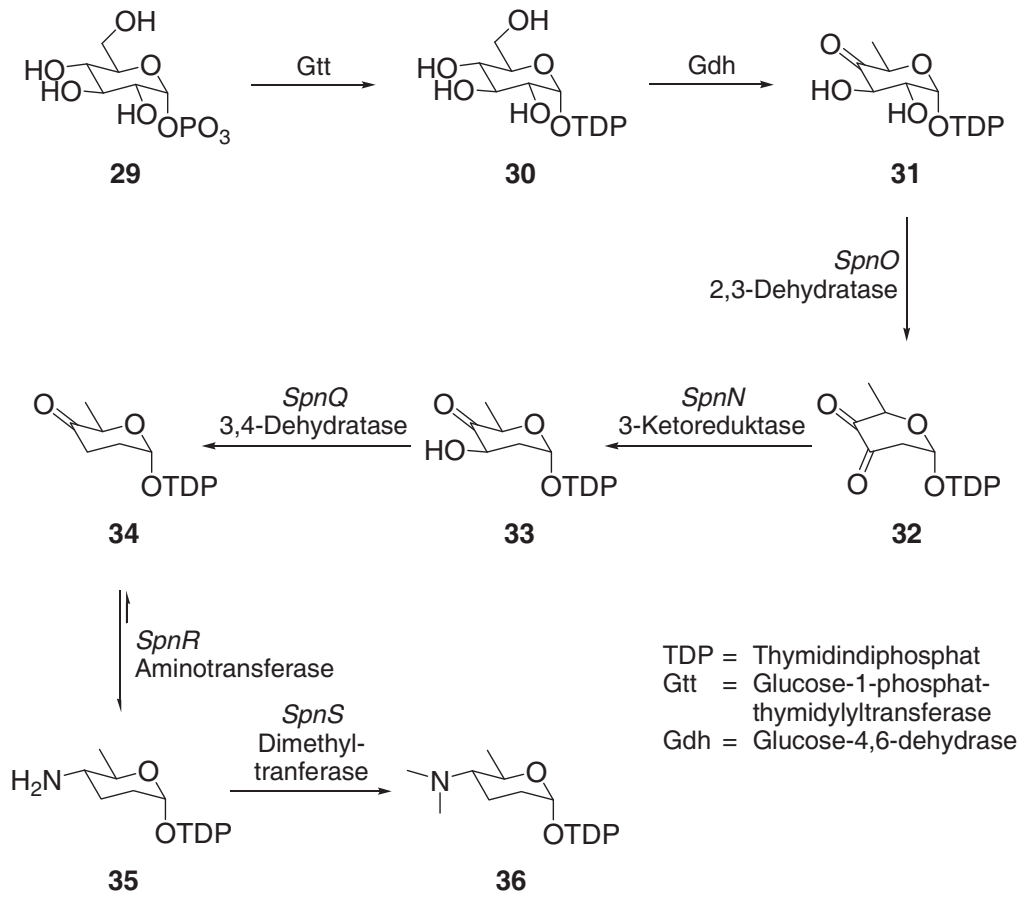


Abbildung 6: Biosynthese von TDP-Forsamin (36).

2.2.2 Synthesen von 2-Acetoxy-D-forosamin

Die erste Synthese eines 2-Acetoxy-D-forosaminanalogons wurde 2004 von *Roush et al.* veröffentlicht.^[23] Ausgangsverbindung war der enantiomerenreine Alkohol **37**, der nach *Mitsunobu*-Inversion das Azid und anschließender *Sharpless*-Bishydroxylierung das Diol **38** lieferte, welches als Gemisch der Diastereomeren erhalten wurde. TBS-Schützung ergab den Bis-Silylether und selektive Entschützung den primären Alkohol. Nach Oxidation und Trennung der Diastereomere mittels HPLC wurde Aldehyd **39** erhalten, der nach Entschützung der PMB-Schutzgruppe zum Lactol cyclisierte. Acetylierung lieferte die TBS-geschützten Glykosylacetate α/β -**40**, die nach Umschützung an C-2 die 2-*O*-Acetyl-D-forosaminderivate α/β -**41** ergaben, die im Verlauf der Totalsynthese von Spinosyn A (**1**) und D (**2**) nach erfolgter Glykosidierung in die D-Forosaminyleinheit transformiert wurden (siehe Kap. 2.3.5) (Abbildung 7).

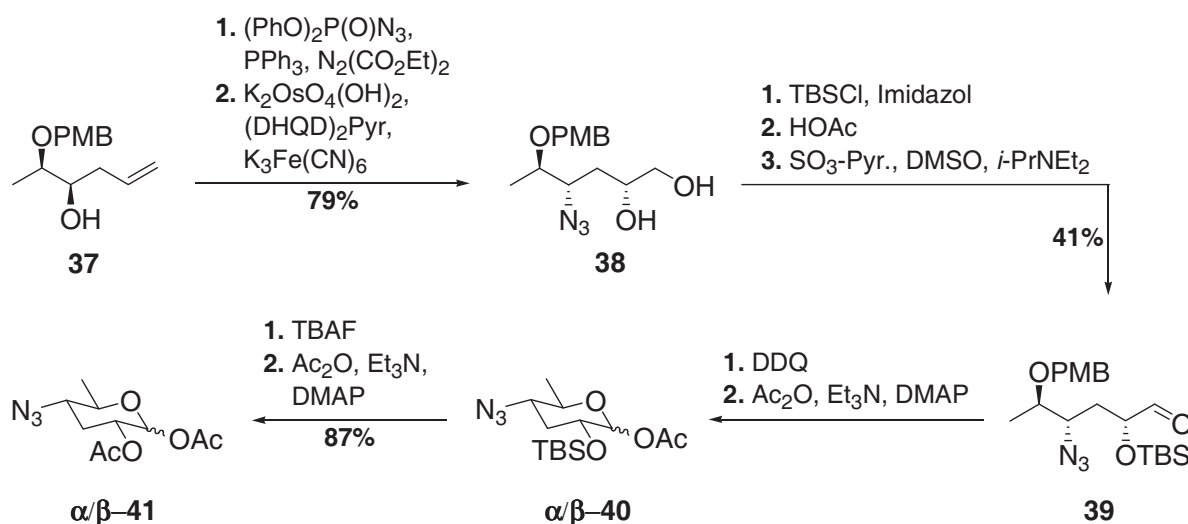


Abbildung 7: Synthese des 2-Acetoxy-D-forosaminderivats (α/β -**41**) nach *Roush et al.*.

Die Synthese von 2-Acetoxy-D-forosamin (**53**) ausgehend von D-Galactose (**42**) wurde 2007 von *Tietze et al.* vorgestellt (Abbildung 8).^[24] Nach selektiver Alkylierung an C-1 und Schützung an C-4 und C-6 als Benzylidenacetal **44** konnte durch Isomerisierung ebenfalls eine Schützung an C-2 realisiert werden. Die Desoxygenierung an C-3 erfolgte entsprechend der *Barton-McComby* Methode. Das 3-Desoxyglykosid **46** wurde im Anschluss durch *Hanesian-Hullar* Reaktion in das Bromid **47** überführt, das nach radikalischer Substitution an C-6 und Entschützung an C-5 den Alkohol **49** lieferte. Durch Mesylierung und Inversion an C-4 wurde das Azid **50** erhalten das durch Reduktion zum Amin und reduktive Aminierung den Dimethylaminozucker **51** ergab. Öffnung des 1,2-Propylidenacetals gefolgt

von simultaner Bisacetylierung an C-1 und C-2 lieferte α/β -**52** und anomere Entschützung 2-Acetoxy-D-forosamin (**53**) (Abbildung 8).

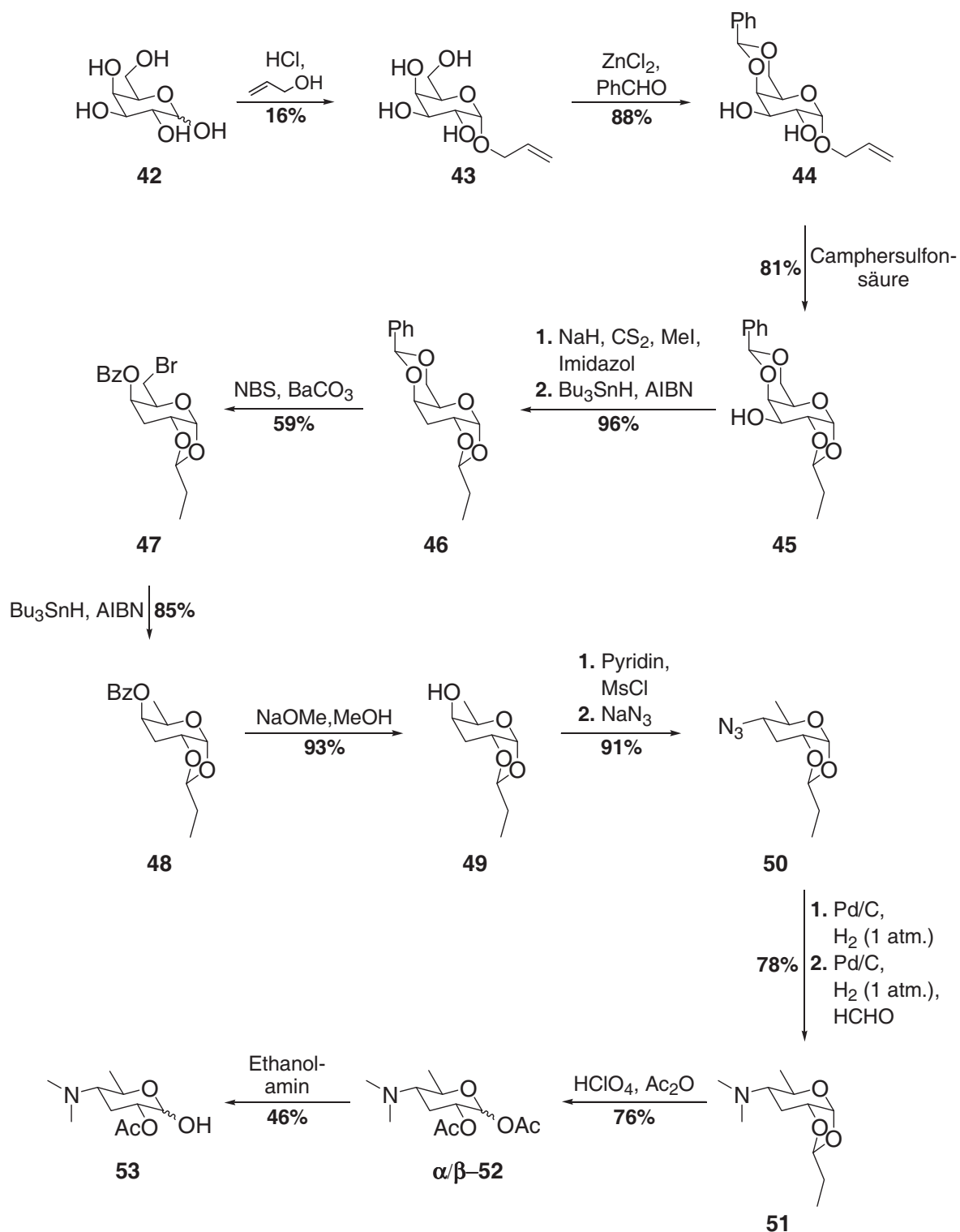


Abbildung 8: Synthese von 2-Acetoxy-D-forosamin (**53**) nach Tietze *et al.*.

2.3 Glykosidierungsmethoden^[25]

Kohlenhydrate dienen als physiologischer Energieträger (Glykolyse), DNA-Strukturmotiv, als strukturelle Bestandteile von Zellmembranen, Hormonen und des Immunsystems (z.B. Interferone). Darüber hinaus ist bekannt, dass die biologische Aktivität einiger Therapeutika bzw. Naturstoffe wie z. B. Erythromycin und Daunorubicin im wesentlichen auf die glykosidische Einheit zurückzuführen ist und ein Verlust dieser zu einer stark verringerten Aktivität führt.^[25e] Dies konnte ebenfalls in Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Spinosyne bestätigt werden. Der Verlust eines oder beider Saccharide führt zu einer drastischen Verringerung der Aktivität (Spinosyn A: $LC_{50} = 0.3$ ppm, 17-Pseudoaglykon, 9-Pseudoaglykon, Aglykon: jeweils $LC_{50} > 64$ ppm, *Heliothis virescens*).^[2b]

Die chemische Verknüpfung von Sacchariden (Glykosidierung) beinhaltet die Schützung eventuell vorhandener Funktionalitäten des Zuckers und die Überführung in den Glykosyl-Donor **54**, d. h. eine Abgangsgruppe am anomeren Zentrum (Elektrophil) wird installiert. Der Donor wird im Anschluss, in der Regel durch Aktivierung, mit dem Glykosyl-Akzeptor **55** (Aglykon) in einer nucleophilen Substitution in das Glykosid **56** überführt (Abbildung 9).^[25a,f,26]

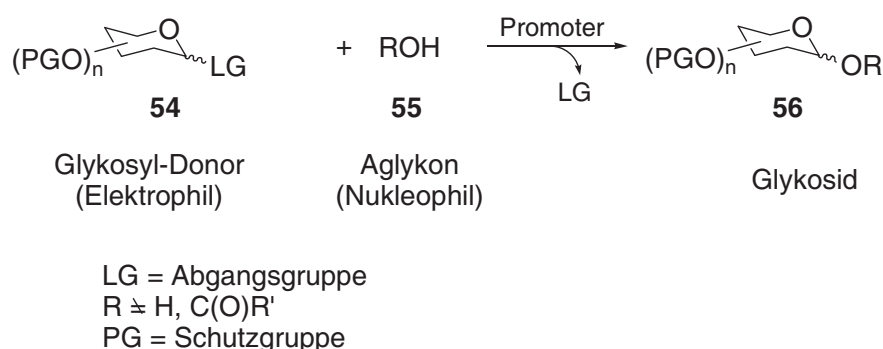


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Glykosidierung.

Ein genereller Mechanismus der Glykosidierungsreaktion ist in der folgenden Abbildung dargestellt. Da eine detaillierte Aufklärung noch nicht erfolgt ist, wird postuliert, dass durch Aktivierung des Donors **54** mit z.B. einer *Lewis*-Säure die Bildung eines Glykosyl-Kations **57** erfolgt, was unter Einbeziehung des freien Elektronenpaares am Pyransauerstoff zur Bildung des Oxocarbeniumions **58** führt. Der nucleophile Angriff (S_N1) des Aglykons an diese hochreaktive Spezies **58** resultiert dann in der Bildung eines Gemisches der Anomeren **59** (α) und **60** (β) (Abbildung 10).^[25b]

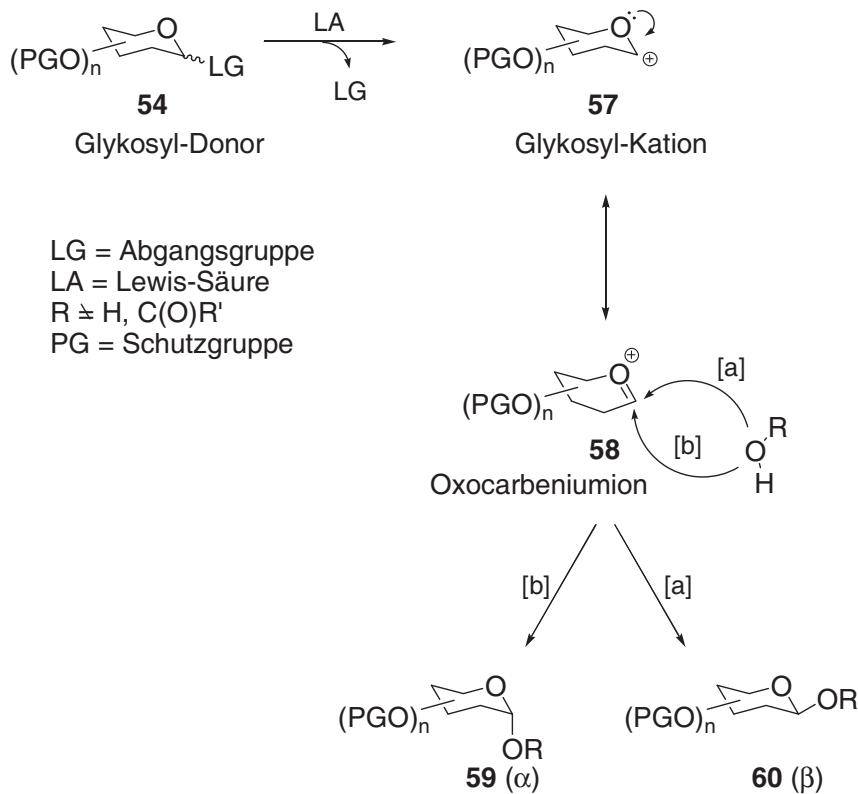


Abbildung 10: Postulierter Mechanismus der Glykosidierung.

Betrachtet man die Glykosidbildung genauer ergibt sich die Selektivität aus der Kombination mehrerer Faktoren. Bedingt durch den anomeren Effekt findet der Angriff des Aglykons bevorzugt unterhalb (α -ständig) des Ringes statt und führt zur Bildung des thermodynamisch bevorzugten α -Anomers **59** im Überschuss (z. B. $\alpha:\beta = 3:1$). Es wird angenommen, dass der anomere Effekt des Weiteren einen Einfluss auf den Übergangszustand der Reaktion hat. Die Bildung des α -Anomers **59** beinhaltet einen sesselartigen Übergangszustand **61** des Tetrahydropyrans, währenddessen die Bildung des β -Anomers **60** einen bootartigen Übergangszustand **62** erfordert, der in der Regel einer höheren Aktivierungsenergie (5 kJ/mol) bedarf (Abbildung 11).^[27]

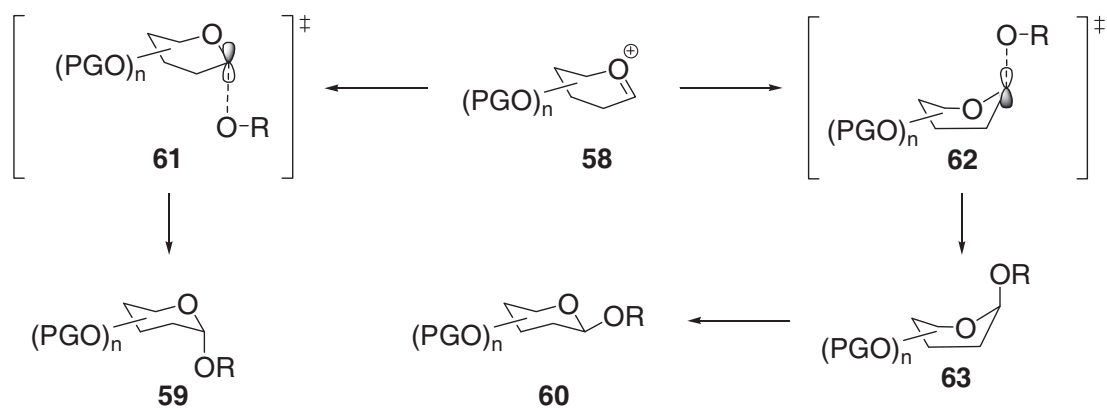


Abbildung 11: Postulierte Übergangszustände **61** und **62** während der Glykosidbildung.

Die Selektivität bzw. der Mechanismus (S_N1 vs. S_N2) kann durch viele Faktoren beeinflusst werden. Aufgrund der Komplexität dieser Thematik werden nachfolgend nur Methoden diskutiert, die für diese Arbeit relevant erscheinen.

2.3.1 Nachbargruppeneffekt

1,2-*trans*-glykosidische Bindungen können selektiv unter Verwendung von dirigierenden Nachbargruppen wie *O*-Acetyl, *O*-Benzoyl, 2-Phthalimido usw. aufgebaut werden.^[28,29,30] Die Verwendung dieser Methode führt unter *Lewis*-Säure-Aktivierung ebenfalls zur Bildung des Glykosyl-Kations **65**.

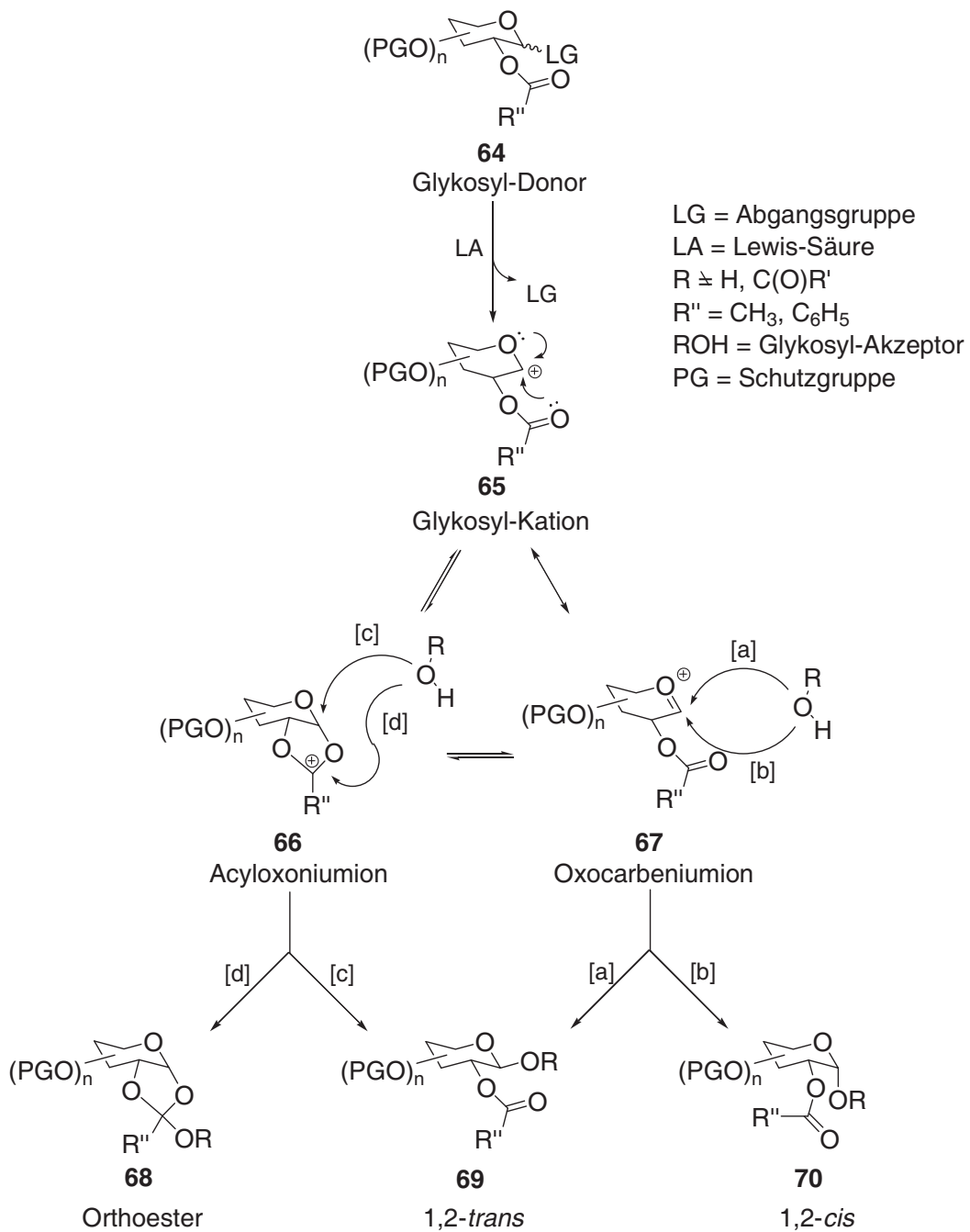


Abbildung 12: Mechanismus der Glykosidierung mit Nachbargruppenbeteiligung.

Durch Beteiligung der Acyloxyfunktion findet zum einen die Bildung des Acyloxoniumions **66** als Hauptintermediat statt und zum anderen erfolgt die Bildung des Oxocarbeniumions **67**, das seinerseits zum 1,2-*cis*-Produkt **70** (α) oder 1,2-*trans*-Produkt **69** (β) abreagieren kann oder ebenfalls unter Nachbargruppenbeteiligung das Intermediat **66** bildet. Sterisch bedingt findet der Angriff des Glykosylakzeptors an der Acyloxoniumspezies **66** nun oberhalb (β -ständig) in einer S_N2 -Reaktion statt was zur Bildung des β -Glykosids **69** führt. Durch Angriff an den Dioxolanring kann ebenfalls die Bildung des Orthoesters **68** erfolgen (Abbildung 12).^[25b] Des Weiteren kann eine Nachbargruppeneinfluss durch 2-Thiophenyl-, 2-Phenoxythiocarbonyl-, 2-Selenophenyl und 2-Fluorosubstituenten erfolgen.^[27,31]

2.3.2 Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Selektivität

2.3.2.1 Lösungsmittelleffekte

Die Wahl des Lösungsmittels kann für die Selektivität der Glykosidierungsreaktion entscheidend sein. Generell sollen polare Lösungsmittel die β -Selektivität erhöhen wohingegen Dichlormethan oder Toluol die α -Selektivität positiv beeinflussen sollen. Der Einfluss von Lösungsmitteln unter S_N1 -Bedingungen wurde bereits intensiv untersucht. Ether wie z.B. Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran partizipieren in S_N1 -Substitutionsreaktionen ohne Nachbargruppenbeteiligung, bedingt durch elektronische Effekte, durch Ausbildung eines β -konfiguriertem Oxoniumions **71**. Sterisch erfolgt der anschließende Angriff des Akzeptors α -ständig (Abbildung 13).^[32]

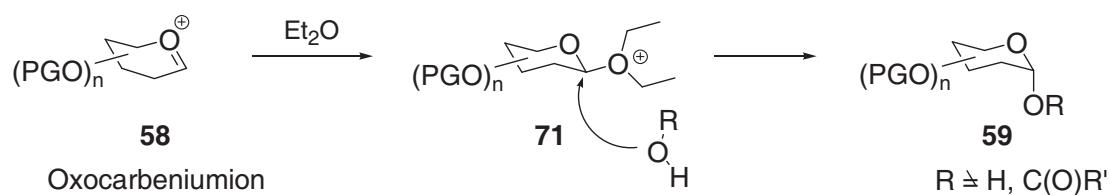


Abbildung 13: Einfluss von Diethylether auf die Selektivität.

Acetonitril partizipiert α -ständig unter Ausbildung eines axialen Acetonitriliumions **72**, die nachfolgende S_N2 -Reaktion erfolgt nun β -ständig.^[33,34] Die Konfiguration des Acetonitriliumions **72** konnte durch Umsetzung mit 2-Chlorbenzoesäure, was in der Ausbildung des entsprechenden α -ständigen Amids **74** resultiert, bestätigt werden (Abbildung 14).^[25a]

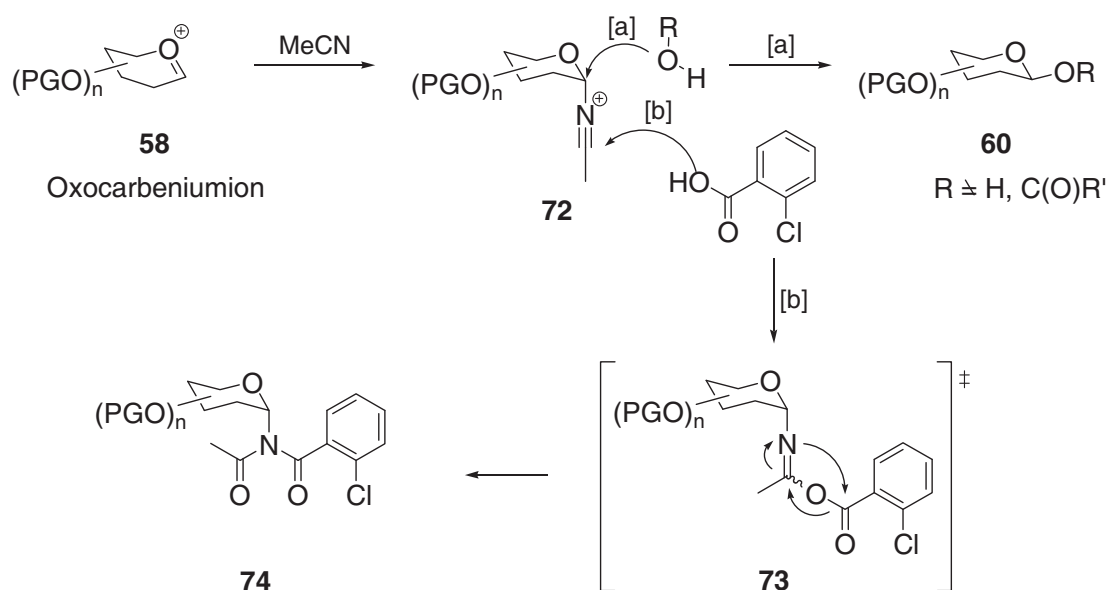


Abbildung 14: Einfluss des „Nitril-Effekts“ auf die Selektivität der Reaktion.

Obwohl der „Nitril-Effekt“ unter Verwendung verschiedener Glykosyl-Donoren mit sehr reaktiven Alkoholen zu sehr guten β -Selektivitäten führt, eignet er sich nicht zur Synthese von β -Mannosiden.^[25a]

2.3.2.2 Temperatur

Kinetisch kontrollierte Glykosidierungsreaktionen führen in der Regel zum 1,2-*trans*-Glykosid^[35] obwohl auch das Gegenteil berichtet wurde.^[36]

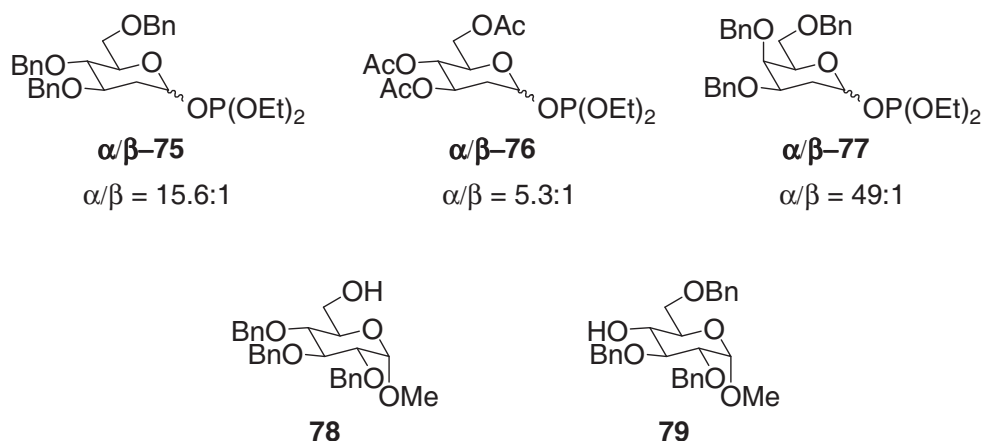
2.3.3 Synthese von 2-Desoxyglykosiden^[25b,d,27]

Die Verwendung von in 2-Position funktionalisierten Donoren die unter Nachbargruppenbeteiligung selektiv die Synthese von α - als auch β -2-Desoxyglykosiden ermöglichen ist eines der am häufigsten genutzten Verfahren zur Synthese von 2-Desoxyglykosiden. Zwar muss zur Vollendung der Synthese eine Desoxygenierung durchgeführt werden – bei der Verwendung von Acetylschutzgruppen drei zusätzliche Schritte (Entschützen, Aktivierung und Reduktion) – da sich diese aber in der Regel als unproblematisch erweisen überwiegt der Vorteil der sich aus der Selektivität ergibt. Die selektive Synthese von α - als auch β -2-Desoxyglykosiden, ausgehend von 2-Desoxysacchariden, gestaltet sich im Vergleich dazu als sehr problematisch und nicht trivial. Bedingt durch den anomeren Effekt wird die Bildung des α -Glykosids bevorzugt. In der Regel resultiert die Glykosidierungsreaktion in einem Gemisch der Anomeren. Darüber hinaus nimmt mit steigendem Desoxygenierungsgrad des Zucker die Labilität der Donoren vor allem gegenüber *Lewis*-Säuren erheblich zu,^[37] was in einer gesteigerten Reaktivität resultiert und somit die selektive Glykosidierung zusätzlich

erschwert. Mangels elektronenziehender Substituenten an C-2 verringert sich die Stabilität der Glykosidbindung was eine erhöhte Empfindlichkeit der entsprechenden Glykoside gegenüber sauren Reaktionsbedingungen zur Folge hat.^[25d] Die β -Selektivität der Glykosidierungsreaktion kann unter Berücksichtigung der o. g. Faktoren durch die Wahl des Donors als auch der Reaktionsbedingung entscheidend beeinflusst werden.

2.3.3.1 Glykosylphosphite

Glykosylphosphite eignen sich besonders für die Synthese von β -verknüpften Glykosiden. *Hashimoto et al.* konnten exzellente β -Selektivitäten bei der Verwendung dieser Donoren mit benzylgeschützten Sacchariden erzielen.^[38] Diese hocheffiziente Methode konnte auch zur Synthese von 2-Desoxyglykosiden ausgehend von 2-Desoxyglykosylphosphiten angewendet werden (Abbildung 15).^[39]



Eintrag	Donor	Akzeptor	Temperatur [° C]	Promoter	Lösungsmittel	Ausbeute [%]	α/β
1	α/β -75	78	- 94 °C	BF ₃ ·OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	80	1:2
2	α/β -75	78	- 94 °C	TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	92	1:5.6
3	α/β -75	78	- 94 °C	TMSOTf	EtCN	97	1:2.7
4	α/β -75	78	- 94 °C	TMSOTf	Et ₂ O	94	1:5.6
5	α/β -75	78	- 94 °C	TMSOTf	Toluol	95	1:9
6	α/β -75	78	- 50 °C	TMSOTf	Toluol	95	1:2.4
7	α/β -75	79	- 94 °C	TMSOTf	Toluol	92	1:3.3

Eintrag	Donor	Akzeptor	Temperatur [° C]	Promoter	Lösungsmittel	Ausbeute [%]	α/β
8	α/β -76	78	- 94 °C	TMSOTf	Toluol	93	1:6.6
9	α/β -76	79	- 94 °C	TMSOTf	Toluol	83	1:2.4
10	α/β -77	78	- 94 °C	TMSOTf	Toluol	95	1:3.3
11	α/β -77	79	- 94 °C	TMSOTf	Toluol	86	2.2:1

Abbildung 15: Glykosidierung unter Verwendung der Glykosylphosphite **75–77**. Verhältnis Donor/Akzeptor/Promoter = 1.0/1.1/0.1. Reaktionszeit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 30 min, TMSOTf, 5 min.

Die Synthese der Phosphite α/β -75– α/β -77 erfolgte ausgehend von den entsprechenden 2-Desoxyglucopyranosen durch Umsetzung mit Diethylchlorophosphit und Triethylamin. Die Glykosidierungsreaktion von α/β -75 mit **78** unter Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ führte bereits zu guten β -Selektivitäten (vgl. Eintrag 1). Jedoch konnte mit TMSOTf als Katalysator eine deutliche Steigerung dieser erzielt werden (vgl. Eintrag 2). Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist, dass die Reaktionszeit mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 30 min mit TMSOTf jedoch nur 5 min betrug. Durch einen Wechsel des Lösungsmittels konnte ebenfalls eine Steigerung der Selektivität erreicht werden (vgl. Eintrag 2-5). Erstaunlicherweise scheinen Diethylether als auch Propionitril keinen Einfluss auf die Selektivität zu haben (vgl. Eintrag 3-4, siehe Kap. 2.3.2.1), aber eine starke Abhängigkeit der Selektivität von der Temperatur wurde berichtet (vgl. Eintrag 5-6). Die Anwendungsbreite dieser Methode konnte durch Einsatz verschiedener Donoren α/β -75– α/β -77 aber auch durch Verwendung des im Vergleich zu **78** weniger reaktiven Alkohols **79** bewiesen werden (vgl. Eintrag 6, 8-11). Eine Ausnahme bildet hier die Glykosidierung von α/β -77 mit **79** in der eine nahezu umgekehrte Selektivität beobachtet wurde (vgl. Eintrag 11).

Entscheidend für die Selektivität scheint die anomere Konfiguration der Donoren zu sein. Bezüglich des Mechanismus der Reaktion vermuten die Autoren, dass die Reaktion über das thermodynamisch stabilere 2-Desoxy- α -glucopyranosyltriflatintermediat **82** verläuft oder über ein Kontaktionenpaar **81** und somit bevorzugt der β -ständige Angriff erfolgt (Abbildung 16).^[25b,39,40]

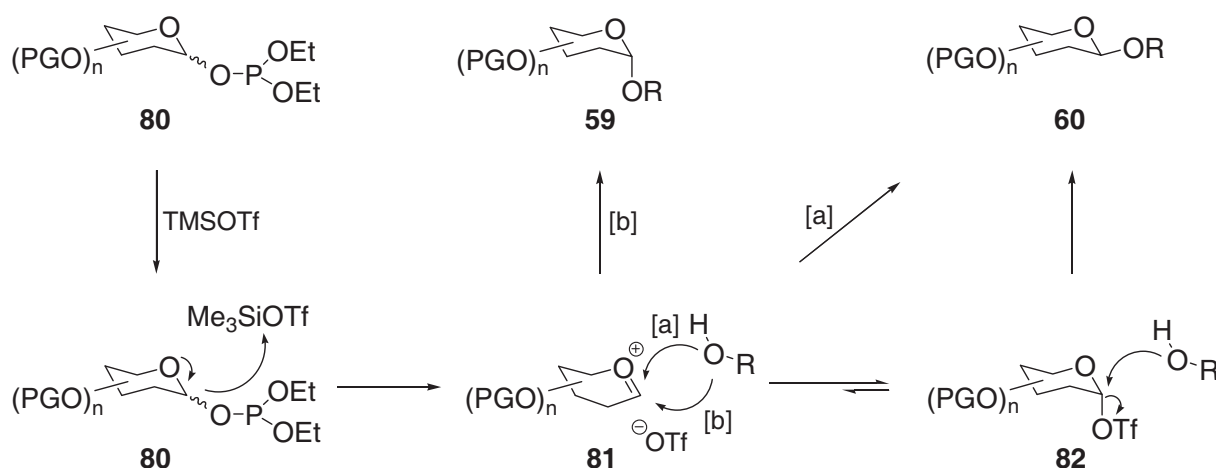
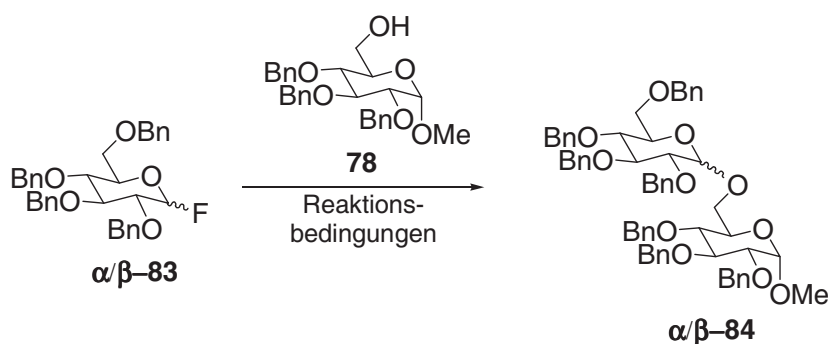


Abbildung 16: Postulierter Mechanismus der Glykosidierung von Glykosylphosphiten.

2.3.3.2 Glykosylfluoride^[41]

Glykosylfluoride haben gegenüber anderen Glykosylhalogeniden den Vorteil, dass sie verhältnismäßig stabil und somit auch einfach zu handhaben sind. Die vielfältigen Reaktionsbedingungen, die zur Synthese dieser zur Verfügung stehen zeigen eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Die Aktivierung der Donoren kann mit unterschiedlichsten Promotern erfolgen, des Weiteren sind enzymatische Glykosidierungsmethoden verfügbar und der Verlauf der Reaktion kann durch ^{19}F -NMR verfolgt werden.

Zur Synthese von β -Glykosiden erwiesen sich *Brönsted*- als auch einige *Lewis*-Säuren als geeignet wie Anhand der Synthese des Disaccharids α/β -**84** gezeigt werden konnte (Abbildung 17).



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]	α/β
1 ^[42]	5 mol% TfOH, CH_2Cl_2 , Drierite [®] , RT, 2 h	83	2:1
2 ^[43]	20 mol% $\text{TrB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$, Drierite [®] , CH_2Cl_2 , 0 °C, 2 h	42	1:1

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]	α/β
3	20 mol% TrB(C ₆ F ₅) ₄ , Drierite [®] , BTF/ <i>t</i> BuCN, -10 °C, 2 h	95	1:11.5
4 ^[44]	20 mol% TfOH, MS 5 Å, BTF/ <i>t</i> BuCN, 0 °C, 2 h	quant.	1:1.1
5	20 mol% HB(C ₆ F ₅) ₄ , MS 5 Å, BTF/ <i>t</i> BuCN, 0 °C, 2 h	99	1:13.2
6	20 mol% HNTf ₂ , MS 5 Å, BTF/ <i>t</i> BuCN, 0 °C, 2 h	quant.	1:10.1
7	20 mol% HSbF ₆ , MS 5 Å, BTF/ <i>t</i> BuCN, 0 °C, 2 h	quant.	1:7.3

Abbildung 17: Synthese der Disaccharide α/β -**84** ausgehend von α/β -**83** und **78**.

Die Selektivität dieser Reaktion ist unabhängig von der anomeren Konfiguration des Donors. In Kontrollexperimenten wurde sowohl bei Verwendung des α -Fluorids als auch bei Verwendung des β -Fluorids die nahezu identische Selektivität beobachtet (66:34 vs 67:33 für Eintrag 1). Die Wahl des Lösungsmittels scheint hier jedoch eine entscheidende Rolle zu spielen. Bedingt durch den „Nitril-Effekt“^[33,34] (vgl. Eintrag 2 und 3) konnte die β -Selektivität der Glykosidierung drastisch erhöht werden. Die Rolle des Katalysators kann hier ebenfalls nicht vernachlässigt werden (vgl. Eintrag 4 und 5-7). Es wird vermutet, dass das Gegenion einen entscheidenden Einfluss hat. Mechanistische Details bezüglich dieses Anion-Effekts sind jedoch nicht bekannt.^[45]

2.3.3.3 Glykosylbromide

Eine der bekanntesten Glykosidierungsmethoden ist die *Koenigs-Knorr*-Methode.^[46] Überwiegend finden hier Glykosylbromide Anwendung, da die entsprechenden Chloride aufgrund ihrer geringeren Reaktivität nur für einige spezielle Reaktionstypen verwendbar sind. In Glykosidierungen wird die anomere Selektivität hauptsächlich durch den Nachbargruppeneffekt an C-2 gesteuert. *Paulsen et al.* entwickelten jedoch eine β -selektive Glykosidierungsmethode unter Verwendung von unlöslichem Silber-Silikat, in der β -Mannoside ausgehend von α -Glykosylbromiden in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden konnten.^[47] *Binkley* wendete diese Methode zur Synthese eines Saccharidbausteins von Mithramycin, einem Antitumor-Wirkstoff, an.^[48] Ausgehend von dem 2-Desoxybromid **85** konnten die Disaccharide α/β -**87** in sehr guter Ausbeute von 85% und hohem Überschuss des β -Glykosids **β -87** dargestellt werden (Abbildung 18).

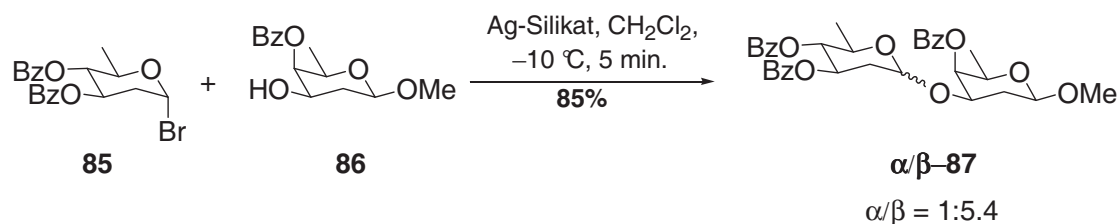


Abbildung 18: Synthese der Disaccharide α/β -87 ausgehend von 85 und 86.

2.3.3.4 Glykosyliodide

Der Mechanismus der Glykosidierung von Glykosyliodiden verläuft im Gegensatz zu denen der Fluoride *via* einem $\text{S}_{\text{N}}2$ Mechanismus. Aus diesem Grund eignen sich Glykosyliodide vor allem für die Synthese von β -2-Desoxyglykosiden. Für die Synthese von β -Glykosiden können α -Iodide unter basischen Bedingungen aktiviert werden (Abbildung 19, (1)).^[49] Die Synthese von α -Glykosiden kann dagegen durch *in situ*-Anomerisierung des α -Iodids mit TBAI erfolgen (Abbildung 19, (2)).^[50]

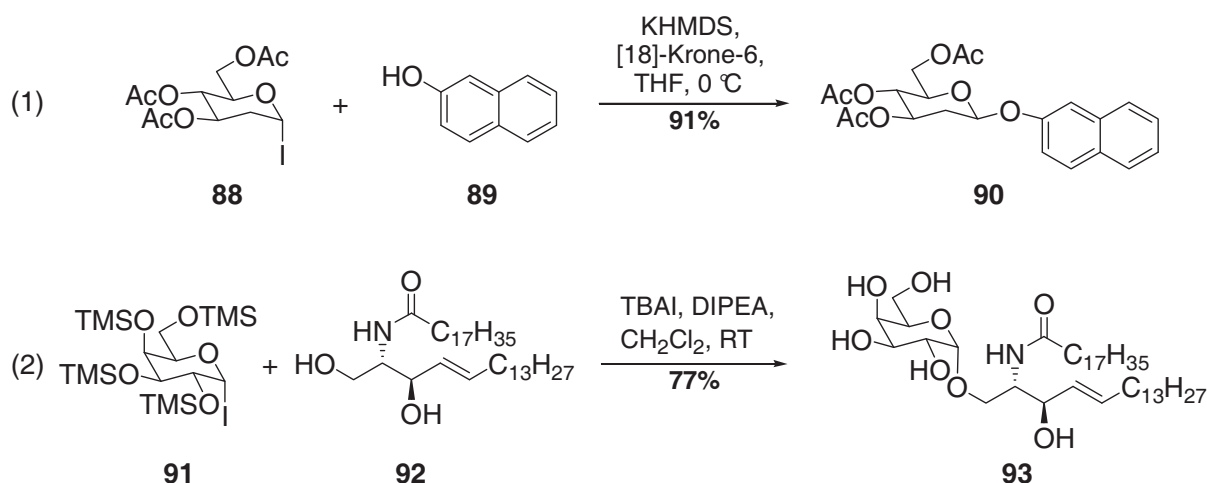


Abbildung 19: Synthese von β - und α -Glykosiden unter Verwendung von Glykosyliodiden.

Bedingt durch die hohe Reaktivität und der damit verbundenen Instabilität der Glykosyliodide erfolgt eine Darstellung dieser meist *in situ* ausgehend von Trichloracetimidaten, Glykosylphosphaten, -bromiden, -chloriden und -acetaten durch Umsatz mit $\text{LiClO}_4/\text{NaI}$,^[51] Iod ,^[52] TMSI ^[53] oder $\text{Et}_3\text{SiH/I}_2$.^[54]

Takahashi *et al.* konnten mit dieser Methodik 2,6-Di- als auch 2,3,6-Tridesoxyoligosaccharide synthetisieren. Die Synthese der jeweiligen Disaccharidkomponenten α/β -96 und α/β -99 erfolgte ausgehend von den Trichloracetimidaten α/β -94 und α/β -97 mit den entsprechenden Aglykonen 95 und 98. Diese konnten unter Verwendung von Iod und Triethylsilan in die entsprechenden Glykosyliode umgewandelt werden, die im Anschluss in mäßigen bis sehr

hohen β -Selektivitäten zu den entsprechenden Glykosiden α/β -96 und α/β -99 reagierten (Abbildung 20).^[55]

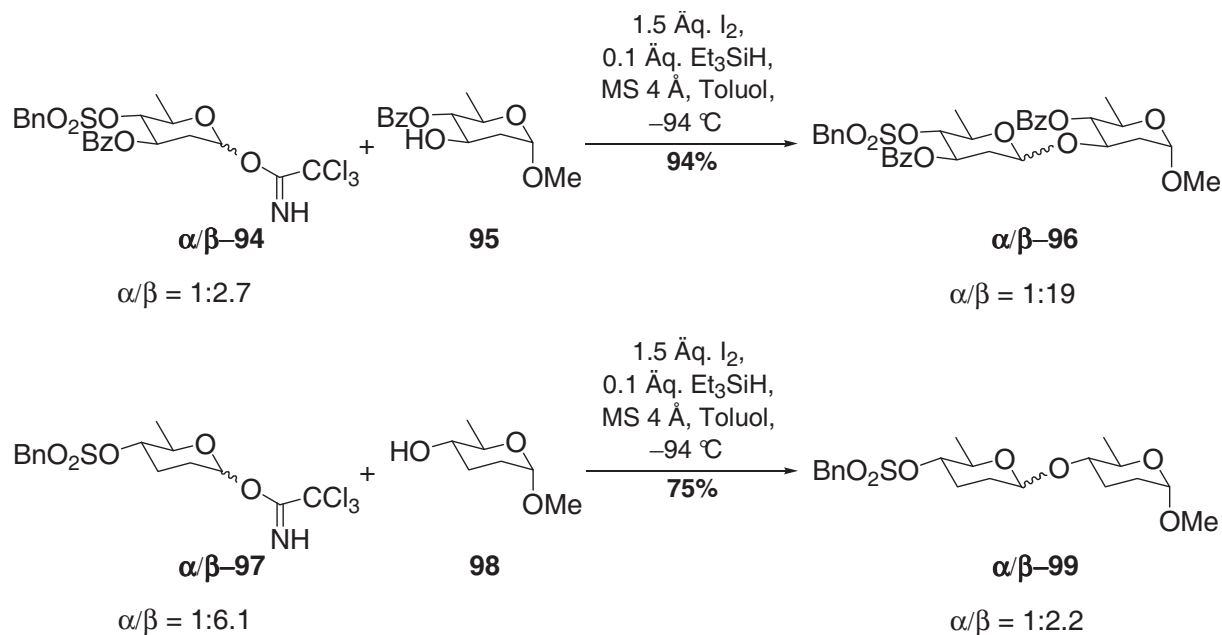


Abbildung 20: Synthese von 2,6-Di- und 2,3,6-Tridesoxydisacchariden nach Takahashi *et al.*.

2.3.3.5 Trichloracetimide

Die Trichloracetimidatmethode, auch „Schmidt-Glykosidierung“ genannt, ist seit ihrer Entdeckung 1980, eine der etabliertesten Methoden.^[56] Der Vorteil dieser Methode liegt in ihrer enormen Anwendungsbreite sowie in der einfachen Synthese und Handhabung der Trichloracetimide. Die anomere Konfiguration des entsprechenden Glykosids kann durch die anomere Konfiguration des Trichloracetimidates, durch Lösungsmittel, Katalysatoren und Nachbargruppeneffekte gesteuert werden. Die Aktivierung kann unter Verwendung von TMSOTf und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ erfolgen, jedoch können auch $\text{Sm}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ und $\text{La}(\text{OTf})_3$ zur Aktivierung genutzt werden.^[57] Die Natur des Gegenions scheint auch hier, wie bei den Glykosylfluoriden (siehe Kap. 2.3.3.2), neben Lösungsmittelleffekten eine entscheidende Rolle zu spielen (Abbildung 21).^[58]

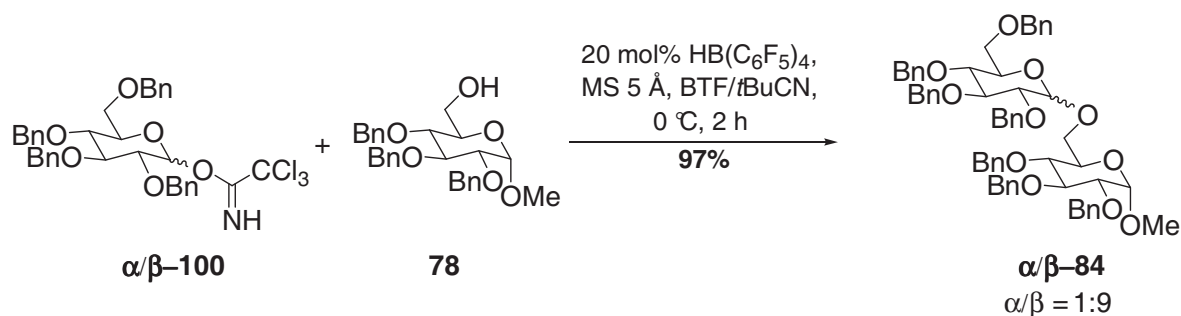


Abbildung 21: Synthese der Disaccharide α/β -84 ausgehend von den Trichloracetimidaten α/β -100.

2.3.4 Aminosaccharide^[59]

Aminosaccharide bilden eine Gruppe von strukturell diversen Zuckern die eine Aminofunktionalität beinhalten. Man findet sie in Bakterien, Pflanzen und einigen Zellen von Säugetieren in denen sie oftmals für essentielle biologische Funktionen verantwortlich sind. Der Einsatz von Aminosacchariden erfordert, in Anwesenheit von anderen Hydroxylfunktionen, eine besondere Schutzgruppenstrategie was bedingt durch harschere Reaktionsbedingungen die Synthese von z.B. Glykokonjugaten erschwert. Um die Donorsynthese als auch die anschließende Glykosidierung realisieren zu können muss eine Schützung der Aminofunktionalität erfolgen. Eine der geeignetsten Methoden bzw. Strategien ist die Verwendung des Azidosaccharids, da diese Funktion relativ stabil gegenüber vielen oxidativen als auch einigen reduktiven Bedingungen ist. Im Vergleich mit Carbamaten sind diese gut löslich in organischen Lösungsmitteln. Die Reduktion kann durch Hydrierung oder *Staudinger*-Reaktion erfolgen. Synthetisch sind Azide relativ einfach durch S_N2 -Substitution darzustellen und eine Schützung ist nicht erforderlich. Aminofunktionalitäten sowie geschützte Carbamate hingegen können im Vergleich mit Azidogruppen nicht *via* S_N2 -Substitution, bedingt durch ihre geringe Nucleophilie, einer Hydroxylgruppe eingeführt werden. Des Weiteren können Amine als Base agieren und sind somit in komplexen Totalsynthesen, bedingt durch geringe Kompatibilität mit vielen Reaktionsbedingungen, nicht geeignet. Da Azide gegenüber einigen Desoxygenierungsmethoden nicht stabil sind, müssen diese in der Regel vor der Installation des Azids erfolgen. Darüber hinaus sind die meisten Glykosyldonoren nicht angemessen stabil gegenüber Substitutionsreaktionen mit Aziden weshalb deren Substitution vor der Donorsynthese und somit auch vor der Glykosidsynthese oder im Anschluss erfolgen muss.

2.3.5 Glykosidierung von Forosamin und Analoga

In den bisher veröffentlichten Totalsynthesen von Spinosynen stellte die Glykosidierung der Forosaminyleinheit bzw. dessen Analoga immer ein Problem dar. Neben der Donorsynthese der Desoxysaccharide war vor allem die Synthese der β -glykosidischen Bindung, wie sie der Naturstoff erfordert, eine weitere Herausforderung. In der von *Evans et al.* beschriebenen Totalsynthese von (-)-Spinosyn A^[20] war bereits die Synthese des Bromiddonors **102** problematisch. Die Umsetzung der Acetate α/β -**22** mit TMSBr führte zur Bildung des Bicyclus **101**, dies konnte zwar durch Zugabe einer externen Bromidquelle umgangen werden, jedoch war eine weitere Aufreinigung aufgrund der hohen Instabilität des Donors **102**

nicht möglich. Durch $^1\text{H-NMR}$ konnte bestätigt werden, dass ausschließlich das α -Bromid **102** gebildet wurde (Abbildung 22).

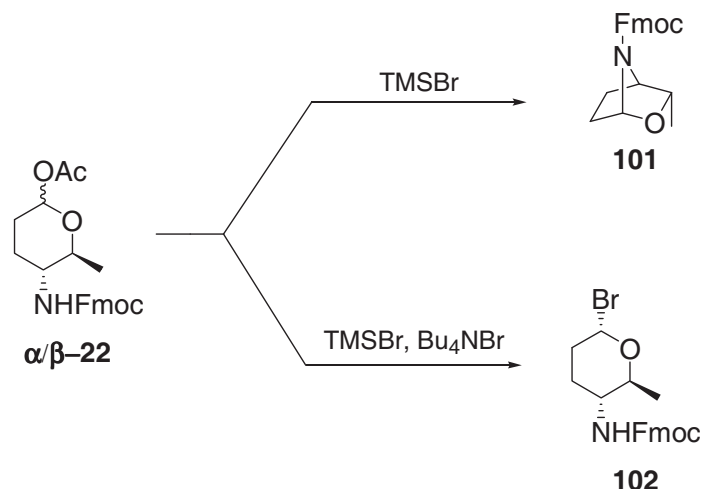


Abbildung 22: Synthese des Bromid-Donors **102**.

Die darauf folgende Silber-Zeolith-katalysierte Glykosidierung mit dem Aglykon **103** und zwei Äquivalenten des Donors **102** lieferte ein 3:1 (α/β) Gemisch der Glykoside α/β -**104** in moderater Ausbeute von 41%. Dies ist hauptsächlich auf eine Zersetzung des Donors **102** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Unter Verwendung von vier Äquivalenten des Donors **102**, die in kleinen Portionen zu dem Reaktionsgemisch zugegeben wurden, konnte eine Ausbeute von 69% erzielt werden, jedoch mit einer geringeren Selektivität ($\alpha/\beta = 6:1$) zugunsten des β -Glykosids β -**104** (Abbildung 23).

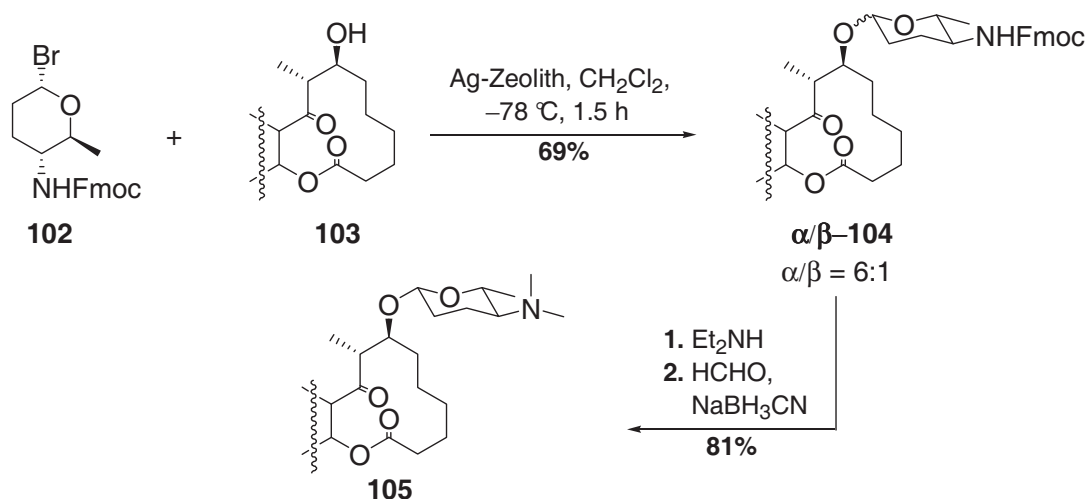


Abbildung 23: Glykosidierung unter Verwendung des Donors **102**.

Da mit dieser Methode in der Regel gute β -Selektivitäten^[60] erzielt werden können, wird die schlechte Selektivität die hier vorgefunden wurde mit der hohen Reaktivität des Donors **102** erklärt.

In der von *Paquette et al.* publizierten Totalsynthese^[61] von Spinosyn A wurde Forosamin durch kontrollierte Degradation von Spinosyn A gewonnen. Die Donoren α/β -106 wurde als Anomerengemisch ($\alpha/\beta = 2:1$) durch *Mitsunobu*-Reaktion mit 2-Mercaptopyrimidin und Triphenylphosphin in 68% Ausbeute erhalten. Die Glykosidierungsreaktion wurde unter Verwendung von Silber(I)-triflat als Promoter durchgeführt. Bedingt durch die Instabilität der Donoren α/β -106 unter diesen Reaktionsbedingungen wurden fünf Äquivalente dieser benötigt, die über einen Zeitraum von 1 h zugetropft wurden. Im Vergleich zu *Evans* konnte hier zwar eine bessere Selektivität ($\alpha/\beta = 3:2$) erzielt werden jedoch nur in geringer Ausbeute von 17% bzw. 55% wenn man den Anteil an reisolierem Aglykon **103** berücksichtigt (Abbildung 24).

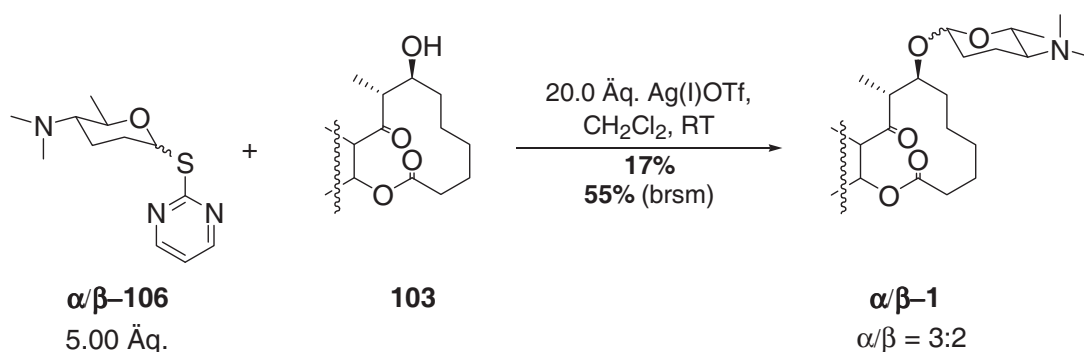


Abbildung 24: Glykosidierung nach *Paquette et al.*.

Der Ansatz von *Roush et al.* beinhaltet die Verwendung des 4-Azido-2-acetoxytrichloracetimidates **107**. Aufgrund der Nachbargruppenbeteiligung während der Glykosidierung konnte hier eine hervorragende Selektivität in sehr guter Ausbeute realisiert werden. Jedoch gestaltete sich die anschließende Desoxygenierung schwierig. Die Glykosidierung des Trichloracetimidats **107** mit **103** unter TMSOTf-Katalyse lieferte ausschließlich das β -Glykosid **108** in 90-97% Ausbeute. Da das Azid unter den Desoxygenierungsbedingungen an C-2 nicht stabil war, wurde nach Acetylschutzung erst die Reduktion des Azids **109** durchgeführt. Sowohl mit Trimethyl- als auch Triphenylphosphin wurde kein Umsatz beobachtet, so dass die Reduktion unter Verwendung von Zinn(II)-chlorid, Thiophenol und Triethylamin in 92% Ausbeute erfolgte. Durch reduktive Aminierung konnte das Dimethylaminoglykosid **110** in 87% Ausbeute erhalten werden. Die Umsetzung zum Thioimidazolid **111** erfolgte problemlos. In der nachfolgenden Reduktion mit Tributylzinnhydrid und AIBN allerdings konnte ein 3:1 Gemisch des Spinosyn A (**1**) und des Alkohols **110** in 45% Ausbeute erhalten werden (Abbildung 25).^[23]

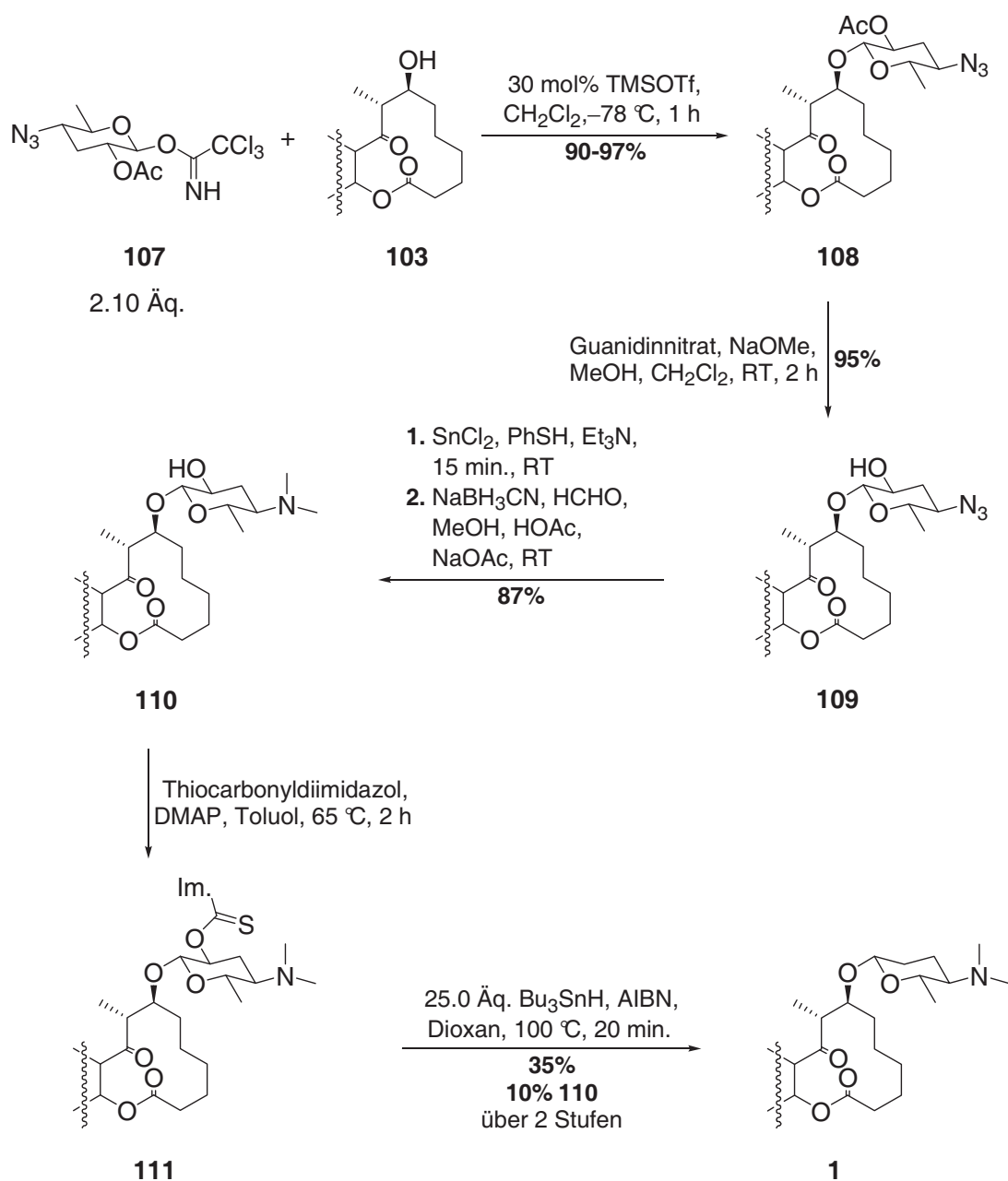


Abbildung 25: Glykosidierung, Reduktion und Desoxygenierung nach Roush *et al.*.

2.4 Die Diels-Alder-Reaktion

Die von *O. Diels* und *K. Alder* 1928^[62] entdeckte und nach ihnen benannte *Diels-Alder* Reaktion stellt einen Eckpfeiler in der Synthese von sechsgliedrigen Ringen dar. Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung der verschiedenen Varianten der *Diels-Alder* Reaktion ist ihre Anwendungsbreite enorm.^[63] Durch diese Methode können sehr komplexe carbocyclische sowie heterocyclische Systeme unter stereospezifischer Ausbildung von bis zu vier stereogenen Zentren ausgehend von leicht zugänglichen Edukten in einer Stufe dargestellt werden. Der große Vorteil dieser Reaktion ist begründet durch die einfache Durchführbarkeit, die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen als auch die große Variationsmöglichkeit der einzelnen Substrate. Die herausragende Leistung von *O. Diels* und *K. Alder* wurde 1950 durch die Verleihung des Nobelpreises bestätigt.

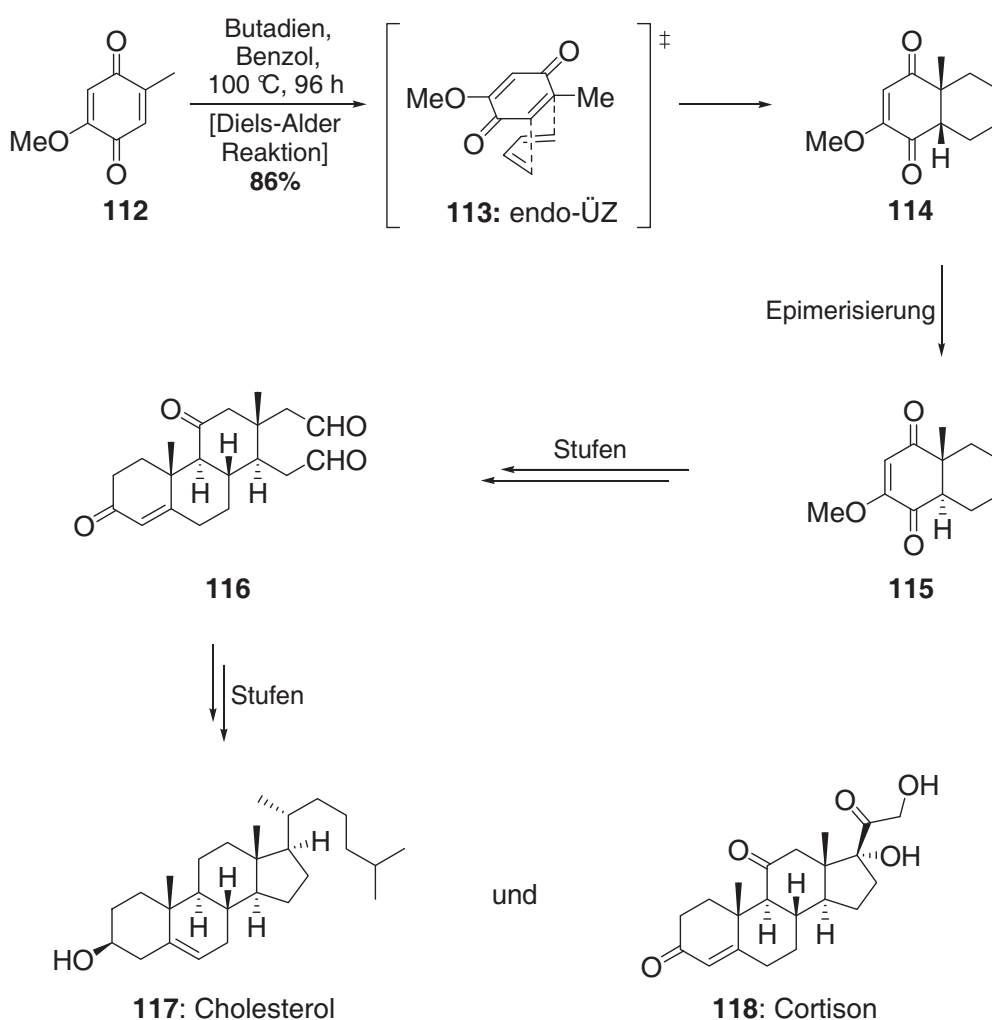


Abbildung 26: Totalsynthese von Cholesterol (117) und Cortison (118) nach *Woodward et al.* unter einer *Diels-Alder* Reaktion.

In der 1952 von *Woodward et al.* beschriebenen Synthese von Cholesterol (**117**) und Cortison (**118**) ausgehend von dem Chinon (**112**) wurde die *Diels-Alder*-Reaktion erstmals als Schlüsselschritt in einer Totalsynthese angewandt (Abbildung 26).^[64] Aufbauend auf *Woodwards* bahnbrechenden Ergebnissen entwickelte sich die *Diels-Alder* Reaktion in den darauffolgenden Jahren zu einem der wichtigsten Werkzeuge in der Naturstoffsynthese die den Zugang zu vielen komplexen Molekülstrukturen ermöglichte.^[63e]

Die Bildung des einfach oder zweifach ungesättigten sechsgliedrigen Ringes erfolgt bei der *Diels-Alder* Reaktion durch eine [4+2]-Cycloaddition zwischen einem konjugierten Dien und einem Dienophil (Alken oder Alkin). Das einfachste Beispiel stellt hier die Reaktion von 1,3-Butadien (**119**) mit Ethen (**120**) zu Cyclohexen (**121**) dar, welche jedoch nur unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen erfolgt (Abbildung 27).

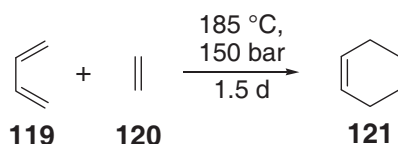


Abbildung 27: *Diels-Alder*-Reaktion von 1,3-Butadien (**119**) und Ethen (**120**) zu Cyclohexen (**121**).

Bei dieser Transformation erfolgt eine Bildung von zwei σ -Bindungen bei gleichzeitigem Verlust zweier π -Bindungen was in einem beträchtlichen Energiegewinn, der Triebkraft dieser Reaktion, resultiert, die auch die Bildung von ringgespannten Cycloaddukten ermöglicht.

2.4.1 Theoretische Grundlagen

Kurz nach der Entdeckung der *Diels-Alder* Reaktion, bevor quantenmechanische Betrachtungen erfolgten, konnten bereits empirische Gesetzmäßigkeiten gefunden werden die Vorhersagen über den Verlauf der Reaktion ermöglichen.^[65]

1. Das **cis-Prinzip**: Die relative Konfiguration der Edukte bleibt während der Reaktion erhalten und lässt sich somit im Cycloaddukt in gleicher Form wiederfinden.
2. Die **Alder-Regel**: Stark unterschiedliche elektronische Eigenschaften in Dien und Dienophil erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit.
3. Die **endo-Regel**: Bei Addition an cyclische Systeme tritt häufig eine Bevorzugung des thermodynamisch weniger stabileren *endo*-Produktes auf.
4. Die **ortho-Regel**: Unsymmetrisch substituierte Edukte bilden regioselektiv das *ortho*-Produkt.
5. **Lewis-Säure-Katalyse**: *Lewis*-Säuren können bei elektronenarmen Dienophilen mit C=O- oder C=N Funktionalitäten zu einer Beschleunigung der Reaktions-

geschwindigkeiten und gleichzeitig zu einer Erhöhung der Stereo- und Regio-selektivität führen.

6. **Lösungsmittelleffekte:** Die Lösungsmittelabhängigkeit der *Diels-Alder*-Reaktion ist im Allgemeinen gering.

2.4.2 Mechanismus

Das von *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* formulierte Prinzip zur Erhaltung der Orbital-symmetrie ermöglicht eine Interpretation der empirischen Ergebnisse durch Betrachtung der Symmetrie der Molekülorbitale (MO's), die durch Linearkombination der Atomorbitale eines Moleküls gebildet werden.^[66] *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* folgerten, dass es sich bei der *Diels-Alder*-Reaktion um eine [4+2]-Cycloaddition mit supra-suprafacialer Wechselwirkung der reagierenden π -Systeme handelt, d.h. beide Enden des Diens addieren *syn* an die selbe Seite des Dienophils. Zweistufenmechanismen können über ionische oder biradikalische Intermediate verlaufen (Abbildung 28).

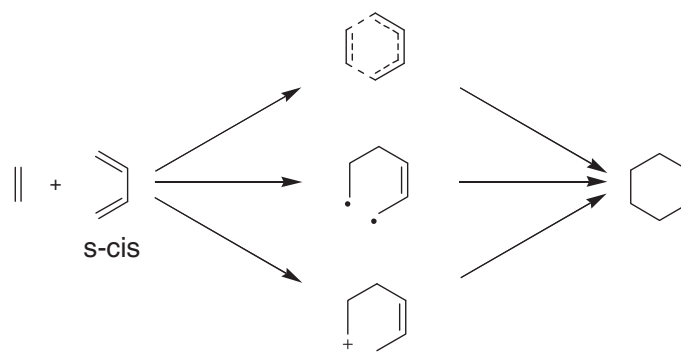


Abbildung 28: Mögliche Mechanismen der *Diels-Alder*-Reaktion mit konzertiertem, radikalischen und ionischen Verlauf.

Die stereospezifische Reaktionsführung ist hier nur gewährleistet, wenn die Rotation um die neu gebildete σ -Bindung langsamer erfolgt als der nachfolgende Ringschluss der zur Bildung der zweiten σ -Bindung führt. Quantenmechanische Untersuchungen haben ergeben, dass der konzertierte Mechanismus bei der *Homo-Diels-Alder* Reaktion in der Regel energetisch bevorzugt ist.^[67] Des Weiteren deuten stark negative Aktivierungsentropien sowie Aktivierungsvolumina als auch die oft beobachtete hohe Stereoselektivität auf kompakte, hochgeordnete Übergangsstrukturen hin, die bei einem konzertierten Mechanismus anzunehmen sind. Entscheidend für das Zustandekommen eines konzertierten Mechanismus ist die *s-cis*-Anordnung des Diens. Acyclische Diene liegen jedoch in der Regel in der stabileren *s-trans*-Anordnung vor, was in einer Rotation um die zentrale σ -Bindung zur

weniger bevorzugten, aber reaktiveren, *s-cis*-Konfiguration resultiert. Im Falle der *s-trans*-Anordnung würde der zweistufige Mechanismus eine Rotation um die allylische Einfachbindung erfordern, sodass in diesem Fall keine stereospezifische Reaktion zu erwarten wäre. Im Falle der Hetero-*Diels-Alder* Reaktion ist der Unterschied in den Aktivierungsenergie zwischen dem einstufigen und dem zweistufigen Reaktionspfad weniger ausgeprägt. An einigen Beispielen konnte gezeigt werden, dass die Übergangszustände unsymmetrisch sind und es in Abhängigkeit der reagieren Spezies zweistufige Mechanismen möglich sind.^[68]

2.4.3 Die Klopman-Salem-Gleichung

Basierend auf dem Grenzorbitalmodell, das auf die *frontier-molecular-orbital*-Theorie (FMO-Theorie) von *F. Fukui*^[69] und den von *K. N. Houk*^[70] beschriebenen Begriff des Orbitalkoeffizienten zurückgeht, ist die Reaktivität der beiden Systeme im wesentlichen abhängig von der Energiedifferenz zwischen dem höchsten besetzten (HOMO) und dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (LUMO). Diese Systematik ermöglicht eine Aussage über die Reaktivität der Substrate bei der *Diels-Alder*-Reaktion. Die Stabilisierung des Übergangszustandes, und somit der Energiegewinn ΔE , kann mit Hilfe der von *K. Klopman* und *L. Salem* aufgestellten Gleichung 1 berechnet werden.^[71]

$$\Delta E = - \underbrace{\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{1.Term} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{2.Term} + \underbrace{\left(\sum_r^{bes.} \sum_s^{unbes.} - \sum_s^{bes.} \sum_r^{unbes.} \right)}_{3.Term} \frac{\left(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s}$$

Gleichung 1: Klopman-Salem-Gleichung.

Hierin bedeuten:

- q_a und q_b : die Elektronenpopulation in den Atomorbitalen a und b.
- β_{ab} und S_{ab} : die Resonanz- bzw. Überlappungsintegrale der Atomorbitale a und b.
- Q_k und Q_l : die Gesamtladungen an den Atomen k und l
- ϵ : die lokale Dielektrizitätskonstante
- R_{kl} : den Abstand zwischen den Atomen k und l.
- c_{ra} : den Koeffizienten des Atomorbitals a im Molekülorbital r.
- c_{sb} : den Koeffizienten des Atomorbitals b im Molekülorbital s.
- E_r, E_s : die Energien der Molekülorbitale r und s.

Die drei Terme dieser Gleichung beschreiben die unterschiedlichen Wechselwirkungen der sich annähernden Reaktanden. Der erste Term („closed-shell“-Abstossung) beschreibt die

antibindenden Wechselwirkungen der Reaktanden und beinhaltet den größten Anteil der Aktivierungsenergie. Der zweite Term beschreibt die *Coulomb*-Wechselwirkung, die jedoch nur bei stark polaren oder ionischen Molekülen von Bedeutung ist. Der dritte Term beschreibt die Wechselwirkung der besetzten und unbesetzten Molekülorbitale korrekter Symmetrie (bindende Wechselwirkung). Setzt man voraus, dass bei ähnlichen Reaktionspfaden die „closed-shell“-Abstoßung identisch ist und ionische bzw. polare Spezies ausgeschlossen sind, so kann die *Klopman-Salem*-Gleichung durch Vernachlässigung des ersten und zweiten Terms vereinfacht werden. Da die Bedeutung der Wechselwirkung zweier Molekülorbitale zweiter Ordnung sehr gering ist je größer die energetischen Differenz dieser ist, kann man sich auf die Betrachtung der energetisch am dichtesten zusammenliegenden Molekülorbitale beschränken. Aus den genannten Annahmen resultiert die vereinfachte Gleichung 2 bei der nur die Wechselwirkungen zwischen den endständigen Atomen des Diens mit dem des Dienophils berücksichtigt werden (d.h. Wechselwirkungen zwischen 1' und 1 sowie 2' und 4 siehe Abbildung 29).

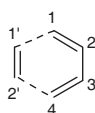


Abbildung 29: Wechselwirkende Atome bei der *Diels-Alder*-Reaktion.

$$\Delta E = \frac{(c_{HOMO,1}c_{LUMO,1}\beta_{1,1'} + c_{HOMO,4}c_{LUMO,2}\beta_{4,2'})^2}{E_{HOMO,Dien} - E_{LUMO,Dienophil}} + \frac{(c_{LUMO,1}c_{HOMO,1'}\beta_{4,2'} + c_{LUMO,1}c_{HOMO,1'}\beta_{4,2'})^2}{E_{HOMO,Dienophil} - E_{LUMO,Dien}}$$

Gleichung 2: Vereinfachte *Klopman-Salem*-Gleichung.

Aus dieser Gleichung ergibt sich, dass die Reaktivität dieser Reaktion mit abnehmender Energiedifferenz zwischen HOMO und LUMO der beteiligten Reaktionspartner steigt. Die verhältnismäßig einfache Bestimmbarkeit der HOMO- und LUMO-Energien im Gegensatz zu den Energien der Übergangszustände verdeutlicht nochmals den Vorteil der Grenzorbitalmethode. Die Energie des HOMO entspricht dem negativen Wert des ersten Ionisierungspotentials und kann durch Photoelektronenspektroskopie bestimmt werden.^[72] Die LUMO-Energie ist aus polarographisch bestimmbareren Redoxpotentialen erhältlich.^[73]

2.4.4 Klassifizierung der *Diels-Alder*-Reaktion

Entsprechend der *Klopman-Salem*-Gleichung ist die Reaktivität der *Diels-Alder*-Reaktion hauptsächlich abhängig von der Energiedifferenz zwischen HOMO und LUMO der beteiligten Reaktanden. Die Reaktivität ist umso größer, je geringer die Energiedifferenz der

beteiligten Reaktanden ist. Eine Steigerung der Reaktivität kann durch Absenkung des LUMO und Anhebung HOMO erfolgen. Dies kann durch Einführung von elektronenliefernden Substituenten im Falle des HOMO und durch Einführung von elektronenziehenden Substituenten im Falle des LUMO verwirklicht werden. Die Betrachtung der Reaktivitäten der entsprechenden Grenzorbitale ermöglicht eine Klassifizierung der *Diels-Alder* Reaktion in drei Typen (Abbildung 30).

Typ I: *Diels-Alder*-Reaktion mit normalen Elektronenbedarf. Hier dominiert die Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils. Elektronenliefernde Substituenten im Dien bewirken eine Erhöhung der HOMO-Energie und elektronenziehende Substituenten im Dienophil eine Erniedrigung der LUMO-Energie. Somit verringert sich die Energie der Grenzorbitale, so dass mit einer gesteigerten Reaktivität gerechnet werden kann.

Typ II: *Diels-Alder*-Reaktion mit neutralen Elektronenbedarf. Die Orbitalenergien des HOMO sowie des LUMO der beiden Reaktanden sind ähnlich oder nahezu identisch. In diesem Fall müssen beide Möglichkeiten der HOMO-LUMO-Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Reaktionen des Typs II erfolgen in der Regel nur unter sehr drastischen Bedingungen (hoher Druck, lange Reaktionszeiten, hohe Temperaturen).

Typ III: *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. Sie stellt das Gegenteil der *Diels-Alder* Reaktion mit normalen Elektronenbedarf dar, da hier die Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens und dem HOMO des Dienophils dominiert. Elektronenliefernde Substituenten führen zu einer Erhöhung der HOMO-Energie des Dienophils und elektronenziehende Substituenten zu einer Erniedrigung der LUMO-Energie des Diens.

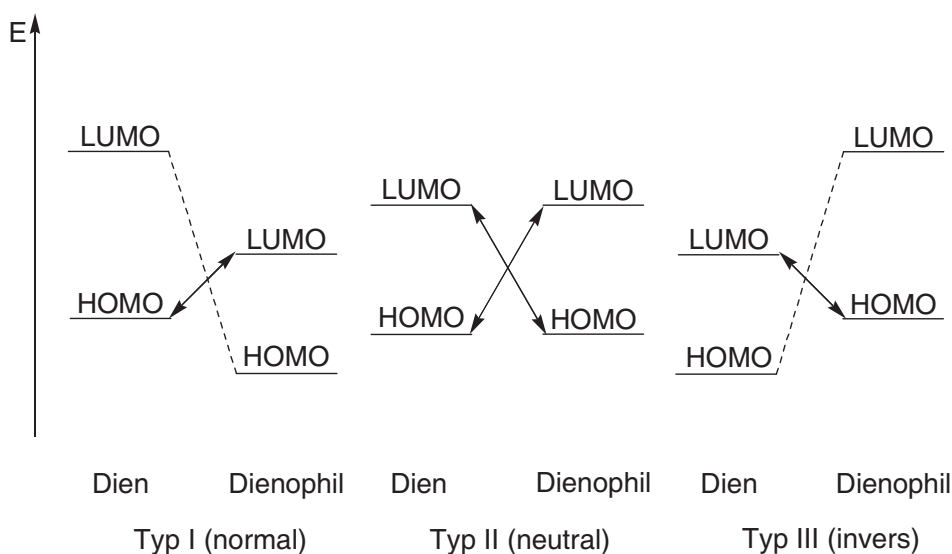


Abbildung 30: Einteilung der *Diels-Alder*-Reaktion nach dem Grenzorbitalmodell.

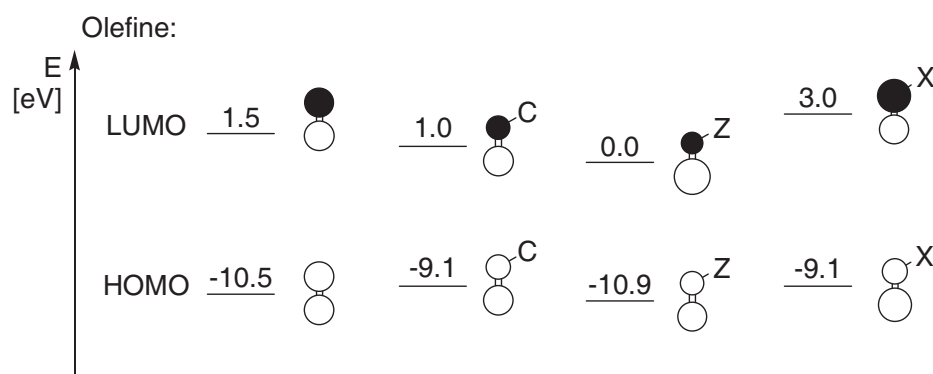
Anhand der Klassifizierung ist eine qualitative Beschreibung der Reaktivität der *Diels-Alder*-Reaktion möglich. Durch die Kenntnis des Substituenteneinflusses wurden durch *K. N. Houk* folgende Klassen von Substituenten vorgeschlagen.^[74]

1. **C-Substituenten:** zur Konjugation befähigte Systeme wie Phenyl- oder Vinylgruppen, die die LUMO-Energie absenken und die HOMO-Energie anheben.
2. **Z-Substituenten:** Elektronenakzeptoren wie z. B. Cyano- oder Carbonylgruppen; sie führen zu einer gleichzeitigen Absenkung der HOMO- und LUMO-Energien.
3. **X-Substituenten:** Elektronendonatoren wie Alkoxy- oder Aminogruppen, deren nichtbindenden Elektronen mit dem benachbarten π -System wechselwirken können und somit zu einer gleichzeitigen Anhebung der HOMO- und LUMO-Energien führen.

Z-Substitution am Dienophil sowie X-Substitution am Dien führen zu einer Beschleunigung der *Diels-Alder*-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf. Im Gegensatz dazu führt X-Substitution am Dienophil sowie Z-Substitution am Dien zur Beschleunigung der *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. C-Substitution wirkt in jedem Fall aktivierend.

2.4.5 Regioselektivität

Mit Hilfe der Orbitalkoeffizienten können neben der Reaktivität auch Abschätzungen über die Regioselektivität von *Diels-Alder*-Reaktionen getroffen werden. Die Regioselektivität wird hierbei anhand der MO-Koeffizienten der reagierenden Atome bestimmt, die durch quantenmechanische Berechnungen als auch durch ESR-spektroskopische Messungen ermittelt werden können. Bei einfachen Systemen ist eine Anschätzung gemäß den nachfolgenden Beispielen möglich (Abbildung 31):



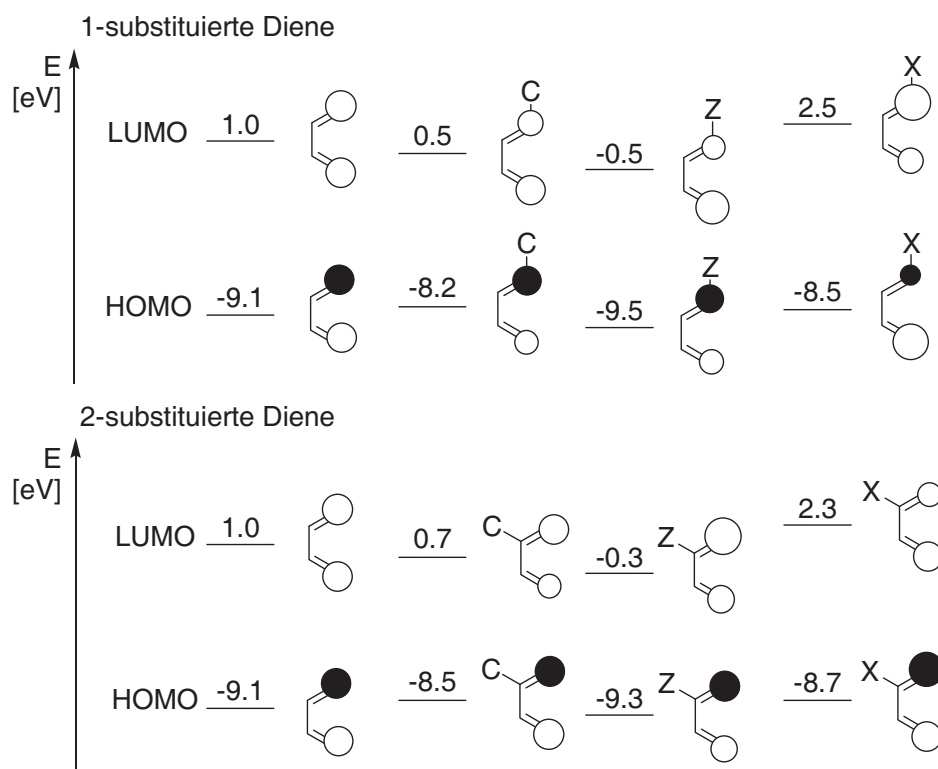


Abbildung 31: Einfluss unterschiedlicher Substituenten nach K. N. Houk. Die Größe der Orbitalkoeffizienten wird dargestellt durch die Größe der Kreise. Orbitalkoeffizienten mit unterschiedlichen Vorzeichen sind durch verschiedene Farben gekennzeichnet.

Die Orbitalkoeffizienten bestimmen die Regioselektivität der *Diels-Alder*-Reaktion. Eine bindende Überlappung zweier ähnlich großen Orbitalkoeffizienten (klein/klein und groß/groß) ist gegenüber einer Überlappung eines kleinen mit einem großen Orbitalkoeffizienten bevorzugt (Abbildung 32).

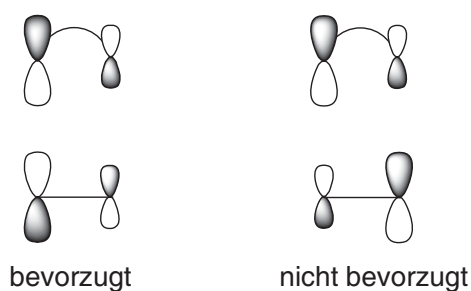


Abbildung 32: Überlappung von Grenzorbitalen.

Entsprechend der vereinfachten *Klopman-Salem*-Gleichung (Gleichung 2) ist die Energiedifferenz zwischen den Reaktanden am geringsten, wenn jeweils die beiden Zentren mit den größeren und den kleineren MO-Koeffizienten überlappen, da in diesem Fall der Zähler einen maximalen Wert annimmt und somit auch der Energiegewinn ΔE .

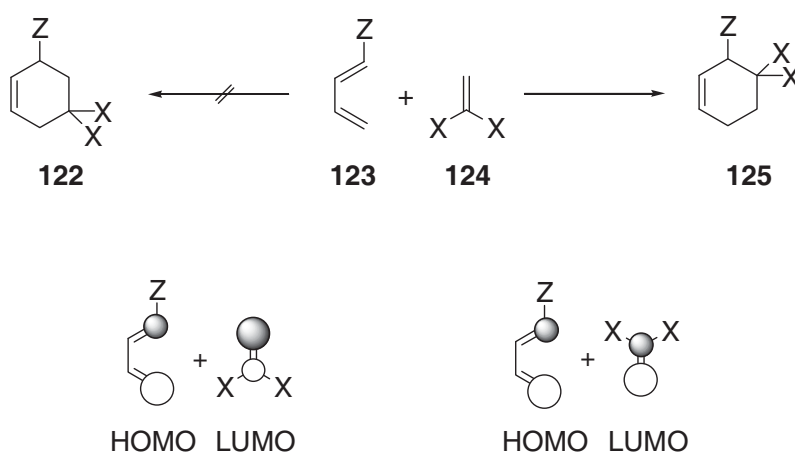


Abbildung 33: Regioselektivität bei *Diels-Alder*-Reaktionen.

Die Reaktion des *Z*-substituierten Diens **123** mit dem *X*-substituierten Dienophil **124** liefert bedingt durch die Überlappung der ähnlichen MO-Koeffizienten ausschließlich das *ortho*-Produkt **125**.

2.4.6 Hetero *Diels-Alder*-Reaktionen

Die Hälfte der derzeit bekannten Verbindung enthalten mindestens einen Heterocyclus in ihrer Strukturformel.^[75] Heterocyclen bilden umfangreiche Verbindungsklassen (z.B. Kohlenhydrate, Nucleinsäuren, Alkaloide, uvm.) und sind vor allem in der pharmazeutischen Industrie (75 % der Topseller sind heterocyclische Verbindungen)^[76] aber auch im Pflanzenschutz von großer Bedeutung.^[77] Viele biologisch aktive Substanzen oder Naturstoffe enthalten mindestens einen Heterocyclus, der nicht selten für die biologische Aktivität verantwortlich sind.

Hetero *Diels-Alder* (HDA) Reaktionen^[63b,g,i] bieten hier einen eleganten als auch effizienten Zugang zum Aufbau von sechsgliedrigen Heterocyclen. Im wesentlichen unterscheidet sich die HDA-Reaktion von der Homo-*Diels-Alder*-Reaktion durch das Vorhandensein von mindestens einem Heteroatom im Dien oder Dienophil. Basierend auf der FMO-Theorie lassen sich HDA-Reaktionen in zwei Klassen unterteilen: HDA-Reaktionen mit normalen und HDA-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf.^[78] Die HDA-Reaktion mit normalen Elektronenbedarf findet hauptsächlich zwischen elektronenreichen Dienen und elektronenarmen Hetero-Dienophilen statt, während HDA-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf zwischen elektronenarmen Hetero-Dienen und elektronenreichen Dienophilen statt finden. Ein genereller Ansatz zur Aktivierung der HDA-Reaktion ist, freie Elektronenpaare einer Imin- oder Carbonylgruppe zur Koordination an Lewis Säuren zu nutzen.

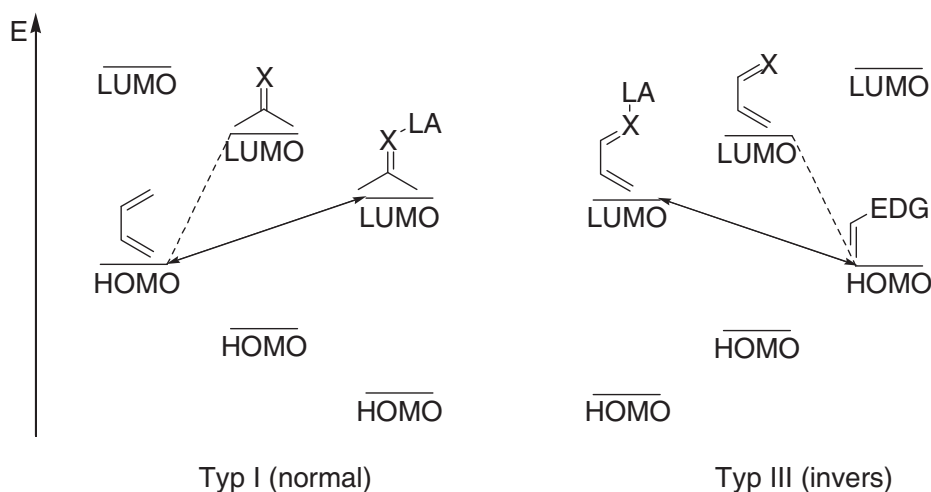


Abbildung 34: FMO-Diagramm für HDA-Reaktionen. LA = Lewis-Säure, X = O, NR, EDG = elektronenschiebende Gruppe

Die Koordination der Lewis-Säure führt zur Absenkung des $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$, im Falle der HDA Typ I, als auch zur Absenkung des $\text{LUMO}_{\text{Dien}}$, im Falle der HDA Typ III. Daraus ergibt sich eine geringere Energiedifferenz zwischen dem HOMO und dem LUMO der beteiligten Reaktionspartner, was nicht nur in einer gesteigerten Reaktivität resultiert (Abbildung 34), sondern auch die Regioselektivität entscheidend beeinflussen kann.^[79,63i]

2.4.7 Stereoselektivität

Die Stereoselektivität bei der *Diels-Alder*-Reaktion als auch der *Hetero-Diels-Alder*-Reaktion ist abhängig von den möglichen Geometrien des Übergangszustandes. Da sich das Dienophil dem Dien aus zwei Richtungen nähern kann, spricht man von der *endo*-Anordnung wenn der Substituent des Dienophils dem Dien zugewandt ist und von der *exo*-Anordnung wenn der Substituent in die entgegengesetzte Richtung zeigt. Ist das Dien zusätzlich substituiert, müssen sowohl die (*E*)- als auch die (*Z*)-Konfiguration mit berücksichtigt werden, bei HDA-Reaktionen wird die Stellung des Substituenten mit der höchsten Priorität am Dienophil zum Dien betrachtet. Im Falle der in Abbildung 35 gezeigten 1-Oxa-1,3-butadiene mit dem substituierten Vinylether kommen vier mögliche Übergangsstrukturen in Frage.^[63i]

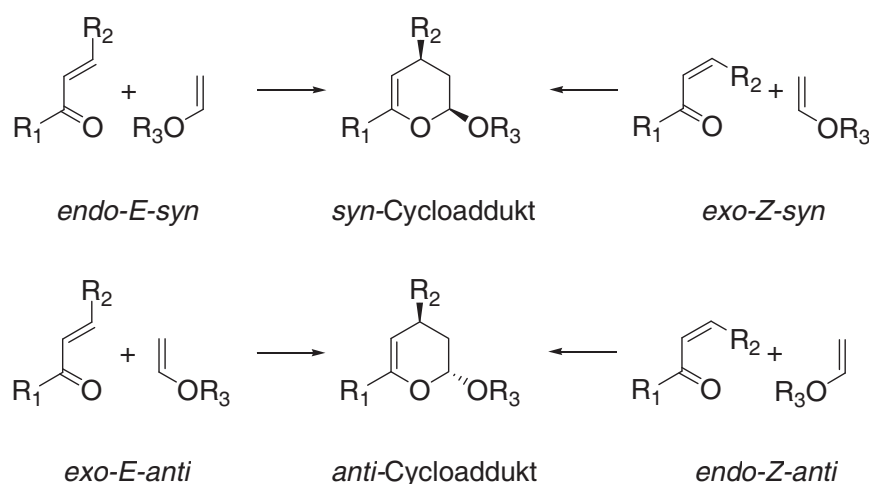


Abbildung 35: Mögliche Produkte der Hetero *Diels-Alder*-Reaktionen.

Für HDA-Reaktionen ergibt sich folgende Regelung: Orientiert sich der Substituent im Dienophil, der im Produkt am nächsten zum terminalen Heteroatom steht, mit der höchsten Priorität gemäß der *Cahn-Ingold-Prelog*-Regel oberhalb oder unterhalb des Diens, so spricht man von der *endo*-Anordnung. Im umgekehrten Fall spricht man von der *exo*-Anordnung. Sind zwei Heteroatome im Molekül vorhanden, bezieht man sich auf dasjenige mit der höchsten Priorität. Ist kein terminales Heteroatom vorhanden, so bezieht man sich auf das jeweils nächste mit der höchsten Priorität. Anhand der Übergangsstrukturen kann man ableiten, dass das *syn*-Produkt aus der *endo-E-syn*- oder der *exo-Z-syn*-Orientierung gebildet werden kann, während das *anti*-Produkt aus der *exo-E-anti*- oder der *endo-Z-anti*-Orientierung resultiert.

2.4.8 Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen von Carbonylverbindungen

HDA-Reaktionen von Carbonylverbindungen ermöglichen einen schnellen, effizienten Zugang zu substituierten 3,4-Dihydro-1,2-pyranen, bei der Verwendung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen, und 5,6-Dihydro-1,2-pyranen durch 1,4-Addition an konjugierte Diene, die wiederum als nützliche Ausgangsverbindungen von Kohlenhydraten und Naturstoffen dienen. Bei HDA-Reaktionen von α,β -ungesättigten-Carbonylverbindungen dominiert die Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens und dem HOMO des Dienophils, es handelt sich somit um einen *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf.^[79,63i] Die Synthese optisch aktiver Verbindungen kann durch Auxiliar-vermittelte Methoden oder durch die Verwendung von *Lewis*-Säure-Katalysatoren realisiert werden. Die effizientere Methode besteht in der Verwendung eines chiralen Katalysators, da hier ein Einbringen bzw. Abspalten des Auxiliars nicht notwendig und der Einsatz einer stöchiometrischen Menge in der Regel nicht erforderlich ist.

Die von *Yamamoto et al.* beschriebenen BINOL-AlMe-Komplexe **128a/b** erwiesen sich als hocheffiziente Systeme in HDA-Reaktionen von Aldehyden mit aktivierten Danishefsky-Dienen (Abbildung 36).^[80]

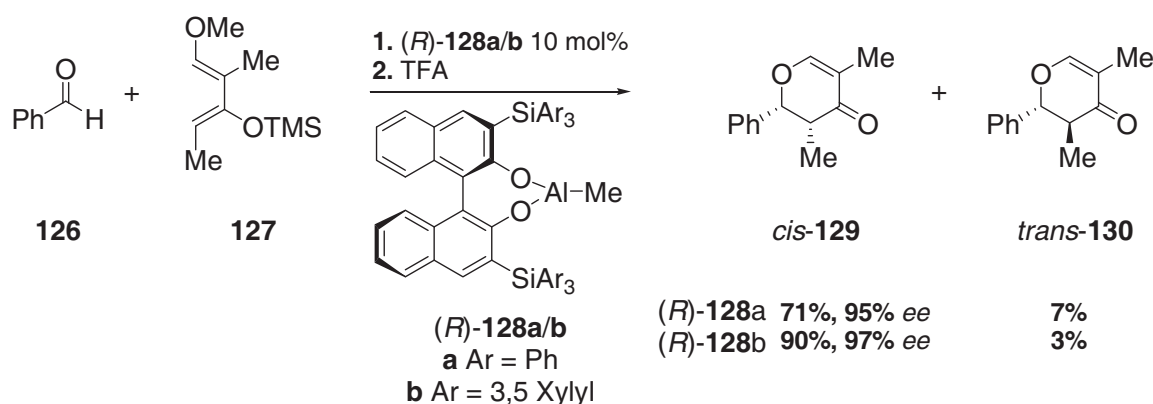


Abbildung 36: Enantioselektive HDA-Reaktion nach *Yamamoto et al.*.

Des Weiteren können HDA-Reaktionen von Aldehyden mit aktivierten Dienen auch durch verschiedene chirale Übergangsmetall- und Lanthanoidkomplexe katalysiert werden.^[63b] So eignen sich BINOL-Titan(IV)-Komplexe^[81], der Salen-Ligand in Kombination mit Chrom- und Cobaltverbindungen^[82], Chrom(III)-Komplexe mit dreizähligen Schiffischen Basen als Liganden^[83] als auch $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ ^[84] als Katalysatoren für diese Reaktionen.

Enantioselektive HDA-Reaktionen von α,β -ungesättigten-Carbonylverbindungen wurden im Gegensatz zu HDA-Reaktionen von Aldehyden noch nicht sehr umfangreich untersucht und generelle Methoden für die asymmetrische Synthese sind nicht verfügbar. Erste Untersuchungen mit chiralen Titan(IV)-Komplexen wurden 1992 von *Tietze et al.*^[85] durchgeführt und auch in ähnlicher Form von *Wada et al.*^[86] verwendet. Als sehr effiziente Katalysatoren für asymmetrische HDA-Reaktionen haben sich BOX-Kupfer(II)-Komplexe unter Verwendung von γ,β -ungesättigten α -Ketoestern, γ,β -ungesättigten Acylphosphonaten als auch γ,β -ungesättigten Oxazolidinonen erwiesen.^[63d]

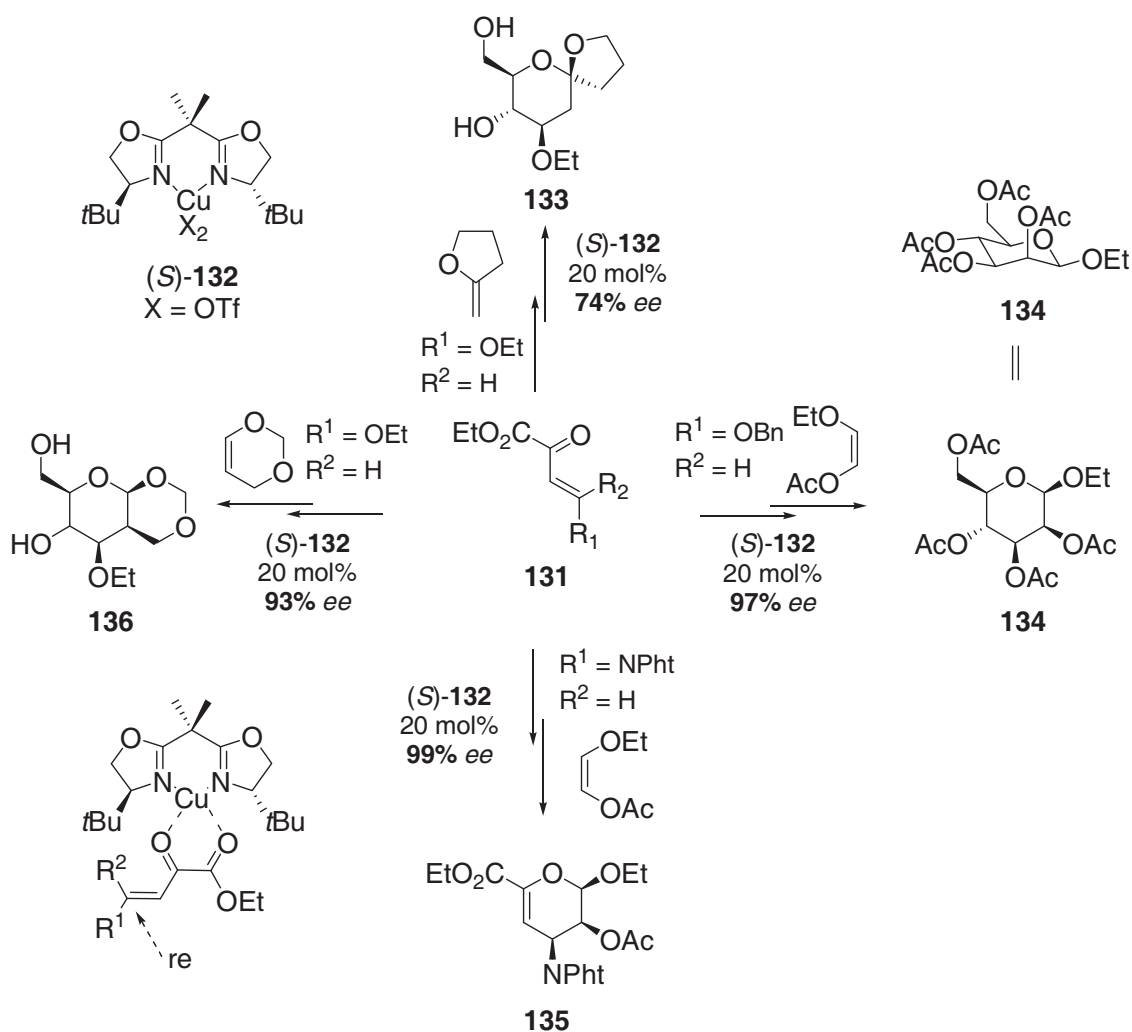


Abbildung 37: Synthese von optisch aktiven Kohlenhydraten unter Verwendung des *t*Bu-Box-Cu(OTf)₂-Komplexes **132**.

Jørgensen *et al.* konnten zeigen, dass γ,β -ungesättigte α -Ketoester unter Verwendung dieser Synthesemethode als Bausteine für die Synthese von optisch aktiven Kohlenhydraten dienen (Abbildung 37).^[87] Die Synthese der Spiroverbindung **133**, die als Baustein in der Naturstoffsynthese von Pheromonen und Steroiden verwendet wird,^[88] konnte ausgehend von **131** und dem exocyclischen Vinylether unter Verwendung des *t*Bu-Box-Cu(OTf)₂-Komplexes **132** in 74% *ee* realisiert werden. Das enorme Potential dieser Reaktion wird durch die weiteren Beispiele nur unterstrichen. So können ausgehend von leicht zugänglichen Startmaterialien diverse, zum Teil komplexe, Kohlenhydrate in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen dargestellt werden. Die Reaktion von Enon **131** mit 4*H*-1,3-dioxin bietet einen effizienten Zugang zu verzweigten Kohlenhydraten wie **136** in hohem Enantiomerenüberschuss (93% *ee*). Des Weiteren konnte auch die Synthese von Ethyl- β -D-mannosid **134** ausgehend von **131** und (*Z*)-Ethoxyvinylacetat in 99% *ee* realisiert werden. Eine Darstellung des β -Glykosids ist bedingt durch den Nachbargruppeneffekt der Acetyl-

schutzgruppe als auch aufgrund des anomeren Effekts durch konventionelle Glykosidierungsreaktionen schwer zu realisieren. Selbst Aminosaccharide, die häufig nur über lange und sehr aufwendige Synthesen zugänglich sind, lassen sich unter Verwendung dieser Methode einfach darstellen. Dihydropyran **135**, das durch Hydrierung der Doppelbindung und Entschützung das entsprechenden Aminosaccharid liefert, konnte ausgehend von dem geschützten γ -Amino- β,γ -ungesättigten α -Ketoester **131** und (*Z*)-Ethoxyvinylacetat in 99% *ee* erhalten werden.^[89]

Die Koordinationsgeometrie im Übergangszustand konnte von *Evans et al.* anhand von Röntgenstrukturanalysen und anschließenden quantenmechanischen Berechnungen geliefert werden.^[90] Das Substrat bindet zweizählig an den Cu(II)-Komplex, der im Anschluss eine verzerrt quadratisch-planare Koordinationsgeometrie einnimmt. Im Hinblick auf die asymmetrische Induktion wird hier angenommen, dass der Angriff von der sterisch weniger gehinderten *re*-Seite erfolgt (Abbildung 37).

2.4.8.1 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

Der Vorteil der konvergenten gegenüber der linearen Synthese besteht in der geringeren Störanfälligkeit der Sequenz bedingt durch eine höhere Variabilität in der Reaktionsführung zur Synthese der einzelnen Komponenten. Die moderne organische Synthese muss jedoch zur Ressourcenschonung effiziente Methoden entwickeln, die die Synthese der Zielverbindung nach Möglichkeit in einem Schritt unter identischen Reaktionsbedingungen ohne Zugabe weiterer Reagenzien oder Katalysatoren ermöglicht. Dieser Prozess, der als Domino-Reaktion bezeichnet wird und nach *L. F. Tietze* definiert ist als „eine Synthesesequenz von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden bindungsbildenden Schritten unter identischen Reaktionsbedingungen, bei denen die nachfolgende Reaktion als Konsequenz des Aufbaus von funktionellen Gruppen gelten, die im vorhergehenden Schritt bei der C-C-Bindungsknüpfung oder Fragmentierung entstanden sind“^[91] ermöglicht, ausgehend von einfachen Substraten, in wenigen Schritten komplexe Strukturen aufzubauen. Die Domino Reaktion zeichnet sich des Weiteren häufig auch durch einfache Reaktionsbedingungen und hohe Stereoselektivität aus, was sie zu einem nützlichen Werkzeug in der modernen Synthesechemie macht.^{[92],[93]}

Die Klassifizierung einer Domino-Reaktion erfolgt in Abhängigkeit der einzelnen Verknüpfungsschritte innerhalb eines Domino-Prozesses. Das Hauptkriterium ist hierbei die in der einleitenden Reaktion gebildete Spezies (Kation, Anion, Radikal). In der Regel sind die ersten beiden Reaktionen eines Domino-Prozesses des gleichen Typs, wobei der anionisch-anionische Reaktionstyp am häufigsten vertreten ist. In den meisten Domino-Reaktionen verlaufen die nachfolgenden Reaktionen intramolekular.

I. Transformation	II. Transformation	III. Transformation
1. kationisch	1. kationisch	1. kationisch
2. anionisch	2. anionisch	2. anionisch
3. radikalisch	3. radikalisch	3. radikalisch
4. pericyclisch	4. pericyclisch	4. pericyclisch
5. photochemisch	5. photochemisch	5. photochemisch
6. Übergangsmetall	6. Übergangsmetall	6. Übergangsmetall
7. oxidativ oder reduktiv	7. oxidativ oder reduktiv	7. oxidativ oder reduktiv
8. enzymatisch	8. enzymatisch	8. enzymatisch

Tabelle 2: Klassifizierung der Domino-Reaktionen nach *L. F. Tietze*^[93a].

Die von *Tietze et al.* entwickelte Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion besteht aus einer *Knoevenagel*-Kondensation einer 1,3-Dicarbonylverbindung und einem Aldehyd oder einem Keton, gefolgt von einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion. Im ersten Schritt addiert die 1,3-Dicarbonylverbindung an den Aldehyd oder das Keton, es folgt die Abspaltung von Wasser unter Bildung eines 1-Oxa-1,3-butadiens, das im Anschluss in einer HDA-Reaktion mit einem entsprechenden Dienophil reagiert. Da das Dien *in situ* gebildet wird, ist eine Isolierung und Aufreinigung der meist instabilen Verbindung nicht erforderlich. Bezüglich der 1,3-Dicarbonylverbindung ist die Variationsbreite enorm, cyclische wie auch acyclische Verbindungen wie *Meldrum's*-Säure, Babitursäure-Derivate, Coumarine, β -Ketoester, 1,3-Dione sowie Phosphor-, Stickstoff- und Schwefelanaloga können hier verwendet werden. Die Reaktion kann als Zwei-, Drei oder Vierkomponentenreaktion durchgeführt werden.^[63i]

Die erste Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion, ferner auch die erste enantio-selektive HDA-Reaktion von α,β -ungesättigten-Carbonylverbindungen, wurde 1992 von *Tietze et al.* vorgestellt.^[85] In dieser Reaktion wurde durch *Knoevenagel*-Kondensation von Dimethylbabitursäure (**138**) an den substituierten Benzaldehyd **137** *in situ* Heterodien **139** gebildet, das im Anschluss in einer intramolekularen Cycloaddition, unter Katalyse des von Diacetonglucose^[94] abgeleiteten Ti(IV)-Komplexes **141**, ausschließlich das *cis*-Produkt **140** in guter Ausbeute mit bis zu 88% *ee* lieferte (Abbildung 38).

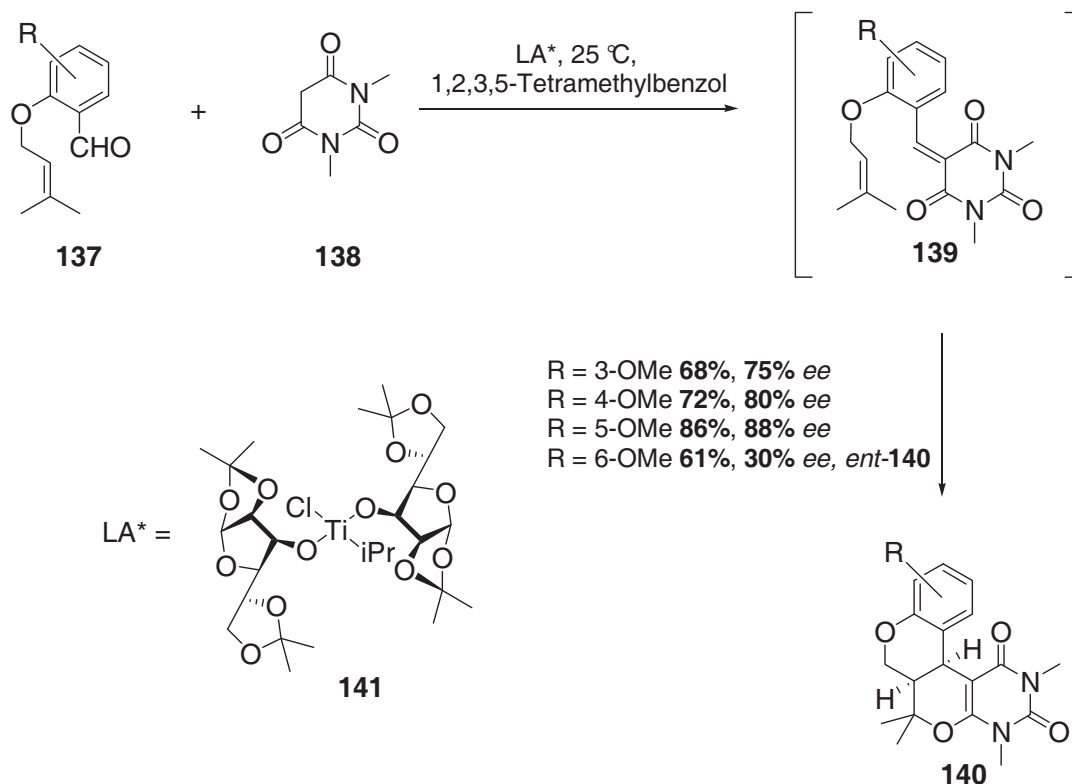


Abbildung 38: Zweikomponenten Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion nach Tietze *et al.*.

Der Einsatz der chiralen Lewis-Säure hat in dieser Reaktion zwei Funktionen: Im ersten Schritt findet eine Katalyse der *Knoevenagel*-Kondensation zum 1-Oxa-1,3-butadien **139** statt, im zweiten Schritt eine asymmetrische Induktion der HDA-Reaktion zu **140**. Das Lösungsmittel scheint in dieser Reaktion eine wichtige Rolle zu spielen, da in leicht polaren Lösungsmitteln ausschließlich das Racemat erhalten wurde. Interessanterweise wurde bei der Umsetzung des 6-Methoxy-substituierten Aldehyds das Enantiomer erhalten. Zusätzlich zeigte diese Reaktion auch eine ungewöhnliche Abhängigkeit von der Temperatur. Die höchste Selektivität konnte bei 25 °C erhalten werden, während bei 100 °C als auch bei –50 °C das Racemat erhalten wurde.

3 Zielsetzung und Planung der Arbeit

Die Insektizide Spinosyn A (**1**) und Spinosyn D (**2**) stellen einen bedeutenden Vertreter im modernen Pflanzenschutz dar. Bedingt durch auftretende Resistenzen^[95,96] gegenüber dem heutzutage kommerziell eingesetzten Naturstoff ist die Synthese von Spinosynanaloga, die nach Möglichkeit diese resistenten Schädlinge in ihr Wirkspektrum mit einbeziehen, notwendig. Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehungen haben ergeben, dass das 7,11-Dehydroanalogon **142** trotz fehlender Stereoinformation an C-7 und C-11 eine durchaus vergleichbare Aktivität mit den Spinosynen A (**1**) und D (**2**) aufweist.^[2b] Basierend auf diesen Ergebnissen werden im Arbeitskreis um *L. F. Tietze* Spinosynanaloga des Typs **143** entwickelt in denen die Cyclopenteneinheit des A-Ringes durch einen Benzolring substituiert ist (Abbildung 39).^[97]

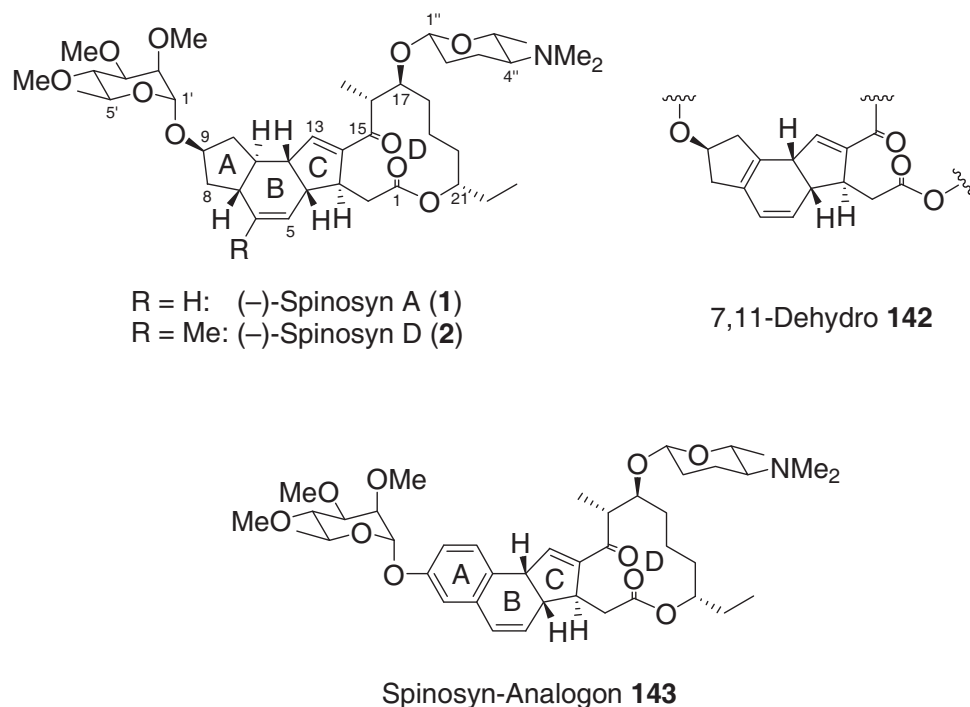


Abbildung 39: Spinosyn A (**1**) und D (**2**) sowie Spinosyn-Analogen **143**.

Bedingt durch die Problematiken die bisher in allen publizierten Totalsynthesen^[20,23,61] der Spinosyne aufgetreten sind, sollten im Rahmen dieser Dissertation Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung der Forosaminyleinheit durchgeführt werden. Für diese Untersuchungen sollten D-Forosamin (**7**), dessen Azidoanalogon **144** als auch die Formylanaloga **145** und **146** dargestellt werden (Abbildung 40).

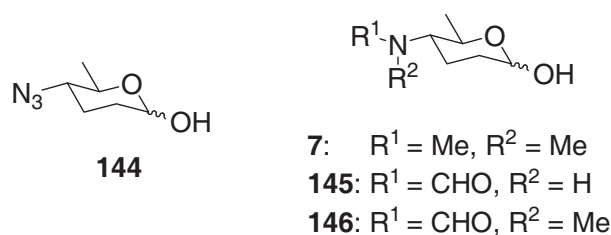


Abbildung 40: D-Forosamin (7) ($\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Me}$) und Analoga.

Nach erfolgreicher Donorsynthese sowie erfolgreicher Glykosidierung an einfachen Substraten sollte nachfolgend die Anwendbarkeit der Methode an den bisher synthetisierten Vorstufen **147-152**^[128,129,130,131], die für die Synthese des Spinosynanalogons **143** eingesetzt werden sollen, untersucht werden (Abbildung 41).

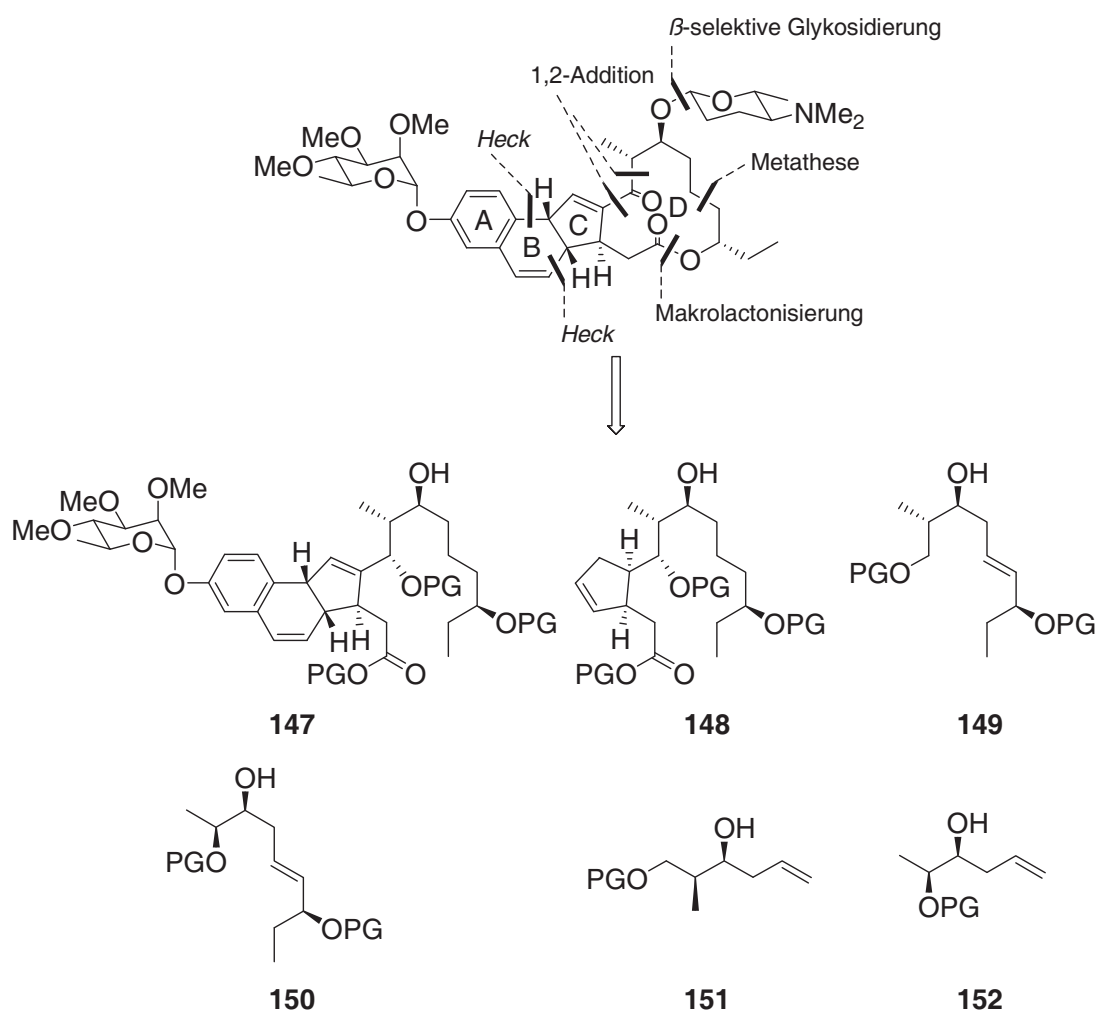


Abbildung 41: Retrosynthetischer Ansatz zur Generierung der einzelnen Akzeptoren.

Darüber hinaus waren Methoden zu entwickeln, die eine Derivatisierung der hergestellten Glykosidkomponente im Rahmen der geplanten Synthesesequenz zu **143** erlauben.

Des Weiteren sollte unter Verwendung von Domino-Reaktionen ein effizienter Zugang zur Synthese von 3,4,6-Tri- als auch 2,3,4,6-Tetradesoxy-4-aminosacchariden entwickelt werden.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aufgabenstellungen:

- Synthese von Forosamin und dessen Analoga
- Synthese von stabilen Donoren
- Untersuchungen zur selektiven Bildung der β -glykosidischen Bindung von Derivaten des Forosamins
- Untersuchungen zur Derivatisierung der entsprechenden Saccharidkomponenten im Einklang mit der geplanten Totalsynthese
- Synthese von Forosamin und Analoga unter Verwendung von Domino-Reaktionen

B ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1 Domino-Reaktionen zur Synthese von Desoxyaminosacchariden

1.1 Synthese von D-Forosamin (7)^[98]

Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen eröffnen einen schnellen und effizienten Zugang zu Dihydropyranen, die durch Hydrierung der Doppelbindung in die entsprechende Saccharide überführt werden können.^[99] Der Vorteil der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion ist begründet durch die Tatsache, dass das meist instabile Dien *in situ* generiert werden kann und seine Isolierung sowie seine Aufreinigung dieses nicht erforderlich sind.^[63i] Theoretische Untersuchungen zum Mechanismus der Cycloaddition, die im Rahmen der Dissertation von Niels Böhnke^[100] durchgeführt wurden, lassen die in Abbildung 42 dargestellte Retrosynthese erfolgversprechend erscheinen.

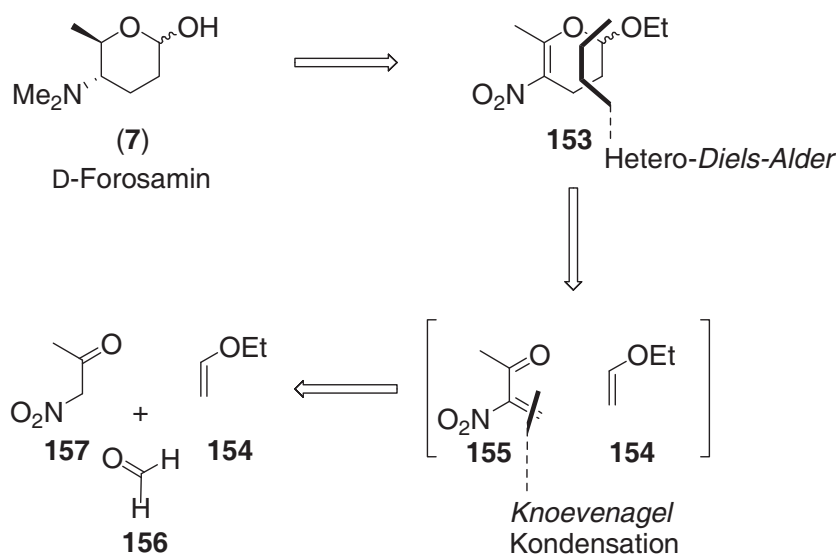


Abbildung 42: Retrosynthetische Analyse.

Die retrosynthetische Analyse von D-Forosamin (7) führt primär zu Dihydropyran **153**, das durch Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion von Nitrobutenon (**155**) und Ethylvinylether (**154**) zugänglich sein sollte. Nitrobutenon (**155**) kann durch *Knoevenagel*-Kondensation von Nitroacetone (**157**) mit Formaldehyd (**156**) *in situ* generiert werden.

1.1.1 Synthese von Nitroacetone (157)

Die Synthese von Nitroacetone (157) erfolgte über eine literaturbekannte Synthese durch Acetylierung des Kaliumnitronatsalzes von Nitromethan (158) und *N*-Acetylimidazol (159) bei RT in 87% Ausbeute (Abbildung 43).^[101]

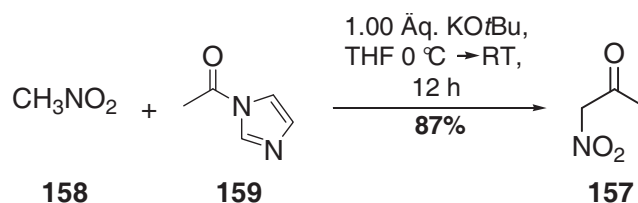


Abbildung 43: Synthese von Nitroacetone (157).

Aufgrund einer möglichen Instabilität des Nitronatsalzes wurde 157 stets in Lösung gehalten. Die Ausbeute wurde aus diesem Grund über ein Aliquot bestimmt.

1.1.2 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

Die Durchführung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion erfolgte unter Verwendung von 1.00 Äquivalenten Nitroacetone (157), 2.00 Äquivalenten wässriger Formaldehyd-Lösung (156) sowie 20.0 Äquivalenten Ethylvinylether (154). Die Reaktion wurde für 3 h bei 80 °C in einem Druckkolben erhitzt und lieferte das racemische Dihydropyran 153 in mäßiger Ausbeute von 24% (Abbildung 44).

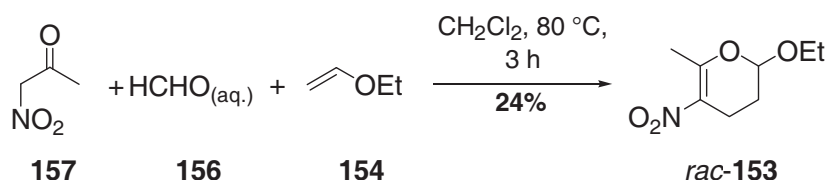


Abbildung 44: Synthese des Dihydropyrans 153.

Theoretische Untersuchungen bezüglich des Übergangszustandes der *Diels-Alder*-Reaktion haben ergeben, dass der Mechanismus dieser Reaktion nicht konzertiert verläuft.^[100,102] Aufgrund der starken Elektrophilie des Nitrobutenons (155) kann vermutet werden, dass der Angriff des Vinylethers 154 an C-4 unter Bildung einer zwitterionischen Spezies 160 erfolgt. Durch Rotation um die C-C-Einfachbindung resultiert Intermediat 161. In dem nachfolgenden Schritt kann der Ringschluss nun über den Sauerstoff der Ketofunktion zur Bildung des Dihydropyrans 153 oder über den Sauerstoff der Nitrogruppe zur Bildung des Nitroacetals 162 erfolgen (Abbildung 45).

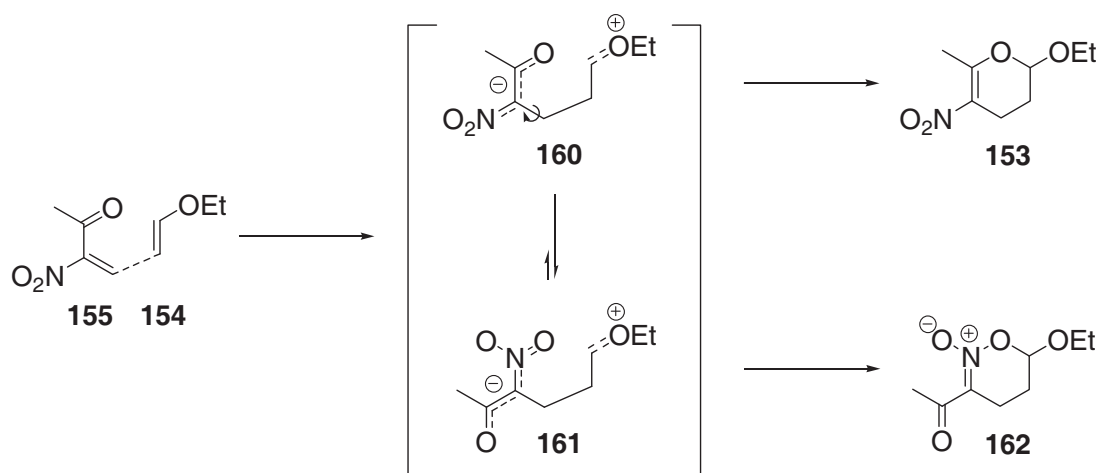


Abbildung 45: Postulierter Mechanismus für die Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Nitroacetal **162** oder mögliche Umlagerungsprodukte wurden allerdings nicht isoliert. Es konnte zwar eine Nebenkomponente in stark verunreinigter Form als Gemisch von Diastereomeren (doppelter Signalsatz im ^1H - und ^{13}C -NMR) aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden, aber anhand der Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR dieser Komponente kann **162** ausgeschlossen werden. Des Weiteren stimmte die vorgefundene Masse dieser Komponente nicht mit der Masse des Nitroacetals **162** überein. Inwiefern es sich bei der isolierten Verbindung um Umlagerungsprodukte handelt, konnte nicht bestimmt werden, da die Produkte nur eine sehr geringe Löslichkeit in zahlreichen Lösungsmitteln aufwiesen. So war die Messung einer hochaufgelösten Masse und somit die eindeutige Bestimmung der Summenformel nicht möglich. Ebenfalls erfolglos verliefen Kristallisationsversuche. Die Vermutung liegt nahe, dass eine Isolation des Nitroacetals **162**, bedingt durch die Instabilität dieser Verbindung, nicht möglich ist. Daher wurde versucht das postulierte Intermediat **162** durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition unter Zugabe von **163** abzufangen. Das erwartete Produkt **164** konnte allerdings weder isoliert noch durch LC-MS nachgewiesen werden (Abbildung 46).

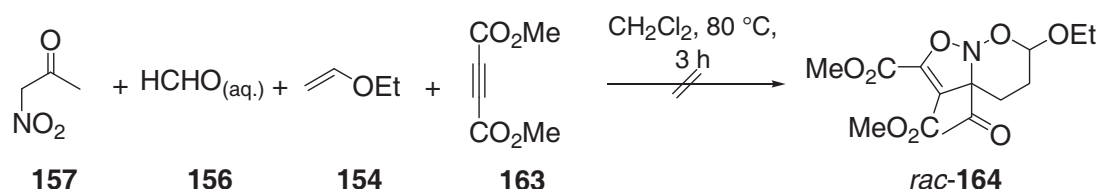


Abbildung 46: Untersuchungen zur Synthese von **164**.

In diesem Zusammenhang dürfen eventuelle Polymerisationsreaktionen vor allem des Vinylethers **154** nicht unberücksichtigt bleiben. Im Rahmen der Dissertation von *Niels Böhnke*^[100] wurde der Einfluss von diversen Lösungsmitteln als auch unterschiedlicher

Vinylether auf die Ausbeute dieser Reaktion untersucht. Im Rahmen der dieser Dissertation vorangegangenen Diplomarbeit^[103] wurden bereits Optimierungsversuche der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion bezüglich Reaktionstemperatur und Methylkomponente durchgeführt. Unter optimierten Bedingungen (1.00 Äq. Nitroacetone (**157**), 2.00 Äq. Formaldehyd (**156**), 20.0 Äq. Ethylvinylether (**164**)) konnte das Dihydropyran **153** in einer Ausbeute von 24% dargestellt werden. Unter Berücksichtigung der einfachen Reaktionsführung sowie der leichten Zugänglichkeit der kommerziell günstigen Ausgangsverbindungen ist dies ein durchaus akzeptables Ergebnis.

Im Hinblick auf eine stereoselektive Reaktionsführung wurde der Einfluss von *Lewis*-Säuren mit chiralen Liganden untersucht.^[103] Eine faciale Differenzierung wurde hierbei nicht beobachtet, allerdings konnte gezeigt werden, dass ein Umsatz unter Verwendung von Cu(II)-Bisoxazolinkomplexen^[87,88] bereits bei -50 °C erfolgt. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion wahrscheinlich bei weitaus tieferen Temperaturen erfolgt und die *Knoevenagel*-Kondensation den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in diesem Domino-Prozess darstellt.

1.1.3 Reduktion der C=C-Doppelbindung

Die Konfiguration von D-Forosamin (**7**) erfordert die *anti*-selektive Hydrierung der endocyclischen Doppelbindung des Dihydropyrans **153**. Dies konnte unter Verwendung einer von *Schechter et al.* beschriebenen Methode durch Umsetzung mit Natriumtrimethoxyborhydrid realisiert werden.^[104] Die Tetrahydropyrane **165** und **166** wurden in einem Verhältnis von 3:1 in sehr guter Ausbeute von 88% erhalten und konnten durch Chromatographie an Kieselgel getrennt werden (Abbildung 47). Des Weiteren bietet Tetrahydropyran **166** einen schnellen Zugang zu Ossamin^[105] dem 4-Epimer des D-Forosamins (**7**), einem integralen Bestandteil von Spinosyn G^[106], und dem Makrolid-Antibiotikum Ossamycin^[107]. Diese Synthesesequenz wurde in der Dissertation von *Niels Böhnke*^[100] ausführlich beschrieben.

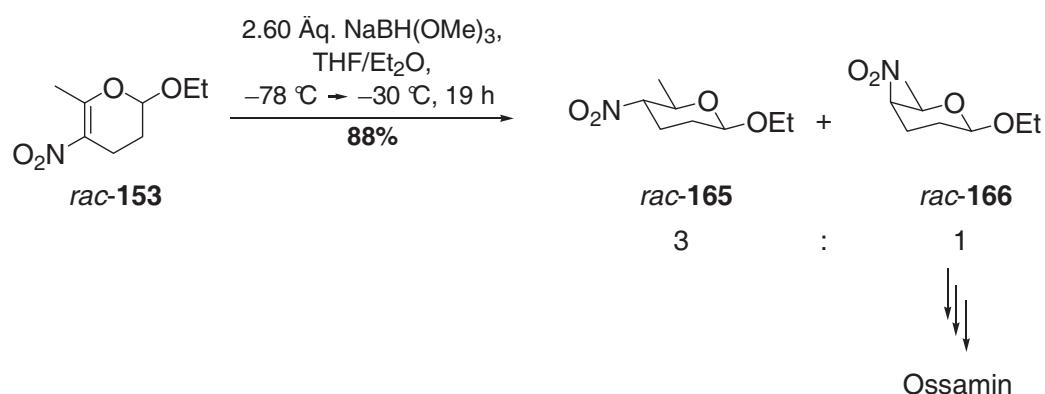


Abbildung 47: Synthese der Tetrahydropyrane **165** und **166**.

Mechanistisch betrachtet findet ein Angriff der Hydridspezies in einer Nitro-*Michael*-Reaktion von der sterisch weniger gehinderten Seite *anti* des Ethoxysubstituenten an C-6 statt und es erfolgt die Bildung der anionischen Zwischenstufe **167**. Die anschließende Protonierung resultiert in der Bildung des thermodynamisch bevorzugten Isomeren **165** mit axialer Orientierung der Nitrofunktion (Abbildung 48).

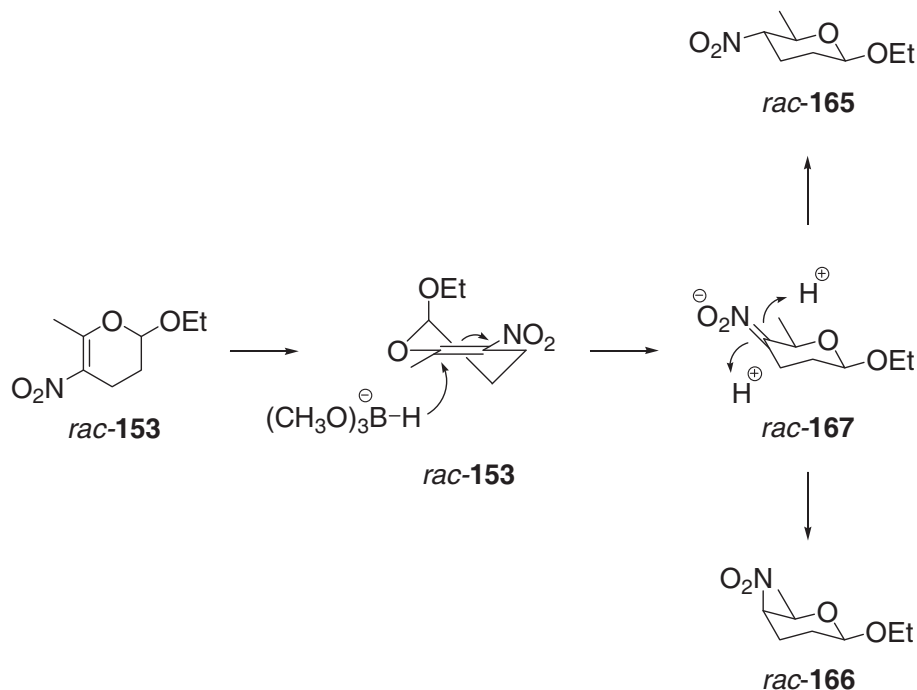


Abbildung 48: Mechanismus der Reduktion des Dihydropyrans **153**.

Der Anteil des gewünschten Tetrahydropyrans **165** konnte durch Isomerisierung von **166** unter Verwendung von katalytischen Mengen KHMDS in THF in 81% Ausbeute und einem Verhältnis von 9:1 für das thermodynamisch bevorzugte Isomer **165** durchgeführt werden (Abbildung 49).

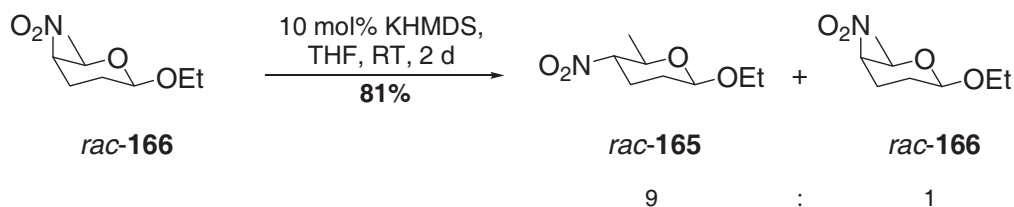


Abbildung 49: Isomerisierung von **166** zu **165**.

1.1.4 Synthese von *rac*-Forosamin (**7**)

Die Reduktion der Nitrofunktion erfolgte durch Umsetzung des Tetrahydropyrans **165** mit *Raney*-Ni[®] unter einer Wasserstoffatmosphäre von 1 bar bei Raumtemperatur in Methanol und lieferte das entsprechende Aminoglykosid **168** in 72% Ausbeute.^[108] Die reduktive Aminie-

nung nach *Eschweiler-Clarke*^[109] mit Pd/C, Wasserstoff (1 bar) und Formaldehyd ergab das Dimethylaminoglykosid **169** in 73% Ausbeute. Nach Entschützung der anomeren Funktion mit 1 M Schwefelsäure konnte *rac*-Forosamin (**7**) in 67% Ausbeute erhalten werden (Abbildung 50).

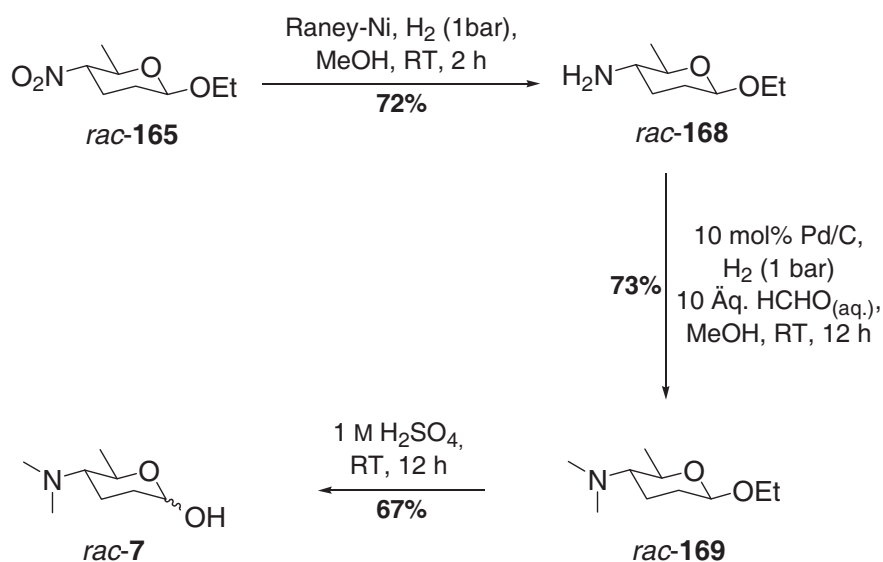


Abbildung 50: Synthese von *rac*-Forosamin (**7**).

1.1.5 Synthese von (+)-D-Forosamin (**7**)

Die Synthese des enantiomerenreinen Dihydropyrans **153** durch Verwendung von *Lewis*-Säuren mit chiralen Liganden in der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion führte zu keiner facialen Differenzierung.^[103] Aus diesem Grund wurden Versuche unternommen das Amino- und das Dimethylaminoglykosid **168** bzw. **169** durch Umsetzung mit chiralen Säuren und anschließender Racematspaltung in die enantiomerenreine Verbindung zu überführen. Die Umsetzung dieser Verbindungen mit (+)-2,3-D-Benzoylweinsäure und (1*R*)-(+)-Camphansäure und anschließender Kristallisation aus Ethanol lieferte keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Daher wurde eine Trennung der Enantiomere des Dihydropyrans **153** und des Tetrahydropyrans **165** an chiraler stationärer Phase (Chiralpak[®] IA) untersucht. Die analytische Trennung der Enantiomere des Dihydropyrans **153** zur Bestimmung der *ee*-Werte war zwar möglich, für eine präparative Anwendung war diese Methode allerdings nicht geeignet. Die Trennung der Enantiomere des Benzylcarbamats **170**^[110], das durch Überführung des Aminoglykosids **168** mit CbzCl^[111] in einer sehr guten Ausbeute von 95% erhalten wurde, an chiraler stationärer Phase, konnte jedoch erfolgreich realisiert werden. Die Entschützung der Cbz-Schutzgruppe und die simultane Dimethylierung mit Pd/C und wässriger Formaldehydlösung in Methanol lieferte die enantiomerenreinen Ethylglykoside **169/ent-169** in jeweils 79% Ausbeute über zwei Stufen.^[112] Nach

Entschützung mit wässriger Schwefelsäurelösung wurden (+)-D-Forosamin (**7**) in 95% Enantiomerenüberschuss und (-)-L-Forosamin (*ent-7*) in 99% Enantiomerenüberschuss in 81% bzw. 91% Ausbeute erhalten (Abbildung 51).

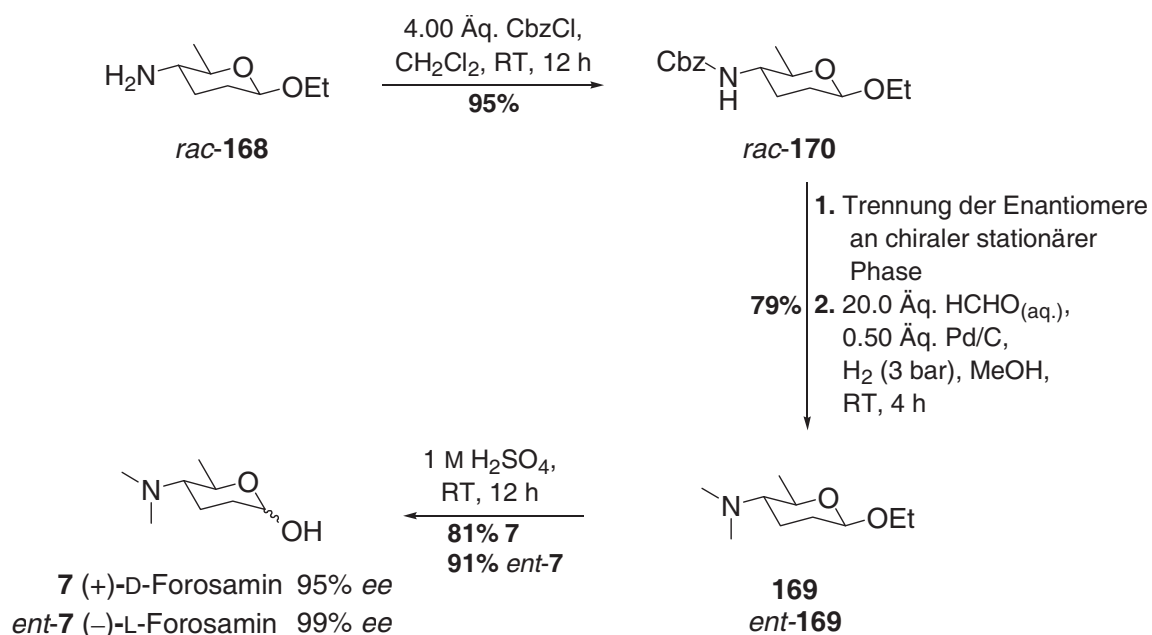


Abbildung 51: Synthese von (+)-D-Forosamin (**7**) und (-)-L-Forosamin (*ent-7*).

1.2 Synthese von *rac*-Ethyl-2-acetoxyforosamin und *rac*-Ethyl-2-acetoxyossamin ^[113]

Angesichts der dirigierenden Effekte von Acetylsubstituenten in Glykosidierungsreaktionen (siehe Kap. A 2.3.1) lag es nahe auch die Synthese des 2-Acetoxyforosamins (**53**) und des 2-Acetoxyossamins (**171**) nach einem vergleichbaren Konzept durchzuführen. Die retrosynthetische Analyse von **53** und **171** liefert Dihydropyran **172**, welches sich wiederum durch Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Nitrobutenon (**155**) und Ethoxyvinylacetat (**173**) darstellen lässt. Nitrobutenon (**155**) ist, wie bereits beschrieben, durch *Knoevenagel*-Kondensation zugänglich (Abbildung 52).

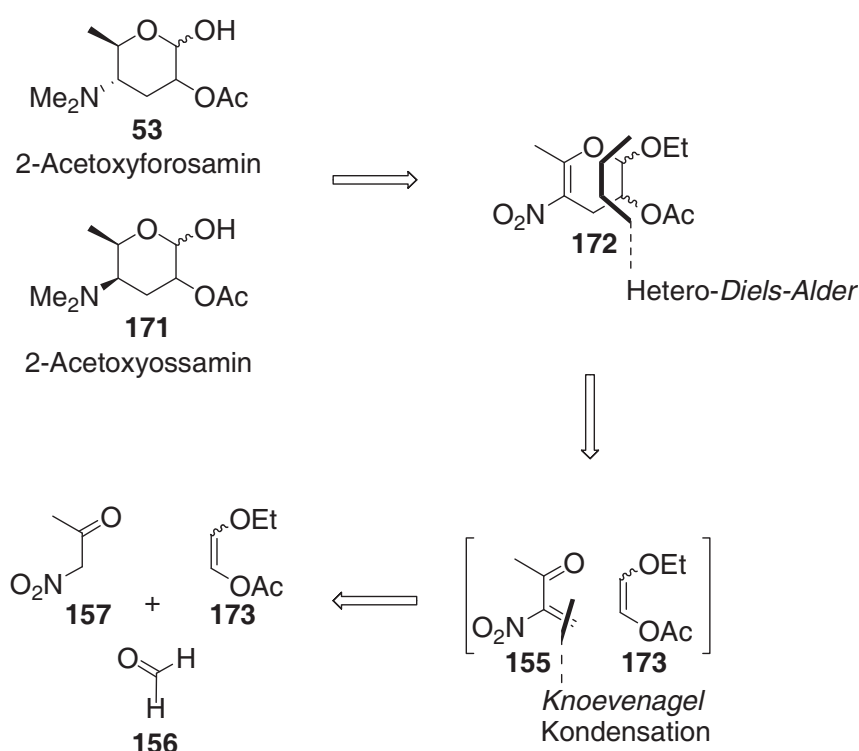


Abbildung 52: Retrosynthetische Analyse.

1.2.1 Synthese von (*E*)- und (*Z*)-Ethoxyvinylacetat (*E*-**173**) und (*Z*-**173**)

Die literaturbekannten Dienophilkomponenten *E*-**173** und *Z*-**173** wurden ausgehend von Ethylvinylether (**154**) hergestellt.^[114] Die Bromierung der Doppelbindung des Vinylethers **154** bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gefolgt von Substitution unter Verwendung eines Natriumacetat/Essigsäure-Gemisches lieferte Diacetoxy-1-ethoxyethan (**174**) in 63% Ausbeute. Die Eliminierung von Essigsäure konnte durch Pyrolyse bei $550\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1.5 mbar in einer mäßigen Ausbeute von 20% realisiert werden. (*E*)-Ethoxyvinylacetat (*E*-**173**) und (*Z*)-Ethoxyvinylacetat (*Z*-**173**)

wurden als 2:3-Gemisch erhalten. Eine Trennung der beiden Isomeren erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel.

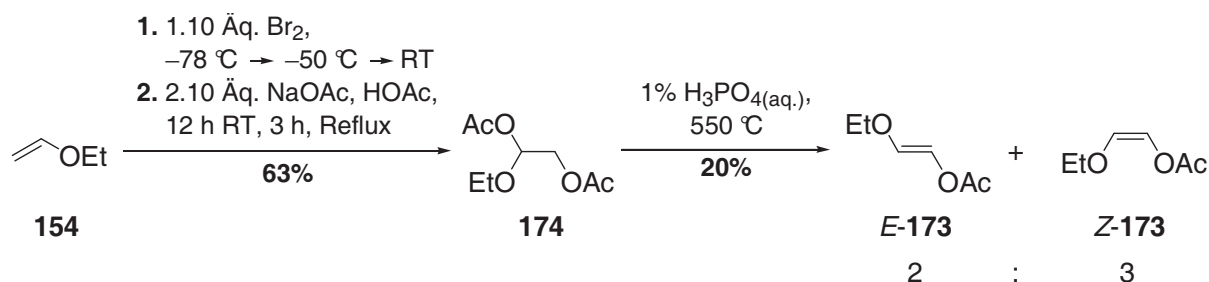


Abbildung 53: Synthese von (*E*)- und (*Z*)-Ethoxyvinylacetat (*E*-173) und (*Z*-173).

1.2.2 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

Die Durchführung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion erfolgte unter Verwendung von 1.00 Äquivalenten des jeweiligen Enolethers, 2.00 Äquivalenten Nitroacetone (**157**) und 4.00 Äquivalenten Formaldehyd (**156**) in einem Druckkolben bei 80 °C mit Dichlormethan als Lösungsmittel. Wider Erwarten wurde bei Einsatz des (*E*)-Enolethers *E*-173 ein Gemisch der racemischen Dihydropyrane **175** und **176** im Verhältnis von 2:3 und bei Einsatz des (*Z*)-Enolethers *Z*-173 ein Verhältnis der Diastereomere **175** und **176** von 9:2 in jeweils guter Ausbeute von 49% erhalten (Abbildung 54). Eine Trennung der Diastereomere erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel, darüber hinaus kann, gemäß analytischer Daten, eine Trennung der Enantiomere durch HPLC an chiraler stationärer Phase erfolgen (vgl. D 4.3).

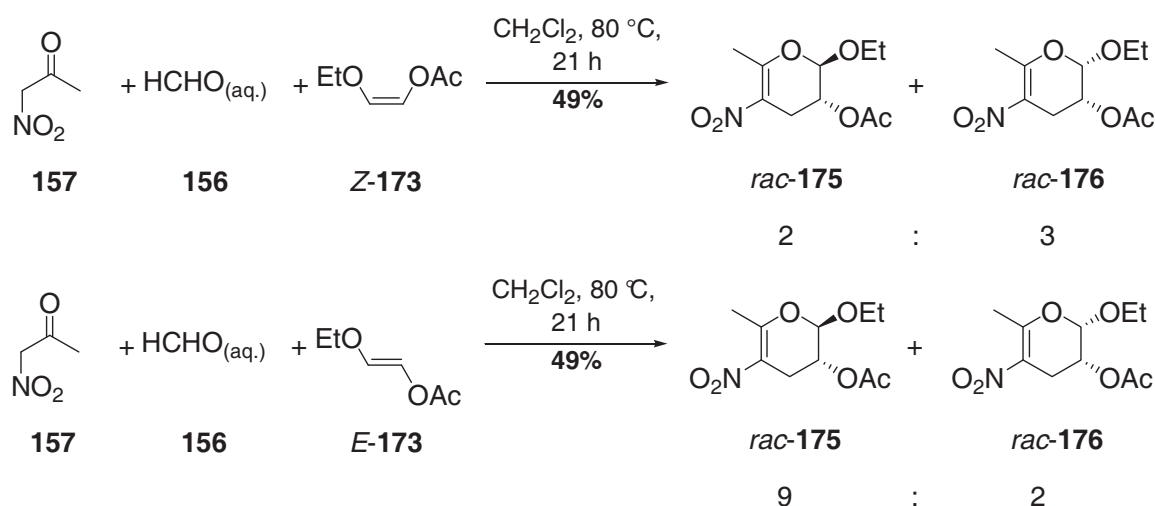


Abbildung 54: Synthese der Dihydropyrane **175** und **176**.

In beiden Experimenten bildete sich jeweils nur ein Regioisomer, aber ein Gemisch der Diastereomeren **175** und **176**. Da die Konfiguration der Enolether *E*-173 und *Z*-173 nur

partiell in den Produkten wiedergefunden wird, wurde untersucht, ob unter den Reaktionsbedingungen eine Isomerisierung der Enolether *E*-**173** und *Z*-**173** erfolgt. In Kontrollexperimenten (80 °C, CH₂Cl₂, 21 h) konnte dies ausgeschlossen werden. Eine Isomerisierung der Dihydropyrane **175** und **176** unter diesen Bedingungen wurde auch nicht beobachtet. Aus diesem Grund scheint ein nicht konzertierter Verlauf der Hetero-Diels-Alder-Reaktion wahrscheinlich. In diesem Zusammenhang wurden von *M. Alexander Düfert*^[113,115] theoretische Untersuchungen bezüglich des Mechanismus der Reaktion durchgeführt, die diese Annahmen bestätigten. Basierend auf diesen Ergebnissen kann davon ausgegangen werden, dass nach Reaktion des Nitrobutenons (**155**) mit dem (*Z*)-Dienophil *Z*-**173** via Übergangszustand **178** die Bildung der zwitterionischen Spezies **179** erfolgt, die durch Ringschluss das Dihydropyran **176** ergibt. Darüber hinaus kann durch Rotation um die C-C-Einfachbindung das Intermediat **180** gebildet werden, das nach Ringschluss Dihydropyran **175** zur Folge hätte (Abbildung 55).

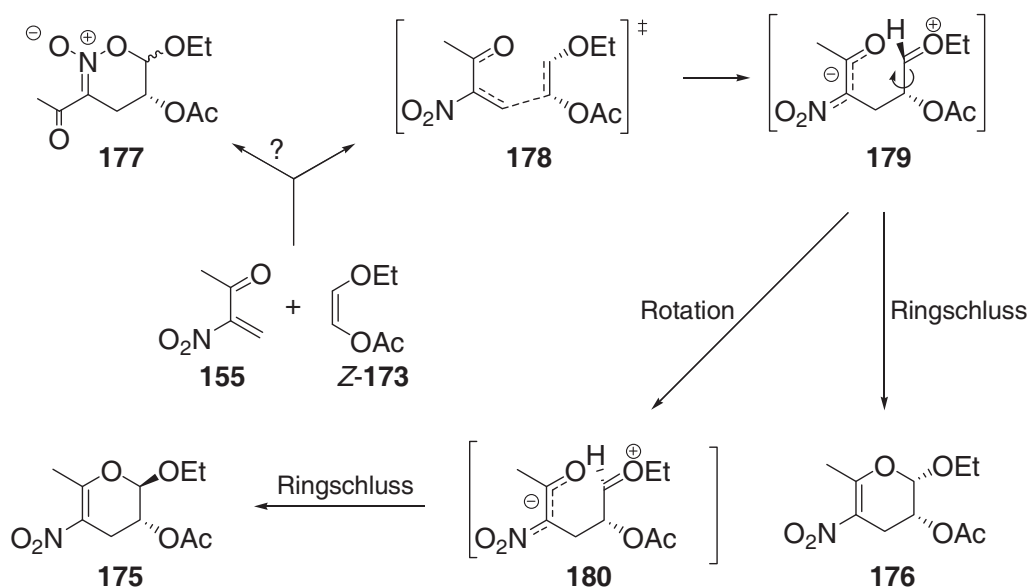


Abbildung 55: Postulierter Mechanismus der Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Bedingt durch die kurze Lebensdauer der postulierten Intermediate **179** und **180** findet eine vollständige Äquilibration nicht statt, was sich in den unterschiedlichen Produktverhältnissen der jeweiligen Reaktion widerspiegelt. Wäre dies der Fall, müsste ungeachtet der Geometrie des Dienophils, das gleiche Produktverhältnis beobachtet werden. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Produktbildung zum Teil über einen konzertierten Ablauf erfolgt. Wie bereits in Kapitel 1.1.2 erläutert, ist auch hier die Bildung des Nitroacetals **177** möglich; dies stellt einen limitierenden Faktor bezüglich der Ausbeute der

gewünschten Dihydropyran **175** und **176** dar. Gleichwohl konnte Nitroacetal **177** als auch entsprechende Umlagerungsprodukte nicht isoliert bzw. detektiert werden.

1.2.3 Diskussion der Röntgenstruktur von Dihydropyran **175**

Die durch Kristallisation des Dihydropyrans **175** (*n*Pentan, RT) erhaltenen Kristalle konnten röntgendiffraktometrisch untersucht werden.^[116]

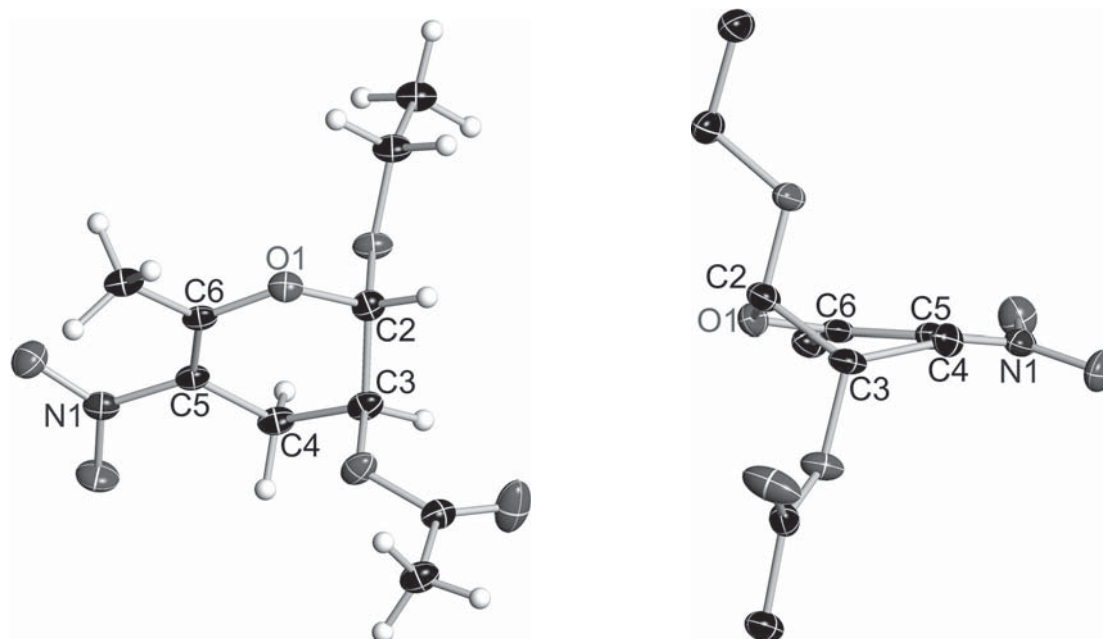
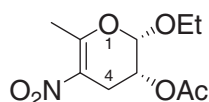


Abbildung 56: Festkörperstruktur des Dihydropyrans **175**.

Die Kristallstruktur belegt eindeutig die Konnektivität der Ethoxygruppe an C-2 und die der Acetoxygruppe an C-3 und somit auch die Regioselektivität der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion. Des Weiteren wurde die *trans*-Orientierung der beiden Substituenten an den stereogenen Zentren bestätigt. Aus Abbildung 56 ist weiterhin die diaxiale Stellung der beiden Substituenten im Halbsessel, bedingt durch die Doppelbindung zwischen C-4 und C-5, ersichtlich.

1.2.4 Diskussion der spektroskopischen Daten von Dihydropyran **176**



rac-**176**

Das ¹H-NMR des Dihydropyrans **176** weist im Hochfeld ein Triplett bei $\delta = 1.24$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 7.3$ Hz und einer Intensität von 3 Wasserstoffatomen auf, das den Methylprotonen der Ethoxygruppe zugeordnet werden kann. Die benachbarten

diastereotopen Methylenprotonen resonieren bei $\delta = 3.71$ ppm und $\delta = 3.87$ ppm jeweils als Dublett von Quartett mit der entsprechenden vicinalen Kopplungskonstante von $J = 7.3$ Hz und der geminalen Kopplung von $J = 9.6$ Hz. Das Singulett bei $\delta = 2.13$ ppm mit einer Intensität von 3 Wasserstoffen entspricht der Methylgruppe der Acetoxymethylfunktion. Die Methylgruppe an C-6 resoniert bei $\delta = 2.51$ ppm als Triplet mit einer Fernkopplung von $J = 1.4$ Hz zu 4-H_{ax} . Das Dublett von Dublett von Dublett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 2.84$ ppm entspricht dem axialen Proton an C-4 mit der entsprechenden Fernkopplung von $J = 1.4$ Hz zu 6-CH_3 , einer axial-axial Kopplung zu 3-H von $J = 9.6$ Hz und der geminalen Kopplung von $J = 16.3$ Hz zu 4-H_{eq} . Das äquatoriale Proton an C-4 resoniert bei $\delta = 3.04$ ppm als Dublett von Dublett mit einer axial-äquatorial Kopplung von $J = 6.6$ Hz zu 3-H und der geminalen Kopplung zu 4-H_{ax} von ebenfalls $J = 16.3$ Hz. Im Bereich mittlerer chemischer Verschiebung findet man das Signal für 3-H bei $\delta = 4.98$ ppm als Dublett von Dublett von Dublett mit einer axial-axial Kopplung von $J = 9.6$ Hz zu 4-H_{ax} , einer axial-äquatorial Kopplung von $J = 6.6$ Hz zu 4-H_{eq} sowie einer weiteren axial-äquatorial Kopplung von $J = 2.3$ Hz zu 2-H . Das anomere Proton resoniert als Dublett bei $\delta = 5.19$ ppm mit der entsprechenden Kopplung zu 3-H von $J = 2.3$ Hz woraus sich eindeutig ableiten lässt, dass die Ethoxygruppe α -ständig konfiguriert ist (Abbildung 57).

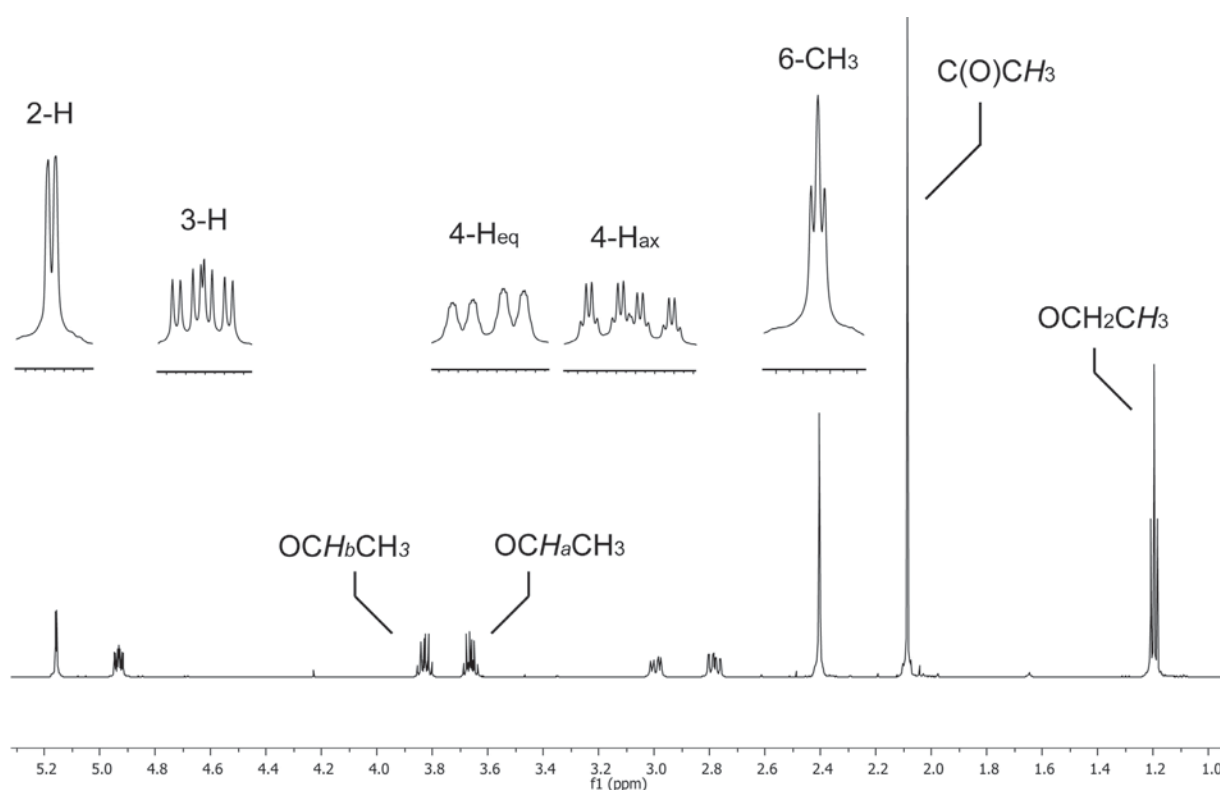


Abbildung 57: ^1H -NMR des Dihydropyrans **176**.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **176** werden die Signale bei $\delta = 14.89$ ppm der Methylgruppe der Ethoxyfunktionalität (OCH_2CH_3), bei $\delta = 20.78$ ppm und $\delta = 20.94$ ppm der Methylgruppe der Acetoxfunktion und 6-CH_3 zugeordnet. C-4 resoniert bei $\delta = 24.49$ ppm und bei $\delta = 65.52$ ppm sowie $\delta = 65.72$ ppm C-3 und die Methylengruppe der Ethoxyfunktionalität (OCH_2CH_3). Das Signal des anomeren Kohlenstoffs resoniert bei einer typischen Verschiebung von $\delta = 96.21$ ppm. Die quartäre Resonanz von C-5 resoniert bei $\delta = 127.05$ ppm, die Größe dieses Signals im Verhältnis zu den verbleibenden Signalen ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass die Nitrogruppe an diesen Kohlenstoff substituiert ist. C-6 resoniert bedingt durch den Doppelbindungscharakter als auch durch die Substitution an den Pyransauerstoff bei $\delta = 161.53$ ppm. Der Carbonylkohlenstoff ist bei einer typischen chemischen Verschiebung von $\delta = 170.07$ ppm zu finden (Abbildung 58).

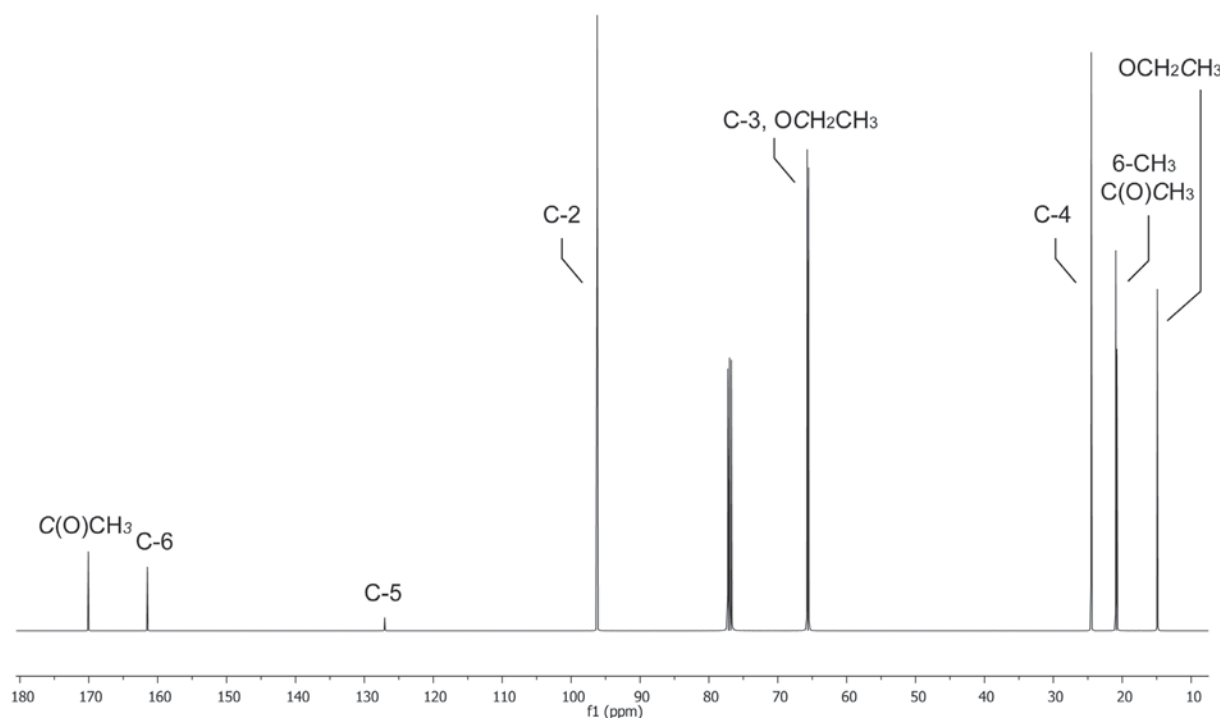


Abbildung 58: ^{13}C -NMR des Dihydropyrans **176**.

Die Bestimmung der Regioselektivität der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion wurde durch HMBC-Experimente untermauert. Hier lässt sich eindeutig die Konnektivität des Systems erkennen. Anhand der $^1J_{\text{CH}}$ -Korrelation kann die eindeutige Zuordnung von C-3/H-3 als auch C-2/H-2 erfolgen, dies wurde des Weiteren durch HSQC-Experimente bestätigt. Die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplung von $J = 173.3$ Hz bestätigt ebenfalls die α -ständige Konfiguration der Ethoxygruppe.^[117] Anhand der $^4J_{\text{CH}}$ -Korrelation zwischen C-6/H-2 kann wiederum bestätigt, dass es sich bei C-2 um den anomeren Kohlenstoff handelt, was jedoch schon durch die chemische Verschiebung im ^1H - und ^{13}C -NMR als auch durch das Kopplungsmuster (Dublett) bewiesen

wurde. Die Eindeutige Zuordnung bezüglich der Regioselektivität der HDA-Reaktion ergibt sich aus der C-2/OCH₂CH₃-Korrelation, die beweist, dass die Ethoxygruppe an den anomeren Kohlenstoff gebunden ist, und der Korrelation zwischen dem Carbonylkohlenstoff und H-3, die die Substitution der Acetoxygruppe an C-3 bestätigt (Abbildung 59).

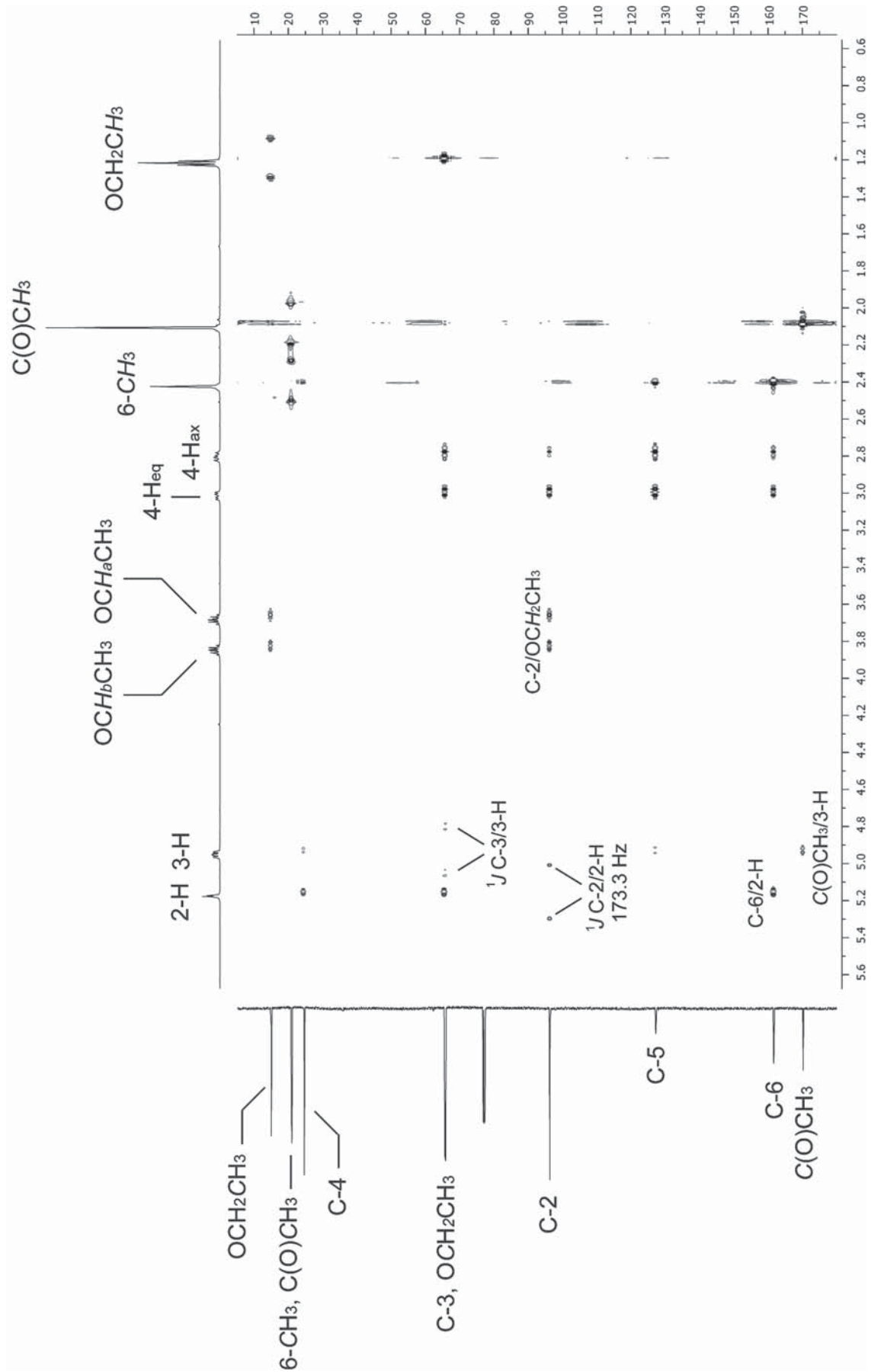


Abbildung 59: HMBC des Dihydropyrans 176.

Die Summenformel des Dihydropyrans **176** wurde durch ESI-HRMS Messungen (ber. 268.07916, gef. 268.07915) bestätigt.

1.2.5 Reduktion der C=C-Doppelbindung

Die Reduktion der endocyclischen Doppelbindung erfolgte ebenfalls nach der Methode von *Shechter et al.*^[104] Die Reduktion des *cis*-Dihydropyrans **176** unter Verwendung von 2.50 Äquivalenten Natriumtrimethoxyborhydrid lieferte ein Gemisch der racemischen Tetrahydropyrane **181** und **182** in einem Verhältnis von 5:23 in 69% Ausbeute, die durch Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden konnten (Abbildung 60).

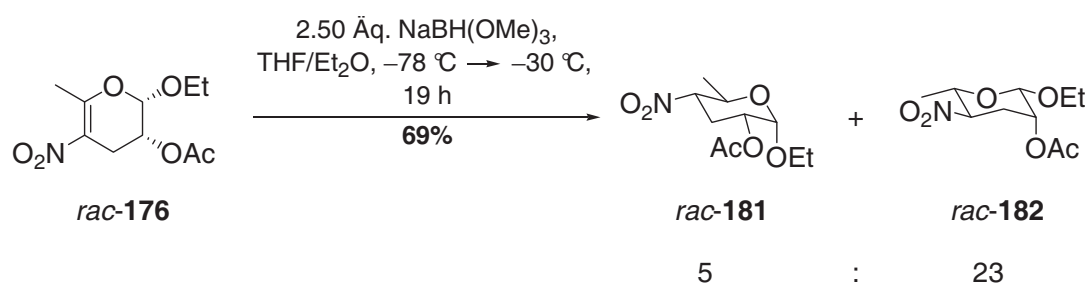


Abbildung 60: Reduktion des Dihydropyrans **176**.

Des Weiteren wurde auch ein komplexes Gemisch isoliert, das die C-5-Epimere (Nitrogruppe in axialer Position) als auch ein weiteres Nebenprodukt enthält. Der Anteil dieser Verbindungen betrug insgesamt maximal 5%. Die Zuordnung der C-5-Diastereomere erfolgte *via* TOCSY. Auf eine weitere Aufreinigung als auch weiterführende Untersuchungen zur Strukturaufklärung wurde aufgrund des geringen Anteils dieser Verbindungen jedoch verzichtet.

Mechanistisch betrachtet findet hier ein konjugierter Hydridangriff an C-6 des Nitro-*Michael*-Systems bevorzugt *anti* zur Ethoxygruppe als auch *anti* zur Acetoxygruppierung statt (vgl. Kap 1.1.3). Die anschließende Protonierung erfolgt dann zugunsten der thermodynamisch stabileren Tetrahydropyrane **181** und **182** mit einer äquatorial orientierten Nitrogruppe.

Die Reduktion des Dihydropyrans **175** unter Verwendung von 2.50 Äquivalenten Natriumtrimethoxyborhydrid lieferte ein Gemisch der Tetrahydropyrane **183**, **184** und **185** im Verhältnis 15:14:5 in 78% Ausbeute (Abbildung 61).

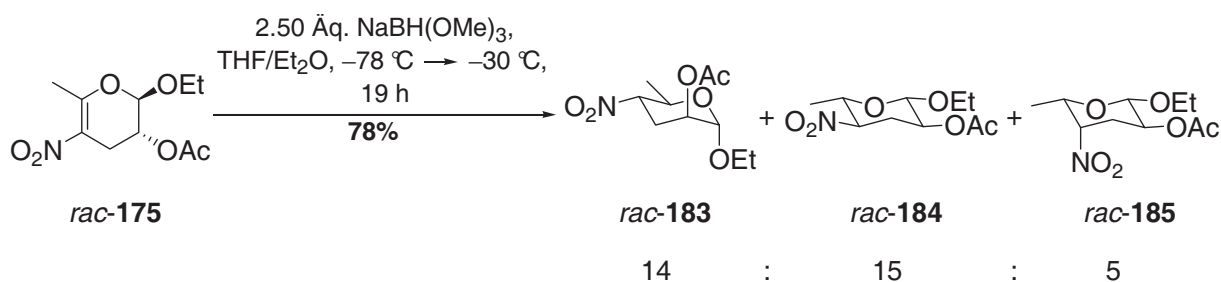
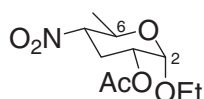


Abbildung 61: Reduktion des Dihydropyrans **175**.

Der Angriff der Hydrid-Spezies findet hier nur marginal bevorzugt *anti* zur Ethoxygruppe statt. Auch hier erfolgt ebenfalls bevorzugt die Bildung der thermodynamisch begünstigten Tetrahydropyrane **183** und **184**.

1.2.6 Diskussion der spektroskopisch relevanten Daten der Tetrahydropyrane **181-185**.

Die Bestimmung der relativen Konfiguration erfolgte sofern realisierbar durch Bestimmung der Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$. Sofern eine eindeutige Zuordnung nicht möglich war, wurde hauptsächlich die anomere Konformation unter zu Hilfenahme der chemischen Verschiebung der anomeren Kohlenstoffe im $^{13}\text{C-NMR}$ als auch der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten erster Ordnung bestimmt. Exemplarisch werden nun die Daten des Tetrahydropyrans **181** diskutiert. Für die Tetrahydropyrane **182-185** werden nachfolgend nur die spektroskopisch relevanten Daten, die zur Bestimmung der relativen Konfiguration erforderlich sind, diskutiert.



rac-**181**

Im $^1\text{H-NMR}$ von Tetrahydropyran **181** resonieren die Methylprotonen von 6- CH_3 als Dublett bei $\delta = 1.25$ ppm und einer Kopplungskonstanten von $J = 6.5$ Hz zu 6-H. Die Methylprotonen der Ethoxygruppe resonieren bei $\delta = 1.28$ ppm mit einer Kopplung von $J = 7.2$ Hz. Die zugehörigen diastereotopen Methylenprotonen resonieren bei $\delta = 3.58$ ppm und $\delta = 3.79$ ppm mit der entsprechenden vicinalen Kopplung von $J = 7.2$ Hz und der geminalen Kopplung von $J = 10.2$ Hz jeweils als Dublett von Quartett. Die CH_3 -Gruppe der Acetoxifunktionalität ist bei $\delta = 2.09$ ppm als Singulett zu finden. Für die Bestimmung der relativen Konfiguration sind die Kopplungskonstanten der entsprechenden Signale des Tetrahydropyranringes entscheidend. Das Dublett von Quartett bei $\delta = 4.26$ ppm kann bedingt durch seine chemische Verschiebung als auch der Kopplungskonstanten von $J = 6.5$ Hz (zu 6- CH_3) 6-H zugewiesen

werden. Die Kopplung von $J = 10.2$ Hz entspricht einer typischen axial-axial-Kopplung aus der sich ableiten lässt, dass 6-H als auch 5-H axial konfiguriert sind. Hieraus ergibt sich die äquatoriale Position des Methylsubstituenten als auch der Nitrogruppe. 5-H resoniert bei $\delta = 4.36$ ppm als Dublett von Dublett von Dublett mit der entsprechenden Kopplung von $J = 10.2$ Hz zu 5-H, $J = 12.0$ Hz als aa-Kopplung zu dem axial konfigurierten Proton an C-4 und $J = 4.4$ Hz einer axial-äquatorial-Kopplung zu dem äquatorial konfigurierten Proton an C-4. 4-H_{ax} resoniert als Quartet bei $\delta = 2.59$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 12.0$ Hz. Formal gesehen handelt es sich hierbei um ein Dublett von Dublett von Dublett, da aber die geminale Kopplung zu 4-H_{eq} und die vicinalen Kopplungen zu den benachbarten Protonen identisch sind wird das Signal als Quartet detektiert. Da die axiale Konfiguration von 5-H bereits verifiziert ist, ergibt sich daraus, dass das Proton an C-3 ebenfalls axial konfiguriert ist und der Acetoxysubstituent dementsprechend äquatorial. 4-H_{eq} resoniert bei $\delta = 2.37$ ppm mit der geminalen Kopplung zu 4-H_{ax} und der axial-äquatorial-Kopplung von $J = 5.2$ Hz zu 3-H. 3-H resoniert als Dublett von Dublett von Dublett. Die Kopplungen von $J = 12.0$ und $J = 5.2$ Hz zu den Protonen an C-4 wurden bereits diskutiert. Anhand der dritten Kopplungskonstante von $J = 3.4$ Hz zu 2-H kann verifiziert werden, dass dieses Proton äquatorial konfiguriert ist und es sich hierbei um eine axial-äquatoriale-Kopplung handelt. Diese Annahme kann jedoch nur gemacht werden, da bereits im Vorfeld bewiesen wurde, dass 3-H axial konfiguriert ist und eine Differenzierung aufgrund der Kopplungskonstanten zwischen ae und aa-Kopplung zweifelsfrei möglich ist. Das Signal für 2-H findet man am weitesten tieffeldverschoben bei $\delta = 4.90$ ppm als Dublett mit einer Kopplung von $J = 3.4$ Hz zu 3-H (Abbildung 62). Dieses Ergebnis konnte durch NOE sowie COSY untermauert werden.

Zusammenfassend ergibt sich, dass für die Bestimmung der relativen Konfiguration des Tetrahydropyrans **181** die Kopplungskonstanten zwischen 6-H und 5-H entscheidend zur Bestimmung der Konfiguration von 6-CH₃ und der Nitrogruppe sind. Aus der Kopplungskonstanten zwischen 4-H_{ax} sowie 3-H ergibt sich die Konfiguration der Acetoxylfunktionalität. Die Konfiguration von 2-H kann Anhand der Kopplungskonstanten im ¹H-NMR nur eindeutig bestimmt werden wenn das Proton an C-3 axial konfiguriert ist. Da eine Differenzierung zwischen einer axial-äquatorialen-Kopplung und einer äquatoriale-äquatorialen-Kopplungskonstanten nicht eindeutig erfolgen kann, ist die Bestimmung der relativen Konfiguration für Tetrahydropyrane in denen die Acetoxygruppe axial konfiguriert ist anhand des ¹H-NMR nicht explizit möglich.

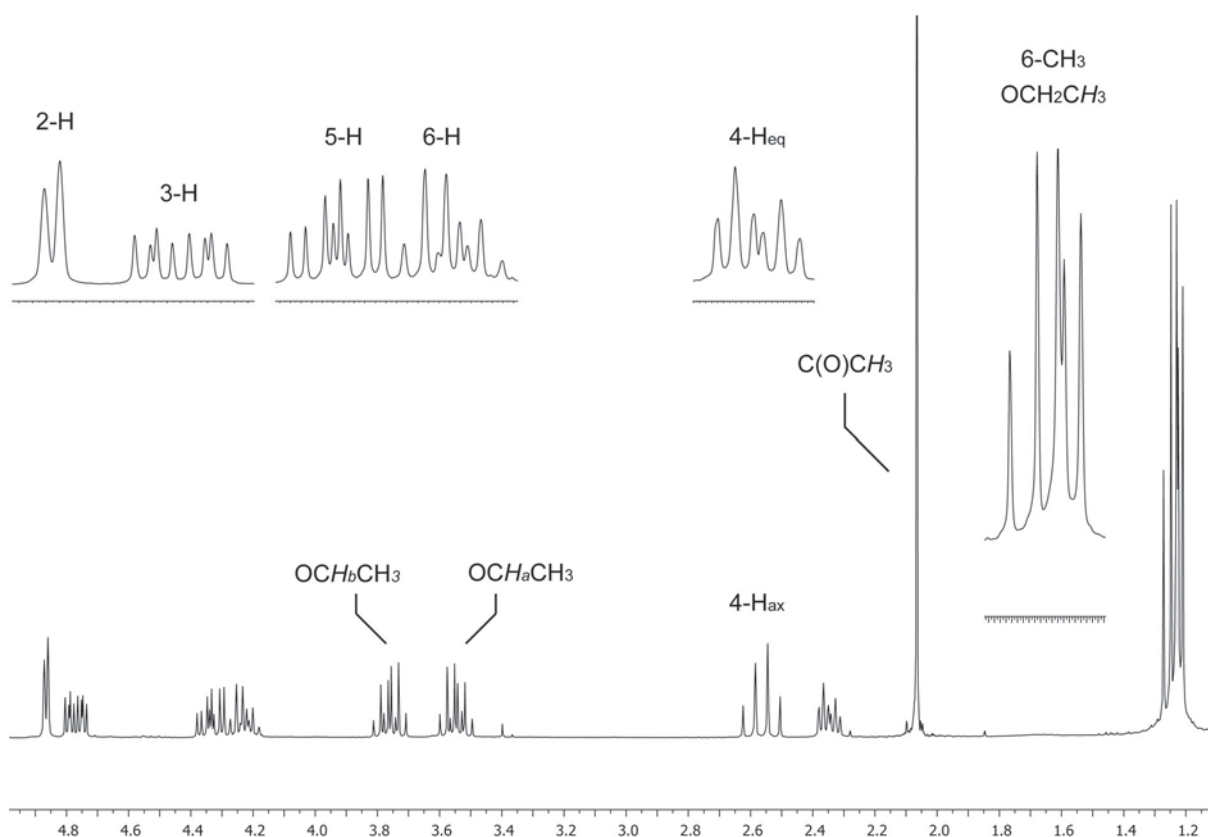


Abbildung 62: $^1\text{H-NMR}$ von Tetrahydropyran **181**.

Die chemische Verschiebung des anomeren Kohlenstoffs im $^{13}\text{C-NMR}$ kann einen Hinweis auf die Konfiguration geben, da das β -Glykosid in der Regel weiter tieffeldverschoben ist als das α -Glykosid. Eine explizite Bestimmung kann durch die Messung der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten erfolgen da empirisch bewiesen wurde, dass die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante für β -Glykoside in der Regel 160 Hz und für α -Glykoside 170 Hz beträgt.^[117] Aus diesem Grund wurde die relative Konfiguration der Tetrahydropyrane **181-185** durch die Messung dieser verifiziert.

Für die Glykoside **181-185** (Abbildung 63) ergeben sich die in Tabelle 3 dargestellten relevanten spektroskopischen Daten.

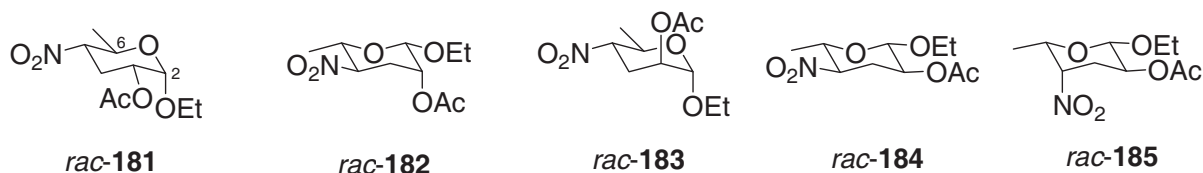


Abbildung 63: Tetrahydropyrane **181-185**.

Eintrag	THP	$^3J_{5H-6H}$ [Hz]	$^3J_{4H_{ax}-3H}$ [Hz]	$^3J_{3H-2H}$ [Hz]	$\delta^{13}C$ C-2 [ppm]	$^1J_{C2-H2}$ [Hz]
1	181	10.2 _{aa}	12.0 _{aa}	3.4 _{ae}	94.57	170.5 _{α}
2	182	9.4 _{aa}	3.0 _{ae}	1.2 _{ae}	99.28	157.1 _{β}
3	183	12.6 _{aa}	2.8 _{ae}	1.5 _{ee}	95.83	170.5 _{α}
4	184	11.9 _{aa}	11.9 _{aa}	7.5 _{aa}	101.4	159.2 _{β}
5	185	4.3 _{ae}	9.1 _{aa}	6.4 _{aa}	101.6	162.1 _{β}

Tabelle 3: Relevante spektroskopische Daten der Tetrahydropyrane **181-185**. aa=axial/axial Kopplung, ae=axial/äquatorial Kopplung, ee=äquatorial/äquatorial Kopplung. THP = Tetrahydropyran.

Die Zuordnung der relativen Konfiguration des Tetrahydropyrans **181** konnte bereits unter Verwendung der entsprechenden Kopplungskonstanten im 1H -NMR wie oben detailliert beschrieben erfolgen. Anhand der aa-Kopplung zwischen 5-H/6-H konnte die äquatoriale Position von 6-CH₃ als auch der Nitrogruppe eindeutig bestimmt werden. Das gleiche Resultat wurde für die Tetrahydropyrane **182**, **183** und **184** vorgefunden und aus dem Grund nachfolgend nicht weiter diskutiert. Die Kopplung zwischen 4-H_{ax} und 3-H bestätigt die äquatoriale Position der Acetoxygruppe. Die Kopplung zwischen 3-H und 2-H von $^3J = 3.4$ Hz lässt als einzigen Schluss die α -Konfiguration der Ethoxygruppe zu, was zusätzlich durch die $^1J_{CH}$ -Kopplung von $^1J_{CH} = 170.5$ Hz unterstrichen wird (vgl. Eintrag 1). Bezüglich **182** kann die axiale Position der Acetoxyfunktion durch die Kopplung zwischen 4-H_{ax} und 3-H von $^3J = 3.0$ Hz deutlich verifiziert werden, jedoch kann Anhand der Kopplung von 2-H zu 3-H von $^3J = 1.2$ Hz nicht zwischen einer ee oder einer ae-Kopplung differenziert werden, auch die chemische Verschiebung des anomeren Kohlenstoff von $\delta = 99.28$ ppm gibt keinen eindeutigen Hinweis auf die anomere Konfiguration. Zwar ist dieses Signal im Vergleich mit den weiteren α -Anomeren weiter Tieffeldverschoben, dieser Unterschied lässt aber keine ausführliche Interpretation zu. Anhand der Kopplungskonstante von $^1J_{CH} = 157.1$ ppm kann das β -Glykosid jedoch eindeutig bestätigt werden (vgl. Eintrag 2). Eine ähnliche Konstellation zeigt sich bei Verbindung **183**. Hier konnte auch durch die ae-Kopplung die axiale Konfiguration der Acetoxyfunktionalität bewiesen werden, aber die chemische Verschiebung des anomeren Kohlenstoff als auch die Kopplungskonstante des anomeren Protons ließen keine eindeutige Verifikation zu. Anhand der Kopplungskonstante von $^1J_{CH} = 170.5$ Hz erfolgte eine eindeutige Zuordnung des α -Glykosids (vgl. Eintrag 3). Die

Zuordnung der relativen Konfiguration des Tetrahydropyrans **184** kann unter Zuhilfenahme der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungen wieder eindeutig erfolgen. Die aa-Kopplungen von $^3J = 11.9, 11.9$ und 7.5 Hz bestätigen die äquatoriale Konfiguration aller Substituenten, die durch die Kopplung von $^1J_{\text{CH}} = 159.5$ Hz weiter untermauert wird (vgl. Eintrag 4). Anhand der ae-Kopplung zwischen 6-H und 5-H von $^3J = 4.3$ Hz kann in Tetrahydropyran **184** die axiale Konfiguration der Nitrogruppe verifiziert werden, des Weiteren auch die äquatoriale Konfiguration der Acetoxygruppe durch die aa-Kopplung zwischen 4- H_{ax} und 3-H von $^3J = 9.1$ Hz. Da die Kopplung zwischen 2-H und 3-H von $^3J = 6.4$ Hz für eine aa-Kopplung verhältnismäßig klein erscheint, ist hier eine eindeutige Verifizierung anhand der Kopplung von $^1J_{\text{CH}} = 162.1$ Hz sinnvoll (vgl. Eintrag 5). Die relative Konfiguration dieses Tetrahydropyrans wurde ebenfalls durch NOE-Experimente untermauert.

1.2.7 Reduktion der Nitrofunktion

Die Synthese der Forosamin- als auch des Ossaminderivates erforderte die Reduktion der Nitrofunktionalität und die anschließende Überführung in die jeweiligen Dimethylamino-glykoside. Die Reduktion unter Verwendung von *Raney-Ni*[®] unter einer Wasserstoffatmosphäre von einem bar führte zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis, da bedingt durch die Basizität des *Raney-Ni*[®] eine simultane Acetylschutzung erfolgte. Nachfolgend wurde die Reduktion bei höheren Drücken mit Pd/C als Katalysator unter einer Wasserstoffatmosphäre von 3 bar untersucht. Zusätzlich wurde dem Reaktionsgemisch auch Formalin zugegeben, um nach erfolgter Reduktion der Nitrogruppe zum Amin die reduktive Aminierung nach *Eschweiler-Clarke*^[109] simultan durchführen zu können. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte nach 2 d Reaktionszeit ein Gemisch des Dimethylamino-glykosids **186** und des Hydroxylamins **187** in einem Verhältnis von 5:1 und einer Ausbeute von 77% erhalten werden (Abbildung 64).

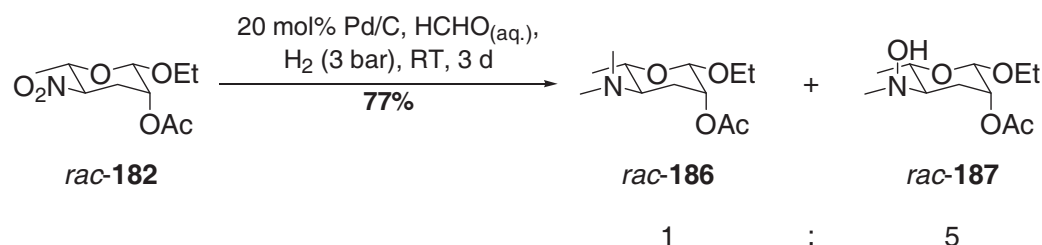


Abbildung 64: Reduktion des Tetrahydropyrans **182** bei 3 bar Wasserstoffatmosphäre.

Unter Erhöhung des Drucks von 3 auf 5 bar konnte zwar eine Verbesserung der Produktverhältnisse erzielt werden, jedoch stellte dies immer noch kein befriedigendes Ergebnis dar (Abbildung 65). Ein ähnliches Resultat wurde auch unter Verwendung des

Tetrahydropyrans **183** beobachtet, auf eine Quantifizierung der einzelnen Komponenten aber verzichtet. Da es sich hierbei um nicht reproduzierbare Ergebnisse bezüglich der Selektivität des Hydroxylamins **187** und des Dimethylaminoglykosids **186** handelt, kann davon ausgegangen werden, dass eventuelle Verunreinigungen in der Apparatur, die nicht genauer bestimmt werden konnten, zu diesem Ergebnis geführt haben.

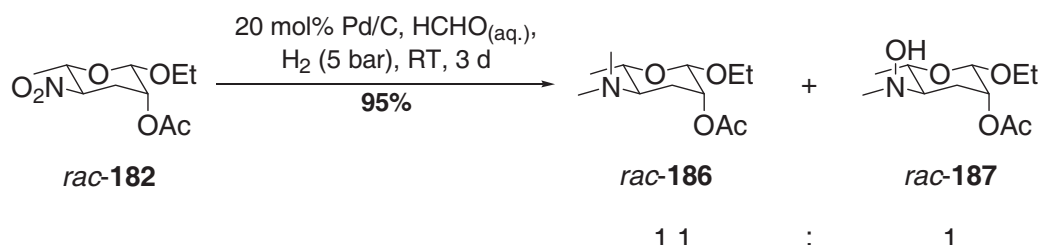


Abbildung 65: Reduktion des Tetrahydropyrans **182** bei 5 bar Wasserstoffatmosphäre.

Basierend auf diesem Resultat wurde nachfolgend zuerst die Nitrogruppe zum Amin reduziert und der Formaldehyd nach erfolgter Transformation zugegeben. Die Reduktion mit 20 mol% Pd/C unter einer Wasserstoffatmosphäre von einem bar führte nach 12 h zur Bildung des primärenamins, das durch Anfärben mit Ninhydrin als auch durch ESI-HRMS bestätigt wurde. Anschließende Zugabe von säurefreier Formalinlösung resultierte nach 4 h Reaktionszeit in der Bildung der jeweiligen Dimethylaminoglykoside **186** und **188-191** in 66% bis 94% Ausbeute. Hierbei entsprechen **186**, **188-190** dem Forosamintyp und **191** dem Ossamintyp (Abbildung 66).

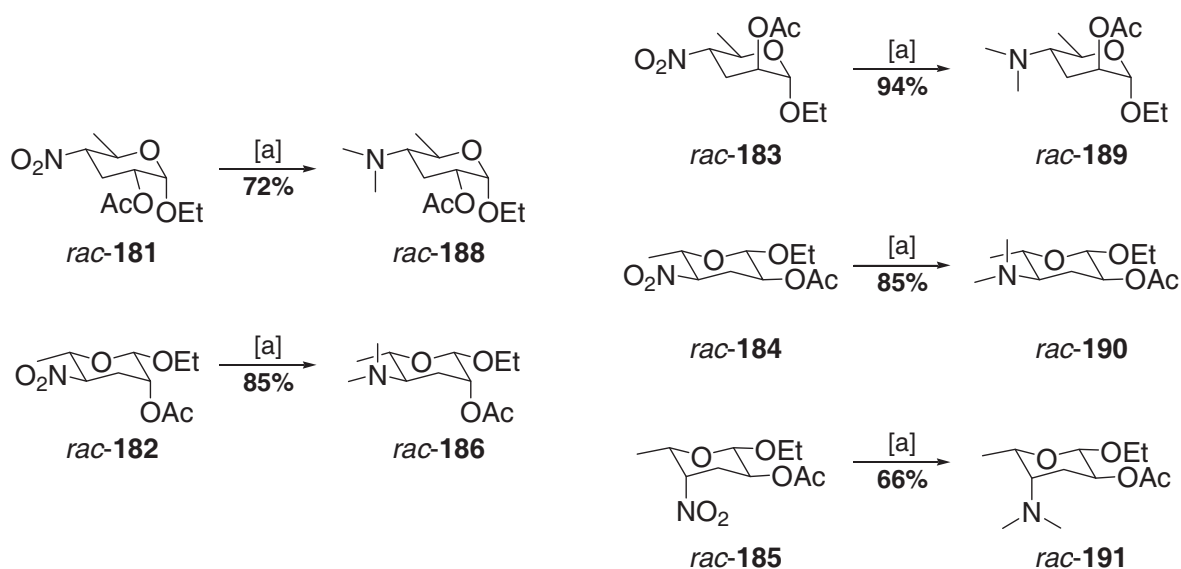


Abbildung 66: Synthese der Dimethylaminoglykoside. [a] **1.** 20 mol% Pd/C, H₂ (1 bar), MeOH, RT, 12 h **2.** 20.0 Äq. HCHO_(aq.), H₂ (1 bar), RT, 4 h.

2 Synthese von D-Forosamin (7) und Analoga

Aufgrund der Problematiken, die bisher in Glykosidierungsreaktionen der Forosaminyleinheit aufgetreten^[20,23,61] sind, ist es notwendig, intensivere Untersuchungen bezüglich der Glykosidbindung an das Aglykon durchzuführen. Hierfür war die Synthese mehrerer Forosaminanaloga bzw. Vorstufen, die sich im Anschluss leicht in den Forosaminylrest überführen lassen, notwendig. Das 4-Azidoanalogon **144** erscheint sinnvoll, da es zum einen leicht in das entsprechende Amin bzw. Amid zu überführen ist und zum anderen selbst eine geschützte Amin darstellt. Des Weiteren eignet sich diese Funktionalität bedingt durch seine Kompatibilität (vgl. Kap. A 2.3.4) gegenüber vielen Reaktionsbedingungen hervorragend für eine Anwendung in einer Totalsynthese. Die Synthese der entsprechenden Analoga erfolgte teilweise in Anlehnung an die von *Zhang et al.* publizierte Synthese von 2,6-Didesoxy-sacchariden ausgehend von D-Rhamnal.^[118]

2.1 Synthese von Di-O-acetyl-D-rhamnal (**194**)^[119]

Die Synthese von Di-O-acetyl-D-rhamnal (**194**) erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von *Nicolaou et al.*. Hierzu wurde das kommerziell erhältliche Tri-O-acetyl-D-Glucal (**192**) mit Natriummethanolat vollständig entschützt und im Anschluss der primäre Alkohol, durch Zugabe von Tosylchlorid und Pyridin als Base, in das Tosylat überführt. Die Desoxygenierung konnte durch Lithiumalanatreduktion realisiert werden. D-Rhamnal (**193**) wurde in 45% Ausbeute über 3 Stufen erhalten. Die anschließende Acetylierung zu Di-O-acetyl-D-rhamnal (**194**) erfolgte durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid, Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP in 90% Ausbeute (Abbildung 67).

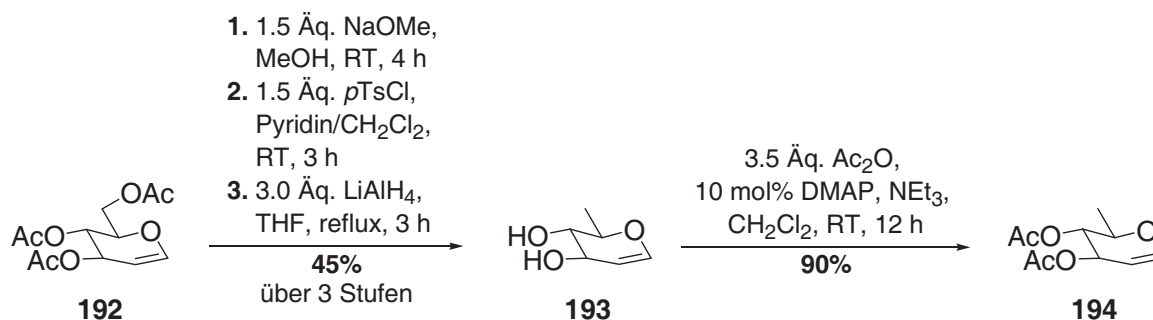


Abbildung 67: Synthese von Di-O-acetyl-D-rhamnal (**194**).

2.2 Synthese des 4-Azidoglykosids **144**

Für die Synthese des 4-Azidoanalogons **144** waren mehrere Transformationen notwendig. Die Einführung der anomeren Funktionalität erfolgte durch *Ferrier*-Umlagerung, die gleichzeitig die Desoxygenierung an C-3 beinhaltet. Die Umsetzung unter Standardbedingungen

($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $i\text{PrOH}$)^[120] lieferte das Umlagerungsprodukt **195** in nur 41% Ausbeute neben weiteren unerwünschten Nebenprodukten. Aus diesem Grund wurde darauffolgend eine mildere Variante gewählt. Die Synthese der 2,3-ungesättigten-Glykoside α/β -**195** durch Umsatz mit DDQ^[121], als neutralen Katalysator, und *iso*-Propanol konnte in 89% Ausbeute realisiert werden (Abbildung 68). Das Verhältnis der Anomeren in dieser Reaktion zeigte eine starke Abhängigkeit von der Temperatur. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur führte bevorzugt zur Bildung des α -Anomers α -**195**. Eine Trennung des α/β -Gemisches konnte durch Chromatographie an Kieselgel erfolgen.

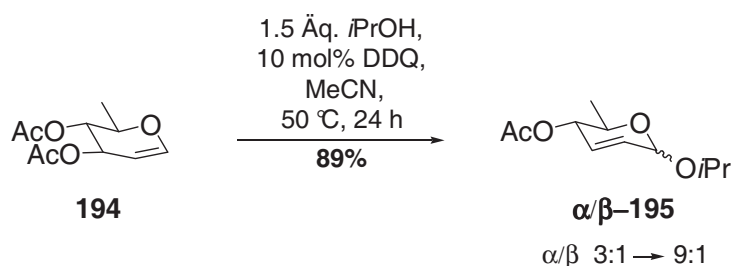


Abbildung 68: Synthese von α/β -**195**.

Die *Zemplén*-Verseifung wurde unter Standardbedingungen mit halbstöchiometrischer Menge Natriummethanolat bei RT und Methanol als Lösungsmittel durchgeführt und lieferte den Alkohol **196** in 90% Ausbeute (Abbildung 69).

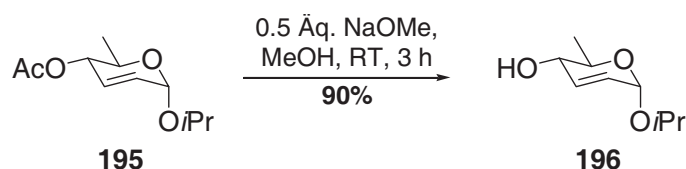


Abbildung 69: Synthese von **196**.

Die Synthese der Forosaminanaloga ausgehend von Glucose erforderte eine doppelte Inversion an C-4, die jeweils unter *Mitsunobu*-Bedingungen erfolgte. Als Nucleophil der ersten Inversion sollte Essigsäure dienen, da die daraus resultierende Acetylenschutzgruppe unter den darauffolgenden Reduktionsbedingungen stabil ist (Abbildung 70, Tabelle 4).

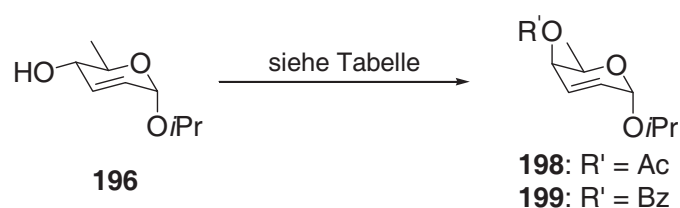


Abbildung 70: Untersuchungen zur *Mitsunobu*-Inversion.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	R'	Ausbeute
1	1.0 Äq. PPh ₃ , 1.0 Äq. DEAD, 1.0 Äq. AcOH, THF, 0 °C, 12 h	Ac	10% 53% brsm
2	1.0 Äq. PPh ₃ , 1.0 Äq. DEAD, 1.0 Äq. AcOH, THF, 0 °C, 3 d	Ac	10% 84% brsm
3	1.0 Äq. PPh ₃ , 1.0 Äq. DEAD, 1.0 Äq. AcOH, THF, RT, 12 h	Ac	10% 88% brsm
4	2.0 Äq. PPh ₃ , 2.0 Äq. DEAD, 4.0 Äq. AcOH, THF, Reflux, 36 h	Ac	Zersetzung
5	2.0 Äq. PPh ₃ , 2.0 Äq. DEAD, 6.0 Äq. AcOH, THF, 0 °C, 12 h	Ac	nicht bestimmt
6	2.1 Äq. PPh ₃ , 2.0 Äq. DEAD, 2.0 Äq. Benzoesäure, THF, 0 °C, 12 h	Bz	72%

Tabelle 4: Untersuchungen zur *Mitsunobu*-Inversion.

Unter Verwendung von jeweils einem Äquivalent Triphenylphosphin, DEAD und Essigsäure konnte nach 12 h bei 0 °C ein Umsatz von 10% beobachtet werden (vgl. Eintrag 1). Der Umsatz ließ sich durch Verlängerung der Reaktionszeit nicht erhöhen (vgl. Eintrag 2). Des Weiteren konnte durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auch keine verbesserte Ausbeute erzielt werden. Bei Raumtemperatur wurde die gleiche Ausbeute erzielt wie bei 0 °C und Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluss führte zur Zersetzung des Startmaterials (vgl. Einträge 1, 3 und 4). Die Erhöhung der Äquivalente der einzelnen Reaktanden konnte den Umsatz nicht positiv beeinflussen. Die Ausbeute unter Verwendung von sechs Äquivalenten Essigsäure wurde nicht bestimmt, da durch DC-Kontrolle ein ähnlicher Umsatz wie unter Eintrag 1 beobachtet wurde (vgl. Eintrag 5). Der mäßige Umsatz dieser Reaktion kann auf die geringe Nucleophilie der Essigsäure zurückgeführt werden. Aus diesem Grund wurde in der darauffolgenden Reaktion Benzoesäure als stärkeres Nucleophil gewählt. Der Umsatz von **196** mit jeweils 2.1 Äquivalenten Triphenylphosphin, DEAD und Benzoesäure lieferte nach 12 h das Benzoylgeschützte Glykosid **199** in 72% Ausbeute.

Die nachfolgende Reduktion der endocyclischen Doppelbindung mit Pd/C unter einer Wasserstoffatmosphäre lieferte zwar das gewünschte 2,3-Desoxyglykosid **200**, jedoch wurde auch vermehrt die Bildung eines unerwünschten Produkts beobachtet. Im $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ dieser Verbindung kann die Benzoylschutzgruppe, aufgrund der aromatischen Signale als auch des Carbonylsignals, eindeutig nachgewiesen werden, jedoch wurden die Signale der *iso*-Propylschutzgruppe und die der Anomeren nicht detektiert.

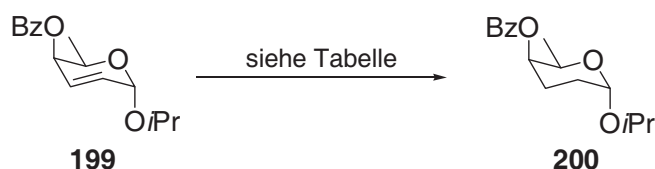


Abbildung 71: Untersuchungen zur Reduktion der endocyclischen Doppelbindung.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	10 mol% Pd/C, H ₂ (3 bar), EtOAc, RT, 12 h	15%
2	10 mol% Pd/C, H ₂ (1 bar), RT, 12 h	nicht bestimmt
3	10 mol% Pd/C, H ₂ (1 bar), MeOH, RT, 12 h	nicht bestimmt
4	5 mol% Pt/C, H ₂ (1 bar) EtOAc (Alox B), RT, 12 h	41%
5	5 mol% Pt/C, H ₂ (1 bar) EtOAc (Alox B), RT, 2 h	73%
6	1 mol% Pt/C, H ₂ (1 bar) EtOAc (Alox B), RT, 2 h	77%

Tabelle 5: Untersuchungen zur Reduktion der endocyclischen Doppelbindung.

Unter Verwendung der literaturbekannten Bedingungen^[118] zur Reduktion des Acetylgeschützten Glykosids **198** konnten nur 15% des gewünschten Produkts erhalten werden während der verbleibende Anteil dieser Reaktion der oben genannten Zweitkomponente zugeschrieben werden kann (vgl. Eintrag 1). Durch Reduktion des Druckes konnte die Bildung dieses Nebenprodukts nicht verhindert werden, sodass nach 12 h Reaktionszeit *via* DC-Kontrolle ein starker Überschuss von letzterem beobachtet wurde (vgl. Eintrag 2). Der Wechsel des Lösungsmittels von Methanol zu Ethylacetat lieferte das gleiche Ergebnis wie für Eintrag 2 beschrieben (vgl. Eintrag 3). Der Wechsel des Katalysators von Pd/C auf Pt/C führte zur Verminderung der Bildung dieser Nebenkomponente. Ferner wurde das verwendete Lösungsmittel vorher über Alox B filtriert. Der Wechsel auf den weniger aktiven Katalysator führte nach 12 h Reaktionszeit zur Bildung von **200** in 41% Ausbeute und ebenfalls zur

Bildung der Zweitkomponente. Eine generelle Inkompatibilität des Substrats mit Pd/C ist aus diesem Grund unwahrscheinlich (vgl. Eintrag 4). Die Verkürzung der Reaktionszeit von 12 h auf 2 h hingegen beinhaltete eine drastische Steigerung der Ausbeute und Reduktion der Nebenkompente, sodass Glykosid **200** in 73% Ausbeute erhalten werden konnte (vgl. Eintrag 5). Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Reaktionszeit zwischen 1.5 bis 3 h variiert und aus diesem Grund eine ständige DC-Kontrolle erfolgen muss. Inwiefern geringe Abweichungen in der Reaktionstemperatur bzw. die Aktivität unterschiedlicher Chargen des Katalysators einen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion haben, wurde nicht weiter untersucht. Die Durchführung der Reduktion kann wie unter Eintrag 5 gezeigt, auch unter Verwendung von 1 mol% Pt/C durchgeführt werden. Was die Bildung der Nebenkompente anbelangt, wurde durch DC-Kontrolle beobachtet, dass dies erst nach Reduktion der Doppelbindung erfolgt. Wahrscheinlich ist, dass im Anschluss eine Transformation durch Beteiligung der Benzoylschutzgruppe stattfindet. Da der Mechanismus dieser Transformation jedoch nicht offensichtlich erscheint und die Nebenkompente für den weiteren Verlauf der Synthese nicht von Bedeutung ist, wurden hier keine weitere Untersuchungen unternommen.

Die Benzoylschutzgruppe von **200** mit Natriummethanolat in Methanol lieferte Glykosid **201** in 89% Ausbeute, das im Anschluss mittels *Mitsunobu*-Inversion unter Verwendung von Triphenylphosphin, DEAD und DPPA in das Azid **202** in 88% Ausbeute überführt werden konnte. Die Entschützung von **202** erfolgte mit wässriger Schwefelsäure und lieferte das Saccharid als Gemisch der Anomeren α/β -**144** in 88% Ausbeute (Abbildung 72).

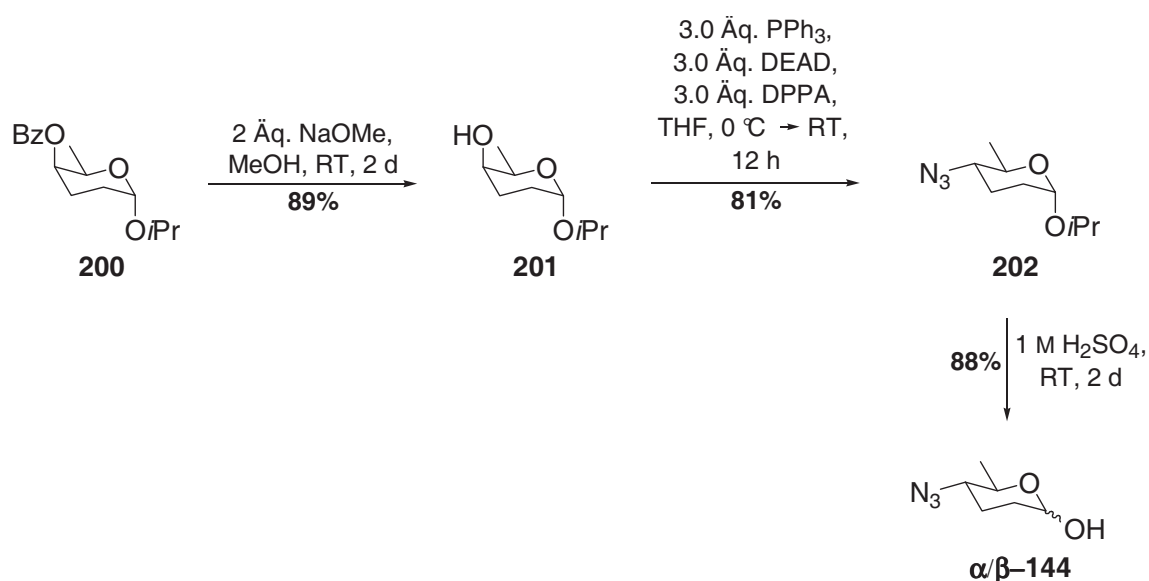


Abbildung 72: Synthese von α/β -**144**.

2.3 Synthese von D-Forosamin (7) und der 4-Formylanaloga

Die Synthese der Forosaminanaloga erfolgte ausgehend von Azid **202** durch Überführung in das Amin **203** und anschließende Transformation in die jeweiligen Analoga. Die Reduktion mit Pd/C unter einer Wasserstoffatmosphäre von einem bar in Methanol lieferte das Amin in 94% Ausbeute (Abbildung 73).

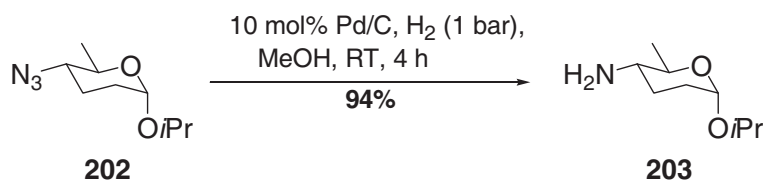


Abbildung 73: Reduktion des Azids **202**.

Bezugnehmend auf die Anwendbarkeit in der Totalsynthese des Spinosynanalogons **143** (vgl. Kap. 4) sind diese Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Azids nach erfolgter Glykosidierung nicht geeignet. Unter Verwendung dieser Methode würde eine Reduktion beider Doppelbindungen des tetracyclischen Ringsystems erfolgen. Aus diesem Grund wurde untersucht, inwiefern sich hier die *Staudinger*-Reduktion anwenden lässt (Abbildung 74, Tabelle 6).^[122,123]

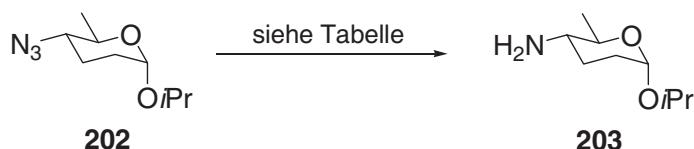


Abbildung 74: Untersuchungen zur Reduktion des Azids **202**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	3.5 Äq. PPh ₃ , THF, RT, 2 d	66%
2	3.5 Äq. PPh ₃ , 10 Äq. H ₂ O, RT, 18 h	nicht bestimmt
3	3.5 Äq. PPh ₃ , THF/ges. NaHCO ₃ -Lösung 1:1, RT, 2 d	nicht bestimmt
4	3.5 Äq. PPh ₃ , 10 Äq. Ethandithiol, RT, 2 h	nicht bestimmt
5	3.5 Äq. PMe ₃ , 10 Äq. H ₂ O, THF, RT, 2 h	78%

Tabelle 6: Untersuchungen zur Reduktion des Azids **202**.

Die Reduktion des Azids **202** mit 3.5 Äquivalenten Triphenylphosphin in THF lieferte nach 2 d bei RT das Amin **203** in 66% Ausbeute (vgl. Eintrag 1). Durch Kontrolle mittels Dün-

schichtchromatographie dieser Reaktion konnte der Umsatz des Azids **202** bereits nach 2.5 h beobachtet werden, des Weiteren erfolgte die Bildung des sehr polaren Iminophosphorans als Zwischenprodukt, dass durch ^{31}P -NMR- und durch ESI-HRMS bestätigt wurde, das sich nur sehr langsam in das Amin **203** umsetzte. Die Reaktion wurde nach 2 d abgebrochen, da ein weiterer Umsatz nicht mehr zu beobachten war. Da der Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser nicht zu einer besseren Hydrolyse des Iminophosphorans führte, wurde die Reaktion nach 18 h abgebrochen und der Umsatz nicht weiter bestimmt (vgl. Eintrag 2). Ferner konnte unter Zusatz von ges. NaHCO_3 -Lösung (vgl. Eintrag 3) als auch Ethandithiol (vgl. Eintrag 4) kein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Unter Verwendung von Trimethylphosphin und 10.0 Äquivalenten Wasser war die Reaktion bereits nach 2 h abgeschlossen und das Amin **203** wurde in 78% Ausbeute erhalten (vgl. Eintrag 5).^[124]

Darauffolgend wurde das Formamid **204** durch Umsetzung von **203** mit dem gemischten Formyl-Anhydrid^[125] in 81% Ausbeute erhalten. Die direkte Umsetzung des Azids **202** mit Trimethylphosphin und Ameisensäure lieferte nicht das gewünschte Produkt.^[126] Die anschließende Entschützung des Formamids mit 1 M Schwefelsäure ergab Saccharid α/β -**145** in ca. 15% Ausbeute. Die geringe Ausbeute ist wahrscheinlich auf die gute Wasserlöslichkeit dieser Verbindung zurückzuführen. So konnte auch durch mehrfaches Extrahieren mit Dichlormethan sowie Essigester (20 \times jeweils) die Ausbeute nicht verbessert werden. Das Einrotieren der wässrigen Phase und anschließende Säulenchromatographie des Rückstandes lieferte ebenfalls keine besseren Ergebnisse. Bedingt durch die hohe Polarität dieser Verbindung musste bei der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie ein hoher Methanolanteil (20%) verwendet werden, wodurch die Substanz mit Kieselgel verunreinigt war. Da eine vollständige Trocknung der Substanz nicht erfolgen konnte, wurde die Ausbeute der Reaktion nur geschätzt.

Die Umsetzung des Formamids **204** mit Natriumhydrid und Methyljodid^[127] lieferte das Methylformamid **205** in 82% Ausbeute, das nach Entschützung das Anomerengemisch α/β -**146** in 81% Ausbeute ergab (Abbildung 75).

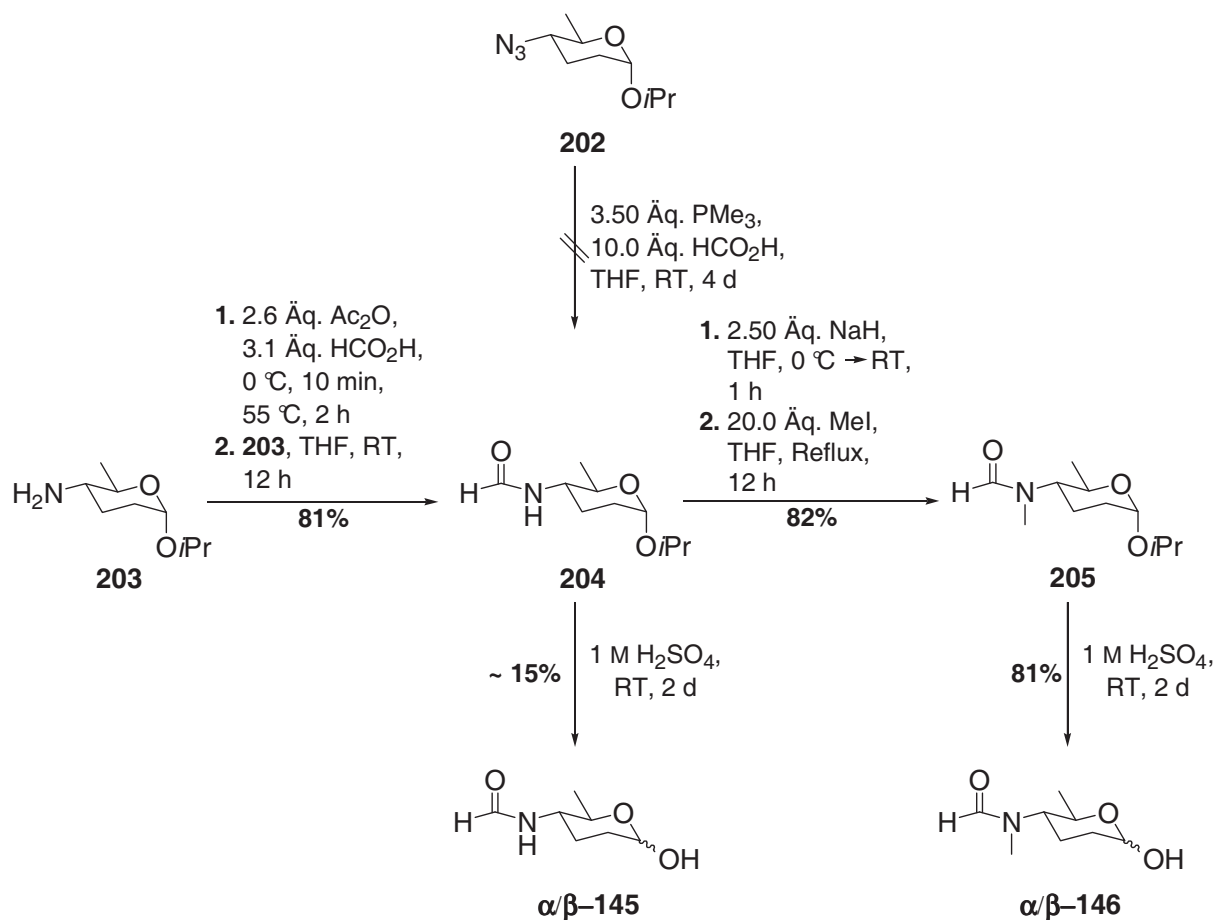


Abbildung 75: Synthese der 4-Formylanaloga α/β -145 und α/β -147.

Die Synthese von D-Forosamin (**7**) ausgehend von **203** konnte durch reduktive Aminierung mit Formaldehyd und NaBH₃CN^[20] in 61% Ausbeute oder unter Verwendung von Pd/C^[109] und Formaldehyd unter einer Wasserstoffatmosphäre zu **206** in 59% Ausbeute realisiert werden. Die geringe Ausbeute dieser Reaktion ist durch den niedrigen Dampfdruck dieser Verbindung bedingt. Die anschließende Entschützung mit 1 M Schwefelsäure lieferte D-Forosamin (**7**) in 74% Ausbeute. Die direkte Umsetzung des Azids **202** zu Isopropyl- α -D-forosamin (**206**) mit Pd/C, Formaldehyd unter einer Wasserstoffatmosphäre von einem bar lieferte die Zielverbindung in 28% Ausbeute. Die geringe Ausbeute kann zumindest zum Teil auf den hohen Dampfdruck der Verbindung zurückgeführt werden. So wurde durch DC-Kontrolle ein vollständiger Umsatz zu **206** nachgewiesen. Durch Vergleich der spektroskopischen Daten sowie des Drehwertes^[12,15] mit Literaturdaten konnte die Übereinstimmung mit dem Naturstoff bestätigt und eine Racemisierung sowie Epimerisierung in dieser Synthesesequenz ausgehend von Tri-*O*-acetyl-D-glucal (**192**) ausgeschlossen werden (Abbildung 76).

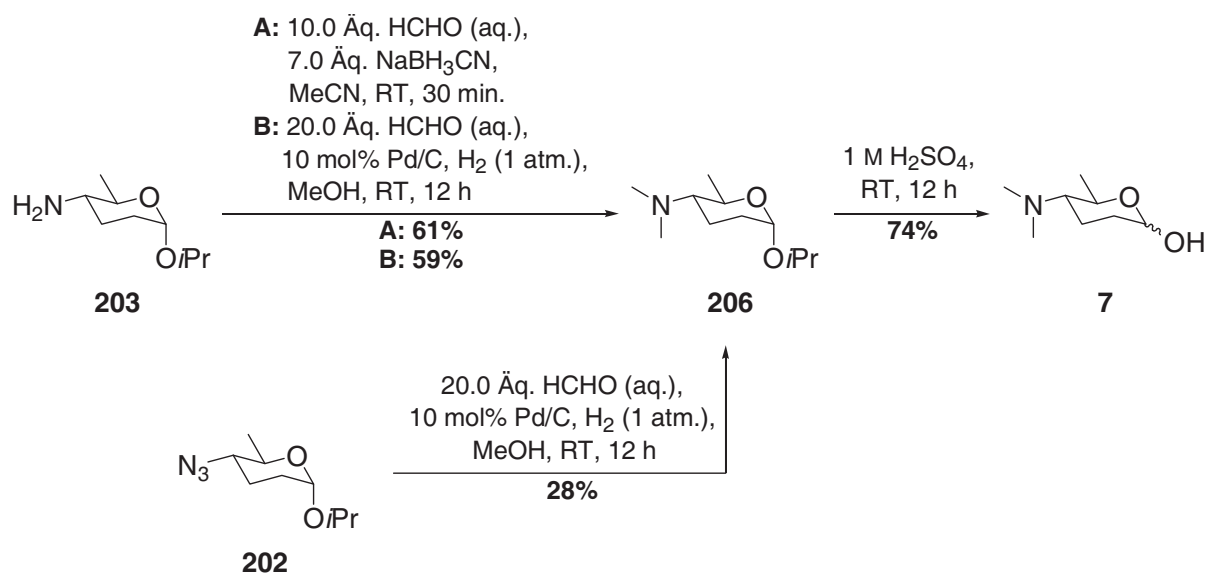


Abbildung 76: Synthese von D-Forosamin (7).

3 Donorsynthese und Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung

Die Forsaminyleinheit der Spinosyne A (**1**) und D (**2**) ist β -verknüpft. In SAR-Studien der Spinosyne konnte gezeigt werden, dass die Abwesenheit dieser Einheit eine drastische Senkung der Aktivität beinhaltet.^[9] Inwiefern die β -glykosidische Bindung notwendig ist, bzw. es Unterschiede in der Aktivität zwischen dem α - und dem β -Glykosid gibt, ist nicht bekannt. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass das α -Glykosid zu einer verminderten oder zu einem Verlust der Aktivität führt. Es könnte aber auch das Gegenteil der Fall sein. Damit ein direkter Vergleich bezüglich der Aktivität des Spinosynanalogons **143** mit dem Naturstoff erfolgen kann, ist die β -glykosidische Bindung der Forsaminyleinheit jedoch zwingend erforderlich.

Die Synthese der Spinosynvorstufen, die im Rahmen dieser Dissertation zu Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung, verwendet wurden, erfolgte durch *Nina Schützenmeister*^[128], *Alexander Grube*^[129], *Timo Scheffer*^[130] und *Mohammad M. Baag*^[131].

3.1 Synthese der Glykosylphosphite

In der Dissertation von *Niels Böhnke* wurde gezeigt, dass die Glykosidierung der D-Forsaminyl-diethylphosphite (α/β -**208**) mit Aglykon **207** zu guten β -Selektivitäten ($\alpha/\beta = 1:6.7$) führt (Abbildung 77).^[100]

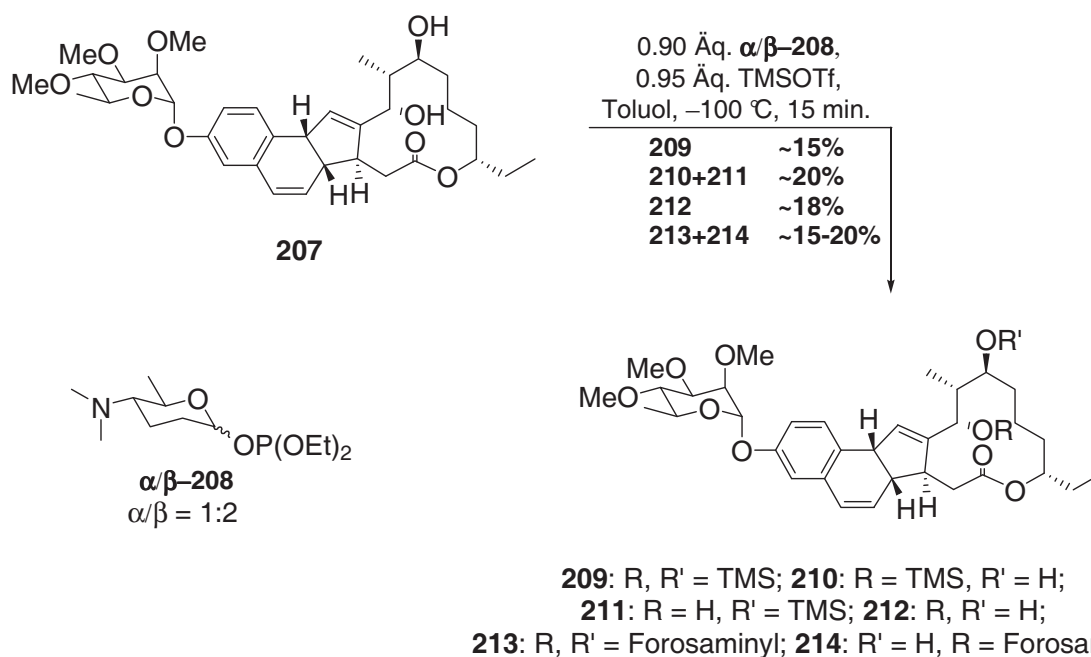


Abbildung 77: Glykosidierung der Forsaminylphosphite α/β -**208** mit dem Diol **207**.

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die von *Hashimoto et al.*^[38,39] beschriebene Methode. Die Umsetzung des Akzeptors **207** mit den D-Forosaminyldiethylphosphiten (α/β -**208**) lieferte ein Gemisch der bissilylierten Verbindung **209**, den monosilylierten Aglykonen **210** und **211**, einem Gemisch der Glykoside **213** und **214** und nicht umgesetzten Diol **207**. Lässt man die geringe Ausbeute sowie die Bildung des falschen Regioisomers unberücksichtigt, ist die Selektivität dieser Reaktion im Vergleich mit den bisher publizierten Methoden in den Totalsynthesen der Spinosynanaloge^[20,61] sehr gut.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde unter Verwendung der Saccharide α/β -**144**, α/β -**146** und **7** versucht, die entsprechenden Phosphite zu synthetisieren (Abbildung 78, Tabelle 7).
[38,39,132]

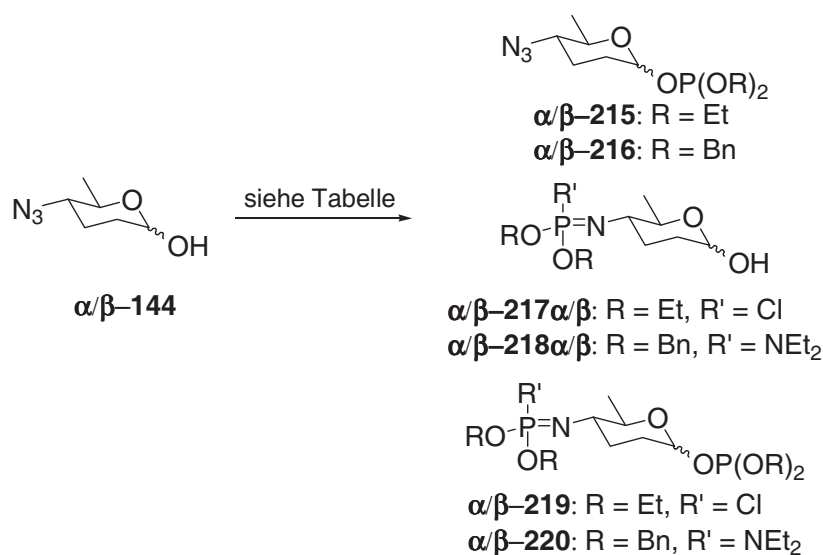


Abbildung 78: Untersuchungen zur Synthese der Glykosylphosphite.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	R	Ausbeute
1	5.0 Äq. CIP(OEt) ₂ , 10.0 Äq. NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 10 min, 0 °C, 2 h, RT, 12 h	Et	partieller Umsatz, vermeintliches Produkt nicht stabil
2	1.2 Äq. CIP(OEt) ₂ , 3.0 Äq. DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 10 min, RT, 12 h	Et	partieller Umsatz, vermeintliches Produkt nicht stabil

Eintrag	Reaktionsbedingungen	R	Ausbeute
3	2.0 Äq. Et ₂ NP(OBn) ₂ , 4.0 Äq. Tetrazol, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 10 min, RT, 12 h	Bn	partieller Umsatz, vermeintliches Produkt nicht stabil

Tabelle 7: Untersuchungen zur Synthese der Glykosylphosphite.

Obwohl eine Inkompatibilität zwischen Phosphor(III)-Verbindungen und Aziden bekannt ist, wurde, bedingt durch die guten Ergebnisse von *Niels Böhnke*^[100], trotzdem versucht, die entsprechende Glykosylphosphite **α/β -215** und **α/β -216** zu synthetisieren. Bei der Umsetzung von **α/β -144** mit Diethylchlorophosphit konnte ein partieller Umsatz anhand der DC-Kontrolle beobachtet werden. Natürlich liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei dieser Verbindung um die Iminophosphorane **α/β -217** oder **α/β -219** handeln könnte. Da die Azide **α/β -144**, bedingt durch ihr charakteristisches Anfärbeverhalten, *via* DC-Kontrolle gut detektiert werden können, wird vermutet, dass hier die Bildung der Phosphite **α/β -215** erfolgt ist. Indikatoren für diese Vermutung sind neben dem genannten Anfärbeverhalten auch der R_f -Wert (PE/EE 10:1 = 0.9). Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die Iminophosphorane **α/β -217** als auch **α/β -219** wesentlich polarer als die Saccharide **α/β -144** (R_f -Wert PE/EE 10:1 ca. 0.2) sein sollten. Zusätzlich konnte auch die Bildung sehr polarer Komponenten beobachtet werden, die eher **α/β -217** oder **α/β -219** zugeschrieben werden. Nach 12 h Reaktionszeit konnte weiterhin das Edukt *via* DC-Kontrolle detektiert werden. Da ein weiterer Umsatz nicht beobachtet werden konnte, wurde die Reaktion beendet. Leider ließ sich das vermeintliche Produkt nicht isolieren, da es bedingt durch seine Instabilität (vgl. Kap. A 2.3.3) säulenchromatographisch nicht aufgereinigt werden konnte (vgl. Eintrag 1). Der Wechsel der Base konnte den Umsatz der Reaktion nur minimal steigern (vgl. Eintrag 2). Unter Verwendung von Dibenzylphosphoramidit und Tetrazol konnte bezüglich des Umsatzes als auch der Stabilität das gleiche Ergebnis, wie unter Eintrag 1 und 2 beschrieben, beobachtet werden (vgl. Eintrag 3). Die Umsetzung von **α/β -144**, wie unter Eintrag 3 beschrieben, wurde durch ³¹P-NMR untersucht. Hier war von besonderem Interesse, inwiefern die Bildung der Glykosylphosphite **α/β -216** überhaupt erfolgt und ob eine Konkurrenz in der Bildung der Phosphits **α/β -216** und den Iminophosphoranen **α/β -218** oder **α/β -220** besteht (Abbildung 79).

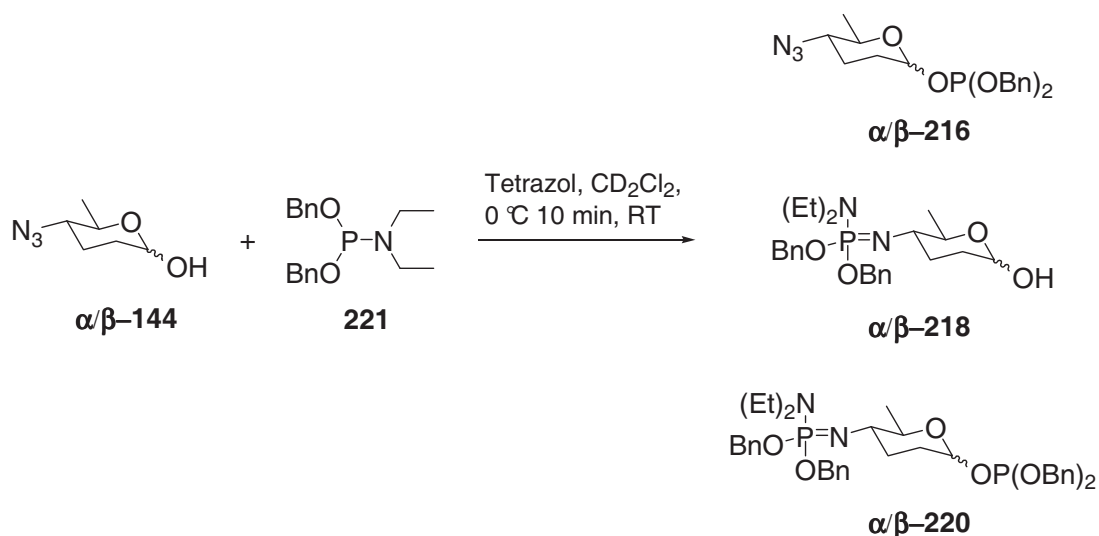


Abbildung 79: Untersuchungen zur Synthese der Glykosylphosphite.

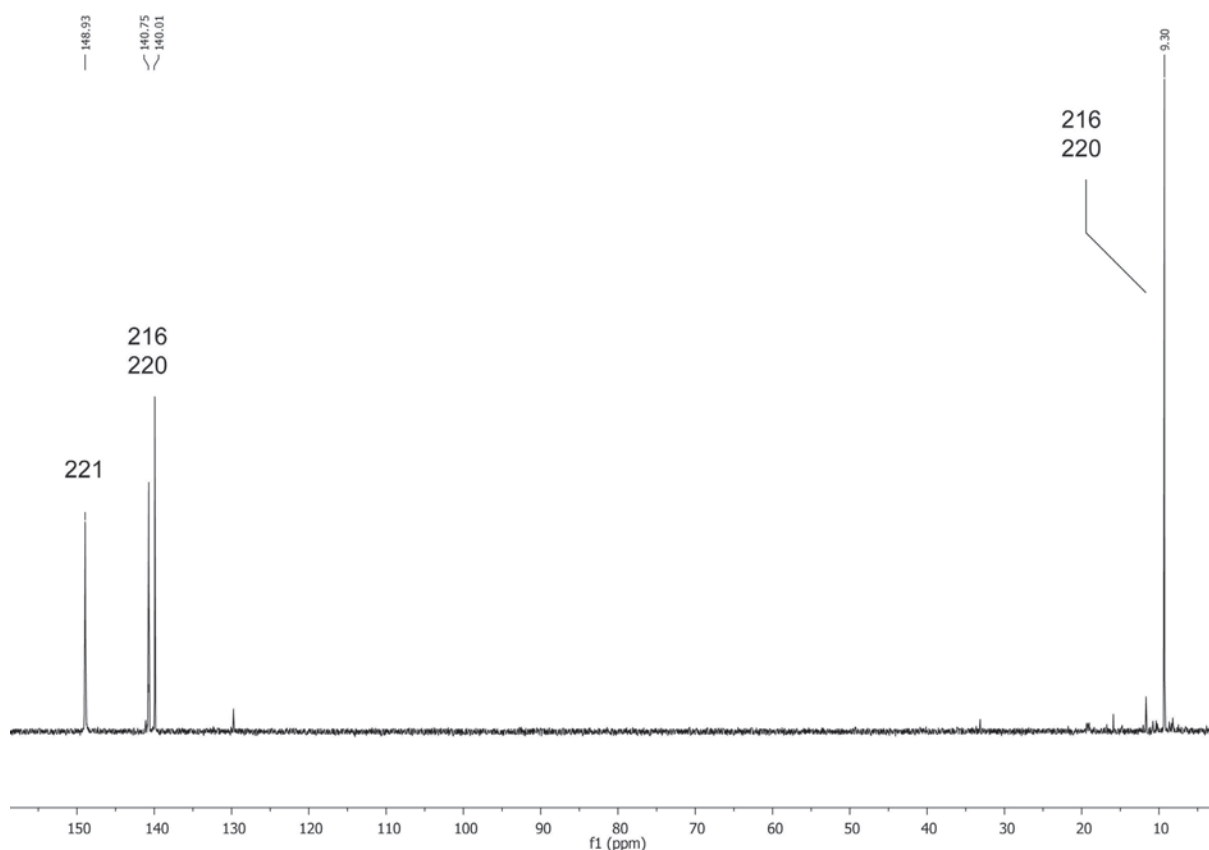


Abbildung 80: ^{31}P -NMR zu Untersuchungen zur Synthese der Glykosylphosphite, Reaktionszeit 60 min (vgl. Tabelle 7, Eintrag 3)

Das Signal des Dibenzylphosphoramidits **221** resoniert bei $\delta = 148.93$ ppm. Dies konnte bereits im Vorfeld durch Messung des Reagenzes bestätigt werden. Die Signale bei $\delta = 140.01$ ppm und $\delta = 140.75$ ppm können gemäß ihrer chemischen Verschiebung den Phosphiten zugeordnet werden, währenddessen das Signal bei $\delta = 9.30$ ppm einem Imino-phosphoran entspricht.^[39,133,134] Anhand des doppelten Signalsatzes der Phosphite erscheint

die Bildung eines Anomerengemisches wahrscheinlich, dies konnte durch $^1\text{H-NMR}$ -Messungen bestätigt werden. Die Resonanzen der Anomeren wurden bei $\delta = 5.51$ ppm (β) und $\delta = 5.77$ ppm (α) detektiert. Aufgrund der chemischen Verschiebung können die Anomeren α/β -144 ausgeschlossen werden, da diese Resonanzen, bei $\delta \sim 4.7$ ppm (β) und $\delta \sim 5.2$ ppm (α) detektiert werden. Inwiefern es sich bei den Resonanzen bei $\delta = 140.01$ ppm und $\delta = 140.75$ ppm um die Phosphite α/β -216 oder α/β -220 handelt, konnte nicht genauer ermittelt werden. Da kein doppelter Signalsatz beobachtet wurde, kann davon ausgegangen werden dass sich entweder α/β -216 oder α/β -220 gebildet hat. Das Signal bei $\delta = 9.30$ ppm kann zwar einer Phosphor(V)-Spezies zugeordnet werden, aber ob dies α/β -218 oder α/β -220 entspricht konnte anhand dieser Messung nicht genauer interpretiert werden. Die $^{31}\text{P-NMR}$ -Singale lassen den Schluss zu, dass die Resonanzen bei $\delta = 140.01$ ppm sowie $\delta = 140.75$ ppm dem Phosphor(III)-kern und bei $\delta = 9.30$ ppm dem Phosphor(V)-kern entsprechen womit α/β -218 nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann. Bemühungen, die in Abbildung 79 gezeigten Verbindungen durch MS nachzuweisen, waren nicht erfolgreich. Da die Aufreinigung des bzw. der Produkte dieser Reaktion nicht möglich war, kann über die Eignung vor allem der Verbindung α/β -220 in nachfolgenden Glykosidierungsexperimenten keine weitere Aussage getroffen werden.

Untersuchungen zur Synthese der Glykosylphosphite der 4-Formylanaloga α/β -146 unter Verwendung von Diethylchlorophosphit und Triethylamin als Base (1), als auch des Phosphoramidits und Tetrazol (2) verliefen gleichermaßen erfolglos. Detaillierte Untersuchungen wurden hier nicht durchgeführt (Abbildung 81).

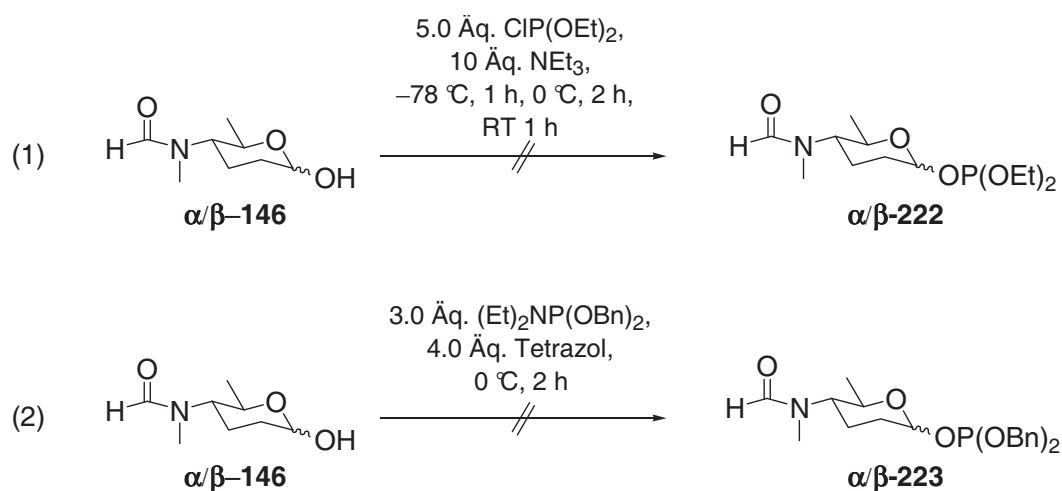


Abbildung 81: Untersuchungen zur Synthese der Phosphite α/β -222 und α/β -223 ausgehend von α/β -146.

Die Synthese der D-Forosaminyldiethylphosphite α/β -224 konnte mit Diethylchlorophosphit und Triethylamin in geringer Ausbeute von 24% realisiert werden (Abbildung 82).^[39,100] Es

wurde ein 1:1 Gemisch der Phosphite α/β -224 und der Phosphate α/β -225 erhalten. Die Problematik war hier, dass eine Abtrennung des Diethylchorophosphits und von den Reaktionsprodukten säulenchromatographisch sehr schwierig und aus dem Grund zuerst eine Vorreinigung an Kieselgel erforderlich war, bevor die eigentliche Trennung der Phosphite α/β -224 und der Phosphate α/β -225 durchgeführt werden konnte. Die geringe Ausbeute lässt sich durch die Zersetzung der Produkte während der Aufreinigung erklären. Da in nachfolgenden Glykosidierungsexperimenten keine erfolgversprechenden Ergebnisse erzielt wurden, wurde auf die Optimierung der Reaktion verzichtet. Bezüglich der Ausbeute dieser Reaktion scheint eine Optimierung jedoch unwahrscheinlich.

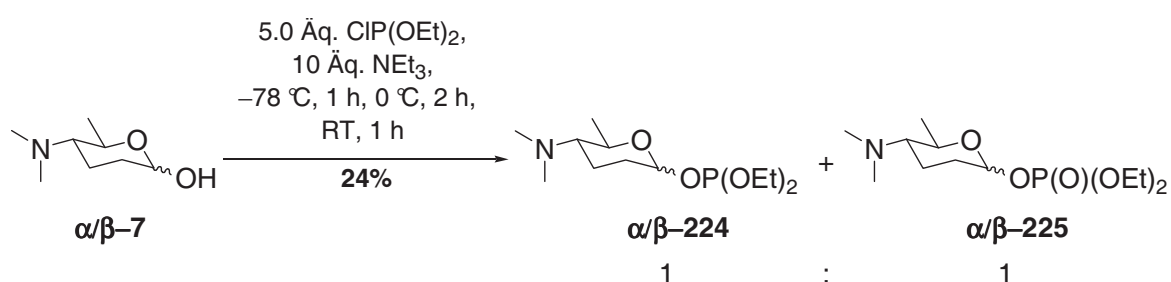


Abbildung 82: Synthese der D-Forosaminyl-diethylphosphite α/β -224.

Bei der Reaktion von D-Forosamin α/β -7 mit Dibenzylphosphoramidit und Tetrazol konnte kein Umsatz beobachtet werden (Abbildung 83).

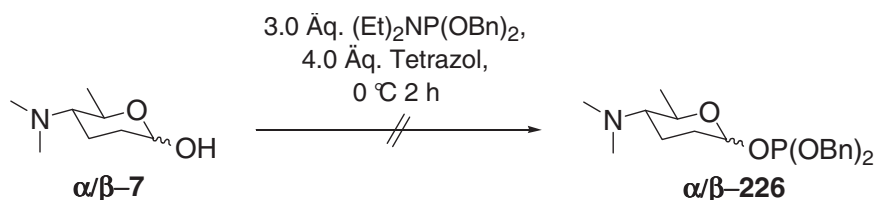


Abbildung 83: Untersuchungen zur Synthese der Glykosylphosphite α/β -226.

3.1.1 Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung

Die Untersuchungen zur Synthese der β -glykosidischen Bindung wurden unter Verwendung von **227** als Akzeptor durchgeführt. Die Umsetzung mit Glykosylphosphit **224 β** erfolgte nach der von Hashimoto *et al.* beschriebenen Variante.^[38,39,100] In dieser Reaktion wurden jedoch 1.1 Äquivalente TMSOTf anstatt 0.1 Äquivalente, aufgrund der basischen Dimethylamino-funktionalität, verwendet.^[100] Der Umsatz von 1.00 Äquivalenten des Akzeptors mit 1.50 Äquivalenten des Donors resultierte bei -78 °C in der Bildung des TMS geschützten Akzeptors in ca. 20 % Ausbeute sowie ca. 60 % eines Produktes, dessen genaue Identität nicht bestimmt werden konnte. Es konnte lediglich festgestellt werden, dass eine partielle

Entschützung der MEM-Schutzgruppe des Aglykons erfolgt ist (Abbildung 84). Die Ausbeute dieser Komponente konnte unter Verwendung ihrer hochaufgelösten Masse bestimmt werden. Anhand des ^{13}C -NMR kann jedoch ausgeschlossen werden, dass an dieses System eine Glykosidbindung des Forosamins erfolgt ist (Abbildung 84).

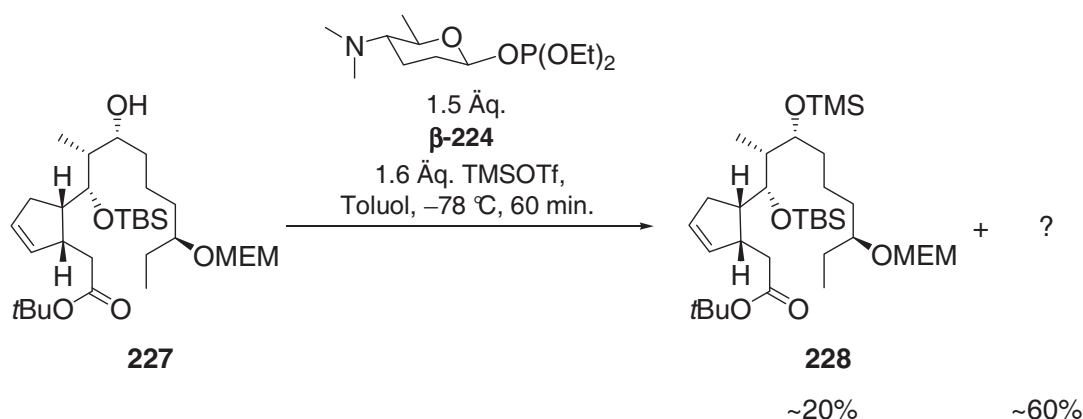


Abbildung 84: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung unter Verwendung des Glykosylphosphits $\beta\text{-224}$.

Die Möglichkeit der Optimierung erscheint hier nicht möglich, da Aglykon **227** mit TMSOTf sowie TBSOTf (vgl. Kap. 3.3.1) nicht kompatibel ist. Dieses Ergebnis disqualifiziert den Phosphitdonor $\beta\text{-224}$ da der Aufbau der glykosidischen Bindung wie von *Hashimoto et al.* beschrieben^[38,39], nur unter Aktivierung mit diesen Promotern sehr gute β -Selektivitäten liefert.

3.2 Synthese der Glykosylhalogenide

Die von *Paulsen et al.* entwickelte Methode zur Synthese von β -Glykosiden sollte auch hier untersucht werden (vgl. Kap. A 2.3.3.3).^[47,48] Aus diesem Grund wurde die Synthese der Glykosylbromide, unter Verwendung der Saccharide $\alpha/\beta\text{-144}$ untersucht. Die Umsetzung von $\alpha/\beta\text{-144}$ mit Oxalylbromid^[135] führte zur Bildung der Disaccharide $\alpha/\beta\text{-229}$ (Abbildung 85). Die Ausbeute dieser Reaktion wurde nicht weiter bestimmt. Wegen der vermuteten Instabilität des Glykosylbromids wurde die Reaktion durch Zugabe von Triethylamin (Abfangen der entstandenen HBr) beendet und auf eine weitere Aufreinigung verzichtet. Die Charakterisierung der Disaccharide $\alpha/\beta\text{-229}$ erfolgte durch MS sowie ^1H -NMR.

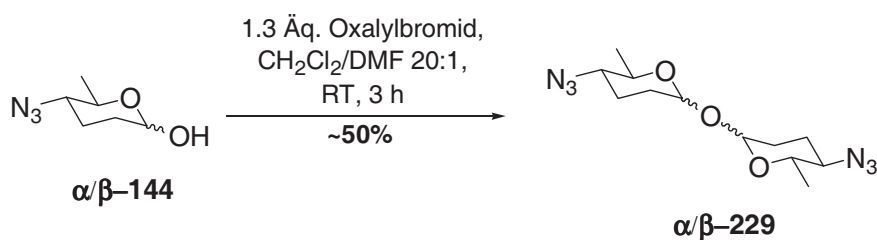


Abbildung 85: Untersuchung zur Synthese des Glykosylbromids.

Inwiefern die Bildung der Disaccharide α/β -229 schon während der Reaktion oder erst während der Aufarbeitung erfolgt ist, kann nicht explizit interpretiert werden. Es ist auszuschließen, dass eventuelle Wasserspuren in der Reaktion zu diesem Ergebnis geführt haben, da in diesem Fall Saccharid α/β -144 als Hydrolyseprodukt hätte detektiert werden müssen. Aufgrund dieser Ergebnislage wurde nachfolgend versucht, das Bromid unter Verwendung der Glykosylacetate α/β -230, die durch Acetylierung von α/β -144 mit Essigsäureanhydrid, Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP in 96% Ausbeute erhalten wurden, zu synthetisieren (Abbildung 86, Tabelle 8).

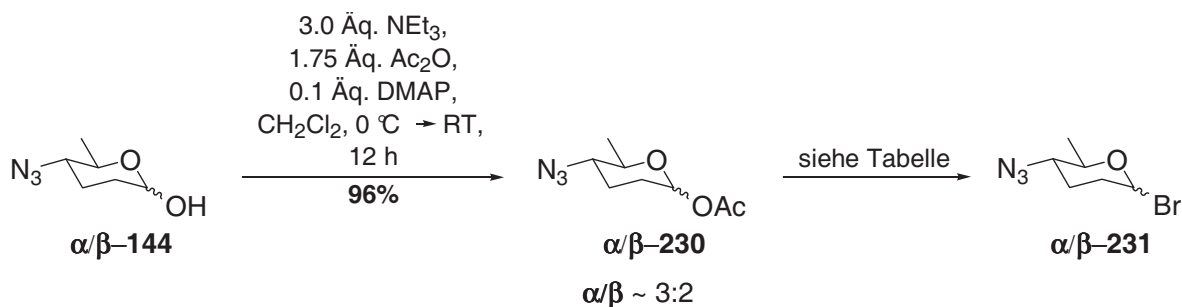


Abbildung 86: Untersuchungen zur Synthese der Glykosylbromide α/β -231.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	HBr/AcOH, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h	Gemisch aus mehreren Produkten
2	3.2 Äq. AcBr, 1.25 Äq. MeOH, AcOH, RT, 4 h	Gemisch aus mehreren Produkten

Tabelle 8: Untersuchungen zur Synthese der Glykosylbromide α/β -231.

Unter Verwendung der literaturbekannten Methoden^[136] zur Synthese von Glykosylbromiden konnten jeweils nur die Bildung von Produktgemischen bereits während der Reaktion beobachtet werden (vgl. Eintrag 1 und 2). Da eine säulenchromatographische Trennung nicht möglich war wurden diese auch nicht weiter aufgeklärt. Angesichts der Ergebnisse von Evans *et al.*^[20] wurde die Synthese der Glykosylbromide der Formylanaloga α/β -146 nicht weiter untersucht.

Ausgehend von den Glykosylacetaten α/β -**230** wurde auch untersucht, ob eine *in situ* Darstellung des Iodids mit anschließender Glykosidierung möglich ist.^[53] Die Umsetzung mit Trimethylsilyliodid und *iso*-Propanol bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ lieferte ebenfalls ein Gemisch aus mehreren Produkten, die nicht weiter identifiziert wurden.

Glykosylfluoride bieten den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu Glykosylbromiden und -iodiden relativ stabil sind.^[41] Die Umsetzung der Saccharide α/β -**144** mit DAST^{TM} ^[137,138] **232** und mit dem thermisch stabileren Deoxo-FluorTM **233** resultierte ebenfalls in der Bildung der Disaccharide α/β -**229** (Abbildung 87).

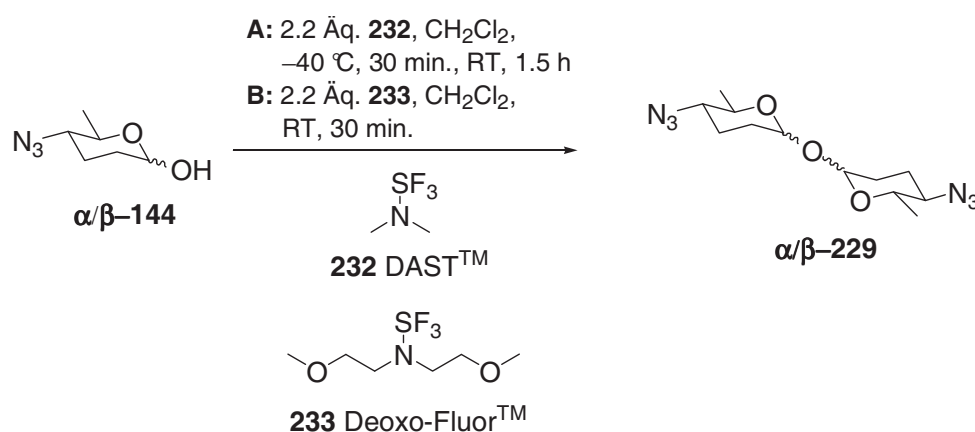


Abbildung 87: Untersuchungen zur Synthese des Glykosylfluorids.

Inwiefern die Bildung der Disaccharide α/β -**229** schon während der Reaktion bzw. während der erforderlichen Chromatographie erfolgt ist, wurde nicht weiter untersucht. Die Ausbeuten der jeweiligen Reaktionen wurden nicht bestimmt.

Die Synthese des Glykosylfluorids **234** ausgehend von den Sacchariden α/β -**146** mit Deoxo-FluorTM konnte in moderater Ausbeute von 50% realisiert werden. Hier wurde ausschließlich das α -Glykosid **234** erhalten (Abbildung 88). Durch DC-Kontrolle der Reaktion konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Eine Instabilität des Fluorids **234** an Kieselgel wurde nicht beobachtet. Die moderate Ausbeute der Reaktion ist darin begründet, dass eine Abtrennung des Fluorids **234** von weiteren Reaktionsprodukten, hauptsächlich des Deoxo-FluorsTM, nicht möglich war. Die Ausbeute beinhaltet nur die aufgereinigte Verbindung, das Gemisch wurde hierbei nicht berücksichtigt.

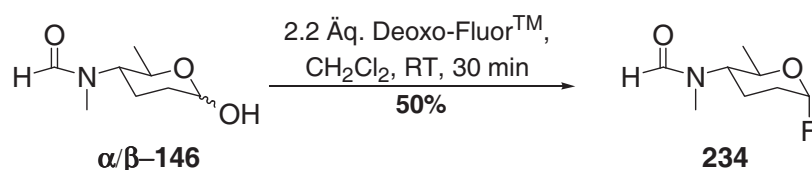


Abbildung 88: Synthese des Glykosylfluorids **234**.

3.2.1 Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung

Die Aktivierung des Glykosylfluorids **234** erfolgte unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und lieferte die Glykoside α/β -**205** in ca. 30-40% Ausbeute zugunsten des α -Glykosids α -**205** (Abbildung 89).

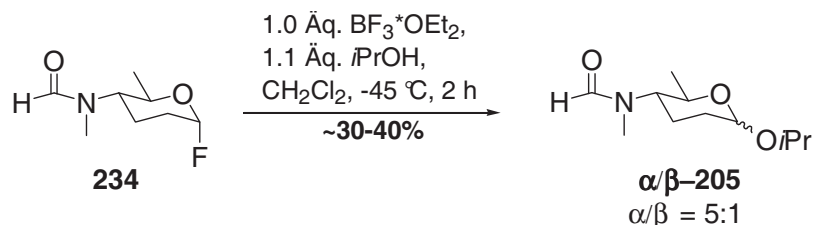


Abbildung 89: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung unter Verwendung des Glykosylfluorids **234**.

Da eine Aufreinigung der Glykoside α/β -**205** von weiteren Nebenprodukten nur bedingt möglich war, konnte die Ausbeute nur geschätzt werden. Die Untersuchung des Reaktionsgemisches durch ESI-HRMS ergab, dass während der Reaktion wahrscheinlich die Bildung von Disaccharidkomponenten erfolgt. Das Zustandekommen dieser Produkte konnte durch mechanistische Überlegungen nicht geklärt werden. Wahrscheinlich ist, dass eine Reaktion an der Formamidfunktionalität stattfindet. Eine Untersuchung durch NMR-Experimente war nicht möglich, da sich diese Komponenten durch chromatographische Methoden nicht trennen ließen. Auf weitere Untersuchungen wurde verzichtet, da mit dem entsprechenden Trichloracetimidat ähnliche Nebenreaktionen beobachtet wurden (vgl. Kap. 3.5). Der Vorteil der Stabilität des Fluorids **234** bringt auch den Nachteil mit sich, dass eine Aktivierung dieses mit relativ harschen Reaktionsbedingungen erfolgen muss. Wie unter Kapitel 3.1.1 näher erläutert sind die Substrate, die für die Synthese des Spinosynanalogons **143** vorgesehen sind, unter diesen Bedingungen nur bedingt bis nicht stabil. Aufgrund dieses Sachverhalts scheint ein positives Ergebnis unter Verwendung des Glykosylfluorids **234** als nicht wahrscheinlich. Daher wurde auf weitere Untersuchungen verzichtet.

3.3 Synthese der Glykosylacetate

Die Synthese der Glykosylacetate α/β -**230** erfolgte wie bereits unter Kap. 3.2 beschrieben durch Umsatz von α/β -**144** mit Essigsäureanhydrid, Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP in 96% Ausbeute und lieferte das Gemisch der Anomeren α/β -**230** in einem Verhältnis von $\alpha/\beta = 3:2$, das durch Chromatographie an Kieselgel nicht separiert werden konnte (Abbildung 90).

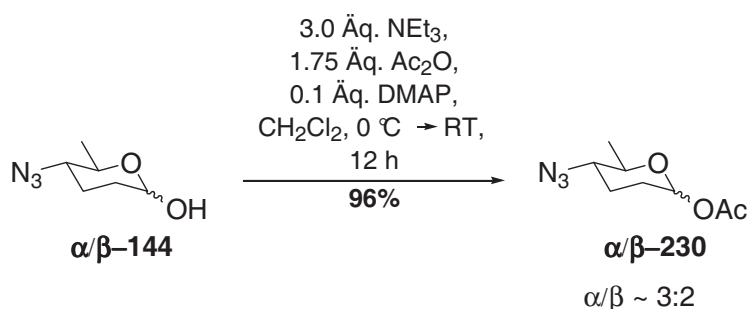


Abbildung 90: Synthese der Glykosylacetate $\alpha/\beta\text{-230}$.

Im Gegensatz zu den Glykosylphosphiten und auch den Halogeniden erwiesen sich $\alpha/\beta\text{-230}$ als relativ stabil auch gegenüber säulenchromatographischer Reinigung.

3.3.1 Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung

Die Untersuchungen zur selektiven Synthese der glykosidischen Bindung wurden durch Verwendung von 2.0 Äquivalenten *iso*-Propanol als Akzeptor durchgeführt um optimale Reaktionsbedingungen ermitteln zu können (Abbildung 91, **Tabelle 9**).

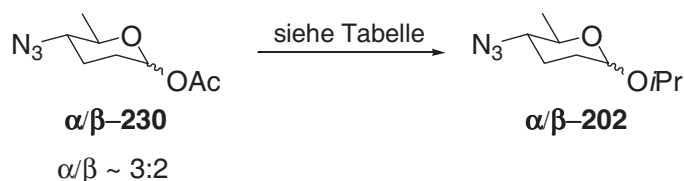


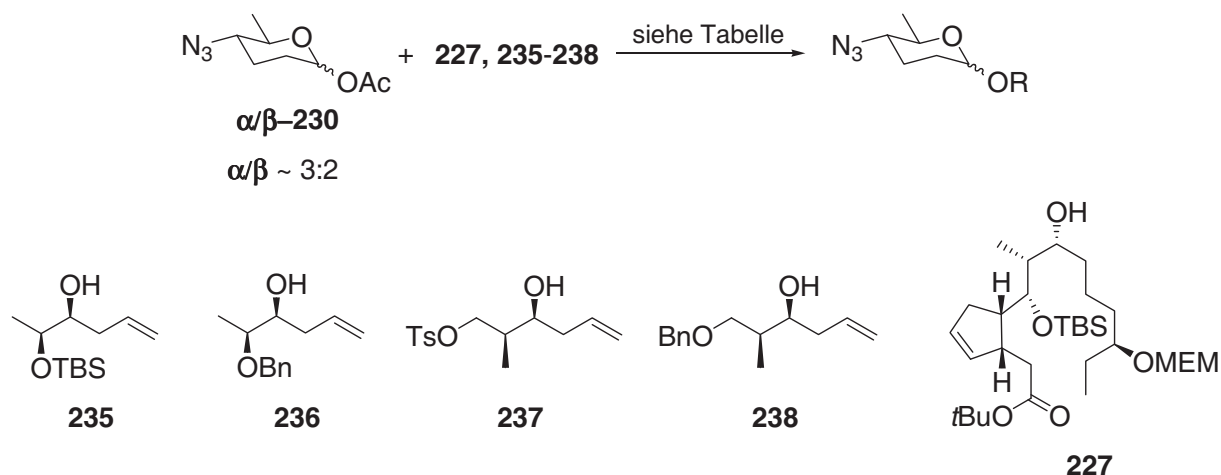
Abbildung 91: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung unter Verwendung der Glykosylacetate $\alpha/\beta\text{-230}$.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	α/β	Ausbeute
1	0.2 Äq. TMSOTf, CH_2Cl_2 , MS 4 Å, 0 °C, 1 h	1.2:1	90 %
2	0.2 Äq. TMSOTf, Toluol, MS 4 Å, -85 °C, 1 h		kein Umsatz
3	1.0 Äq. TMSOTf, Toluol, MS 4 Å, -85 °C, 2 h	1.2:1	95 %
4	1.0 Äq. TMSOTf, MeCN, MS 5 Å, -35 °C, 1 h		Gemisch aus mehreren Produkten
5	1.0 Äq. TBSOTf, MeCN, MS 5 Å, -35 °C, 1 h	2:1	quant.
6	1.0 Äq. TBSOTf, BTF/Me ₃ CCN 5:1, MS 5 Å, -45 °C, 30 min.	3.8:1	55%

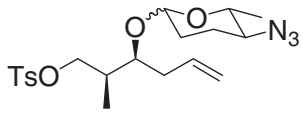
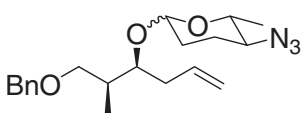
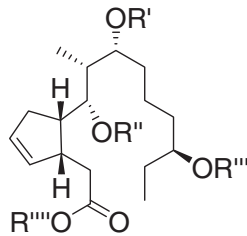
Eintrag	Reaktionsbedingungen	α/β	Ausbeute
7	1.0 Äq. La(OTf) ₃ , Toluol, MS 5 Å, RT, 2 d		kein Umsatz

Tabelle 9: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung unter Verwendung der Glykosylacetate α/β -230.

Die Verwendung von katalytischen Mengen TMSOTf in CH₂Cl₂ bei 0 °C lieferte ein Gemisch der Anomeren α/β -202 in 90% Ausbeute (vgl. Eintrag 1). Bei Wechsel des Lösungsmittels zu Toluol wiederum unter Verwendung von katalytischen Mengen TMSOTf wurde kein Umsatz erzielt (vgl. Eintrag 2). Dagegen wurden bei Verwendung stöchiometrischer Mengen von TMSOTf die Glykoside α/β -202 95% Ausbeute erhalten (vgl. Eintrag 3). Des Weiteren wurde untersucht inwiefern der „Nitrileffekt“^[33,34] einen Einfluss auf die Selektivität hat. Allerdings führte die Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel zu einem Gemisch aus mehreren Produkten, das nicht näher untersucht wurde (vgl. Eintrag 4). Ein Wechsel zu dem relativ milderen Promoter TBSOTf ebenfalls in Acetonitril lieferte die Glykoside α/β -202 in quantitativer Ausbeute jedoch mit bevorzugter Bildung des α -Glykosids α -202 (vgl. Eintrag 5). Die Verwendung von BTF/Me₃CCN als Lösungsmittel resultierte ebenfalls nicht in einer gesteigerten β -Selektivität (vgl. Eintrag 6). Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern eine Aktivierung durch La(OTf)₃^[57] möglich ist, um einer eventuellen Silylierung des Akzeptors, die durch die in den Einträgen 1-6 gezeigten Aktivierungsreagenzien erfolgen kann, vorzubeugen. Hier wurde nach 2 Tagen bei RT kein Umsatz beobachtet (vgl. Eintrag 7). Da unter Verwendung von Acetonitril und Trimethylacetonitril kein positiver Einfluss zugunsten der Bildung des β -Glykosids β -202 erfolgte, wurde im Anschluss untersucht inwiefern sich die Glykosylacetate α/β -230 als Donoren unter Aktivierung mit TMSOTf und TBSOTf in der Glykosidsynthese unter Verwendung der Spinosynvorläufer 227, 235-238 generell eignen (Abbildung 92, Tabelle 10).

Abbildung 92: Untersuchungen zur Synthese der β -glykosidischen Bindung.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	ROH	Produkt	α/β	Ausbeute
1	0.2 Äq. TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ , MS 4 Å, -20 °C, 15 min.	235	<p style="text-align: center;">$\alpha/\beta\text{-239}$ oder $\alpha/\beta\text{-240}$</p>		nicht bestimmt
2	1.0 Äq. TMSOTf, MS 4 Å, Toluol, -80 °C, 2 h	236	<p style="text-align: center;">$\alpha/\beta\text{-241}$</p>	3:1	52% 78% brsm
3	1.0 Äq. TBSOTf, 3.0 Äq. $\alpha/\beta\text{-230}$, MS 4 Å, Toluol, -80 °C, 25 min.	236	<p style="text-align: center;">$\alpha/\beta\text{-241}$</p>	2.5:1	86 %

Eintrag	Reaktionsbedingungen	ROH	Produkt	α/β	Ausbeute
4	1.0 Äq. TMSOTf, MS 4 Å, Toluol, -40 °C, 2.5 h	237			Zersetzung
5	1.0 Äq. TMSOTf, MS 4 Å, Toluol, -80 °C, 2.5 h	237	 α/β -242 + weitere Komponenten		nicht bestimmt
6	1.0 Äq. TBSOTf, 3.0 Äq. α/β -230, MS 4 Å, Toluol, -80 °C, 1 h	238	 α/β -243	~9:1	31 %
7	0.2 Äq. TMSOTf, MS 4 Å, Toluol, -80 °C, 12 h	227	 227: R'=H, R''=TBS, R'''=MEM, R''''=tBu 244: R'=H, R''=H, R'''=MEM, R''''=tBu 245: R'=H, R''=H, R'''=MEM, R''''=H 246: R'=Saccharid, R''=TBS, R'''=MEM, R''''=tBu		nicht bestimmt

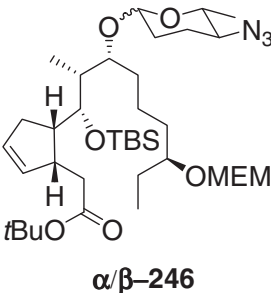
Eintrag	Reaktionsbedingungen	ROH	Produkt	α/β	Ausbeute
8	1.0 Äq. TBSOTf, 4.0 Äq. α/β -230, MS 4 Å, Toluol, -80°C, 4 h	227	 α/β -246	1:0	29%

Tabelle 10: Untersuchungen zur Synthese der β -glykosidischen Bindung.

Die Verwendung des TBS-geschützten Akzeptors **235** führte nach Aktivierung mit TMSOTf bereits nach 15 min, neben noch vorhandenem Startmaterial, zur Bildung mehrerer Produkte. Aus diesem Grund wurde die Reaktion abgebrochen und das Gemisch durch ESI-HRMS untersucht. Hierbei konnte zwar die Bildung der glykosidischen Bindung beobachtet werden, aber auch der Verlust der TBS-Schutzgruppe. Welches Regioisomer, α/β -239 oder α/β -240, sich in dieser Reaktion bildete, wurde nicht weiter untersucht (vgl. Eintrag 1). Bedingt durch dieses Ergebnis wurde ein Wechsel der TBS- zur Benzyl-Schutzgruppe durchgeführt.^[130] Des Weiteren wurde auch die Temperatur auf -80 °C erniedrigt und Toluol als Lösungsmittel verwendet. Die Aktivierung mit stöchiometrischen Mengen TMSOTf lieferte nach 2 h (ein weiterer Umsatz wurde nicht beobachtet) die Glykoside α/β -241 in 52% Ausbeute, respektive 78% Ausbeute wenn man den Anteil des reisolierten Akzeptors **236** berücksichtigt, als Gemisch der Anomeren zugunsten des α -Glykosids α -241 (vgl. Eintrag 2). Unter Verwendung von 3.0 Äquivalenten des Donors und Wechsel des Promoters zu TBSOTf war die Reaktion bereits nach 25 min beendet und die Glykoside α/β -241 konnten in 86% Ausbeute in einem leicht verbesserten Verhältnis zugunsten des β -Glykosids β -241 erhalten werden (vgl. Eintrag 3). Tosylat **237** hingegen eignete sich nicht als Akzeptor. In diesem Fall wurde nach Aktivierung des Donors mit TMSOTf nach 2.5 h Reaktionszeit bei -40 °C die Zersetzung von **237** beobachtet (vgl. Eintrag 4). Durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf -80 °C wurde zwar die Bildung der Glykoside α/β -242 durch HRMS-Untersuchungen bestätigt, jedoch wurde auch die Bildung weiterer Komponenten, die nicht näher untersucht wurden, beobachtet (vgl. Eintrag 5). In diesem Fall erwies sich der Wechsel der Schutzgruppe zu Benzyl^[131] zwar als sinnvoll, jedoch erfolgte die Bildung des α -Glykosids α -243 stark bevorzugt. Die Ausbeute von 31% in dieser Reaktion kann mit Sicherheit weiter optimiert werden, jedoch scheint eine Verbesserung der Selektivität als nicht wahrscheinlich (vgl. Eintrag 6).

Die Verwendung des bereits hochfunktionalisierten Akzeptors **227** lieferte nach Aktivierung mit katalytischen Mengen TMSOTf weitaus dramatischere Ergebnisse. Während der DC-Kontrolle dieser Reaktion wurde ein schlechter Umsatz und die langsame Bildung von Nebenprodukten beobachtet. Deswegen wurde die Reaktion nach 12 h abgebrochen. Die Komponenten dieser Reaktion wurden mittels HRMS untersucht. Hauptsächlich wurde Edukt **227** detektiert sowie in nahezu gleichen Anteilen das TBS-entschützte Aglykon **244** als auch das TBS- und *t*Bu-entschützte Aglykon **245**. Das gewünschte Glykosid **246** konnte nur in Spuren nachgewiesen werden. Eine genauere Quantifizierung der Komponenten **227** und **244-246** ist nicht erfolgt (vgl. Eintrag 7). Die Verwendung von stöchiometrischen Mengen TBSOTf lieferte ein besseres Ergebnis, jedoch wurde nach 4 h Reaktionszeit wiederum Zersetzung beobachtet und die Reaktion ebenfalls abgebrochen. Das α -Glykosid **α -246** konnte in 29% Ausbeute erhalten werden. Über die Bildung von Spuren des β -Glykosids **β -246** kann bedingt durch die kleine Ansatzgröße keine Aussage getroffen werden (vgl. Eintrag 8). Abschließend bleibt zu bemerken, dass sich diese Methode zur Synthese der Glykoside **α/β -241**, die in 81% Ausbeute mit moderater aber noch akzeptabler Selektivität von 2.5:1 zugunsten des α -Glykosids **α -241** unter Umständen eignen würde, sich aber für die Synthese der Glykoside **α/β -243** und **α/β -245** nicht anwenden lässt. Dies ist für Substrat **238** darin begründet, dass zwar die Ausbeute von 31% noch optimierbar erscheint, aber eine Verbesserung der Selektivität als unwahrscheinlich angenommen wird. Für den bereits hochfunktionalisierten Akzeptor **227** ist diese Methode, bedingt durch die Labilität der Schutzgruppen unter diesen Reaktionsbedingungen, nicht geeignet. Unter Berücksichtigung der Synthesesequenz für Akzeptor **227**, die ca. 20 konvergente Stufen beinhaltet^[128,129], ist ein Wechsel der Schutzgruppen hier nicht sinnvoll, da ein Erfolg bezüglich Optimierung der Selektivität nicht zu erwarten ist.

3.4 Synthese der Silylglykoside

Die von *Tietze et al.*^[139] etablierten Silylglykoside konnten in der Totalsynthese von Etoposidanloga erfolgreich angewendet werden.^[140] Hier konnte ausgehend von β -2-Desoxysilylglykosiden das entsprechende β -Glykosid in 50% Ausbeute dargestellt werden. Die Synthese der Silylglykoside **247** und **248** erfolgte jeweils ausgehend von den entsprechenden Sacchariden unter Verwendung von TBSCl und Imidazol und lieferte selektiv die β -Glykoside **247** und **248** in 95% (1) bzw. 60% (2) Ausbeute (Abbildung 93).^[140]

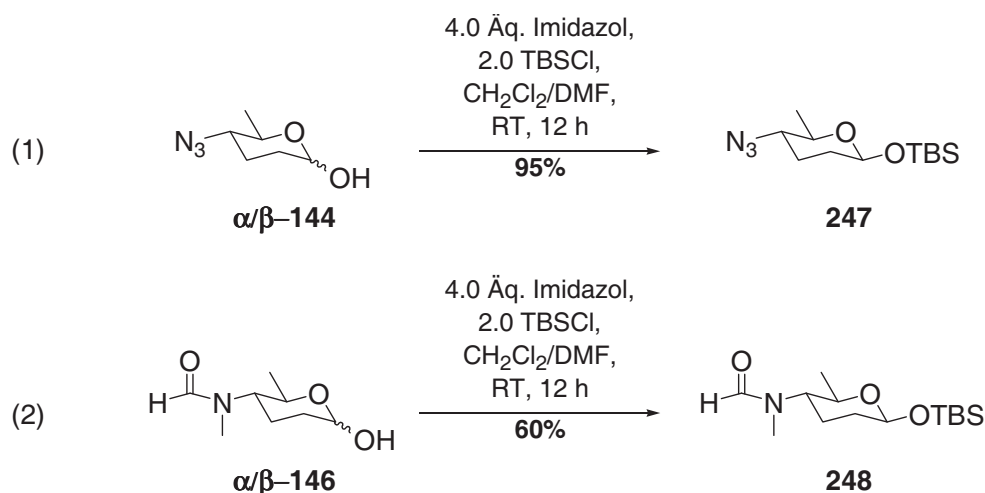


Abbildung 93: Synthese der Silylglykoside **247** und **248**.

3.4.1 Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung

Die Aktivierung des Silylglykosids **247** erfolgte entsprechend der in der Literatur beschriebenen Bedingungen.^[140] Die Umsetzung mit (-)-Menthol unter Aktivierung mit halbstöchiometrischer Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Dichlormethan bei -40°C lieferte die Glykoside α/β -**249** in guter Ausbeute von 80% und moderater Selektivität $\alpha/\beta = 2:1$ (Abbildung 94).

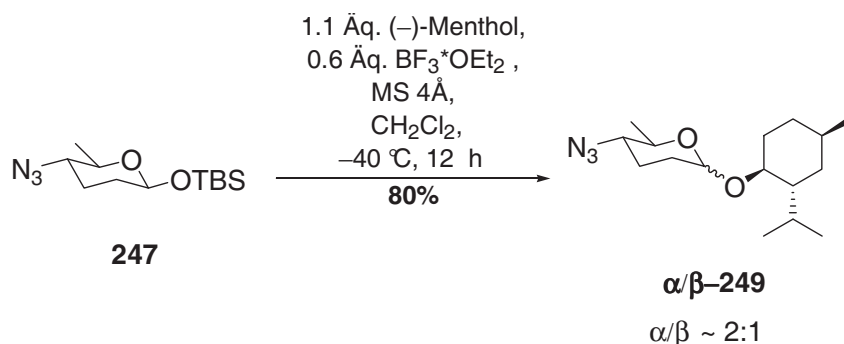


Abbildung 94: Synthese der Glykoside α/β -**249**.

Die Verwendung des Spinosynvorläufers **227** führte unter gleichen Reaktionsbedingungen zu ähnlichen Ergebnissen, wie schon bei den Glykosylacetaten beschrieben. Neben einem schlechten Umsatz wurde hier vor allem die Entschützung des Aglykons beobachtet. Die Reaktion wurde aus diesem Grund nach 12 h abgebrochen. Die Bestimmung der einzelnen Komponenten erfolgte durch HRMS-Untersuchungen. Hauptsächlich wurde hier Edukt **227** detektiert. Das gewünschte Glykosid **246** konnte nur in Spuren nachgewiesen werden. Da auch hier eine Optimierung als nicht möglich erschien, wurde auf weitere Experimente verzichtet und auch eine detaillierte Quantifizierung nicht durchgeführt. (Abbildung 95).

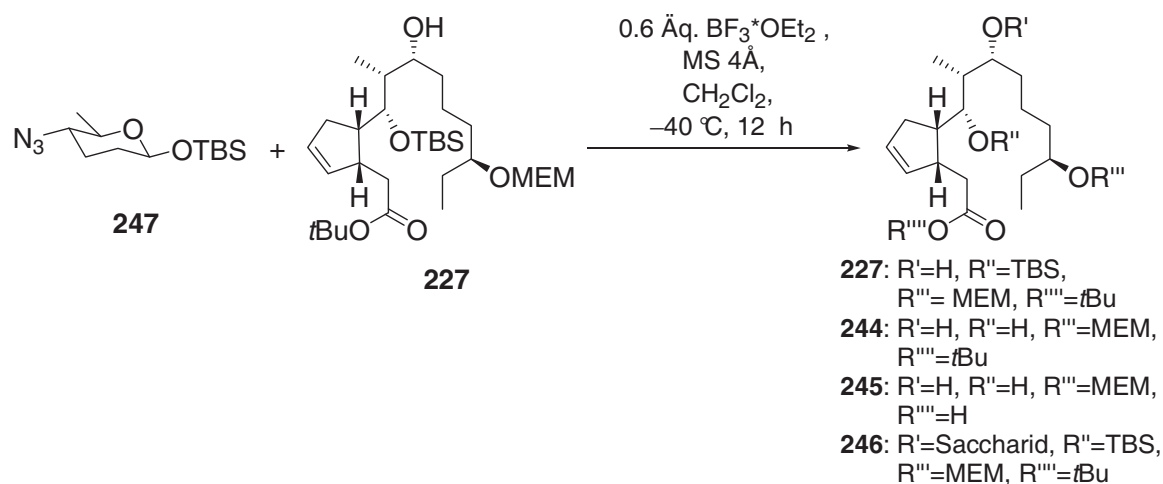


Abbildung 95: Untersuchungen zum Aufbau der glykosidischen Bindung.

Die Umsetzung des 4-Formylsilylglukosids **248** führte unter Aktivierung mit halbstöchiometrischer Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ unter Verwendung des Akzeptors **237** als auch des Akzeptors **236** zu keinem Umsatz. Die Reaktion wurde aus diesem Grund nach 4 h abgebrochen (Abbildung 96).

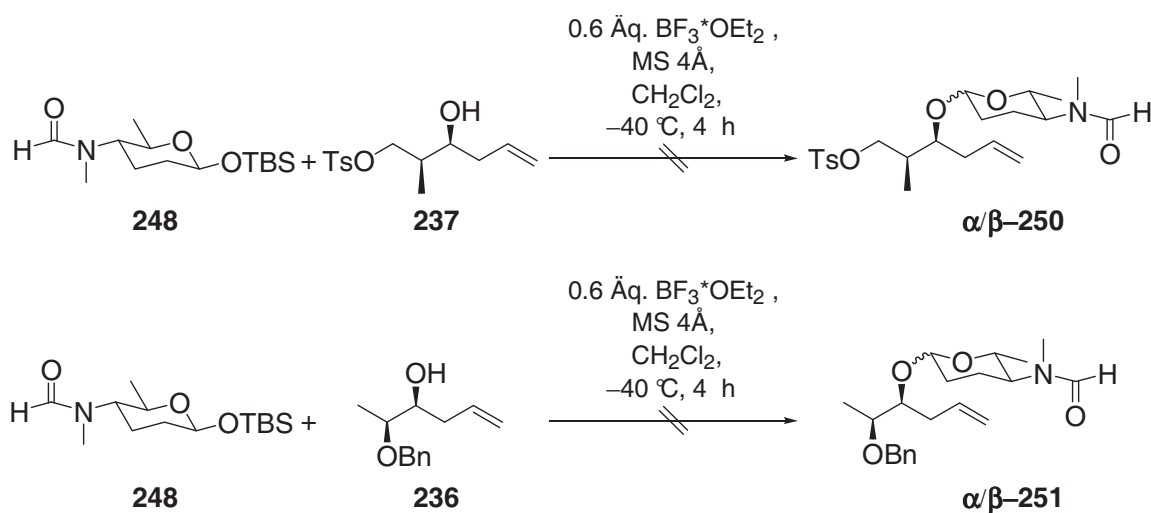


Abbildung 96: Untersuchungen Aufbau der glykosidischen Bindung.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden keine weiteren Untersuchungen unter Verwendung der Silylglukoside **247** und **248** durchgeführt.

3.5 Synthese der Trichloracetimide

Die Synthese der Imidate α/β -**252** erfolgte mit verschiedenen Basen und Trichloracetonitril (Abbildung 97, Tabelle 11).

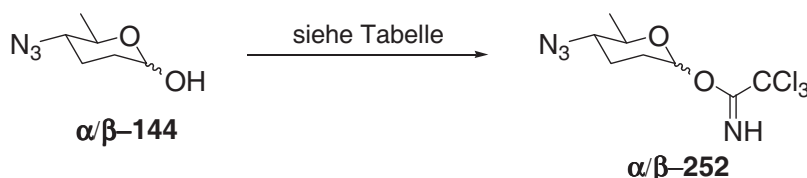


Abbildung 97: Untersuchungen zur Synthese der Trichloracetimide α/β -252.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	α/β	Ausbeute
1	0.5 Äq. PS-DBU, 10.0 Äq. Cl_3CCN , CH_2Cl_2 , RT, 3 h		Zersetzung
2	3.0 Äq. NaH, 10.0 Äq. Cl_3CCN , CH_2Cl_2 , RT, 3 h		Zersetzung
3	10 mol% Cs_2CO_3 , 10.0 Äq. Cl_3CCN , CH_2Cl_2 , RT, 2 h	1:5	quant.
4	10 mol% Cs_2CO_3 , 10.0 Äq. Cl_3CCN , CH_2Cl_2 , RT, 30 min.	1:8.8	quant.

Tabelle 11: Untersuchungen zur Synthese der Trichloracetimide α/β -252.

Die Umsetzung des Saccharids α/β -144 mit polymergebundenem DBU^[141,142] und Trichloracetonitril bei RT führte zur Zersetzung des Startmaterials (vgl. Eintrag 1). Das gleiche Ergebnis konnte mit Natriumhydrid^[143] als Base beobachtet werden (vgl. Eintrag 2). Cäsiumcarbonat^[143] hingegen eignete sich hervorragend und lieferte die Trichloracetimide α/β -252 in quantitativer Ausbeute. In Abhängigkeit der Reaktionszeit konnten unterschiedliche Produktverhältnisse beobachtet werden. Nach 2 h Reaktionszeit wurde ein α/β -Verhältnis von 1:5 (vgl. Eintrag 3) und nach 30 min ein α/β -Verhältnis 1:8.8 beobachtet. Bei dieser Reaktion erfolgt demnach die Bildung des kinetisch β -Anomers, das anschließend basenkatalysiert in das thermodynamisch bevorzugte α -Anomer isomerisiert.

Die Synthese der Imide α/β -253 erfolgte ebenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen Cs_2CO_3 und einem Überschuss Trichloracetonitril in quantitativer Ausbeute und lieferte bevorzugt das β -Imidat β -253 (Abbildung 98).



Abbildung 98: Synthese der Trichloracetimide α/β -253.

Die Synthese der D-Forosaminyltrichloracetimide (α/β -254) mit Cs_2CO_3 als Base war nicht möglich. Die Reaktion von D-Forosamin (7) mit Cs_2CO_3 und Trichloracetonitril führte zu keinem Umsatz. Aus diesem Grund wurde die Bildung des Trichloracetimids von D-Forosamin (7) unter Verwendung verschiedener Basen untersucht (Abbildung 99, Tabelle 12).

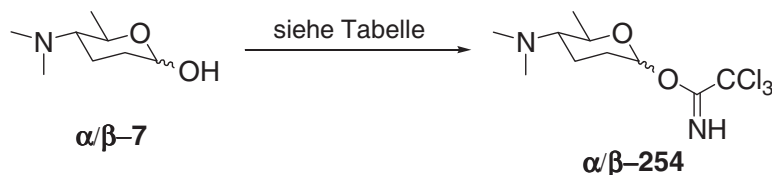


Abbildung 99: Untersuchungen zur Synthese der Trichloracetimide α/β -254.

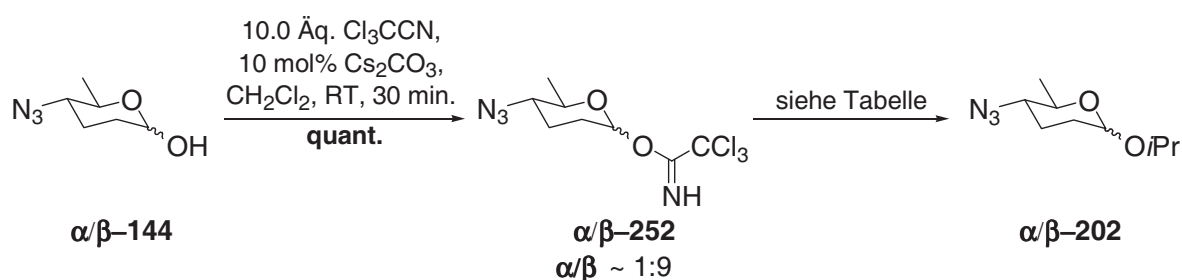
Eintrag	Reaktionsbedingungen	α/β	Ausbeute
1	10 mol% Cs_2CO_3 , 10.0 Äq. Cl_3CCN , CH_2Cl_2 , RT, 2		kein Umsatz
2	1.0 Äq. NaH, 10.0 Äq. Cl_3CCN , CH_2Cl_2 , RT, 2 h	5:1	vollst. Umsatz nicht bestimmt
3	0.5 Äq. PS-DBU, 10.0 Äq. Cl_3CCN , CH_2Cl_2 , RT, 3 h		10% Umsatz

Tabelle 12: Untersuchungen zur Synthese der Trichloracetimide α/β -254.

Da die Verwendung von Cs_2CO_3 zu keinem Umsatz führte (vgl. Eintrag 1), wurde darauf folgend Natriumhydrid als Base verwendet (vgl. Eintrag 2). Dies führte zum vollständigen Umsatz des D-Forosamins (7) und zur bevorzugten Bildung des α -Imids α -254. Die Ausbeute der Reaktion konnte nicht bestimmt werden, da des Weiteren noch Zersetzungsprodukte auftraten die nicht weiter quantifiziert werden konnten. Unter Verwendung von PS-DBU^[142] als Base wurde nach 3 h nur ein Umsatz von 10% detektiert und die Reaktion aus diesem Grund abgebrochen (vgl. Eintrag 3)

3.5.1 Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung

Ausgehend von den Trichloracetimidaten α/β -252 wurde nun untersucht, unter welchen Reaktionsbedingungen die beste Selektivität bezüglich der β -glykosidischen Bindung erzielt werden kann. Die Synthese der Trichloracetimide α/β -252 erfolgte jeweils im Vorfeld der Reaktion. Das Verhältnis der Imide α/β -252 betrug ca. 1:9 (α/β). Als Akzeptor wurde *iso*-Propanol gewählt (Abbildung 100, Tabelle 13).

Abbildung 100: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Akzeptor	α/β	Ausbeute
1	10 mol% TBSOTf, Toluol, -78 °C, 15 min.	2.0 Äq. <i>i</i> PrOH	1:1.2	nicht bestimmt
2	50 mol% Yb(OTf) ₃ , MS 5 Å, MeCN, -40 °C, 2 h	2.0 Äq. <i>i</i> PrOH	1.3:1	95%
3	50 mol% Yb(OTf) ₃ , MS 5 Å, BTF, -20 °C, 2 h	2.0 Äq. <i>i</i> PrOH	1.3:1	86%
4	50 mol% Yb(OTf) ₃ , MS 5 Å, Toluol, -90 °C, 2 h	2.0 Äq. <i>i</i> PrOH	1.5:1	74%
5	50 mol% Eu(OTf) ₃ , MS 5 Å, Toluol, -90 °C, 2 h	2.0 Äq. <i>i</i> PrOH	1.2:1	78%
6	20 mol% HN(Tf) ₂ , MS 5 Å, BTF, -20 °C, 2 h	2.0 Äq. <i>i</i> PrOH	1.3:1	82%
7	20 mol% HN(Tf) ₂ , MS 5 Å, Toluol, -20 °C, 2 h	2.0 Äq. <i>i</i> PrOH	1:1.2	48%
8	20 mol% HN(Tf) ₂ , MS 5 Å, BTF/Me ₃ CN, -50 °C, 2 h	2.0 Äq. <i>i</i> PrOH	1:1	67%
9	1.5 Äq. Et ₃ SiH, 1.2 Äq. I ₂ , MS 5 Å, Toluol, -90 °C, 1.5 h	2.0 Äq. <i>i</i> PrOH	1:2	95%

Tabelle 13: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung.

Da sich die Glykoside **α/β -202** nicht durch Säulenchromatographie an Kieselgel trennen ließen, wurde die Selektivität der jeweiligen Reaktion durch Integration der entsprechenden Protonen im $^1\text{H-NMR}$ bestimmt. Der Umsatz der Trichloracetimide **α/β -252** unter Verwendung von katalytischen Mengen TMSOTf lieferte ein Produktverhältnis von $\alpha/\beta = 1:1.2$. *Shibasaki et al.* konnten zeigen, dass $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ eine geeignete Lewis-Säure zur Aktivierung von Glykosylfluoriden darstellt und dass in Abhängigkeit vom Lösungsmittel gute β -Selektivitäten ohne Nachbargruppenbeteiligung an C-2 erzielt werden können.^[144] Aus diesem Grund wurde untersucht, ob sich diese Methodik, die sich aber lediglich auf die selektive Glykosidierung von benzylgeschützten Glucosyl- und Galactosylfluoriden beschränkt, hier angewendet werden kann. Wie aus den Einträgen zwei, drei und vier ersichtlich, ist scheint weder ein Effekt des Gegenions^[25f,45] (vgl. Kap. A 2.3.3.2) noch eine Partizipation des Lösungsmittels^[33,34] eine entscheidende Rolle zu spielen. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Synthese von Desoxyglykosiden **α/β -202** ausgehend von den entsprechenden Trichloracetimidaten **α/β -252** mit dieser Methode in guten bis sehr guten Ausbeuten generell möglich ist. Die unterschiedlichen Temperaturen, die hier gewählt wurden, ergeben sich aus den Schmelzpunkten des jeweiligen Lösungsmittels. Des Weiteren wurde gezeigt, dass sich $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ als Promoter für diese Reaktion eignet. Da im Vergleich mit Eintrag vier hier jedoch ein schlechteres bzw. ähnliches Verhältnis der Anomeren **α/β -202** detektiert wurde, wurde auf weitere Untersuchungen bezüglich des Lösungsmiteleinflusses verzichtet (vgl. Eintrag 5). Bezugnehmend auf die Ergebnisse die durch *Mukaiyama et al.*^[44,57] (vgl. Kap. A 2.3.3.2), unter Verwendung von benzylgeschützten Glucosyl- und Galactosylfluoriden aber auch Imidaten, erzielt wurden, wurde auch untersucht inwiefern sich $\text{HN}(\text{Tf})_2$ als Promoter eignet (vgl. Einträge 6-8). Hier konnte gleichermaßen gezeigt werden, dass die Synthese von Desoxyglykosiden generell in moderaten bis guten Ausbeuten möglich ist. Vergleichbare Selektivitäten, wie von *Mukaiyama et al.* beschrieben, wurden nicht beobachtet. Wie bereits bei Verwendung von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ beschrieben konnte auch hier ein dirigierender Einfluss durch Partizipation des Lösungsmittels nicht beobachtet werden (vgl. Eintrag 8). Die von *Takahashi et al.*^[55] entwickelte Methode zur Synthese von 2,6-Di- als auch 2,3,6-Tridesoxyoligosacchariden (vgl. Kap. A 2.3.3.4) konnte in leicht modifizierter Form erfolgreich auf dieses System angewendet werden. So konnte unter Aktivierung der Trichloracetimide **α/β -252** mit Et_3SiH und Iod das Anomerengemisch **α/β -202**, bevorzugt das β -Glykosid **β -202**, in sehr guter Ausbeute von 95% synthetisiert werden (vgl. Eintrag 9). Basierend auf diesem Ergebnis wurden weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Wie bereits in Kapitel A 2.3.3.4 beschrieben, erfolgt die Synthese der Glykosyliodide aufgrund ihrer Labilität *in situ* ohne weitere Aufreinigung. Dies kann unter Verwendung von TMSI^[53] oder auch Et₃SiH und Iod^[54], was in der Bildung von TESI und HI resultiert^[145], erfolgen. Der Mechanismus der Glykosidierung von Glykosyliodiden wurde intensiv untersucht und bestätigt einen S_N2-Mechanismus. Des Weiteren wurde bei der Synthese von Glykosyliodiden ausgehend von den Glykosylacetaten beobachtet, dass aus dem β-Acetat das α-Iodid und aus dem α-Acetat selektiv das β-Iodid entsteht.^[146] Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann auch hier davon ausgegangen werden, dass ausgehend vom β-Imidat **252** die Bildung des α-Iodids **255** erfolgt und im Anschluss die Glykosidierung *via* S_N2-Mechanismus das β-Glykosid **256** liefert. Basierend auf diesen Ergebnissen wird das in Abbildung 101 gezeigte Reaktionsschema postuliert.

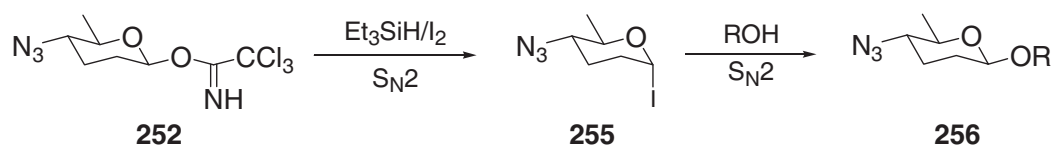


Abbildung 101: Postuliertes Reaktionsschema zur Bildung des Glykosids **256**.

Vergleicht man nun die vorgefundenen Ergebnisse mit dem postulierten Reaktionsschema, ist auffällig, dass unter Verwendung der Imidate α/β-**252** im Verhältnis von 1:9 (α/β) die Glykoside α/β-**202** in einem Gemisch von 1:2 (α/β) erhalten wurden. Dies bedeutet, dass während des Prozesses ggf. eine Isomerisierung aufgetreten ist. Um auszuschließen, dass ggf. das Imidat β-**252** während der Donorsynthese vollständig in das entsprechende Imidat α-**252** isomerisiert, wurde durch Online-NMR Experimente die Abhängigkeit der Isomerisierung von der Reaktionszeit untersucht (Abbildung 102, Tabelle 14).



Abbildung 102: Abhängigkeit des α/β-Verhältnisses von der Reaktionszeit.

Eintrag	Reaktionszeit	α/β
1	0.5 h	1:8.8
2	1.0 h	1:8.2

Eintrag	Reaktionszeit	α/β
3	1.5 h	1:7.4
4	2.0 h	1:6.4
5	2.5 h	1:6.2

Tabelle 14: Abhängigkeit des α/β -Verhältnisses von der Reaktionszeit.

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich ist, erfolgt eine basenkatalysierte Isomerisierung des kinetisch bevorzugten β -Anomers zum thermodynamisch bevorzugten α -Anomer. Durch Kontrollexperimente konnte ausgeschlossen werden, dass durch Entfernen des Lösungsmittels bei zu hoher Temperatur eine Isomerisierung stattfindet. Durch weitere Kontrollexperimente wurde bestätigt, dass die Isomerisierung basenkatalysiert verläuft. Eine Isomerisierung der Trichloracetimidate α/β -252 in reinem CH_2Cl_2 wurde nicht beobachtet. Da Molekularsiebe auch leicht basisch sind, wurde die Glykosidierung ohne Verwendung dieser durchgeführt um festzustellen ob ggf. diese zu einer Isomerisierung der Trichloracetimidate α/β -252 führen bevor *in situ* das Iodid gebildet wird. Wie erwartet, wurden die Glykoside α/β -202, bedingt durch Hydrolyse des Donors, in nur 50% Ausbeute erhalten. Die Selektivität dieser Reaktion hatte sich nicht verbessert und es wurde ein α/β -Verhältnis von 1:1 erhalten.

Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern das verwendete Silan einen Einfluss auf die Selektivität dieser Reaktion hat (Abbildung 103, Tabelle 15).

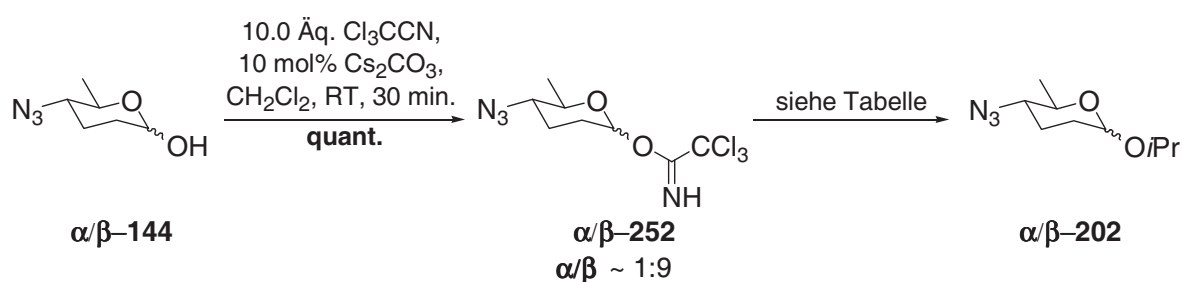


Abbildung 103: Untersuchungen zum Einfluss des Silans auf die Selektivität.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Silan	α/β	Ausbeute
1	1.2 $\text{\AA}q.$ I_2 , MS 5 \AA , Toluol, -90°C , 1.5 h	1.5 $\text{\AA}q.$ Et_3SiH	1:2	95%

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Silan	α/β	Ausbeute
2	1.2 Äq. I ₂ , MS 5 Å, Toluol, -90 °C, 1.5 h	1.5 Äq. Ph ₃ SiH	1:2	nicht bestimmt
3	1.2 Äq. I ₂ , MS 5 Å, Toluol, -90 °C, 1.5 h	1.5 Äq. <i>i</i> Pr ₃ SiH	1:2	83%
4	1.2 Äq. I ₂ , MS 5 Å, Toluol, -90 °C, 1.5 h	1.5 Äq. TMS ₃ SiH	1:1.6	nicht bestimmt

Tabelle 15: Untersuchungen zum Einfluss des Silans auf die Selektivität.

Wie bereits beschrieben führte der Umsatz mit Triethylsilan zu einer bevorzugten Bildung des β -Glykosids **β -202** in einem Verhältnis von 2:1 (β/α) (vgl. Eintrag 1). Triphenylsilan und Triisopropylsilan lieferten die gleiche Selektivität (vgl. Eintrag 2 und 3). Im Falle des Triphenylsilans wurde die Ausbeute nicht bestimmt, da Verunreinigungen, die durch Säulenchromatographie nicht abzutrennen waren, vorlagen. Der Einsatz von Tris(trimethylsilyl)silan ergab eine verminderte Selektivität von 1:1.6 zugunsten des β -Glykosids **β -202** (vgl. Eintrag 4). In diesem Fall wurde die Ausbeute ebenfalls nicht bestimmt, da das Silan chromatographisch nicht abgetrennt werden konnte. Das verwendete Silan scheint, wie Anhand der Einträge 1-3 zu sehen ist, keinen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität dieser Reaktion zu haben. Zwar wurde unter Verwendung von Tris(trimethylsilyl)silan eine verschlechterte Selektivität bezüglich des β -Glykosids **β -202** beobachtet, da der Einfluss aber marginal ist, wird dem keine entscheidende Bedeutung zugewiesen.

Wie bereits mehrfach erwähnt, können Lösungsmittelleffekte einen Einfluss auf die Selektivität haben. Inwiefern sich dieses Konzept hier anwenden lässt, wurde ebenfalls untersucht.

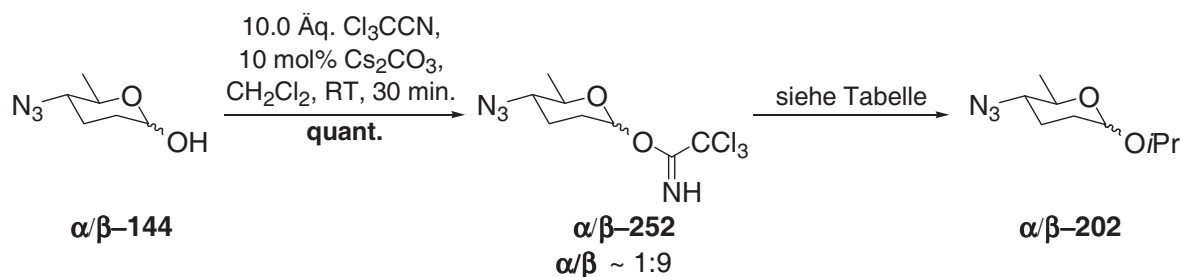


Abbildung 104: Untersuchungen zum Einfluss des Lösungsmittels auf die Selektivität.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Lösungsmittel	α/β	Ausbeute
1	1.2 Äq. I ₂ , MS 5 Å, 1.5 Äq. Et ₃ SiH, -90 °C, 1.5 h	Toluol	1:2	95%
2	1.2 Äq. I ₂ , MS 5 Å, 1.5 Äq. Et ₃ SiH, -80 °C, 2 h	CH ₂ Cl ₂	1:2	32%
3	1.2 Äq. I ₂ , MS 5 Å, 1.5 Äq. Et ₃ SiH, -80 °C, 2 h	Et ₂ O	1:1.7	quant.
4	1.2 Äq. I ₂ , MS 5 Å, 1.5 Äq. Et ₃ SiH, -80 °C, 2 h	Pentan	1:1.6	74%
5	1.20 Äq. I ₂ , MS 5 Å, 1.5 Äq. Et ₃ SiH, -80 °C, 2 h	Pentan/ MeCN (2.0 Äq)	1:1.2	57%

Tabelle 16: Untersuchungen zum Einfluss des Lösungsmittels auf die Selektivität.

Da bei den Untersuchungen lediglich die Selektivität von Interesse war, wurde bezüglich der Ausbeuten keine Optimierung vorgenommen. Die Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel lieferte bezüglich der Selektivität das gleiche Ergebnis wie mit von Toluol (vgl. Eintrag 1 und 2). Diethylether als auch Acetonitril scheinen hier keinen Einfluss im Sinne einer Partizipierung des Lösungsmittels zu haben. Unter Verwendung von Diethylether wurde zwar eine geringere Selektivität zugunsten des β -Glykosids **β -202** beobachtet, dennoch ist dieser Unterschied marginal und wird nicht auf eine Partizipierung des Lösungsmittels, wie in Kapitel A 2.3.2.1 beschrieben, zurückgeführt (vgl. Eintrag 3). Pentan lieferte keine Verbesserung der β -Selektivität und das Anomerengemisch **α/β -202** in einem Verhältnis von 1:1.6 (α/β) erhalten (vgl. Eintrag 4). Acetonitril wurde in dieser Versuchsreihe nur als Additiv (2.0 Äq.) verwendet, Pentan diente als Lösungsmittel, um die Reaktionstemperatur stabil halten zu können. Ein β -dirigierender Effekt durch Bildung des α -ständigen Acetonitriliumions^[25a] scheint hier nicht stattzufinden (vgl. Eintrag 5).

Die optimierten Glykosidierungsbedingungen wurden im Anschluss auch auf die Imidate **α/β -253** und **α/β -254** angewendet. Der Umsatz der 4-Formylimidate **α/β -253** und *iso*-Propanol als Akzeptor lieferte keinen vollständiger Umsatz. Die Reaktion wurde nach 13 h abgebrochen und das Gemisch der Glykoside **α/β -205** in einem Verhältnis von ~1:1 (α/β)

erhalten. Die Ausbeute der Reaktion konnte nicht bestimmt werden, da das Produkt mit weiteren Nebenkomponenten dieser Reaktion verunreinigt war, die chromatographisch nicht abgetrennt werden konnten. Ihre Quantifizierung konnte nicht erfolgen. Anhand des charakteristischen Anfärbeverhaltens des Formamids ist sichergestellt, dass es sich hierbei um Neben- oder Zersetzungsprodukte der Imidate α/β -253 handelt (Abbildung 105).

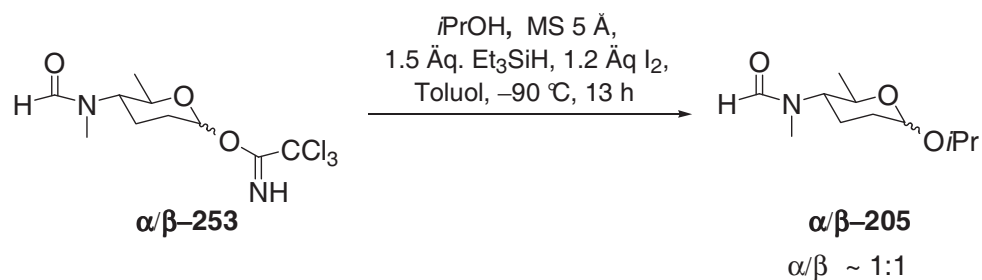


Abbildung 105: Glykosidierung mit den Imidaten α/β -253.

Die D-Forosaminyltrichloracetimidate (α/β -254) führten unter den identischen Reaktionsbedingungen zu keinem Umsatz (Abbildung 106).

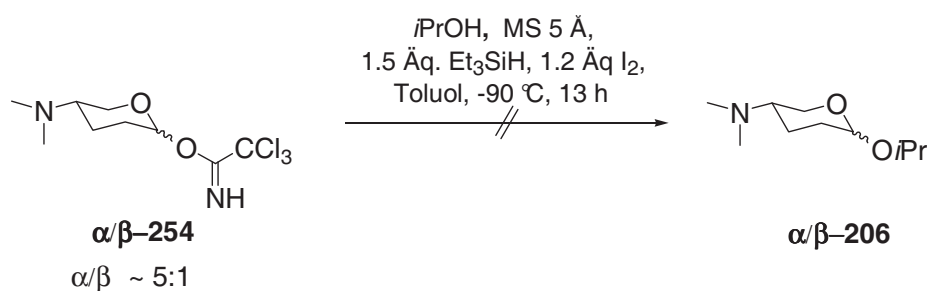


Abbildung 106: Glykosidierung mit den Imidaten α/β -254.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde nun untersucht inwiefern sich diese Methode in der Anwendung mit den Spinosynvorstufen als Akzeptoren anwenden lässt (Abbildung 107, Tabelle 17).

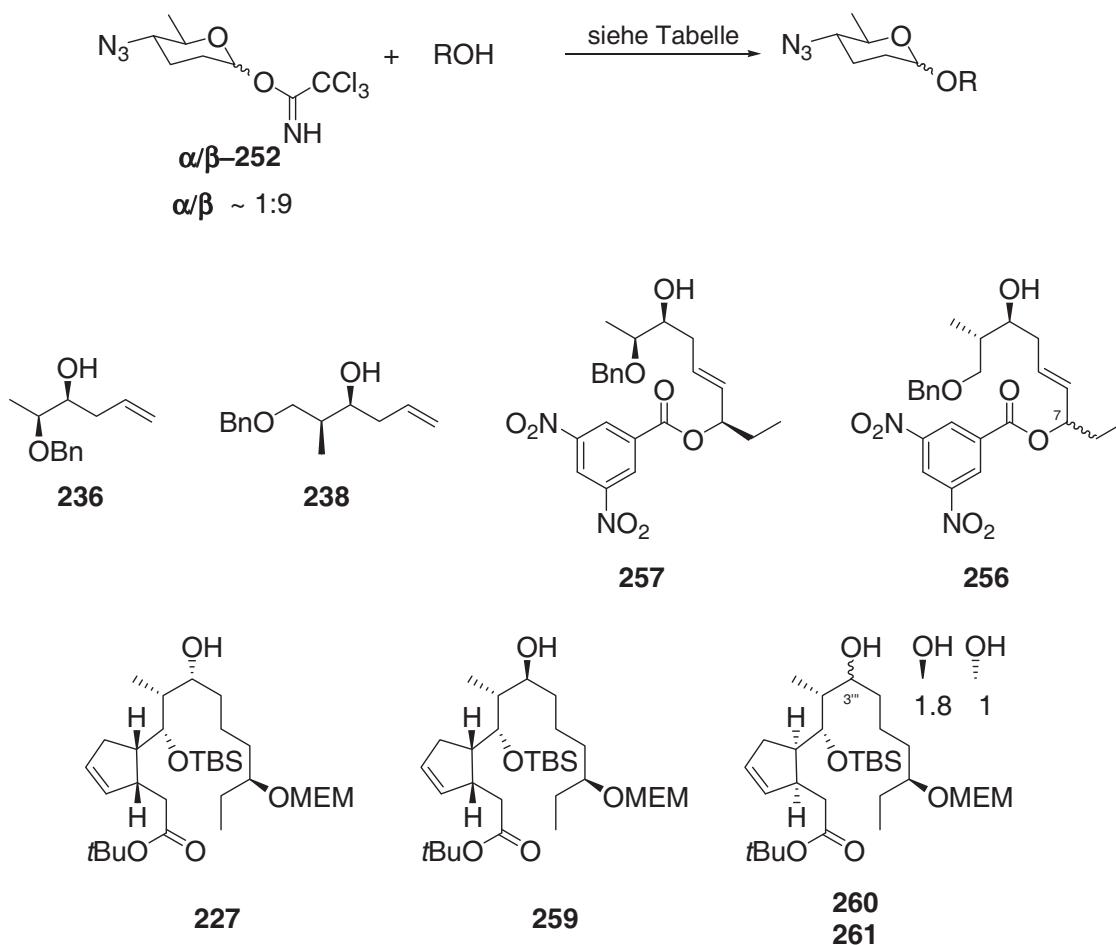
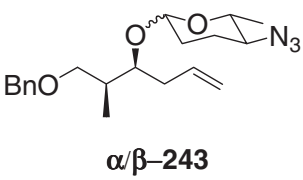
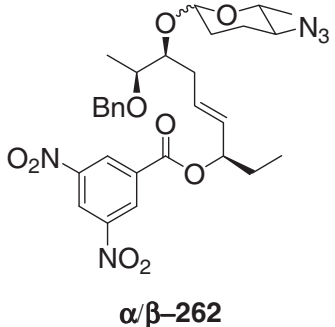
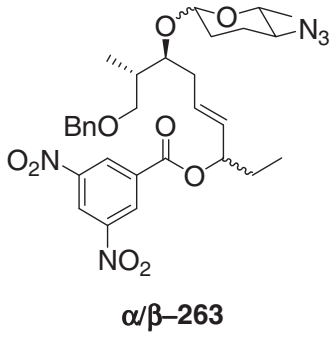


Abbildung 107: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung unter Verwendung der Spinosynvorstufen.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	ROH	Produkt	α/β	Ausbeute
1	1.25 Äq. α/β -252, 1.88 Äq. Et_3SiH , 1.5 Äq. I_2 , Toluol, MS 5 Å, -90 °C, 2.5-5 h	236	 α/β -241	1:1 → 7:5	96%

Eintrag	Reaktionsbedingungen	ROH	Produkt	α/β	Ausbeute
2	1.25 Äq. α/β -252, 1.88 Äq. Et ₃ SiH, 1.5 Äq. I ₂ , Toluol, MS 5 Å, -90 °C, 1.5 h	238	 α/β -243	2:3	87%
3	2.00 Äq. α/β -252, 3.00 Äq. Et ₃ SiH, 2.4 Äq. I ₂ , Toluol, MS 5 Å, -80 °C, 5 d	257	 α/β -262	7:2	72%
4	1.25 Äq. α/β -252, 1.88 Äq. Et ₃ SiH, 1.5 Äq. I ₂ , Toluol, MS 5 Å, -90 °C, 1.5 h	258	 α/β -263	s. Text	71%
5	2.0 Äq. α/β -252, 3.0 Äq. Et ₃ SiH, 2.4 Äq. I ₂ , Toluol, MS 5 Å, -80 °C, 5 d	227			kein Umsatz

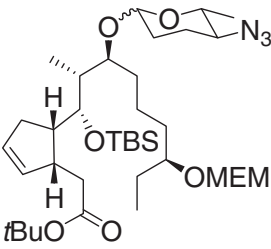
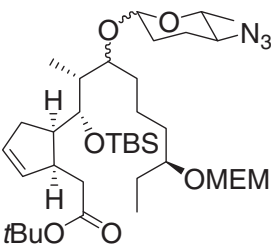
Eintrag	Reaktionsbedingungen	ROH	Produkt	α/β	Ausbeute
6	2.0 Äq. α/β -252, 3.0 Äq. Et ₃ SiH, 2.4 Äq. I ₂ , Toluol, MS 5 Å, -90 °C, 1.5 h	259	 α/β -264	1.1:1	72%
7	2.0 Äq. α/β -252, 3.0 Äq. Et ₃ SiH, 2.4 Äq. I ₂ , Toluol, MS 5 Å, -90 °C, 1.5 h	260 261	 α/β -265 α/β -266	~1:1	49%

Tabelle 17: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung unter Verwendung der Spinosynvorstufen.

Die Synthese der Trichloracetimidate α/β -252 erfolgte direkt vor der Glykosidierung. Es wurden jeweils 1.5 Äquivalente Triethylsilan und 1.2 Äquivalente Iod bezogen auf 1.0 Äquivalent des Donors verwendet. Als Lösungsmittel wurde Toluol gewählt, da in vorangegangenen Untersuchungen bereits festgestellt wurde, dass Dichlormethan als Lösungsmittel mit dem Spinosynvorstufen problematisch ist. Die Bestimmung der Selektivität erfolgte durch Integration der entsprechenden Signale im ¹H-NMR sowie nach säulenchromatographischer Trennung der Anomeren, sofern möglich.

Die Reaktion mit Akzeptor **236** lieferte die Glykoside α/β -241 in 96% Ausbeute. Die Reaktionszeit dieser Transformation schwankte zwischen 2.5 – 5 h. Dementsprechend variierte auch das Verhältnis der Glykoside α/β -241. Nach 2.5 h konnten diese in einem Verhältnis von $\alpha/\beta = 1:1$ erhalten werden, nach 5 h in einem Verhältnis von $\alpha/\beta = 7:5$. Welche Faktoren bezüglich der Reaktionszeit eine Rolle spielen, konnte auch bei mehrfachen Wiederholen dieser Reaktion nicht ermittelt werden. Eine Trennung der Glykoside α/β -241 durch Säulenchromatographie an Kieselgel als auch HPLC war nicht möglich (vgl. Eintrag 1). Unter Verwendung von Akzeptor **238** konnte ebenfalls ein Gemisch der Glykoside α/β -241 im

Verhältnis von $\alpha/\beta = 2:3$ in guter Ausbeute von 87% erhalten werden, die sich durch Säulenchromatographie an Kieselgel voneinander trennen ließen (vgl. Eintrag 2). Akzeptor **257** zeigte eine stark verminderte Reaktivität und die Glykoside α/β -**262** wurden erst nach 5 Tagen Reaktionszeit in 72% Ausbeute erhalten. Es ist anzunehmen, dass die bevorzugte Bildung des α -Glykosids α -**262** mit der langen Reaktionszeit korreliert (vgl. Eintrag 3). Untersuchungen bezüglich der Anwendbarkeit als auch der Selektivität mit Akzeptor **258** konnten nur unter Verwendung der Diastereomere (C-7) erfolgen. In dieser Reaktion wurde eine Ausbeute von 71% der Glykoside α/β -**262** erhalten. Über die Selektivität dieser Reaktion können nur Vermutungen angestellt werden, da die Glykoside α/β -**262** chromatographisch nicht separierbar waren. Eine Integration der Signale der anomeren Protonen sowie weiterer Signale im $^1\text{H-NMR}$ der Glykoside α/β -**262** war nicht möglich, da aufgrund des vierfachen Signalsatzes keine separierten Signale der entsprechenden Diastereomere vorgefunden wurden. Eine Integration der Signale der anomeren Kohlenstoffe im $^{13}\text{C-NMR}$ ließ sich zwar durchführen ($\alpha/\beta = 1:1$), jedoch ist die Genauigkeit dieser Methode fraglich (vgl. Eintrag 4). Mit Akzeptor **227** wurde kein Umsatz beobachtet (vgl. Eintrag 5). Akzeptor **259** hingegen erwies sich in dieser Reaktion als geeignet. Die Glykoside α/β -**264**, die durch Chromatographie an Kieselgel getrennt werden konnten, wurden nahezu als 1:1-Gemisch in 72% Ausbeute erhalten (vgl. Eintrag 6). Die Akzeptoren **260/261** wurden als Gemisch mit ca. 15% bis maximal 20% des *Wurtz*-Kupplungsproduktes aus der vorangegangenen *Grignard*-Reaktion eingesetzt.^[128] Der Anteil des *Wurtz*-Kupplungsproduktes konnte nicht explizit quantifiziert werden. Die Glykoside α/β -**265/** α/β -**266** wurden in einer Ausbeute von 49% in identischem Verhältnis der Anomeren erhalten. Eine Trennung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel war nicht möglich. Die Ausbeute der Reaktion ist zu niedrig dimensioniert, da der max. Anteil des *Wurtz*-Kupplungsproduktes hier berücksichtigt wurde. Des Weiteren gelang eine Reinigung der Produkte nur durch wiederholte Chromatographie, da eine Abtrennung der Zersetzungsprodukte des Donors sehr schwierig war. Eine Reinigung der Glykoside α/β -**265/** α/β -**266** sowie Trennung dieser durch HPLC konnte nicht erfolgen. Eine unterschiedliche Reaktivität der Diastereomere (C-3'') wurde nicht beobachtet; nach erfolgter Glykosidierung wurde ein identisches Verhältnis vorgefunden (vgl. Eintrag 7). Im Vergleich mit den bisher beschriebenen Methoden erlaubt die von *Takahashi et al.*^[55] beschriebenen Methode als einzige eine akzeptable Glykosidierung der hochfunktionalisierten Akzeptoren **259** und **260/261**. So konnten bis auf Akzeptor **227** die jeweiligen Desoxyglykoside in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die jeweiligen Selektivitäten korrelieren mit dem sterischen Anspruch des Akzeptors, den damit verbunden Reaktivitäten

und den daraus resultierenden Reaktionszeiten. Ein mögliches Problem ist eine Isomerisierung des α -Iodids in das reaktivere β -Iodid^[25b], das dann zum α -Glykosid führt. Schließlich kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die Trichloracetimide α/β -252 zumindest partiell auch direkt zu den Glykosiden führen, wobei bevorzugt das nicht gewünschte α -Glykosid entstehen sollte.

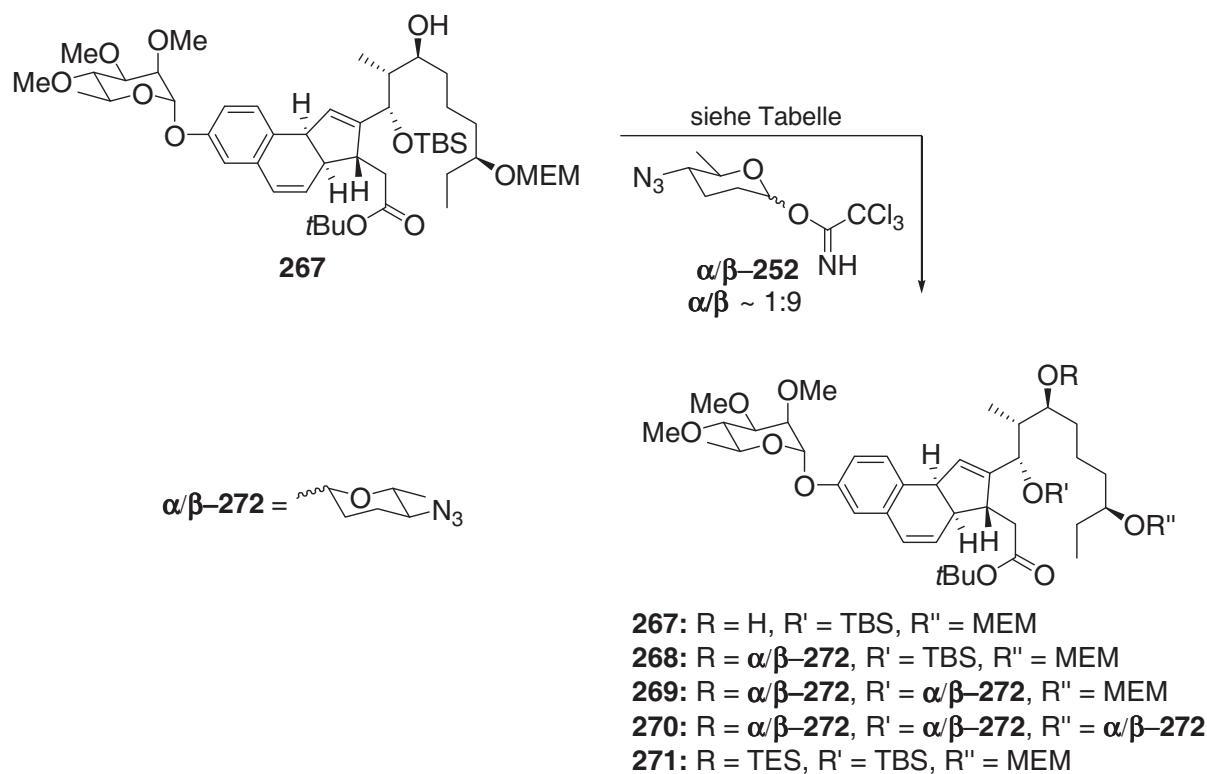


Abbildung 108: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung unter Verwendung der Spinosynvorstufe **267**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	2.0 Äq. α/β -252, 3.0 Äq. Et ₃ SiH, 2.4 Äq. I ₂ , Toluol, MS 5 Å, -90 °C, 4 h	kein Umsatz

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
2	2.0 Äq. α/β -252,	267
	3.0 Äq. Et ₃ SiH, 2.4 Äq. I ₂ ,	268
	Toluol/CH ₂ Cl ₂ 16:5, MS 5 Å,	269 (Hauptprodukt)
	-90 °C, 4 h	270
3	2.0 Äq. α/β -252,	271
	3.0 Äq. Et ₃ SiH, 2.4 Äq. I ₂ ,	
	Toluol/THF 3:1, MS 5 Å, -90 °C, 4 h	
4	2.0 Äq. α/β -252,	komplexes Produktgemisch
	3.0 Äq. Et ₃ SiH, 2.4 Äq. I ₂ ,	
	Toluol/MeCN 2:1, MS 5 Å,	
	-70 °C, 4 h	

Tabelle 18: Untersuchungen zur selektiven Synthese der β -glykosidischen Bindung unter Verwendung der Spinosynvorstufe **267**.

Die Glykosidierung mit Akzeptor **267** unter den Standardbedingungen führte zu keinem Umsatz. Dies ist zum einen durch die moderate Löslichkeit des Aglykons **267** in Toluol und zum anderen hauptsächlich durch sterische Gründe begründet (Abbildung 108, Tabelle 18, vgl. Eintrag 1). Aus diesem Grund wurden nachfolgend verschiedene Lösungsmittelgemische für diese Reaktion untersucht. Die Umsetzung des Aglykons **267** in einem Dichlormethan/Toluol-Gemisch führte zu einem Gemisch mehrerer Produkte, das nicht getrennt werden konnte. Eine Identifizierung der einzelnen Komponenten gelang durch ESI-HRMS. Hierbei wurde das Verhältnis der jeweiligen Komponenten durch Vergleich der Intensitäten des Ionenstroms der einzelnen Signale bestimmt. Dies ist zwar keine zuverlässige Methode, da das Ionisierungspotential der Produkte unterschiedlich ist bzw. sein kann, dies war jedoch die einzige Möglichkeit zumindest den Trend dieser Reaktion zu bestimmen. Das gewünschte Glykosid **268** konnte in Spuren detektiert werden. Das Hauptprodukt dieser Reaktion stellte das Bisglykosid **269** dar. Das Zustandekommen dieser Verbindung erfolgt durch Verlust der

TBS-Schutzgruppe und anschließender Bildung der glykosidischen Bindung an den entsprechenden Hydroxyfunktionen. Die Vermutung liegt nahe, dass die Bildung des Bisglykosids **268** erst nach erfolgter TBS-Entschützung, d.h. das Diol wird *in situ* gebildet, erfolgt. Eine Bildung des Glykosids **268**, anschließende TBS-Entschützung und Bildung des Bisglykosids **269** erscheint als unwahrscheinlich. Darüber hinaus wurde durch Verlust der MEM-Schutzgruppe auch das dreifach-glykosidierte Produkt **270** erhalten (vgl. Eintrag 2). Die Verwendung von THF als Zusatz resultierte in einem fast vollständigem Umsatz und der Bildung des TES-geschützten Aglykons **271**. Die Ausbeute dieser Reaktion konnte bedingt durch Verunreinigung mit Zersetzungsprodukten des Donors α/β -**252** nicht bestimmt werden (vgl. Eintrag 3). Der Zusatz von Acetonitril lieferte ein komplexes Produktgemisch, das trotz mehrfacher Säulenchromatographie als auch präparativer Dünnschichtchromatographie nicht voneinander getrennt werden konnte. Untersuchungen des Produktgemisches durch ESI-HRMS sind nicht erfolgt. Ein Vergleich der Dünnschichtchromatogramme der verschiedenen Reaktionen legt nahe, dass das gleiche Resultat, wie unter Eintrag 3 beschrieben, vorlag (vgl. Eintrag 4). Untersuchungen zur Selektivität konnten nicht erfolgen, da eine Aufreinigung des Glykosids **268** nicht möglich war.

Die Glykosidierung von Aglykon **238** mit den Trichloracetimidaten α/β -**253** resultierte in der Bildung der Glykoside α/β -**273** in einem Verhältnis von $\alpha/\beta = 1:1.2$ in moderater Ausbeute von 48% (Abbildung 109).

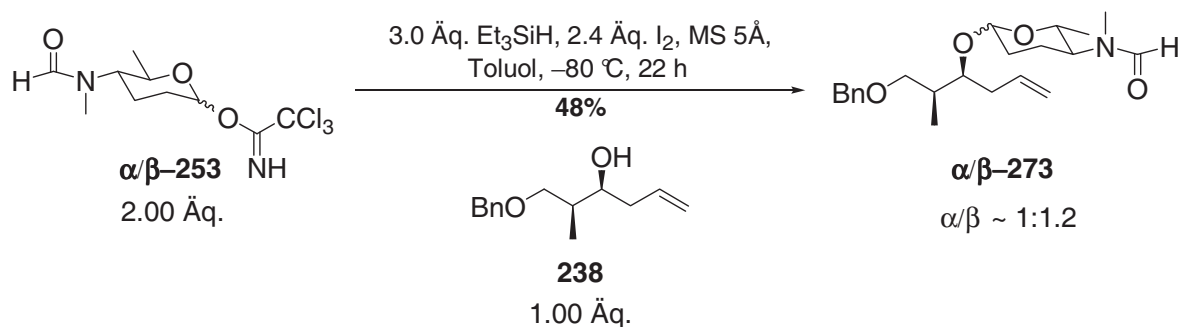


Abbildung 109: Synthese der Glykoside α/β -**273**.

Wie bereits unter Verwendung von *iso*-Propanol erfolgte neben der Produktbildung hauptsächlich Zersetzung des Donors α/β -**253**. Da kein weiterer Umsatz zu beobachten war, wurde die Reaktion nach 22 h abgebrochen. Im Vergleich mit dem Aziddonor α/β -**252** ist das 4-Formylderivat α/β -**253** weniger reaktiv, was in der verlängerten Reaktionszeit resultiert. Darüber hinaus ergibt sich, wahrscheinlich bedingt durch die lange Reaktionszeit eine leicht verschlechterte Selektivität $\alpha/\beta = 1:1.2$ versus $\alpha/\beta = 1:1.5$. Da mit Akzeptor **238** im Vergleich mit den anderen Akzeptoren die beste Selektivität zugunsten des β -Glykosids erhalten wurde,

Eintrag	Glykosid	$\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	$^1J_{\text{CH}}$ [Hz]
1	β -243	100.92	156.1
2	α -243	96.03	166.6
3	α -273	96.10	164.9
4	β -273	101.06	155.5
5	α -262	95.90	163.2
6	β -262	101.72	155.6
7	α -264	92.40	165.7
8	β -264	102.27	157.1
9	α -265	92.56	164.8
10	β -265	102.33	159.7

Tabelle 19: Spektroskopisch relevante Daten der Glykoside α/β -243, α/β -262, α/β -264- α/β -266 und α/β -273.

4 Derivatisierung der Glykoside α/β -241 und α/β -243

Gemäß retrosynthetischer Analyse des Spinosynanalogons **143** erfolgt die Synthese des tetracyclischen Ringsystems durch 1,2-Addition eines C-9 Fragmentes an den Tricyclus sowie anschließender Makrolactonisierung.^[130,131] Die daraus resultierenden Bausteine **274** und **275** lassen sich retrosynthetisch, durch Metathese, auf **151** und **152** zurückführen an die die Glykosidbindung erfolgt (Abbildung 111).

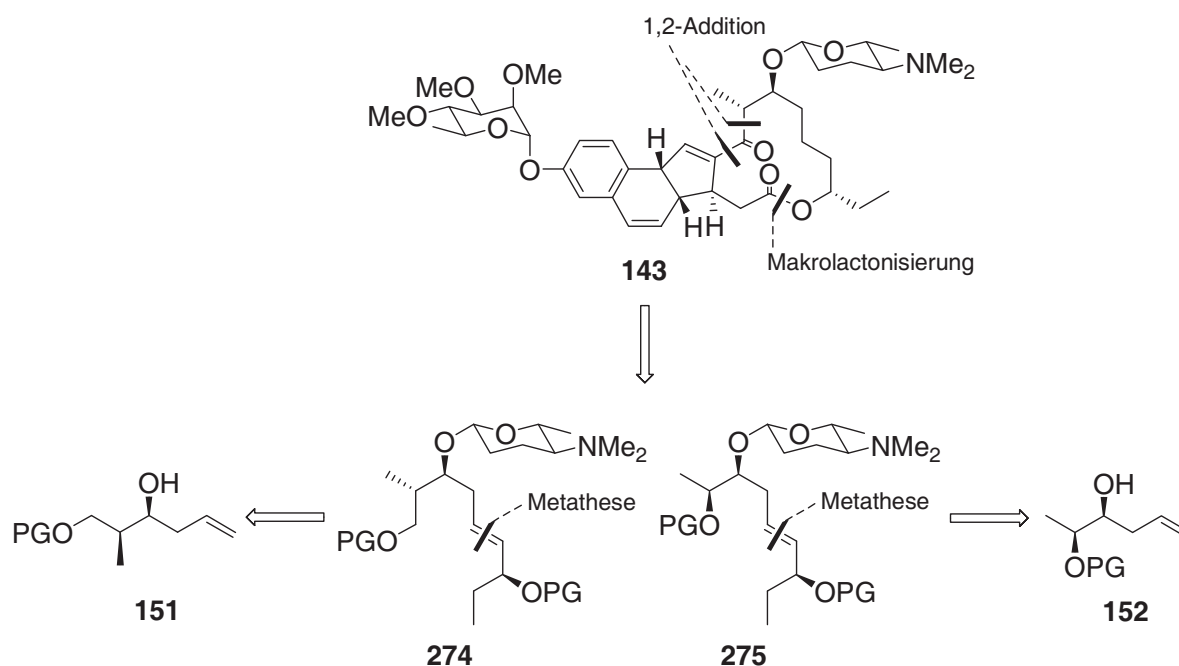


Abbildung 111: Retrosynthetische Analyse des Spinosynanalogons **143**.

Im Rahmen der Dissertation von *Timo Scheffer*^[130] und des Postdoc-Aufenthaltes von *Mohammad M. Baag*^[131] zur Totalsynthese des Spinosynanalogons **143**, unter Leitung von *L. F. Tietze*, wurden die Bausteine **151** und **152** dargestellt. Nach erfolgter Glykosidierung wurden Untersuchungen zur Metathese durchgeführt. Unter Verwendung der Bausteine α/β -241, α -243 und β -243 wurden keine zufriedenstellenden Ergebnisse erhalten. Aus diesem Grund wurden durch Transformation der Azidofunktionalität diverse Derivate bereitgestellt, die anschließend durch *T. Scheffer* und *M. M. Baag* in der Metathesereaktion untersucht wurden.

Die Reduktion der Azide α/β -241, α -243 und β -243 mit Trimethylphosphin und Wasser in THF bei RT führte zu keinem vollständigen Umsatz. Aus diesem Grund wurden jeweils 10.0 Äquivalente Natriumhydroxid zugesetzt und die jeweiligen Amine α/β -276, α -277 und β -277 konnten in sehr guten Ausbeuten von 90-92% nach 2 bzw. 3.5 h Reaktionszeit erhalten werden (Abbildung 112).^[124]

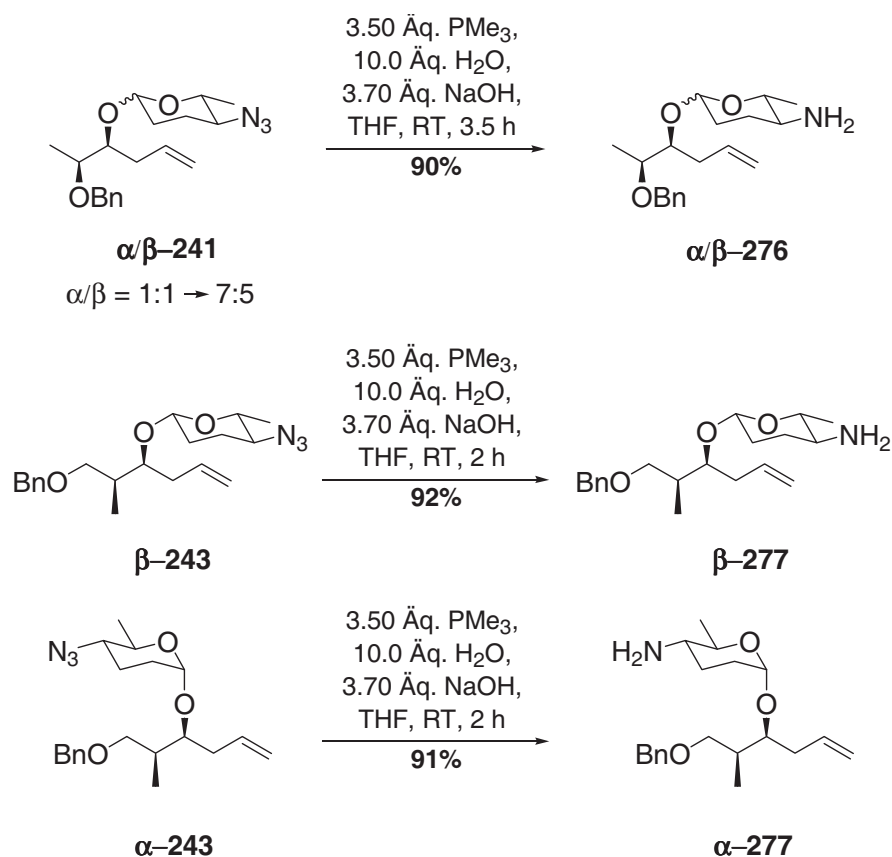


Abbildung 112: Reduktion der Azide α/β -241, α -243 und β -243.

Die Transformation in die entsprechenden Forosaminylanaloga α/β -278 und β -279 konnte unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid und Formalin in Acetonitril nach bereits 45 min. in 89 bzw. 92% Ausbeute realisiert werden (Abbildung 113).^[20]

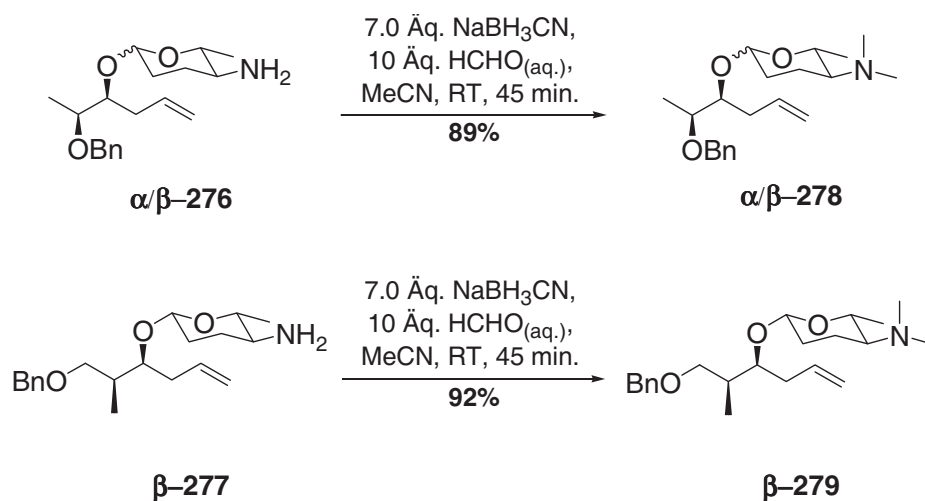


Abbildung 113: Synthese der Forosaminylanaloga α/β -278 und β -279.

Die Synthese der Formamide α/β -280, α -281 und β -281 gelang durch Umsatz mit dem gemischten Anhydrid durch Rühren bei RT in THF für 12 h. Die Formamide α/β -280, α -281

und **β -281** konnten in sehr guten Ausbeuten von 96% bis quantitativ erhalten werden (Abbildung 114).^[125]

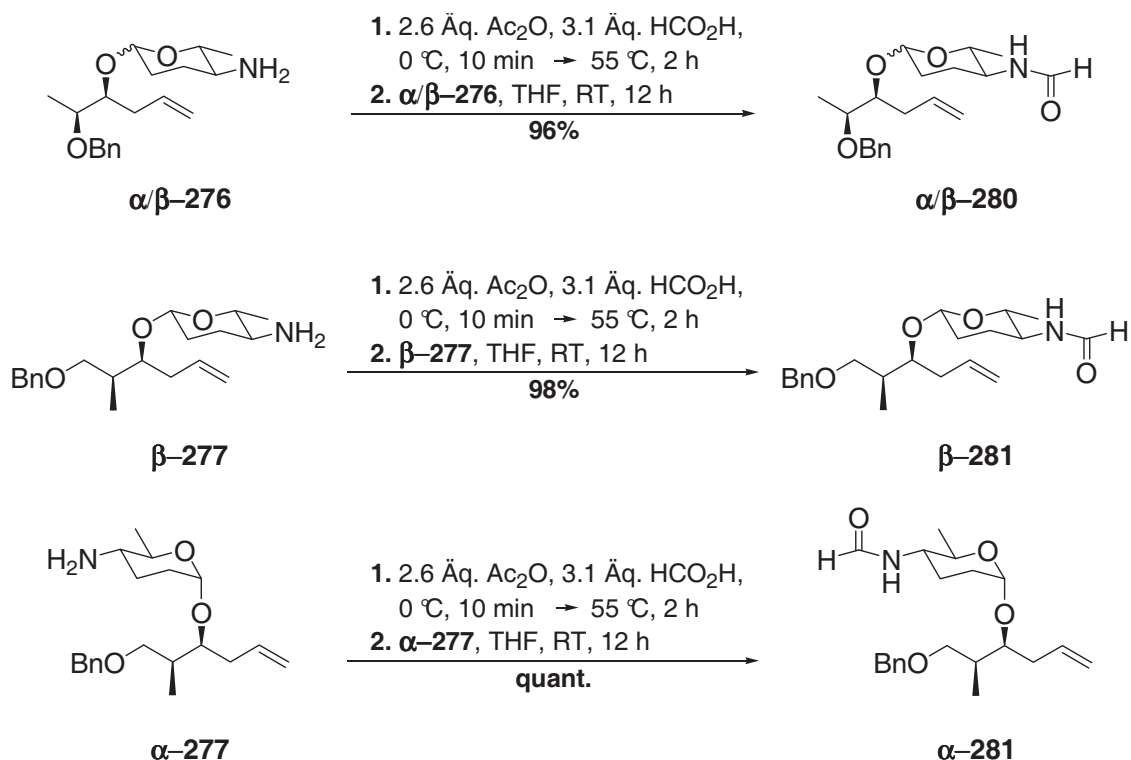
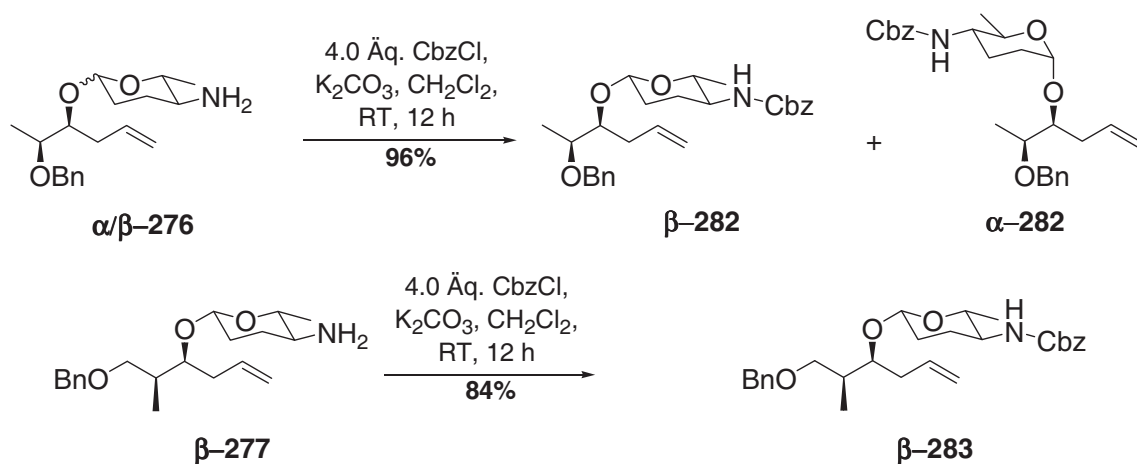


Abbildung 114: Synthese der Formamide **α/β -280**, **α -281** und **β -281**.

Die Umsetzung mit CbzCl in Dichlormethan und Kaliumcarbonat als Base lieferte die entsprechenden Benzylcarbamate **α -282**, **β -282**, **α -283** und **β -283** ebenfalls in guten Ausbeuten von 84-96%. Des Weiteren konnte das α/β -Gemisch der Benzylcarbamate **α -282** und **β -282** durch Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden (Abbildung 115).^[111]



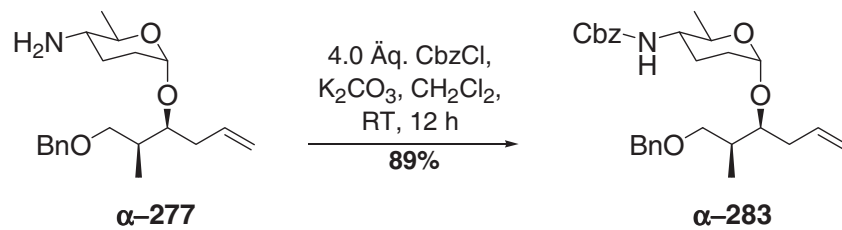


Abbildung 115: Synthese der Benzylcarbamate α -282, β -282, α -283 und β -283.

C ZUSAMMENFASSUNG

Die Spinosyne A (**1**) und D (**2**) sind sehr potente Insektizide,^[4] die im Pflanzenschutz Anwendung finden. Im Vergleich mit anderen Insektiziden zeigen sie eine höhere Selektivität gegenüber den Zielorganismen und eine verringerte Toxizität gegenüber Vögeln, Fischen und Säugetieren.^[2a,3c] Sie besitzen einen einzigartigen Wirkmechanismus, der sie von anderen kommerziell eingesetzten Insektiziden unterscheidet. Das Verständnis dieses Mechanismus, der noch nicht vollständig aufgeklärt ist, kann bei Synthesen von weiteren potentiellen Derivaten oder sogar einer neuen Generation von Insektiziden von großem Nutzen sein. Bedingt durch auftretende Resistenzen^[95,96] gegenüber den Spinosynen ist die Synthese von Analoga von großem Interesse.^[2b] Aus diesem Grund werden im Arbeitskreis um *L. F. Tietze*, basierend auf SAR-Studien, Spinosynanaloga des Typs **143** entwickelt;^[97] dies kann zusätzlich einen Beitrag zur Aufklärung des Wirkmechanismus leisten. Wichtig für die Wirksamkeit der Spinosyne ist eine glykosidische Verknüpfung des tetracyclischen Grundkörpers mit D-Forosamin (Abbildung 116).

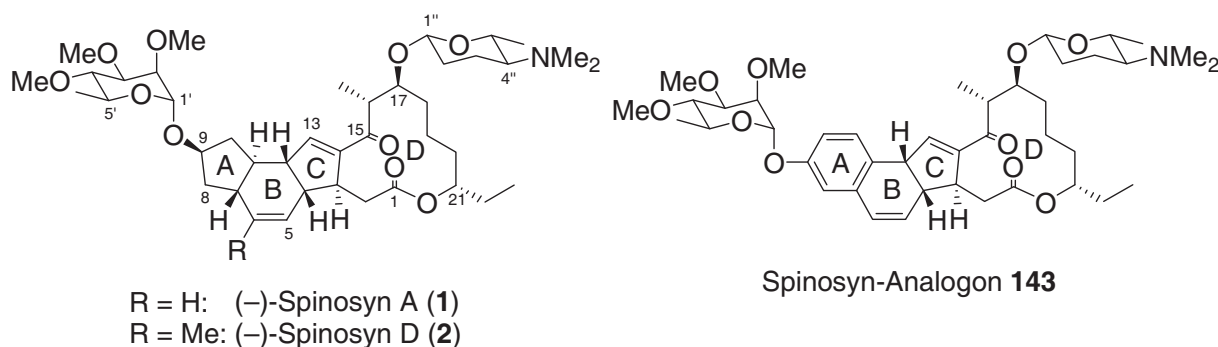


Abbildung 116: Spinosyne A (**1**) und D (**2**) sowie Spinosynanalogs **143**.

Ziel dieser Arbeit war daher die Synthese von D-Forosamin (**7**) und Analoga sowie deren Einsatz in einer selektiven Glykosidierung. Die Herausforderung bestand nicht nur in der Synthese von stabilen Donoren sowie ihrer selektiven Verknüpfung sondern auch in der Kompatibilität der jeweiligen Reaktionsbedingungen mit den entsprechenden, zum Teil hochfunktionalisierten, Aglykonen. Darüber hinaus musste ein Konzept entwickelt werden, das die Transformation der entsprechenden Saccharidkomponenten im Rahmen der Synthese des Spinosynanalogs **143** erlaubt.

Eine effiziente Synthese von D-Forosamin (**7**) wurde ausgehend von einfachen bzw. leicht zugänglichen Edukten in nur 6 Schritten realisiert. Schlüsselschritt dieser Sequenz war eine Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion. Das racemische Dihydropyran **153**

konnte ausgehend von Nitroaceton (**157**)^[101], Formaldehyd (**156**) und Ethylvinylether (**154**) in moderater Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 117).

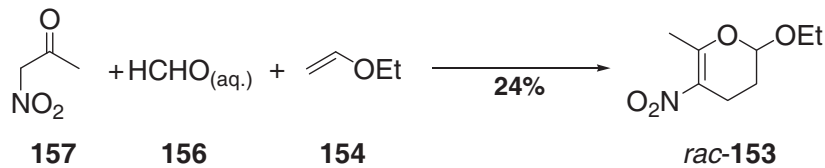


Abbildung 117: Synthese des Dihydropyrans **153**.

Die anschließende Reduktion der endocyclischen Doppelbindung lieferte die Tetrahydropyrane **165** und **166**, die durch Chromatographie an Kieselgel getrennt werden konnten. Der Anteil des gewünschten Tetrahydropyrans **165** konnte durch basenkatalysierte Isomerisierung erhöht werden. Die Reduktion der Nitrofunktionalität unter Bildung des entsprechenden Amins **168** erfolgte mit *Raney-Ni*[®]. Umsetzung mit *CbzCl* führte zum Carbamat **170** das durch HPLC an chiraler stationärer Phase in die Enantiomeren getrennt werden konnte. Die Entschützung und simultane Dimethylierung gemäß *Eschweiler-Clarke*^[109] ergab das enantiomerenreine Ethylglykosid **169**, das nach anomerer Entschützung mit wässriger Schwefelsäure D-Forosamin (**7**) in 95% Enantiomerenüberschuss lieferte (Abbildung 118).^[98]

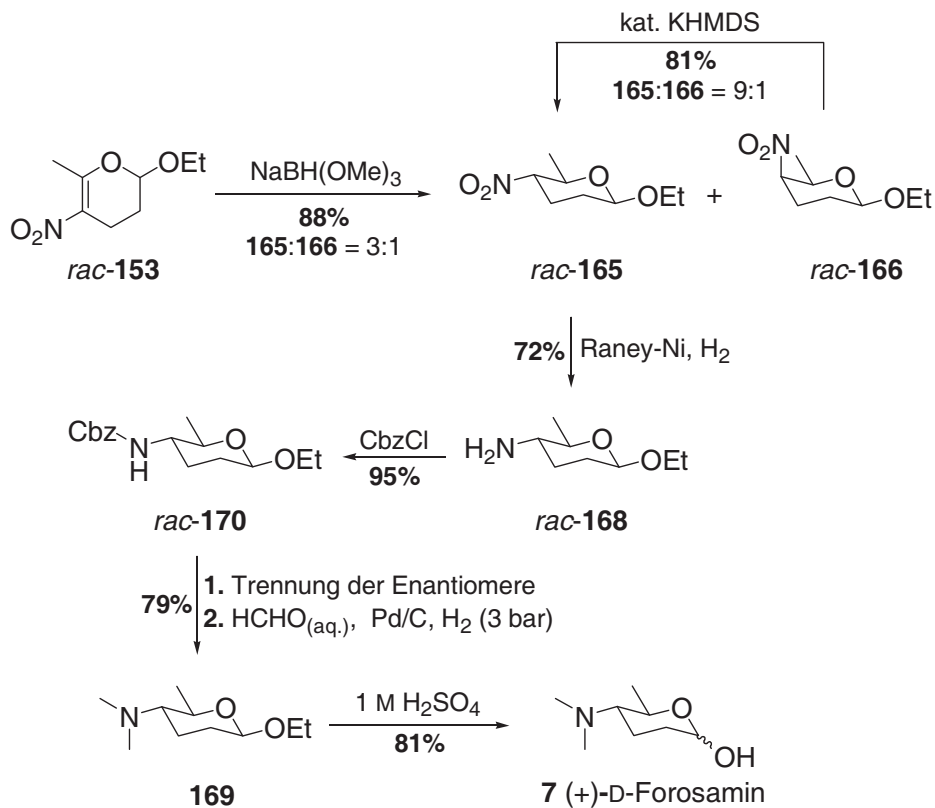


Abbildung 118: Synthese von D-Forosamin (**7**).

Die Synthese der 2-Acetoxyforosaminanaloge **186**, **188-190** sowie des 2-Acetoxyossamins **191** konnte ebenfalls unter Verwendung einer Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder* Reaktion als Schlüsselschritt erfolgen. Unter Verwendung von (*E*)-**173** wurden die Dihydropyrene **175** und **176** in einem Verhältnis von 2:3 erhalten, währenddessen der (*Z*)-Enolether (*Z*)-**173** die Diastereomere **175:176** in einem Verhältnis von 9:2 ergab. Die Trennung der Diastereomere erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel während die jeweiligen Enantiomere durch HPLC an chiraler stationärer Phase separierbar sind (Abbildung 119).

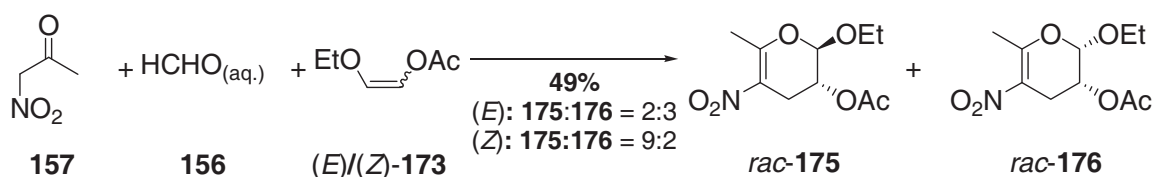


Abbildung 119: Synthese der Dihydropyrene **175** und **176**.

Quantenmechanische Betrachtungen stützen die Vermutung, dass die *Diels-Alder*-Reaktion nicht konzertiert verläuft, sodass die Stereoinformation des Dienophils nicht erhalten bleibt (Abbildung 120).^[115]

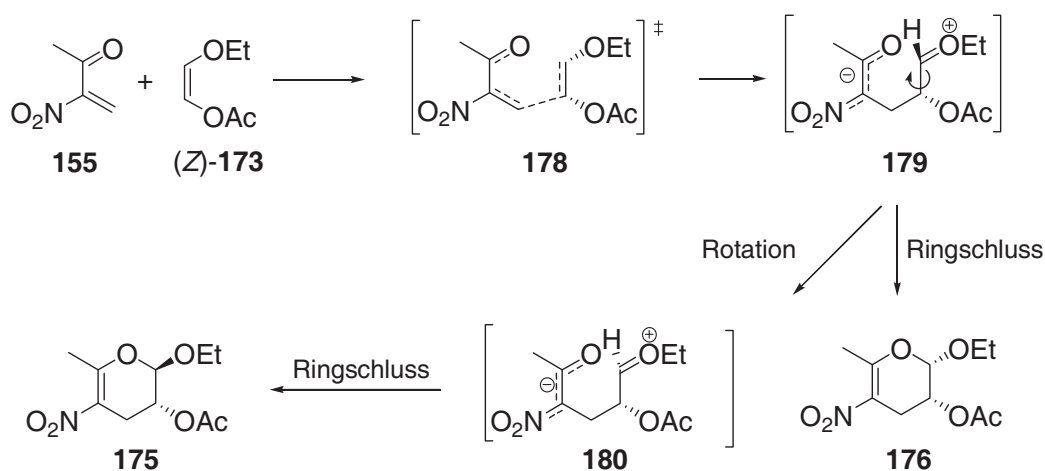


Abbildung 120: Postulierter Mechanismus der Hetero-*Diels-Alder* Reaktion.

Die Reduktion der endocyclischen Doppelbindung des Dihydropyrans **176** mit Natrium-trimethoxyborhydrid lieferte die chromatographisch trennbaren Nitroglykoside **181** und **182** in einem Verhältnis von 5:23. Bei Verwendung des Dihydropyrans **175** konnten die ebenfalls chromatographisch trennbaren Nitroglykoside **183**, **184** und **185** in einem Verhältnis von 14:15:5 erhalten werden. In einer Eintopf-Reaktion wurde die Reduktion der Nitrogruppe und anschließende reduktive Aminierung in guten bis sehr guten Ausbeuten realisiert. Die Synthese der Forosaminglykoside **186**, **188-190** als auch des Ossaminglykosids **191** konnte

somit ausgehend von Nitroacetone (157), Formaldehyd (156) sowie Ethoxyvinylacetat (173) in nur 3 Stufen erfolgen (Abbildung 121).

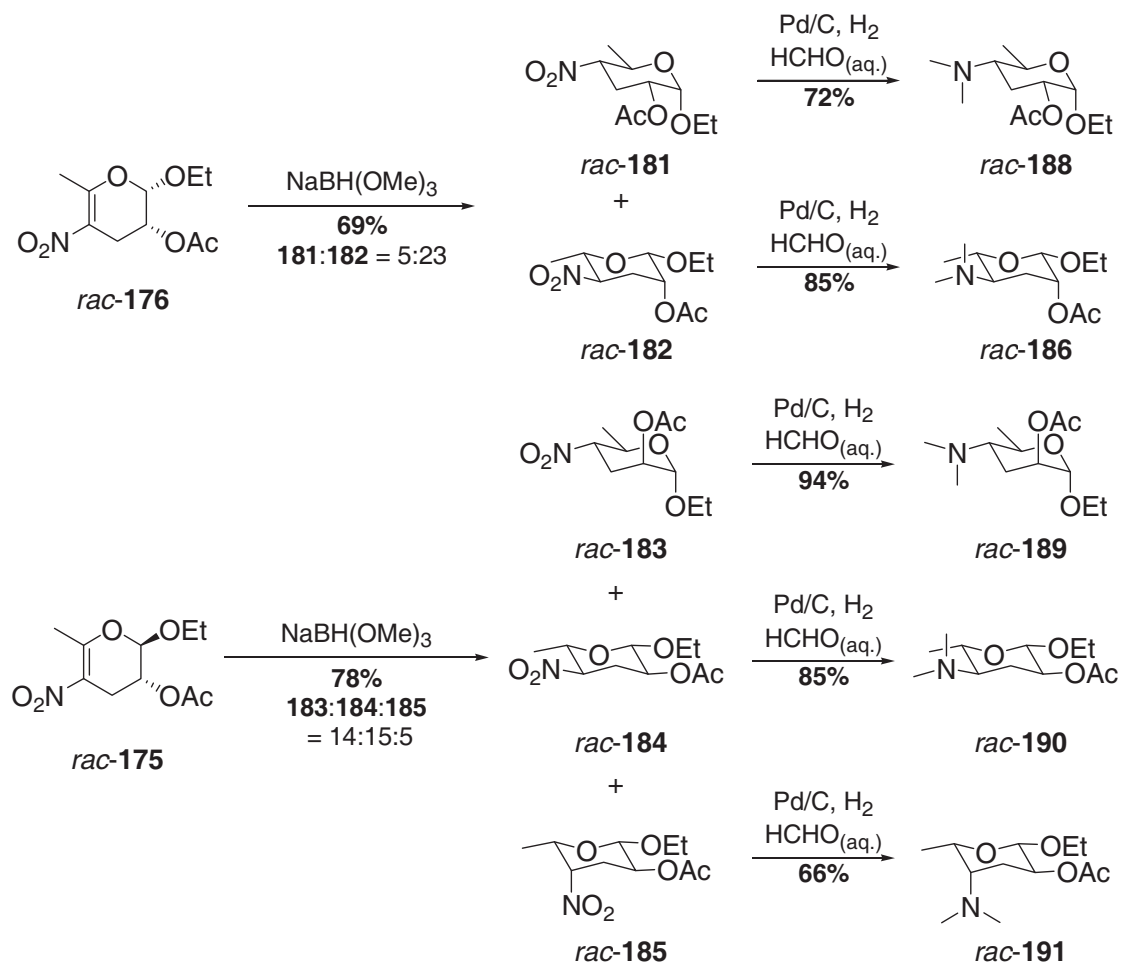


Abbildung 121: Synthese der Dimethylaminoglykoside 186, 188-190 und 191.

Für die geplanten Glykosidierungsreaktionen erschien es sinnvoll das Forsaminazid α/β -144 herzustellen. Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Publikationen von *Nicolaou et al.*^[119] und *Zhang et al.*^[118] ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Tri-*O*-acetyl-D-Glucal (192). Durch anomere Entschützung konnten die Saccharide α/β -144 erhalten werden. Die Reduktion des Azids 202 wurde durch Hydrierung mit Pd/C aber auch mittels *Staudinger*-Reduktion realisiert, um eine Kompatibilität mit der Totalsynthese des Spinosynanalogons 143 gewährleisten zu können. Amin 203 konnte durch Umsetzung mit dem *in situ* erzeugten gemischten Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid und anschließender Methylierung in das Formamid 205 sowie nach anomerer Entschützung in die Saccharide α/β -146 transformiert werden. Des Weiteren wurde D-Forosamin (7) aus 203 durch Umsatz mit Formaldehyd mittels reduktiver Aminierung unter Pd/C Katalyse unter einer Wasserstoffatmosphäre oder durch Verwendung von Natriumcyanoborhydrid dargestellt (Abbildung 122).

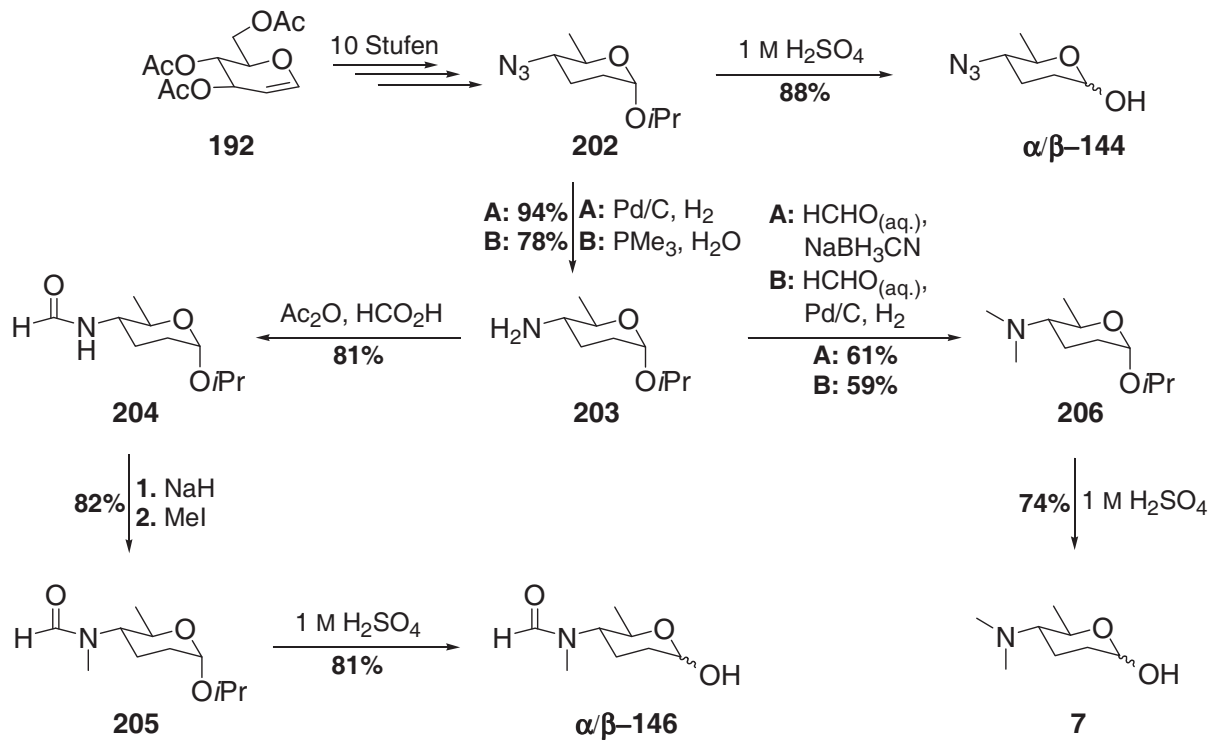


Abbildung 122: Synthese von D-Forosamin (7) und dessen Analoga α/β -144 und α/β -146.

Ausgehend von den genannten Sacchariden 7, α/β -144 und α/β -146 wurden Untersuchungen zur Donorsynthese durchgeführt. Bedingt durch den hohen Desoxygenierungsgrad der Saccharide 7, α/β -144 und α/β -146 und der daraus resultierenden Labilität^[25d] gestaltete sich die Donorsynthese als schwierig, da eine Isolierung bzw. eine notwendige Aufreinigung dieser hochreaktiven Verbindungen oftmals nicht möglich war. Diese Problematik konnte durch die Synthese der relativ stabilen Silylglykoside 247 und 248, der Glykosylacetate α/β -230 und des Glykosylfluorids 234 umgangen werden. Die Synthese der Trichloracetimidate α/β -252, α/β -253 und 254 wurde durch Entwicklung von Reaktionsbedingungen, welche keine weitere Aufreinigung erforderten ebenfalls realisiert. Die Synthese der Phosphite α/β -224 erfolgte dagegen nur in mäßiger Ausbeute bedingt durch Probleme bei der Isolierung und Reinigung dieser Verbindungen (Abbildung 123).

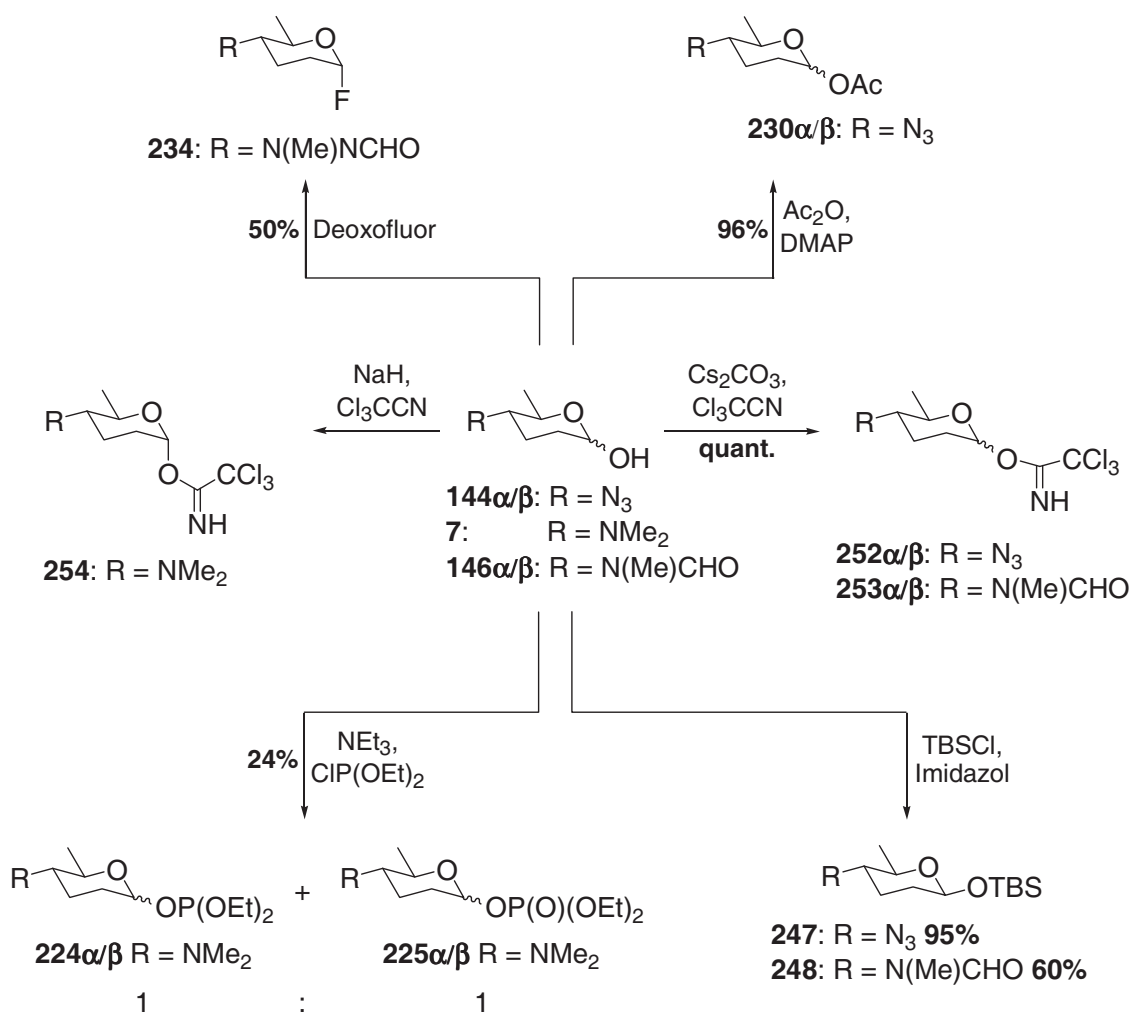
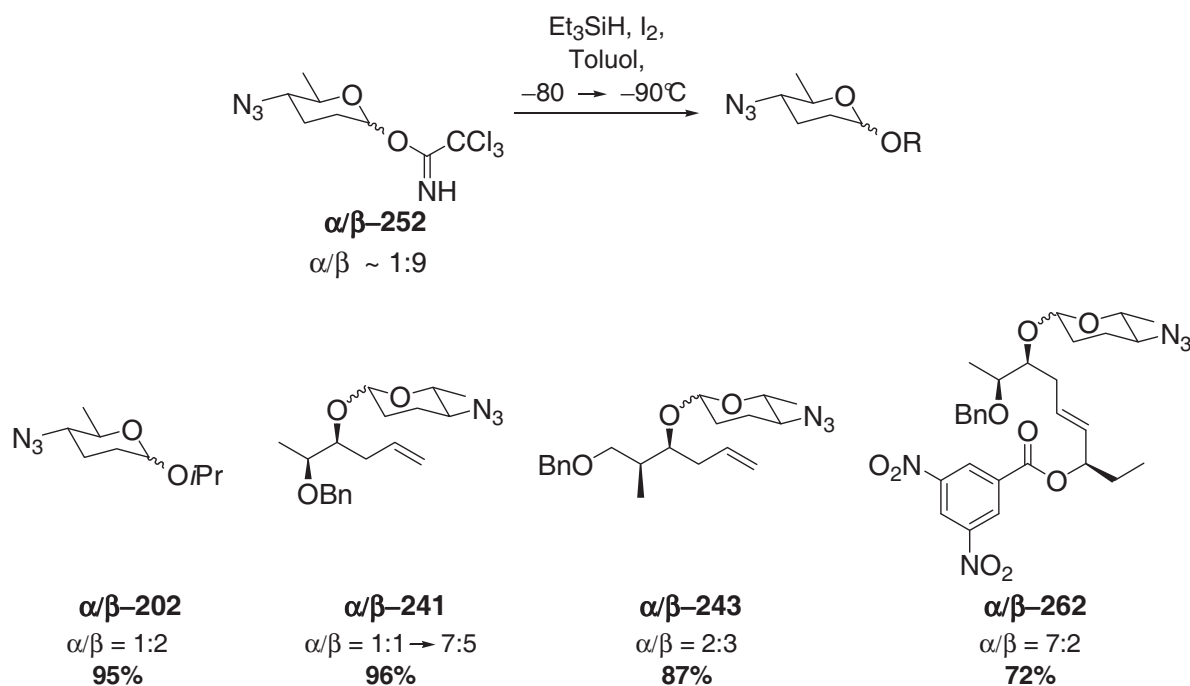


Abbildung 123: Synthese der Donorsysteme.

Die dargestellten Donoren wurden unter Verwendung verschiedener Promoter bezüglich ihrer Eignung in der selektiven Glykosidierung mit den bereitgestellten Aglykonen^[128,129,130,131] intensiv untersucht. Hierbei erwiesen sich die Glykosylphosphate α/β -**224** als nicht geeignet da unter Aktivierung mit TMSOTf hauptsächlich die Silylierung sowie Zersetzung des eingesetzten Aglykons beobachtet wurde. Das Glykosylfluorid **234** konnte ebenfalls als geeigneter Kandidat ausgeschlossen werden. Grund hierfür war die geringe Reaktivität des Donors, welche die Aktivierung nur unter relativ harschen Reaktionsbedingungen ermöglichte; dies war mit den hochfunktionalisierten Spinosynvorstufen nicht vereinbar. Darüber hinaus wurde die Zersetzung des Donors **234** bzw. die Bildung von Nebenprodukten des Donors **234** beobachtet. Ein ähnliches Resultat konnte sowohl für das Silylglykosid **248** als auch für die Trichloracetimidate α/β -**253** beobachtet werden, woraus sich ableiten lässt, dass das Formamid **146** für die Glykosidierung generell nicht geeignet ist. Das Trichloracetimidat **254** erwies sich als unreaktiv unter den Reaktionsbedingungen, die mit den bereitgestellten Spinosynvorstufen kompatibel sind. In Glykosidierungsexperimenten mit

Silyl glykosid **247** als auch den Glykosylacetaten α/β -**230** konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung von einfachen sowie minderfunktionalisierten Substraten die Glykosidbildung mit mehreren Promotern generell, sogar in sehr guten Ausbeuten, möglich ist. In Abhängigkeit des Aglykons wurde jedoch eine bevorzugte Bildung der jeweiligen α -Glykoside beobachtet, so dass eine Anwendung in dieser speziellen Thematik nur bedingt möglich ist. Die Trichloracetimidate α/β -**252** erwiesen sich ebenfalls als geeignet. Die Synthese von simplen Desoxyglykosiden konnte unter Verwendung verschiedener Promotern in moderaten bis guten Ausbeuten und moderaten Selektivitäten realisiert werden. Die besten Ergebnisse wurden mit dem α -Iodid erzielt, das sehr einfach durch Umsetzung von α/β -**252** mit Iod und Triethylsilan^[55] unter *in situ*-Anomerisierung aus α/β -**252** gebildet werden kann. Bei der Glykosidierung wurden mit sehr guten Ausbeuten bevorzugt die gewünschten β -Glykoside gebildet. So konnten die Desoxyglykoside α/β -**202**, α/β -**241**, α/β -**243**, α/β -**262** sowie **284** α/β mit guten Selektivitäten zugunsten des β -Glykosids für β -**202**, β -**243**, β -**264**, und β -**265**/ β -**266** dargestellt werden. Der immense Vorteil dieser Methode ist in der einfachen Durchführbarkeit der Reaktion sowie der hohen Toleranz dieser Reaktionsbedingungen gegenüber hochfunktionalisierten Substraten begründet. Die Desoxyglykoside α/β -**284** und α/β -**285** ließen sich allerdings vermutlich aufgrund sterischer Hinderung mit dieser Methode nicht darstellen (Abbildung 124).



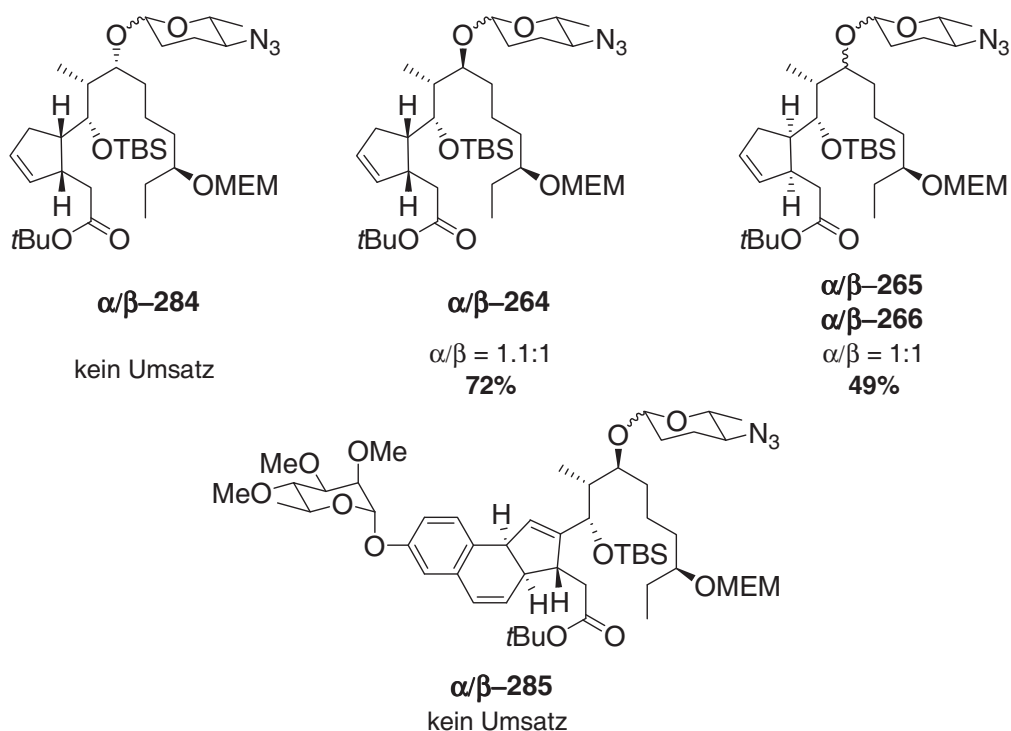


Abbildung 124: Synthese der Desoxyglykoside.

Die dargestellten Desoxyglykoside wurden weiter umgesetzt. Durch *Staudinger*-Reduktion wurden die jeweiligen Amine **α/β -276**, **β -277** und **α -277** dargestellt, aus denen die entsprechenden Formamide **α/β -280**, **β -281** und **α -281** durch Umsetzung mit dem gemischten Anhydrid sowie Dimethylaminoglykoside **α/β -278** und **β -279** durch reduktive Aminierung erhalten werden konnten. Die Benzylcarbamate **α/β -282**, **β -283** und **α -283** wurden durch Umsatz mit CbzCl dargestellt. Alle Transformationen ließen sich in sehr guten Ausbeuten durchführen (Abbildung 125).

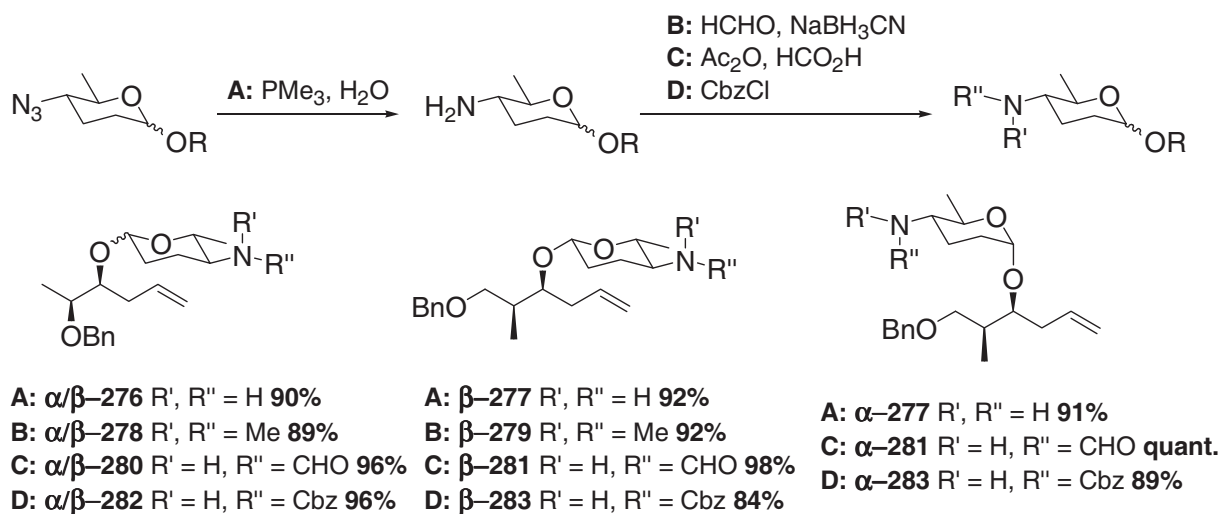


Abbildung 125: Derivatisierung der Glykoside **α/β -241**, **β -243** und **α -243**.

D EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

Alle Umsetzungen wurden, soweit erforderlich, in ausgeheizten Glasapparaturen in einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Käufliche Substanzen wurden, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung entsprechend den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet und destilliert.^[147] Das Entgasen von Lösungsmitteln geschah durch mindestens 10-minütiges Einleiten von Argon-Gas in die entsprechenden Lösungen. Das Entfernen von Lösungsmitteln unter vermindertem Druck erfolgte mittels eines Rotationsverdampfers, dessen Wasserbadtemperatur dem jeweiligen Lösungsmittel und der Empfindlichkeit der Substanz angepasst wurde (30 °C).

1.1 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte

UV/Vis-Spektren: Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit dem Modell Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* und dem Modell V-630 der Firma *Jasco*. Die Messung erfolgte im Wellenlängenbereich von 190–600 nm.

IR-Spektren: Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Vector 22 der Firma *Bruker* und dem Modell FT/IR-4100 der Firma *Jasco* aufgenommen. Bei dem IR-Gerät der Firma *Bruker* wurden flüssige Substanzen als Film zwischen NaCl-Platten, Feststoffe als KBr-Presslinge gemessen. Bei dem Modell der Firma *Jasco* wurden flüssige als auch feste Substanzen ohne weitere Probenvorbereitung direkt gemessen. Zur Kalibrierung diente die Polystyrolbande bei 1601 cm^{-1} .

Drehwerte: Drehwerte wurden mit einem Polarimeter Modell 241 der Firma *Perkin-Elmer* und einem Polarimeter P-2000 der Firma *Jasco* bestimmt.

¹H-NMR-Spektren: ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury-300 (300 MHz), Unity-300 (300 MHz) oder Inova-600 (600 MHz) der Firma *Varian* von in deuterierten Solventien gelösten Proben aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (TMS, $\delta_{\text{TMS}} = 0\text{ ppm}$) oder das verwendete Lösungsmittel. Die Multiplizität der Signale erster Ordnung wurde durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quin (Quintett), sext (Sextett), sep (Septett), dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplett). Signale, die durch Überlagerung oder Anteile höherer Ordnung nicht interpretiert werden konnten, wurden mit m (Multipllett) bezeichnet und verbreiterte Signale durch den Zusatz br indiziert. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

^{13}C -NMR-Spektren: Die ^1H -breitbandenkoppelten ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury-300 (75 MHz), Unity-300 (75 MHz) oder Inova-500 (125 MHz) der Firma *Varian* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Als interner Standard dienten Tetramethylsilan (TMS, $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm) oder das verwendete deuterierte Lösungsmittel. Die Multiplizitäten der Signale wurden ggf. durch APT-Pulsfolgen (attached proton test) ermittelt. Die ^1H -breitbandgekoppelten ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit dem Modell Inova-500 (125 MHz) der Firma *Varian* aufgenommen.

Massenspektren: Zur Aufnahme der EI-Spektren diente ein Doppelfokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan*. Als Ionisierungsmethode kam dabei die Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) zum Einsatz. ESI-Spektren wurden an einem Triplet-Quadrupol-Instrument TSQ 7000 oder einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan* aufgenommen. Angegeben werden die Quotienten aus Masse zu Ladung, sowie in Klammern die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ($I = 100$). Die Messung der HRMS-Spektren erfolgte an einem 7 Tesla Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance (FTICR)-Massenspektrometer (EI/ESI-HRMS) der Firma *Bruker*, das mit einer Apollo-Quelle der Firma *Bruker* und einer Spritzenpumpe 74900 series der Firma *Cole-Palmer* ausgestattet ist. Zur Aufnahme und Auswertung der Spektren diente das Programm XMASS.

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Zur dünn-schichtchromatographischen Reaktionskontrolle wurden DC-Fertigfolien TLC Silica gel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe Substanz relativ zur Höhe der Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion diente eine Molybdato-phosphorsäure-Lösung (5 g Molybdato-phosphorsäure in 100 mL EtOH) als Anfärbereagenz. Als Abkürzungen für die verwendeten Lösungsmittel dienen: EE (Essigsäureethylester), Et₂O (Diethylether), MTBE (Methyl-*tert*-butylether), PE (Petrolether, Siedebereich 40-80 °C), P (Pentan) und CH₂Cl₂ (Dichlormethan).

Säulenchromatographie (SC): Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden unter erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie bei Drücken von 0.1–0.6 bar) mit Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm) der Firma *Merck* durchgeführt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC):

Analytische HPLC: Analytische Trennungen wurden auf einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco*, ausgestattet mit einer Lösungsmittelpumpe PU-2080, Mischkammer LG-1590-04, Multiwellenlängendetektor MD-2010 Plus und Steuerung LC-Net II/ADC durchgeführt.

Zusätzlich war ein automatischer Probenwechsler Typ AS-2055 angeschlossen. Zur Bedienung, Datenerfassung sowie Auswertung wurden die Computerprogramme Borwin PDA, HSS 2000 und Borwin Chromatography der Firma *Jasco* eingesetzt. Für die analytischen Messungen wurde die Fertigsäule Chiralpak IA sowie Chiralpak IC (250 × 4.6 mm, Partikelgröße: 5 µm) der Firma *Daicel Chemical Industries Ltd.* verwendet. Als Lösungsmittel dienten *n*-Hexan, Essigsäureethylester, THF und Dichlormethan in HPLC-Qualität. Alle Proben wurden vor der Messung membranfiltriert.

Präparative HPLC: Präparative Trennungen wurden auf einem HPLC-System der Firma *Jasco*, ausgestattet mit zwei Lösungsmittelpumpen Modell PU-2087 PLUS und einem UV-Detektor Modell UV-2075 Plus durchgeführt. Eingesetzt wurde eine Fertigsäule Chiralpak IA (250 × 20 mm, Partikelgröße: 5 µm) der Firma *Jasco*. Als Lösungsmittel dienten *n*-Hexan, Essigsäureethylester und Dichlormethan in HPLC-Qualität. Alle Proben wurden vor der Messung membranfiltriert.

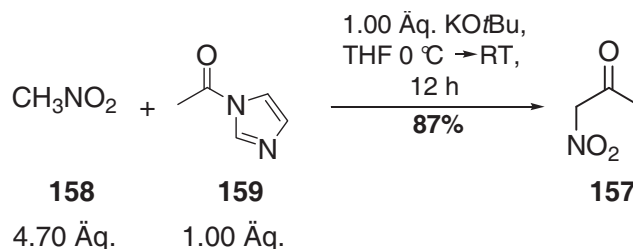
2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

2.1 AAV1: Synthese der Trichloracetimide und Glykosidierung

Zu einer Lösung des Saccharids (1.25-2.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (5 mL/100 μmol) wurde bei RT Trichloracetonitril (10.00 Äq.) und Cäsiumcarbonat (0.10 Äq.) gegeben und die Suspension für 30 min. bei RT gerührt. Anschließend wurde durch einen Membranfilter (2 μm) filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Lösung von Trichloracetimidat und Aglykon (1.00 Äq) in trockenem Toluol (5 mL/250 μmol) wurde für 30 min. über gepulvertem Molekularsieb (5 Å, 50 mg/5 mL) bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ - $-100\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und eine entsprechend gekühlte Lösung von Iod (1.50 Äq. bezogen auf das Trichloracetimidat) gelöst in Toluol (5 mL/100 μmol) sowie Triethylsilan (1.25 Äq bezogen auf das Trichloracetimidat) zugegeben und das Gemisch bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NEt_3 (3 mL) beendet, auf RT erwärmt und mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL)/ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt

3 Synthese von (+)-/(-)-Ethyl- β -forosamin ((+)-/(-)-170)

3.1 1-Nitropropan-2-on, Nitroacetone (157)



Zu einer Lösung von KOtBu (870 mg, 7.77 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (20 mL) wurde Nitromethan (2.23 g, 36.5 mmol, 5.00 mL, 4.70 Äq.) langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt, eine Lösung von *N*-Acetylimidazol (850 mg, 7.77 mmol, 1.00 Äq.) in THF (20 mL) innerhalb von 10 min. zugetropft und das Gemisch für 12 h bei RT gerührt. Das entstandene Nitronatsalz wurde abfiltriert, wobei immer ein geringer Lösungsmittelüberstand gewahrt wurde, mit Et₂O (200 mL) gewaschen und mit H₂O (200 mL) eluiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl auf pH = 2-3 angesäuert und mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und auf 60 mL bei 30 °C einreduziert. Es wurde darauf geachtet das Produkt aufgrund dessen Explosivität immer in Lösung zu halten.^[148] Die Ausbeute wurde aus Sicherheitsgründen über ein Aliquot von 1 mL ermittelt, dessen Lösungsmittel bei RT entfernt wurde (700 mg, 6.79 mmol, 87%).

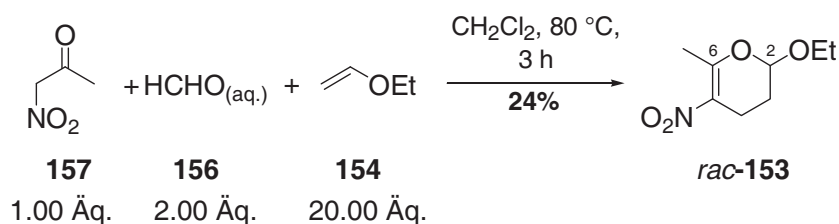
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 2.33 (s, 3 H, CH₃), 5.30 (s, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ_C [ppm] = 27.39 (C-3), 83.68 (C-1), 193.67 (C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 103.0 (17) [M]⁺, 43.0 (100) [COCH₃]⁺.

C₃H₅NO₃ (103.077)

3.2 *rac*-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-pyran (153)



Ein Gemisch aus Nitroaceton (**157**) (115 mg, 1.11 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (10 mL), Ethylvinylether (**154**) (1.61 g, 22.3 mmol, 20.0 Äq.) und Formaldehyd (**154**) (66.7 mg, 2.23 mmol, 165 µL, 2.00 Äq., 37%-ige Lösung in H₂O) wurde in einem Druckkolben in einem vorgeheizten Ölbad für 3 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die organische Phase mit 5%-iger NaHCO₃-Lsg. (50 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, P/EE 15:1) lieferte die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffes (49.7 mg, 0.27 mmol, 24%).

DC: $R_f = 0.50$ (P/EE 15:1).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 2979 \text{ cm}^{-1}$, 2898, 2872, 1623, 1487, 1479, 1453, 1430, 1375, 1360, 1311, 1252, 1222, 1198, 1156, 1132, 1117, 1090, 1056, 1003, 965, 937, 900, 875, 848.

UV (MeCN): λ_{max} (lg ϵ) = 225.0 nm (3.416), 301.5 (3.924).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.80–1.91 (m, 1 H, 3-H_a), 1.98–2.08 (m, 1 H, 3-H_b), 2.44 (t, $J = 1.4$ Hz, 3 H, 6-CH₃), 2.72 (tq, $J = 5.6$, 1.4 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.65 (dq, $J = 9.6$, 7.2 Hz, 1 H, OCH_aCH₃), 3.86 (dq, $J = 9.6$, 7.2 Hz, 1 H, OCH_bCH₃), 5.15 (dd, $J = 7.2$, 3.5 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ_C [ppm] = 14.97 (OCH₂CH₃), 18.46 (C-3), 21.58 (6-CH₃), 25.69 (C-4), 64.83 (OCH₂CH₃), 98.19 (C-2), 129.25 (C-5), 162.53 (C-6).

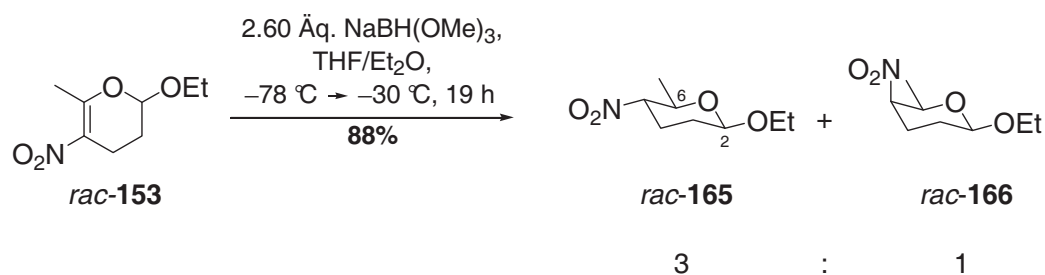
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 187.2 (5) [M]⁺, 142.1 (10) [M – OCH₂CH₃]⁺, 43.0 (100) [COCH₃]⁺.

C₈H₁₃NO₄ (187.193)

Ber. 187.0845

Gef. 187.0845 EI-HRMS.

3.3 *rac*-(2*R*,5*S*,6*R*)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (**165**) und *rac*-(2*R*,5*R*,6*R*)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (**166**)



Zu einer Lösung von $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$ (657 mg, 5.14 mmol, 2.60 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus trockenem THF (15 mL) und Et_2O (20 ml) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von **153** (374 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) in Et_2O (10 mL) zugetropft, das Gemisch auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für 19 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch schnelle Zugabe von 13.5 mL einer wässrigen HOAc/Harnstoff-Lösung (10 g HOAc, 8 g Harnstoff auf 40 mL H_2O) beendet. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und mit NaCl gesättigt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit Et_2O ($2 \times 30\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lsg gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, P/EE 15:1) lieferte **165** (251 mg, 1.32 mmol, 66%) in Form einer farblosen Flüssigkeit und **166** (84.0 mg, 0.44 mmol, 22%) in Form eines weißen Feststoffes.

***rac*-(2*R*,5*S*,6*R*)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (165)**

DC: $R_f = 0.21$ (P/EE 15:1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2979\text{ cm}^{-1}$, 2935, 2879, 2810, 1547, 1460, 1446, 1417, 1379, 1337, 1324, 1272, 1220, 1203, 1178, 1158, 1133, 1117, 1081, 1063, 1042, 1012, 990, 944, 925, 898.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_H [ppm] = 1.24 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3 H, OCH_2CH_3), 1.30 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 3 H, 6- CH_3), 1.61 (ddd, $J = 13.7, 9.8, 4.8\text{ Hz}$, 1-H, 3- H_{ax}), 2.00 (ddd, $J = 13.7, 4.4, 2.5\text{ Hz}$, 3- H_{eq}), 2.23 (ddd, $J = 13.5, 9.3, 4.4\text{ Hz}$, 1 H, 4- H_{ax}), 2.46 (ddd, $J = 13.5, 4.8, 4.5$, 1-H, 4- H_{eq}), 3.55 (dq, $J = 9.2, 7.3\text{ Hz}$, 1 H, OCH_aCH_3), 3.88–4.01 (m, 2 H, OCH_bCH_3 , 6-H), 4.25 (ddd, $J = 11.5, 9.3, 4.5\text{ Hz}$, 5-H), 4.57 (dd, $J = 9.8, 2.5\text{ Hz}$, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 14.99 (OCH_2CH_3), 18.01 (6- CH_3), 27.74 (C-3), 29.40 (C-4), 64.60 (OCH_2CH_3), 72.37 (C-6), 86.81 (C-5), 100.91 (C-2).

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 224.1 (24) $[\text{M} + \text{NH}_3 + \text{NH}_4]^+$, 207.1 (100) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 178.1 (82) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{NH}_4]^+$.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (189.209)

Ber. 212.08933 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

Gef. 212.08952 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ESI-HRMS.

***rac*-(2*R*,5*R*,6*R*)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (166)**

DC: $R_f = 0.11$ (P/EE 15:1).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 2974\text{ cm}^{-1}$, 2942, 2882, 2812, 1537, 1468, 1442, 1416, 1383, 1350, 1327, 1319, 1301, 1269, 1220, 1172, 1149, 1129, 1106, 1092, 1076, 1056, 1044, 1027, 959, 922, 912, 900, 868.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.75 (ddd, J = 13.1, 3.4, 2.8, 1 H, 3-H_{eq}), 1.89–2.04 (m_c, 1 H, 4-H_{ax}), 2.21 (ddd, J = 13.1, 9.0, 4.4 Hz, 3-H_{ax}), 2.45 (dddd, J = 14.8, 5.1, 4.4, 3.4 Hz, 4-H_{eq}), 3.52 (dq, J = 9.3, 7.1 Hz, 1 H, OCH_aCH₃), 3.90–4.03 (m, 2 H, OCH_bCH₃, 6-H), 4.47 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1-H, 5-H), 4.54 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ_C [ppm] = 14.98 (OCH₂CH₃), 17.44 (6-CH₃), 25.03 (C-3), 25.82 (C-4), 64.23 (OCH₂CH₃), 70.95 (C-6), 81.89 (C-5), 101.35 (C-2).

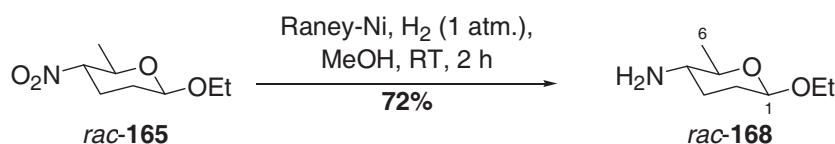
MS (ESI, MeOH): m/z = 228.0 [M + K]⁺, 212.0 [M + Na]⁺.

C₈H₁₅NO₄ (189.209)	Ber.	212.08933 [M + Na] ⁺
		228.06327 [M + K] ⁺
	Gef.	212.08926 [M + Na] ⁺
		228.06342 [M + K] ⁺ ESI-HRMS

3.4 Isomerisierung von *rac*-(2*R*,5*R*,6*R*)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (**166**) zu *rac*-(2*R*,5*S*,6*R*)-2-Ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (**165**)

166 (1.82 g, 9.61 mmol) wurde in trockenem THF (10 mL) gelöst, KHMDS (2 mL, 96 μmol, 10 mol%, 0.5 M Lösung in Toluol) zugegeben und die Lösung für 2 d bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit 5%-iger NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit EE extrahiert (3 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, P/EE 15:1) lieferte **165** (1.36 g, 7.18 mmol, 71%) in Form einer farblosen Flüssigkeit und **166** (151 mg, 0.79 mol, 8%) in Form eines weißen Feststoffes.

3.5 *rac*-Ethyl-*N,N*-didemethyl-β-forosamin (**168**)



Ein Gemisch aus Raney-Ni[®] (3.00 mL, 50%-ige Aufschlämmung, Acros) und **165** (400 mg, 2.11 mmol) in MeOH (40 mL) wurde für 2 h bei RT unter einer H₂-Atmosphäre gerührt. Die Lösung wurde über Celite[®] filtriert mit MeOH (200 mL) gewaschen und das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck ($p \geq 100$ mbar) entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:1, 1% NEt_3) lieferte die Titelverbindung in Form eines hellbraunen Öls (243 mg, 1.52 mmol, 72%).

DC: $R_f = 0.31$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3362$ cm^{-1} , 2975, 2932, 2866, 1604, 1555, 1455, 1378, 1317, 1166, 1075, 982, 916, 887.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_H [ppm] = 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.34–1.48 (m_c , 1 H, 3- H_{ax}), 1.58 (ddd, $J = 13.2, 9.5, 4.0$ Hz, 1 H, 2- H_{ax}), 1.80–1.90 (m_c , 1 H, 2- H_{eq}), 1.93–2.05 (m_c , 1 H, 3- H_{eq}), 2.45–2.60 (m, 3 H, 4-H, NH_2), 3.23 (dq, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 1 H, 5-H), 3.52 (dq, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_aCH_3), 3.94 (dq, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_bCH_3), 4.44 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 14.99 (OCH_2CH_3), 18.27 (C-6), 30.79, 30.83 (C-2, C-3), 52.73 (C-4), 64.07 (OCH_2CH_3), 76.30 (C-5), 101.24 (C-1).

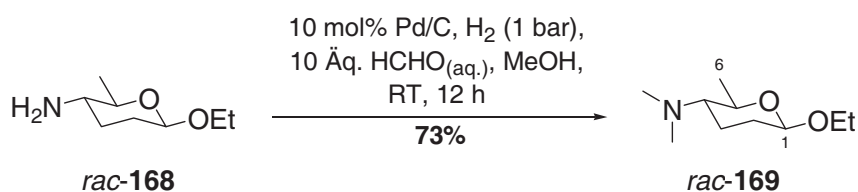
MS (ESI, MeOH): $m/z = 160.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (159.226)

Ber. 160.13321 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

Gef. 160.13324 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ EI-HRMS.

3.6 *rac*-Ethyl- β -forosamin (169)



Ein Gemisch aus **168** (360 mg, 2.26 mmol, 1.00 Äq.) Pd/C (210 mg, 0.26 mmol, 10 mol%), Formaldehyd (680 mg, 1.68 mL, 37%-ige Lösung in H_2O , 10.0 Äq.) in MeOH (20 mL) wurde für 12 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt. Das Gemisch wurde über Kieselgel filtriert, mit MeOH (300 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ($p \geq 120$ mbar) entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:1) lieferte die Titelverbindung in Form einer hellgelben Flüssigkeit (309 mg, 1.65 mmol, 73%)

DC: $R_f = 0.60$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2972 cm^{-1} , 2934, 2864, 2826, 2781, 2617, 1453, 1410, 1377, 1355, 1320, 1290, 1271, 1224, 1207, 1192, 1168, 1129, 1097, 1073, 1040, 989, 905, 892.

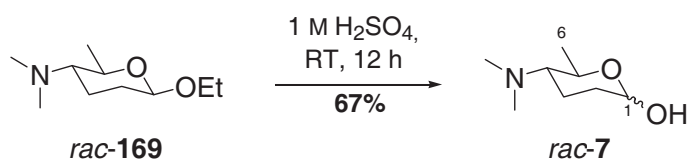
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.30 (d, J = 5.9 Hz, 3 H, 6- H_3), 1.38–1.58 (m, 2 H, 3- H_2), 1.79–1.97 (m, 2 H, 2- H_2), 2.19–2.27 (m, 1 H, 4-H), 2.23 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.44–3.56 (m, 2 H, 5-H, OCH_aCH_3), 3.93 (dq, J = 7.0, 9.7 Hz 1 H, OCH_bCH_3), 4.39 (m_{c} , 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 15.10 (OCH_2CH_3), 18.15 (C-6), 18.89 (C-3), 31.15 (C-2), 40.63 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 64.03 (C-4), 64.97 (OCH_2CH_3), 73.60 (C-5), 101.47 (C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 188.0 (100) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 142.2 (14) [$\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_3$].

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (187.193) Ber. 188.16451 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$
Gef. 188.16445 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ EI-HRMS

3.7 *rac*-Forosamin (7)



169 (2.00 g, 10.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 1 M H_2SO_4 (200 mL) und für 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von $\text{Ba}(\text{OH})_2 \times 8 \text{H}_2\text{O}$ (63 g) beendet, die Suspension mit EtOH (3×200 mL) verdünnt, zentrifugiert und der Überstand abdekantiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 2:1) gereinigt. Die Titelverbindung (1.14 g, 7.16 mmol, 67%) wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3383 cm^{-1} , 2936, 2869, 2827, 1454, 1129, 1087, 1066, 1037.

DC: R_f = 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, 6- $\text{H}_{3\alpha}$), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, 6- $\text{H}_{3\beta}$), 1.42–1.53, 1.62–2.06 (m, 8 H, 2- $\text{H}_{2\alpha}$, 2- $\text{H}_{2\beta}$, 3- $\text{H}_{2\alpha}$, 3- $\text{H}_{2\beta}$), 2.18–2.32 (m, 2 H, 4- H_α , 4- H_β), 2.24 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_{2\beta}$), 2.27 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_{2\alpha}$), 3.57 (dq, J = 9.5, 6.2 Hz, 1 H, 5- H_β), 3.96 (s_{br} , 2 H, OH_α , OH_β), 4.09 (dq, J = 9.2, 6.3 Hz, 1 H, 5- H_α), 4.72 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1 H, 1- H_β), 5.21 (dd, J = 3.0, 2.1 Hz, 1 H, 1- H_α).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 14.42 (C-3 $_\alpha$), 18.20 (C-3 $_\beta$), 18.96 (C-6 $_\beta$), 19.00 (C-6 $_\alpha$), 30.05, 32.67 (C-2 $_\alpha$, C-2 $_\beta$), 40.65 ($\text{N}(\text{CH}_3)_{2\beta}$), 40.72 ($\text{N}(\text{CH}_3)_{2\alpha}$), 64.78 (C-4 $_\beta$), 65.51 (C-4 $_\alpha$), 66.91 (C-5 $_\alpha$), 73.99 (C-5 $_\beta$), 90.99 (C-1 $_\alpha$), 96.04 (C-1 $_\beta$).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 160.1 [M + H]^+$, $182.1 [M + Na]^+$.

$C_8H_{17}NO_2$ (159.226)

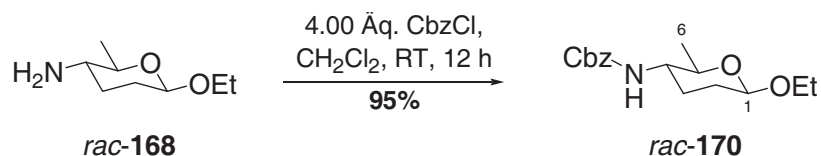
Ber. 160.1332 $[M+H]^+$

182.1151 $[M + Na]^+$

Gef. 160.1337 $[M+H]^+$

182.1153 $[M + Na]^+$ ESI-HRMS

3.8 *rac*-Ethyl-*N,N*-didemethyl-*N*-benzyloxycarbonyl- β -forosamin (170)



Zu einer Lösung des Amins **168** (242 mg, 1.52 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde ges. K_2CO_3 -Lsg (5 mL) zugegeben und das Gemisch für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde CbzCl (1.04 g, 6.08 mmol, 870 μ L, 4.00 Äq.) zugetropft und für weitere 12 h bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 (50 mL) verdünnt und mit H_2O (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, P/EE 16:5) lieferte die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffes (425 mg, 1.49 mmol, 95%).

DC: $R_f = 0.20$ (P/EE 16:5).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 3299$ cm^{-1} , 3067, 3041, 2972, 2944, 2894, 2860, 2813, 1687, 1609, 1589, 1548, 1500, 1454, 1423, 1377, 1349, 1321, 1303, 1253, 1161, 1134, 1105, 1070, 1046, 986, 918, 907, 887.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 205.0 nm (3.942), 251.5 (2.351), 257.0 (2.413), 263.0 (2.339), 267.0 (2.217).

1H -NMR (300 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 100 °C): δ_H [ppm] = 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.34–1.50 (m, 1 H, 3- H_{ax}), 1.62 (dddd, $J = 13.1, 9.1, 8.4, 4.5$ Hz, 1 H, 2- H_{ax}), 1.85 (ddd, $J = 13.3, 5.8, 3.6$ Hz, 1 H, 2- H_{eq}), 2.11 (ddd, $J = 13.3, 4.5, 3.6$ Hz, 1 H, 3- H_{eq}), 3.28–3.41 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 3.55 (dq, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1 H, OCH_aCH_3), 3.87 (dq, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1 H, OCH_bCH_3), 4.43 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1 H, 1-H), 4.44–4.56 (m, 1 H, NH), 5.13 (s, 2 H, $NC(O)OCH_2Ph$), 7.30–7.40 (m, 5 H, $5 \times Ph-H$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100 °C): δ_{C} [ppm] = 14.92 (OCH_2CH_3), 18.40 (C-2), 26.90 (C-6), 30.44 (C-3), 52.42 (CH_2Ph), 63.63 (OCH_2CH_3), 66.44 (C-4), 74.77 (C-5), 100.87 (C-1), 127.53 (C-Ph), 127.75 (C-Ph), 128.22 (C-Ph), 136.51 ($\text{C}_i\text{-Ph}$), 155.51 ($\text{C}(\text{O})\text{OBn}$).

MS (ESI, MeOH): m/z = 316.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 332.1 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (293.162)	Ber.	316.15193 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
		332.12587 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$
	Gef.	316.15201 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
		332.12574 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ ESI-HRMS.

3.9 Trennung der Enantiomere von *rac*-Ethyl-*N,N*-didemethyl-*N*-benzyl-oxycarbonyl- β -forosamin (170)

rac-**170** (400 mg, 1.36 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst. Je 400 μL dieser Probelösung (16.0 mg, 60.0 μmol des racemischen Gemisches) wurden in das präparative HPLC-System (Säule: Chiralpak IA, 250 \times 20 mm, Partikelgröße: 5 μm , mobile Phase *n*-Hexan/EtOAc 9:1, Fluss: 18 mL/min., Druck: 10.1 MPa) injiziert. Fraktioniertes Auffangen des Eluats (UV-Detektor: λ = 261 nm) lieferte die Enantiomere (+)-**170** und (–)-**170**

Analytische Daten für (+)-**170**

HPLC (präparativ)	t_{R} :	21.7
	Fraktion:	20.3–22.9
HPLC (analytisch)	Säule:	Chiralpak IA
	Eluens:	<i>n</i> -Hexan/EtOAc 8:2
	Fluss :	0.8 mL/min.
	t_{R} :	10.1, 99% ee.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.5$ (*c* 1.0 in MeOH)

Analytische Daten für (–)-**170**

HPLC (präparativ)	t_{R} :	26.4
	Fraktion:	26.4–31.5
HPLC (analytisch)	Säule:	Chiralpak IA
	Eluens:	<i>n</i> -Hexan/EtOAc 8:2
	Fluss :	0.8 mL/min.
	t_{R} :	11.4, 95% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -18.3$ (c 1.0 in MeOH).

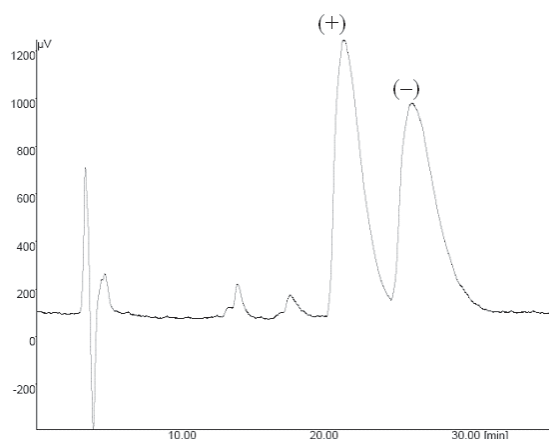
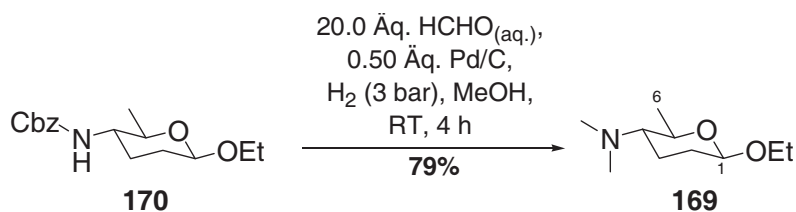


Abbildung 126: HPLC-Chromatogramm (Chiralpak IA) der präparativen Trennung.

3.10 Ethyl- β -D-forosamin (**169**) und Ethyl- β -L-forosamin (*ent*-**169**)

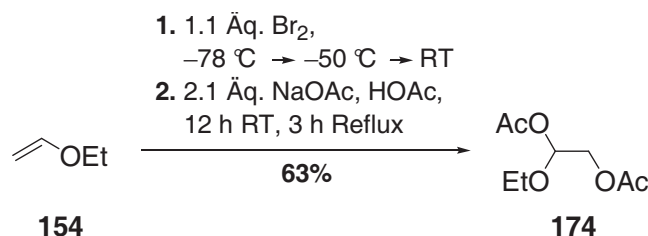


Ein Gemisch aus **170** (100 mg, 0.34 mmol, 1.00 Äq.), Pd/C (200 mg, 50 mol% Pd) und Formaldehyd (200 mg, 6.80 mmol, 0.55 ml, 20.0 Äq., 37%ige-Lösung in H₂O) in MeOH (10 mL) wurde für 4 h unter H₂-Atmosphäre (3 bar) geschüttelt. Das Gemisch wurde über Celite[®] filtriert mit MeOH (200 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ($p \geq 120$ mbar) entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 7:1) lieferte die Titelverbindung in Form einer hellgelben Flüssigkeit (51.0 mg, 0.27 mmol, 79%).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +19.4$ (c 1.0 in MeOH) L
 -18.3 (c 1.0 in MeOH) D.

4 Synthese von *rac*-Ethyl-2-acetoxyforosamin und *rac*-Ethyl-2-acetoxyossamin

4.1 1,2-Diacetoxy-1-ethoxyethan (**174**)



Ethylvinylether (**154**) (144 g, 2.00 mol, 192 mL, 1.10 Äq.) wurde auf -78 °C abgekühlt und Brom (93.0 mL, 288 g, 1.80 mmol, 1.00 Äq.) so zugetropft, dass die Innentemperatur -50 °C nicht überstieg. Nach beendeter Bromzugabe wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt, sofort zu einer Suspension aus Natriumacetat (312 g, 3.80 mol, 2.10 Äq.) in Eisessig (1.05 kg, 17.5 mol, 1.00 L, 9.70 Äq.) gegeben und für 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam zum Sieden erwärmt und für 3 h unter Rückfluss gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Et_2O (1000 mL) aufgenommen, nochmals filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels fraktionierter Destillation gereinigt ($p = 0.7\text{ mbar}$, $75\text{--}80\text{ °C}$). Die Titelverbindung wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten (219 g, 1.14 mmol, 63%).

Sdp.: $75\text{--}80\text{ °C}$ / $p = 0.7\text{ mbar}$.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2981\text{ cm}^{-1}$, 2939, 2902, 1747, 1441, 1372, 1224, 1181, 1142, 1060, 1012, 935, 862.

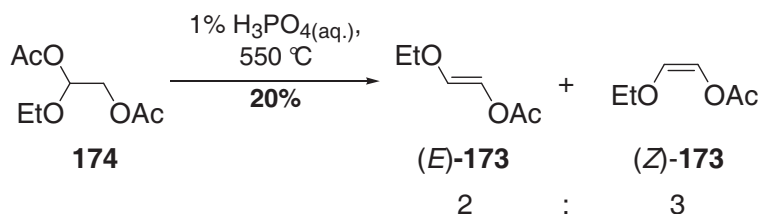
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.22 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3 H, OCH_2CH_3), 2.08 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.11 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.64 (dq, $J = 10.1, 7.0\text{ Hz}$, 1 H, OCH_aCH_3), 3.78 (dq, $J = 10.1, 7.0\text{ Hz}$, 1 H, OCH_bCH_3), 4.06 (dd, $J = 11.5, 5.0\text{ Hz}$, 1 H, 2- H_a), 4.23 (dd, $J = 11.5, 5.0\text{ Hz}$, 1 H, 2- H_b), 5.99 (t, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 14.72 (OCH_2CH_3), 20.42 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.79 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 63.68 (OCH_2CH_3), 65.48 (C-2), 94.18 (C-1), 170.54 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 170.69 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 208.2 (10) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 131.1 (100) $[\text{M} - \text{OAc}]^+$.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ (190.193)

4.2 (*E*)-2-Ethoxyvinylacetat (*E*)-(173) und (*Z*)-2-Ethoxyvinylacetat (*Z*)-(173)



174 (78.8 g, 4.10 mol) wurde in eine senkrecht stehende, mit aktivierten Quarzringen (1%-ige Phosphorsäure) gefüllte und auf 550 °C geheizte Quarzröhre ($d = 1.0$ cm) bei $p = 1.5$ mbar langsam getropft (1 Tropfen / 2 sec). Das Pyrolysat wurde in einer mit flüssigem Stickstoff gekühlten Vorlage aufgefangen und nach beendeter Pyrolyse sofort in Et₂O (200 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrfach mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, P/Et₂O 20:1) lieferte (*E*)-(173) (4.32 g, 30.0 mmol, 8%) und (*Z*)-(173) (6.48 g, 50.0 mmol, 12%) jeweils als farblose Flüssigkeit.

(*E*)-2-Ethoxyvinylacetat (*E*)-(173)

DC: $R_f = 0.48$ (P/Et₂O 20:1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3114 \text{ cm}^{-1}$, 2983, 2939, 2882, 1750, 1684, 1666, 1597, 1479, 1444, 1396, 1372, 1296, 1197, 1122, 1100, 1044, 1024, 917, 868.

UV (MeCN): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 211.0 \text{ nm} (3.801)$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2.11 (s, 3 H, C(O)CH₃), 3.72 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6.72 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 1-H), 6.98 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ_C [ppm] = 14.65 (OCH₂CH₃), 20.62 (C(O)CH₃), 65.77 (OCH₂CH₃), 122.10 (C-1), 139.69 (C-2), 168.57 (C(O)CH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 130.1 (12) [M]⁺, 60.1 (100) [CO₂CH₃ + H]⁺, 43.0 (50) [C(O)CH₃]⁺.
C₆H₁₀O₃ (130.141)

(*Z*)-2-Ethoxyvinylacetat (*Z*)-(173)

DC: $R_f = 0.35$ (P/Et₂O 20:1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3487 cm^{-1} , 3124, 2982, 2888, 1754, 1687, 1444, 1371, 1353, 1308, 1259, 1225, 1179, 1134, 1109, 1022, 956, 947, 865.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 212.5 nm (3.844).

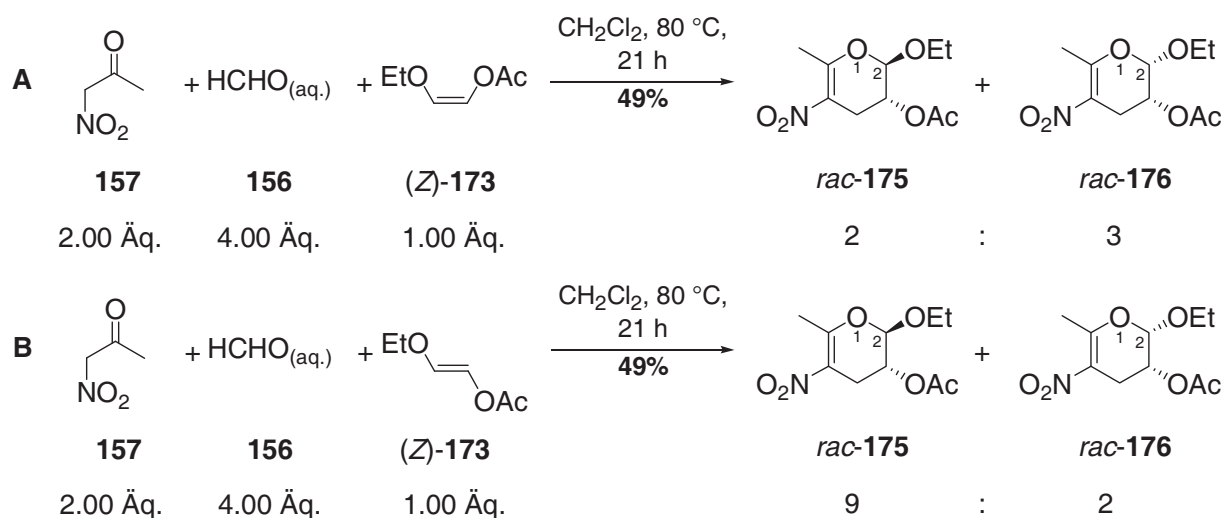
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2.18 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 5.64 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, 1-H), 6.50 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 15.13 (OCH_2CH_3), 20.70 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 69.02 (OCH_2CH_3), 117.27 (C-1), 132.74 (C-2), 167.74 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 130.1 (18) $[\text{M}]^+$, 43.0 (22) $[\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]^+$.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130.141)

4.3 *rac*-(2*R*,3*R*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-pyran (175) und *rac*-(2*S*,3*R*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-pyran (176)



Methode A: Ein Gemisch von Nitroacetone (**157**) (540 mg, 5.24 mmol, 2.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (40 mL), (*Z*)-2-Ethoxyvinylacetat (*Z*)-(**173**) (340 mg, 2.61 mmol, 1.00 Äq.) und Formaldehyd (313 mg, 10.4 mmol, 850 μL , 4.00 Äq., 37%-ige Lösung in H_2O) wurde in einem Druckkolben in einem vorgeheizten Ölbad für 21 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde die organische Phase mit 5%-iger NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, P/EE 15:1) lieferte **175** (127 mg,

0.51 mmol, 20%) und **176** (190 mg, 0.77 mmol, 29%) jeweils in Form eines weißen Feststoffes.

Methode B: Ein Gemisch aus Nitroaceton (**157**) (270 mg, 2.62 mmol, 2.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (20 mL), (*E*)-2-Ethoxyvinylacetat (*E*)-(**173**) (170 mg, 1.31 mmol, 1.00 Äq.) und Formaldehyd (159 mg, 5.24 mmol, 430 µL, 4.00 Äq., 37%-ige Lösung in H₂O) wurde in einem Druckkolben in einem vorgeheizten Ölbad für 21 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die organische Phase mit 5%-iger NaHCO₃-Lsg. (50 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, P/EE 15:1) lieferte **176** (29.6 mg, 0.12 mmol, 9%) und **175** (127 mg, 0.51 mmol, 40%) jeweils in Form eines weißen Feststoffes.

***rac*-(2*R*,3*R*)-3Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-pyran (**175**)**

DC: $R_f = 0.24$ (P/EE 15:1).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 2977 \text{ cm}^{-1}$, 2936, 2901, 1749, 1635, 1479, 1446, 1426, 1377, 1331, 1242, 1203, 1175, 1158, 1144, 1122, 1100, 1077, 1052, 1037, 1011, 998, 974, 927, 901, 867.

UV (MeCN): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 225.0 \text{ nm} (3.471)$, 294.5 (3.924).

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): δ_H [ppm] = 0.78 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, OCH₂CH₃), 1.52 (s, 3 H, C(O)CH₃), 2.18 (t, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 3 H, 6-CH₃), 2.76–2.84 (m, 2 H, 4-H₂), 3.06 (dq, $J = 9.6, 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, OCH_aCH₃), 3.36 (dq, $J = 9.6, 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, OCH_bCH₃), 4.77 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 4.88 (dd, $J = 5.4, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ_C [ppm] = 14.91 (OCH₂CH₃), 20.87 (C(O)CH₃), 21.31 (6-CH₃), 24.04 (C-4), 64.87 (C-3), 65.31 (OCH₂CH₃), 96.29 (C-2), 127.22 (C-5), 161.43 (C-6), 169.95 (C(O)CH₃).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 268.08$ [M + Na]⁺.

C₁₀H₁₅NO₆ (245.229)	Ber.	268.07196 [M + Na] ⁺
		284.05310 [M + K] ⁺
	Gef.	268.07918 [M + Na] ⁺
		284.05328 [M + K] ⁺ ESI-HRMS.

HPLC (analytisch)	Säule:	Chiralpak IC
	Eluens:	<i>n</i> -Hexan/THF 96:4
	Fluss :	0.8 mL/min.

t_R : 1.Ent-**175** 39.2 min.
2.Ent-**175** 45.9 min.

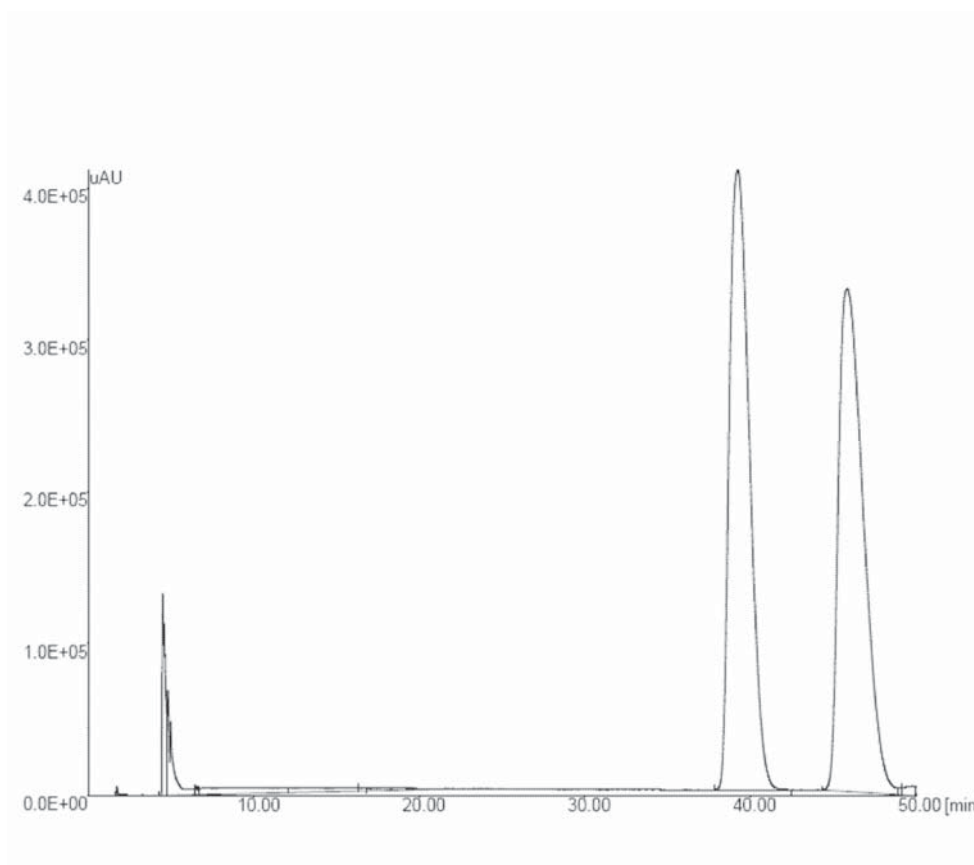


Abbildung 127: HPLC-Chromatogramm (Chiralpak IC) der analytischen Trennung.

***rac*-(2*S*,3*R*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-pyran (176)**

DC: $R_f = 0.16$ (P/EE 15:1).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 2981 \text{ cm}^{-1}$, 2935, 2902, 1750, 1708, 1633, 1485, 1446, 1377, 1318, 1224, 1201, 1179, 1150, 1124, 1081, 1049, 994, 972, 940, 914, 878.

UV (MeCN): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 223.5 \text{ nm} (3.476)$, 295.5 (3.929).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_H [ppm] = 1.24 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H, OCH_2CH_3), 2.13 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.51 (t, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 3 H, 6- CH_3), 2.84 (ddd, $J = 16.3, 9.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, 4- H_a), 3.04 (dd, $J = 16.3, 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, 4- H_b), 3.71 (dq, $J = 10.2, 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, OCH_aCH_3), 3.87 (dq, $J = 10.2, 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, OCH_bCH_3), 4.98 (ddd, $J = 9.6, 6.6, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 5.19 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 14.89 (OCH_2CH_3), 20.78 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.94 (6- CH_3), 24.49 (C-4), 65.52 (C-3), 65.72 (OCH_2CH_3), 96.21 (C-2), 127.05 (C-5), 161.53 (C-6), 170.07 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

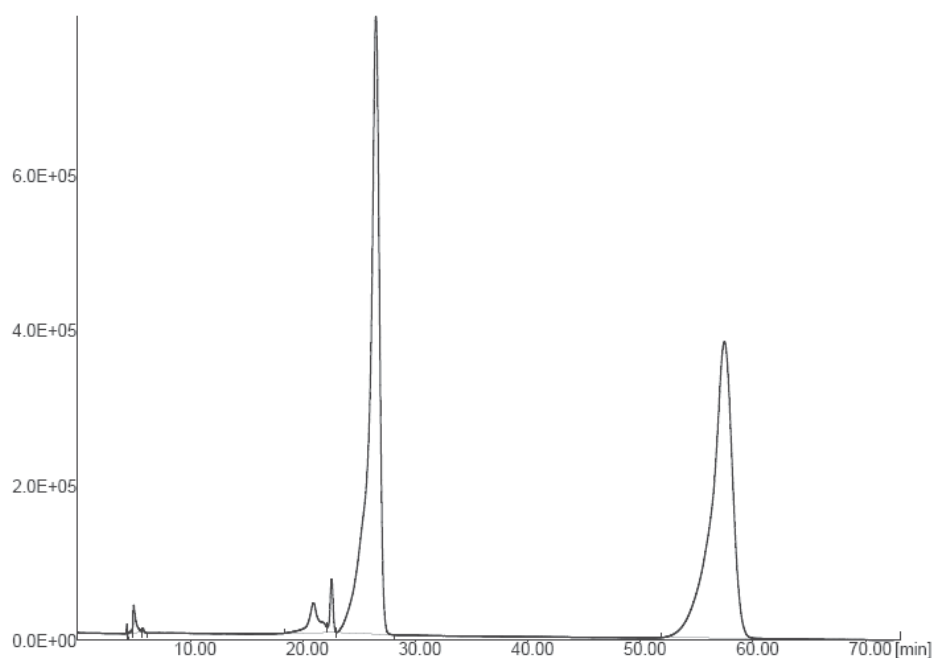
MS (ESI, MeOH): $m/z = 268.1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 248.0 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$.

C₁₀H₁₅NO₆ (245.229)Ber. 268.07196 [M + Na]⁺284.05310 [M + K]⁺Gef. 268.07915 [M + Na]⁺284.05310 [M + K]⁺ ESI-HRMS.**HPLC** (analytisch)

Säule: Chiralpak IC

Eluens: *n*-Hexan/*i*PrOH 95:5

Fluss : 0.8 mL/min.

t_R: 1.Ent-**176** 26.5 min.2.Ent-**176** 57.4 min.**Abbildung 128:** HPLC-Chromatogramm (Chiralpak IC) der analytischen Trennung.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 14.92 (OCH_2CH_3), 17.42 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.86 (6- CH_3), 28.43 (C-4), 63.77 (C-3), 64.77 (OCH_2CH_3), 67.68 (C-6), 85.84 (C-5), 94.57 (C-2), 170.16 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 94.57 (d, $^1J = 170.5$ Hz, C-2)

MS (ESI, MeOH): $m/z = 270.1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (247.105)	Ber.	270.0948 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
	Gef.	270.0950 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS.

***rac*-(2*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (182)**

DC: $R_f = 0.50$ (PE/EE 5:1).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 2982$ cm^{-1} , 2938, 2881, 1745, 1550, 1447, 1378, 1337, 1310, 1238, 1186, 1162, 1110, 1085, 1055, 1045, 989, 956, 923, 913, 891.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 3 H, 6- CH_3), 2.16 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.39 (ddd, $J = 14.5, 11.6, 3.0$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 2.52 (ddd, $J = 14.5, 4.6, 1.4$ Hz, 1 H, 4- H_{eq}), 3.58 (dq, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1 H, OCH_aCH_3), 3.95 (dq, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1 H, OCH_bCH_3), 4.02 (dq, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1 H, 6-H), 4.52 (ddd, $J = 11.6, 9.4, 4.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.22 (ddd, $J = 3.0, 1.4, 1.2$ Hz, 1 H, 3-H).

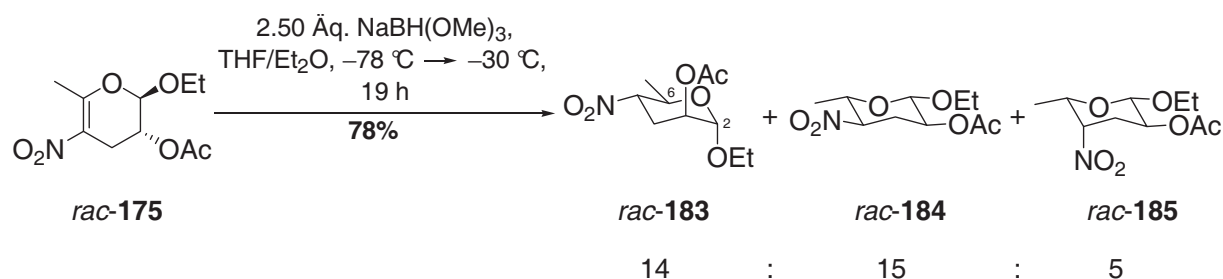
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 14.81 (OCH_2CH_3), 17.86 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.96 (6- CH_3), 32.73 (C-4), 65.25 (OCH_2CH_3), 66.56 (C-3), 72.76 (C-6), 83.55 (C-5), 99.28 (C-2), 170.00 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 99.28 (d, $^1J = 157.1$ Hz, C-2)

MS (ESI, MeOH): $m/z = 270.10$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 517.2 [$2\times\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (247.105)	Ber.	270.0948 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
	Gef.	270.0950 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS.

4.5 *rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-tetrahydropyran (183), *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitro-tetrahydropyran (184) und *rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (185)



Zu einer Lösung von NaBH(OMe)₃ (495 mg, 3.87 mmol, 2.50 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus trockenem THF (16 mL) und Et₂O (11 mL) wurde bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von **175** (381 mg, 1.55 mmol, 1.00 Äq.) in Et₂O (22 mL) zugetropft, das Gemisch auf $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für 19 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch schnelle Zugabe von 20.0 mL einer wässrigen HOAc/Harnstoff-Lösung (10 g HOAc, 8 g Harnstoff auf 40 mL H₂O) beendet. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und mit NaCl gesättigt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 × 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lsg gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 20:1 → 10:1 → 5:1) lieferte **183** (125 mg, 0.51 mmol, 33%), **184** (130 mg, 0.53 mmol, 34%) und **185** (43 mg, 0.17 mmol, 11%) jeweils als farbloses Öl.

***rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (183)**

DC: $R_f = 0.37$ (PE/EE 20:1)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2981 \text{ cm}^{-1}$, 2936, 1748, 1551, 1443, 1372, 1341, 1237, 1211, 1148, 1117, 1074, 1038, 1009, 986, 952, 908, 881, 857.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.26 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H, OCH₂CH₃), 1.28 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 3-H, 6-CH₃), 2.11 (s, 3 H, C(O)CH₃), 2.30 (ddd, $J = 13.3, 6.9, 3.2 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H_{eq}), 2.65 (ddd, $J = 13.3, 12.3, 2.8 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H_{ax}), 3.50 (dq, $J = 9.6, 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, OCH_aCH₃), 3.75 (dq, $J = 9.6, 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, OCH_bCH₃), 4.26 (dq, $J = 12.6, 6.2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 4.55 (ddd, $J = 12.6, 12.3, 6.9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 4.64 (s, 1 H, 2-H), 4.94 (ddd, $J = 3.2, 2.8, 1.5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 14.90 (OCH_2CH_3), 17.72 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 21.00 (6- CH_3), 29.15 (C-4), 63.60 (OCH_2CH_3), 65.38 (C-3), 68.13 (C-6), 83.89 (C-5), 95.83 (C-2), 169.84 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 95.83 (d, $^1J = 170.5$ Hz, C-2)

MS (ESI, MeOH): $m/z = 270.1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 517.2 [$2\times\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (247.105) Ber. 270.0948 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
Gef. 270.0954 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS.

***rac*-(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (184)**

DC: $R_{\text{f}} = 0.33$ (PE/EE 20:1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2980$ cm^{-1} , 2937, 2896, 2832, 1735, 1644, 1550, 1470, 1454, 1387, 1327, 1284, 1235, 1165, 1114, 1041, 938, 912, 895.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3-H, 6- CH_3), 2.07 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.21 (q, $J = 11.9$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 2.71 (dd, $J = 11.9$, 4.6 Hz, 4- H_{eq}), 3.60 (dq, $J = 9.9$, 7.2 Hz, 1 H, OCH_aCH_3), 3.91 (dq, $J = 9.9$, 7.2 Hz, 1 H, OCH_bCH_3), 3.91 (dq, $J = 9.5$, 6.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.37 (ddd, $J = 11.9$, 9.5, 4.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.71 (dd, $J = 11.9$, 7.5 Hz, 1 H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 14.99 (OCH_2CH_3), 17.77 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.79 (6- CH_3), 32.26 (C-4), 65.20 (OCH_2CH_3), 68.31 (C-6), 72.31 (C-3), 85.11 (C-5), 101.45 (C-2), 169.57 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 101.45 (d, $^1J = 159.5$ Hz, C-2)

MS (ESI, MeOH): $m/z = 270.1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 517.2 [$2\times\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (247.105) Ber. 270.0948 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
Gef. 270.0957 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS

***rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-3-Acetoxy-2-ethoxy-6-methyl-5-nitrotetrahydropyran (185)**

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu} = 2986$ cm^{-1} , 2939, 2869, 1731, 1550, 1450, 1376, 1314, 1286, 1241, 1216, 1171, 1101.

DC: $R_{\text{f}} = 0.08$ (PE/EE 20:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.91 (ddd, $J = 14.1$, 9.1, 5.1 Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 2.04 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.72 (dt, $J = 14.8$, 5.4 Hz, 1 H, 4- H_{eq}), 3.52 (dq, $J = 9.6$, 6.6 Hz, 1 H, OCH_aCH_3), 3.87 (dq,

$J = 9.6, 6.6$ Hz, 1 H, OCH_bCH_3), 4.14 (dq, $J = 6.5, 3.9$ Hz, 1 H, 6-H), 4.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.71 (q, $J = 4.3$ Hz, 5-H), 5.24 (dt, $J = 9.1, 5.5$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 14.93 (OCH_2CH_3), 16.61 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.96 (6- CH_3), 28.52 (C-4), 64.53 (OCH_2CH_3), 64.45 (C-6), 70.55 (C-3), 82.76 (C-5), 100.68 (C-2), 169.67 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 101.68 (d, $^1J = 160.6$ Hz, C-2)

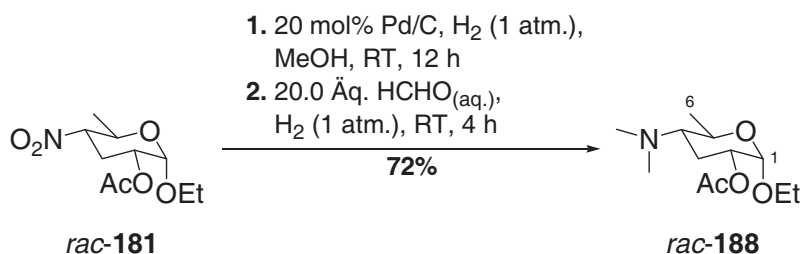
MS (ESI, MeOH): $m/z = 270.10$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 517.2 [$2 \times \text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (247.105)

Ber. 270.0948 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

Gef. 270.0953 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS

4.6 *rac*-Ethyl-(2*R*)-2-acetoxy- α -forosamin (188)



Ein Gemisch aus **181** (14 mg, 56 μmol , 1.00 Äq), Pd/C (12 mg, 11 μmol , 20 mol%) in MeOH (5 mL) wurde für 12 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt bis die vollständige Umsetzung zum Amin beobachtet wurde (DC-Kontrolle, $R_f = 0.06$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1). Im Anschluss wurde Formaldehyd zugegeben (33 mg, 1.13 mmol, 250 μL , 37%ige Lösung in H_2O , säurefrei) und für weitere 4 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert, mit MeOH (50 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) lieferte die Titelverbindung (10 mg, 41 μmol , 72%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.17$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1)

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu} = 2971$ cm^{-1} , 2934, 2904, 2828, 1738, 1453, 1365, 1239, 1171, 1144, 1027.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): δ_{H} [ppm] = 1.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.73 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.81 (dt, $J = 11.7, 5.0$ Hz, 1 H, 3- H_{eq}), 2.00 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.02 (q, $J = 12.8$ Hz, 1 H, 3- H_{ax}), 2.22 (ddd, $J = 12.8, 10.4, 3.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.30 (dq, $J = 9.5, 6.8$ Hz, 1 H, OCH_aCH_3), 3.63 (dq, $J = 9.5, 6.8$ Hz, 1 H, OCH_bCH_3), 3.85

(dq, $J = 10.4, 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.92 (ddd, $J = 12.8, 5.0, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.00 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, C_6D_6): δ_{C} [ppm] = 15.25 (OCH_2CH_3), 18.60 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.69, 20.72 (C-3, C-6), 40.61 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 63.03 (C-4), 65.08 (OCH_2CH_3), 66.20 (C-2), 71.28 (C-5), 95.51 (C-1), 169.80 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

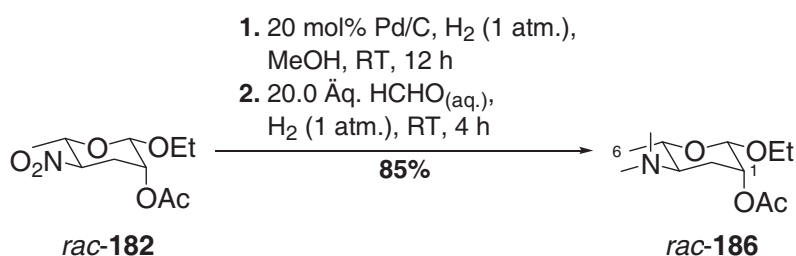
MS (ESI, MeOH): $m/z = 246.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 268.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (245.315)

Ber. 246.1700 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

Gef. 246.1706 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ ESI-HRMS.

4.7 *rac*-Ethyl-(2*R*)-2-acetoxy- β -forosamin (186)



Ein Gemisch aus **182** (56 mg, 226 μmol , 1.00 Äq), Pd/C (48 mg, 45 μmol , 20 mol%) in MeOH (10 mL) wurde für 12 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt bis die vollständige Umsetzung zum Amin beobachtet wurde (DC-Kontrolle, $R_f = 0.05$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1). Im Anschluss wurde Formaldehyd zugegeben (135 mg, 4.49 mmol, 334 μL , 37%ige Lösung in H_2O , säurefrei) und für weitere 4 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert, mit MeOH (100 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) lieferte die Titelverbindung (47 mg, 193 μmol , 85%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1)

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu} = 3608$ cm^{-1} , 3466, 2974, 2934, 2864, 2829, 1740, 1679, 1443, 1376, 1322, 1244, 1188, 1079, 1040, 987, 952, 905, 858.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.64 (ddd, $J = 14.4, 12.3, 3.3$ Hz, 1 H, 3- H_{ax}), 2.03 (dd, $J = 14.4, 3.8$ Hz, 1 H, 3- H_{eq}), 2.14 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.22 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.54 (ddd, $J = 12.3, 9.5, 3.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.49–3.63 (m, 2 H, 5-H, OCH_aCH_3), 3.92 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1 H, OCH_bCH_3), 4.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, 1-H), 5.15 (dd, $J = 3.3, 1.4$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 14.94 (OCH_2CH_3), 18.72 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 21.32 (C-3), 23.76 (C-6), 40.54 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 60.30 (C-4), 64.65 (OCH_2CH_3), 69.02 (C-2), 74.02 (C-5), 99.52 (C-1), 170.74 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

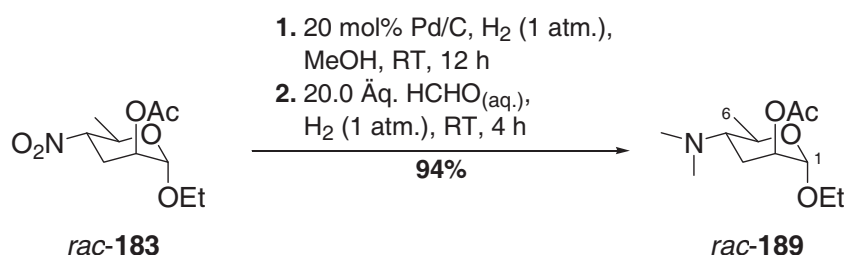
MS (ESI, MeOH): m/z = 246.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 268.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 513.3 $[2\times\text{M} + \text{Na}]^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (245.315)

Ber. 246.1700 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Gef. 246.1704 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ESI-HRMS.

4.8 *rac*-Ethyl-(2*S*)-2-acetoxy- α -forosamin (**189**)



Ein Gemisch aus **183** (41 mg, 165 μmol , 1.00 Äq), Pd/C (35 mg, 33 μmol , 20 mol%) in MeOH (10 mL) wurde für 12 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt bis die vollständige Umsetzung zum Amin beobachtet wurde (DC-Kontrolle, R_f = 0.06 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1). Im Anschluss wurde Formaldehyd zugegeben (99 mg, 3.30 mmol, 245 μL , 37%ige Lösung in H_2O , säurefrei) und für weitere 4 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert, mit MeOH (100 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) lieferte die Titelverbindung (38 mg, 154 μmol , 94%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: R_f = 0.21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1)

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu}$ = 2973 cm^{-1} , 2933, 2828, 2718, 1743, 1456, 1374, 1243, 1220, 1188, 1147, 1110, 1066, 1004, 980, 958, 920, 901, 856.

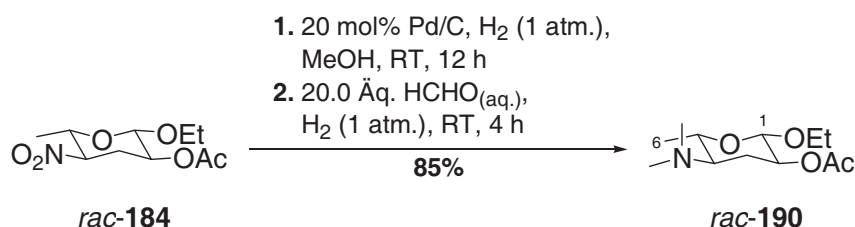
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, 6- H_3), 1.64 (ddd, J = 14.1, 3.3, 1.0 Hz, 1 H, 3- H_{eq}), 1.92 (ddd, J = 14.1, 12.1, 3.1 Hz, 1 H, 3- H_{ax}), 2.09 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.24 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.57 (ddd, J = 12.1, 10.0, 3.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.49 (dq, J = 9.7, 7.0 Hz, 1-H, OCH_aCH_3), 3.74 (dq, J = 9.7, 7.0 Hz, 1-H, OCH_bCH_3), 3.84 (dq, J = 10.0, 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 4.60 (s, 1 H, 1-H), 4.93 (dd, J = 3.1, 1.0 Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 15.00 (OCH_2CH_3), 18.64 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.52 (C-3), 21.24 (C-6), 40.41 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 60.18 (C-4), 62.78 (OCH_2CH_3), 66.75 (C-2), 70.38 (C-5), 96.10 (C-1), 170.41 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

MS (ESI, MeOH): m/z = 246.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 268.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 513.3 [$2\times\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (245.315)	Ber.	246.1700 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$
		268.1519 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
	Gef.	246.1704 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$
		268.1520 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS.

4.9 *rac*-Ethyl-(2*S*)-2-acetoxy- β -forosamin (190)



Ein Gemisch aus **184** (42 mg, 169 μmol , 1.00 Äq), Pd/C (35 mg, 33 μmol , 20 mol%) in MeOH (10 mL) wurde für 12 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt bis die vollständige Umsetzung zum Amin beobachtet wurde (DC-Kontrolle, R_f = 0.06 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1). Im Anschluss wurde Formaldehyd zugegeben (101 mg, 3.38 mmol, 250 μL , 37%ige Lösung in H_2O , säurefrei) und für weitere 4 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert, mit MeOH gewaschen (100 mL) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) lieferte die Titelverbindung (35 mg, 143 μmol , 85%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: R_f = 0.17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2972 cm^{-1} , 2933, 2868, 1738, 1453, 1372, 1234, 1169, 1108, 1056, 1027.

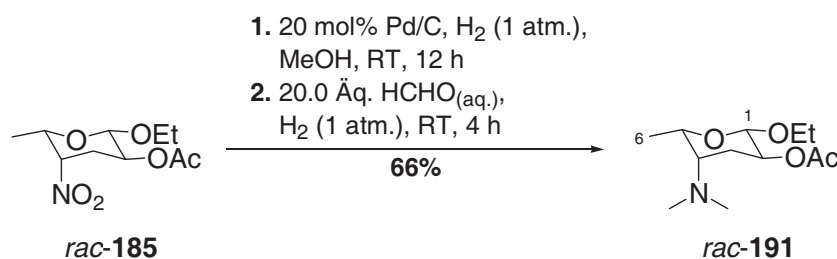
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, 6- H_3), 1.39 (q, J = 12.0 Hz, 1 H, 3- H_{ax}), 2.03 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.15-2.24 (m, 1 H, 4-H), 2.19 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.35 (ddd, J = 12.5, 9.8, 3.6 Hz, 1 H, 3- H_{eq}), 3.41-3.59 (m, 2 H, OCH_aCH_3 , 5-H), 3.86 (dq, J = 9.5, 7.1 Hz, 1 H, OCH_bCH_3), 4.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.60 (ddd, J = 11.1, 8.0, 5.1 Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 15.12 (OCH_2CH_3), 18.29 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 21.12 (C-3), 24.62 (C-6), 40.64 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 64.17, 64.65 (C-4, OCH_2CH_3), 71.26 (C-2), 73.77 (C-5), 101.99 (C-1), 169.94 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

MS (ESI, MeOH): m/z = 246.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 268.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 513.3 [$2\times\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (245.315)	Ber.	246.1700 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$
		268.1519 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
	Gef.	246.1704 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$
		268.1523 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS.

4.10 *rac*-Ethyl-(2*S*)-2-acetoxy- β -ossamin (191)



Ein Gemisch aus **185** (16 mg, 64 μmol , 1.00 Äq), Pd/C (13 mg, 12 μmol , 20 mol%) in MeOH (5 mL) wurde für 12 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt bis die vollständige Umsetzung zum Amin beobachtet wurde (DC-Kontrolle, R_f = 0.06 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1). Im Anschluss wurde Formaldehyd zugegeben (39 mg, 1.29 mmol, 105 μL , 37%ige Lösung in H_2O , säurefrei) und für weitere 4 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert, mit MeOH (50 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) lieferte die Titelverbindung (10.6 mg, 43 μmol , 66%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: R_f = 0.14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2972 cm^{-1} , 2933, 2865, 2822, 2774, 1736, 1459, 1442, 1373, 1320, 1236, 1170, 1139, 1122, 1098, 1034.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 6- H_3), 1.61 (ddd, J = 14.4, 7.6, 4.9 Hz, 1 H, 3- H_{ax}), 2.04 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.24 (ddd, J = 14.4, 4.3, 1.7 Hz, 1 H, 3- H_{eq}), 2.29 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.58 (dt, J = 6.7, 4.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.48 (dq, J = 9.2, 7.0 Hz, 1 H, OCH_aCH_3), 3.84 (dq, J = 9.2, 7.0 Hz, 1 H, OCH_bCH_3),

3.95 (dq, $J = 6.6, 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.43 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.08 (dt, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 14.95 (OCH_2CH_3), 16.45 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 21.14 (C-3), 24.54 (C-6), 43.31 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 59.92 (OCH_2CH_3), 63.81 (C-4), 69.72 (C-2), 73.01 (C-5), 99.76 (C-1), 170.11 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 246.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 268.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 513.3 [$2\times\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (245.315)

Ber. 246.1700 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

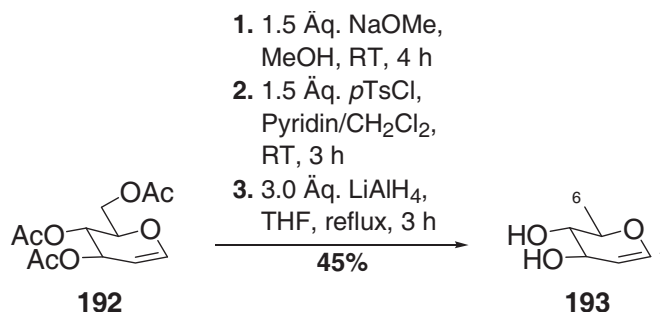
268.1519 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

Gef. 246.1713 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

268.1530 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS.

5 Synthese von D-Forosamin (7) und Analoga

5.1 D-Rhamnal 193



Zu Glucal (**192**) (50.0 g, 183 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (500 mL) wurde bei RT NaOMe (63.0 mL, 275 mmol, 1.50 Äq., 25%ige Lsg. in MeOH) zugetropft und die Lösung für 4 h bei RT gerührt. Festes NH₄Cl wurde zugegeben, mit Et₂O (1.50 L) eluiert, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Pyridin (600 mL) und CH₂Cl₂ (400 mL) gelöst auf 0 °C gekühlt, *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (52.3 g, 0.275 mmol, 1.50 Äq.) portionsweise zugegeben, auf RT erwärmt und für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wurde in Eiswasser (1.00 L) gegossen, mit CH₂Cl₂ (3×300 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenfiltration gereinigt (SiO₂, EE) anschließend in THF (200 mL) gelöst und in eine auf 0 °C gekühlte Suspension von LiAlH₄ (16.17 g 3.00 Äq.) in THF (500 ml) getropft. Die Suspension wurde 3 h unter Reflux erhitzt auf 0 °C gekühlt, vorsichtig Wasser (82 ml) zugetropft, anschließend MgSO₄ (116 g) zugegeben und anschließend für 30 min. bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt mit Et₂O (2 L) gewaschen und die Mutterlauge eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO₂, EE) lieferte die Titelverbindung (10.7 g, 82 mmol, 45%) in Form eines weißen Feststoffes.

DC: $R_f = 0.44$ (EE)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -21.1$ (c 1.0 in CHCl₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3334$ cm⁻¹, 3053, 2985, 1645, 1449, 1227, 1045, 1027, 955.

UV (MeCN): λ_{\max} (lg ϵ) = 203.5 nm (3.779).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 6-H₃), 3.09 (s_{br}, 1 H, OH), 3.46 (dd, $J = 9.8, 7.4$ Hz, 1 H, 4-H), 3.57 (s_{br}, 1 H, OH), 3.85 (dq, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1 H,

5-H), 4.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.70 (dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.31 (dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 17.30 (C-6), 70.20 (C-3), 74.53, 75.08 (C-4, C-5), 102.69 (C-2), 144.63 (C-1).

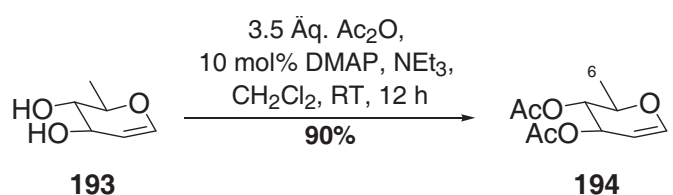
MS (ESI, MeOH): $m/z = 129.1$ [M - H] $^-$.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130.142)

Ber. 129.0557 [M - H] $^-$

Gef. 129.0565 [M - H] $^-$ ESI-HRMS.

5.2 Di-O-acetyl-D-rhamnal (194)



D-Rhamnal (**193**) (2.48 g, 19.05 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (50 ml) gelöst. Essigsäureanhydrid (6.81 g, 6.26 mL, 66.70 mmol, 3.5 Äq.) und NEt_3 (11.50 g, 15.84 mL, 114.3 mmol, 6.00 Äq.) zugegeben, die Lösung auf 0 °C gekühlt, DMAP (133 mg, 1.09 mmol, 10 mol%) hinzugegeben und die Lösung anschließend für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , P/EE 5:1) gereinigt. Die Titelverbindung (3.82 g, 17.83 mmol, 93%) konnte in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.

DC: $R_f = 0.46$ (P/EE 10:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -57.6$ (c 1.0 in CHCl_3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2986 \text{ cm}^{-1}$, 2941, 1738, 1649, 1453, 1376, 1227, 1051.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 200.0 nm (3.947).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 6- H_3), 2.00 (s, 3 H, C(O)CH_3), 2.04 (s, 3 H, C(O)CH_3), 4.06 (dq, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.73 (dd, $J = 6.2, 2.9$ Hz, 1 H, 2-H), 4.98 (dd, $J = 8.2, 6.2$ Hz, 1 H, 4-H), 5.30 (ddd, $J = 6.2, 2.9, 1.3$ Hz, 3-H), 6.39 (dd, $J = 6.2, 1.3$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 16.46 (C-6), 20.83 (C(O)CH_3), 21.00 (C(O)CH_3), 68.19 (C-3), 71.71, 72.41 (C-4, C-5), 98.67 (C-2), 145.89 (C-1), 169.83 (C(O)CH_3), 170.57 (C(O)CH_3).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 237.1$ [M + Na] $^+$.

$C_{10}H_{14}O_5$ (214.215)Ber. 237.0733 [M + Na]⁺Gef. 237.0741 [M + Na]⁺ ESI-HRMS.

5.3 Isopropyl-4-*O*-acetyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (α -195) und Isopropyl-4-*O*-acetyl-2,3,6-tridesoxy- β -D-erythro-hex-2-enopyranosid (β -195)



Zu einer Lösung aus **194** (10.5 g, 49.0 mmol, 1.00 Äq.) in Acetonitril (400 mL) wurde *iso*-Propanol (4.42 g, 5.64 ml, 73.5 mmol, 1.5 Äq.) und DDQ (1.33 g, 4.9 mmol, 10 mol%) gegeben und das Gemisch für 24 h bei 50 °C gerührt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, P/EE 20:1) gereinigt. Die Titelverbindung (9.44 g, 44.0 mmol, 89%) konnte als Gemisch der Anomeren in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2974 cm⁻¹ 2934, 1741, 1374, 1237, 1036.

Isopropyl-4-*O*-acetyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (α -195)

DC: R_f = 0.60 (P/EE 5:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +144.2$ (c 1.0 in CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_c [ppm] = 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 3 H, (OCH(CH₃)_a), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, 6-H₃), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3 H, (OCH(CH₃)_b), 2.07 (sep, 3 H, C(O)CH₃), 3.87-4.02 (m, 1 H, (OCH(CH₃)₂), 5-H), 5.02 (m_c, 2 H, 1-H, 4-H), 5.74 (dt, J = 10.2, 5.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.81 (d, J = 10.2 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, CDCl₃): δ_c [ppm] = 18.00 (C-6), 21.09 (C(O)CH₃), 22.05 (OCH(CH₃)_a), 23.75 (OCH(CH₃)_b), 64.49 (C-5), 70.30 (OCH(CH₃)₂), 70.99 (C-4), 92.64 (C-1), 128.31 (C-3), 129.20 (C-2), 171.34 (C(O)CH₃).

MS (ESI, MeOH): m/z = 237.1 (100) [M + Na]⁺.

 $C_{11}H_{18}O_4$ (214.258)Ber. 237.1097 [M + Na]⁺Gef. 237.1105 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

Isopropyl-4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- β -D-erythro-hex-2-enopyranosid (β -195)

DC: $R_f = 0.52$ (P/EE 5:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +116.1$ (c 1.0 in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, $(\text{OCH}(\text{CH}_3)_a)$), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, $(\text{OCH}(\text{CH}_3)_b)$), 2.05 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.82 (sep, $J = 6.2$ Hz, 1 H, $(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)$), 4.03 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 5-H), 5.02 (dt, $J = 6.2, 2.2$ Hz, 1 H, 1-H), 5.15-5.19 (m, 1 H, 4-H), 5.83-5.87 (m, 2 H, 2-H, 3-H).

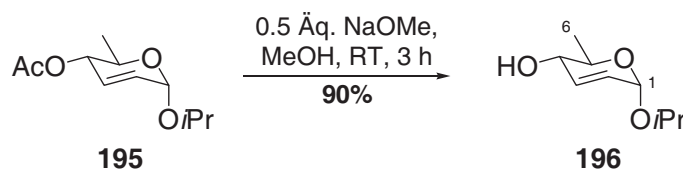
$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 18.69 (C-6), 21.04 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 21.83 ($(\text{OCH}(\text{CH}_3)_a)$), 23.50 ($(\text{OCH}(\text{CH}_3)_b)$), 63.64 (C-5), 69.63 ($(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)$), 71.12 (C-4), 94.11 (C-1), 127.14 (C-3), 131.24 (C-2), 170.42 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 237.1$ (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 451.2 (80) $[2 \times \text{M} + \text{Na}]^+$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (214.258)

Ber. 237.1097 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

Gef. 237.1102 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ESI-HRMS.

5.4 Isopropyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (196)

Zu einer Lösung aus **195** (9.43 g, 44.0 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (100 mL) wurde Natriummethanolat (4.74 g, 5.03 mL, 22.0 mmol, 0.50 Äq, 25%ige Lösung in MeOH) langsam zugetropft und für 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von festem NH_4Cl beendet, das Reaktionsgemisch mit Et_2O eluiert, filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , PE/EE 2:1) lieferte die Titelverbindung (6.84 g, 48.9 mmol, 90%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3419$ cm^{-1} , 2973, 2933, 2896, 1401, 1381, 1318, 1148, 1125, 1097, 1037.

DC: $R_f = 0.26$ (PE/EE 5:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +67.2$ (c 1.0 in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_H [ppm] = 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, $(\text{OCH}(\text{CH}_3)_a)$), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, $(\text{OCH}(\text{CH}_3)_b)$), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.63 (s_{br} , 1 H, OH), 3.75 (m,

1 H, 5-H), 3.83 (m_c, 1 H, 4-H), 3.97 (sep, $J = 6.2$ Hz, 1 H, (OCH(CH₃)₂), 5.02 (s, 1 H, 1-H), 5.72 (dt, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.92 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, 3-H)

¹³C-NMR (125.5 MHz, CDCl₃): δ_c [ppm] = 18.03 (C-6), 22.07 (OCH(CH₃)_a), 23.78 (OCH(CH₃)_b), 67.77 (C-5), 69.70 (C-4), 70.29 (OCH(CH₃)₂), 92.60 (C-1), 127.00 (C-2), 133.27 (C-3).

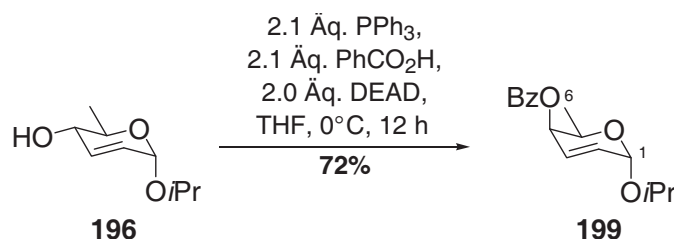
MS (ESI, MeOH): $m/z = 195.1$ [M + Na]⁺, 367.2 [2×M + Na]⁺.

C₉H₁₆O₃ (172.222)

Ber. 195.0992 [M + Na]⁺

Gef. 195.0998 [M + Na]⁺ ESI-HRMS.

5.5 Isopropyl-4-*O*-benzoyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosid (199)



Zu einer Lösung aus **196** (5.38 g, 31.2 mmol, 1.00 Äq.), Triphenylphosphin (17.21 g 65.6 mmol, 2.10 Äq.) und Benzoesäure (8.01 g, 65.6 mmol, 2.10 Äq.) in THF (100 mL) würde bei 0 °C eine Lösung von DEAD (11.19 g, 62.5 mmol, 2.00 Äq.) in THF (70 mL) langsam (1.5 h) zugetropft und die Lösung für 12 h bei 0 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand durch Säulenfiltration (SiO₂, PE/EE 10:1) vorgereinigt und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂:PE 2:1 → PE/EE 8:1) gereinigt. Die Titelverbindung (6.30 g, 23.1 mmol, 72%) wurde in form eines farblosen Öls erhalten.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2974$ cm⁻¹, 2936, 2896, 1718, 1270, 1204.

UV (MeCN): λ_{max} (lg ϵ) = 194.5 (4.677), 228.5 (4.160), 272.5 (3.046), 280.0 (2.965).

DC: $R_f = 0.51$ (PE/EE 10:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -242.7$ (c 1.0 in CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, (OCH(CH₃)_a), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, (OCH(CH₃)_b), 1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H₃), 4.02 (sep, $J = 6.2$ Hz, 1 H, (OCH(CH₃)₂), 4.39 (dq, $J = 6.5, 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 5.15 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 1 H, 4-H), 5.19 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 1-H), 6.03 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.19 (dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz, 1 H, 3-H), 7.44 (m_c, 2 H, Ph-H), 7.57 (m_c, 1 H, Ph-H), 8.09 (m_c, 2 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 16.26 (C-6), 22.07 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_a$), 23.68 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_b$), 64.66 (C-5), 65.69 (C-4), 70.11 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 92.60 (C-1), 125.64 (C-3), 128.25 ($2\times\text{C-Ph}$), 129.66 ($2\times\text{C-Ph}$), 129.87 ($\text{C}_i\text{-Ph}$), 131.04 (C-2), 132.96 (C-Ph), 166.00 ($\text{C}(\text{O})\text{Ph}$).

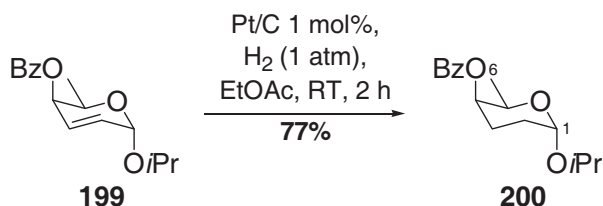
MS (ESI, MeOH): m/z = 299.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 575.3 $[2\times\text{M} + \text{Na}]^+$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (276.136)

Ber. 299.1254 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

Gef. 299.1253 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ESI-HRMS.

5.6 Isopropyl-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-galactopyranosid (200)



Eine Suspension aus **199** (4.00 g, 14.9 mmol, 1.00 Äq.) und Pt/C (0.58 g, 1.49 mmol, 1 mol%, 5% auf Aktivkohle) in EtOAc (40 mL) wurde unter einer H_2 -Atmosphäre (1 atm.) für 2 h (DC-Kontrolle!) bei RT gerührt. Das Gemisch wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 , PE/EE 10:1) lieferte die Titelverbindung (3.11 g, 11.6 mmol, 77%) in form eines farblosen Öls.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2972 cm^{-1} , 2936, 1719, 1274, 1115.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 194.0 (4.554), 228.0 (4.038), 272.0 (2.991), 279.5 (2.924).

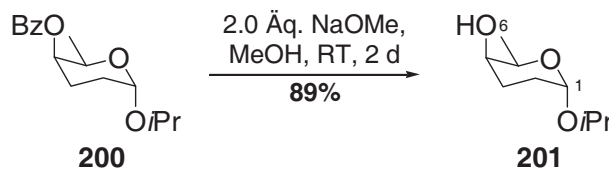
DC: R_f = 0.79 (PE/EE 5:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +71.8$ (c 1.0 in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6 H, ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$)), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 6- H_3), 1.47-1.57 (m, 1 H, 3- H_a), 1.84-1.98 (m, 1 H, 3- H_b), 2.03 (dt, J = 13.5, 3.5 Hz, 1 H, 2- H_a), 2.16 (ddt, J = 13.5, 4.0, 2.8 Hz, 1 H, 2- H_b), 3.93 (sep, J = 6.4 Hz, 1 H, ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$)), 4.15 (dq, J = 6.6, 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.02 (m_c , 2 H, 4-H, 1-H), 7.43 (m_c , 2 H, Ph-H), 7.55 (m_c , 1 H, Ph-H), 8.09 (m_c , 2 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 17.31 (C-6), 21.55 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_a$), 23.15 (C-3), 23.43 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_b$), 24.82 (C-2), 65.14 (C-5), 68.17 (C-4), 70.27 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 94.62 (C-1), 128.26 ($2\times\text{C-Ph}$), 129.57 ($2\times\text{C-Ph}$), 130.36 ($\text{C}_i\text{-Ph}$), 132.82 (C-Ph), 166.01 ($\text{C}(\text{O})\text{Ph}$).

MS (ESI, MeOH): m/z = 301.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

$C_{16}H_{22}O_4$ (278.343)Ber. 301.1410 $[M + Na]^+$ Gef. 301.1411 $[M + Na]^+$ ESI-HRMS**5.7 Isopropyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-galactopyranosid (201)**

Zu einer Lösung aus **200** (3.11 g, 11.7 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (100 mL) wurde NaOMe (4.82 g, 5.11 mL, 25% in MeOH) gegeben und die Lösung für 2 d bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von festem NH_4Cl beendet, mit Et_2O eluiert, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung (1.82 g, 10.4 mmol, 89%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , PE/EE 1:1) in Form eines farblosen Öls erhalten.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2935 \text{ cm}^{-1}$, 2099, 1381, 1262, 1126.

DC: $R_f = 0.46$ (PE/EE 1:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +134.2$ (c 1.0 in $CHCl_3$).

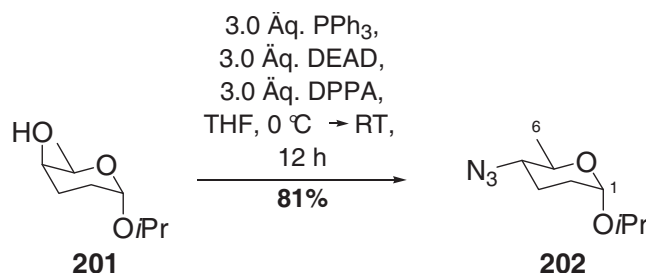
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H [ppm] = 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, $(OCH(CH_3)_a)$), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, $(OCH(CH_3)_b)$), 1.42-1.52 (m, 1 H, 2- H_a), 1.67-1.80 (m, 1 H, 3- H_a), 1.85-2.10 (m, 2 H, 2- H_b , 3- H_b), 3.55 (s_{br}, 1 H, 4 H), 3.88 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1 H, $(OCH(CH_3)_2)$), 4.00 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 1-H).

^{13}C -NMR (125.5 MHz, $CDCl_3$): δ_C [ppm] = 17.15 (C-6), 21.47 ($OCH(CH_3)_a$), 23.35 ($OCH(CH_3)_b$), 23.92 (C-2), 25.89 (C-3), 66.01 (C-5), 67.49 ($OCH(CH_3)_2$), 67.99 (C-4), 94.68 (C-1).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 197.1$ $[M + Na]^+$, 371.2 $[2 \times M + Na]^+$.

 $C_9H_{18}O_2$ (174.237)Ber. 197.1148 $[M + Na]^+$ Gef. 197.1156 $[M + Na]^+$ ESI-HRMS

5.8 Isopropyl-2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α -D-glucopyranosid (**202**)



Zu einer Lösung aus **201** (1.56 g, 8.96 mmol, 1.00 Äq.) und Triphenylphosphin (7.05 g, 26.9 mmol, 3.00 Äq.) in THF (75 mL) wurde bei 0 °C DEAD (4.81 g, 4.60 mL, 26.8 mmol, 3.00 Äq.) langsam zugetropft und die Lösung für 10 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde DPPA (7.40 g, 5.80 mL, 26.8 mmol, 3.00 Äq.) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch über einen Zeitraum von 4 h langsam auf RT erwärmt. Die Lösung wurde für 8 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO₂, PE/EE 10:1) gereinigt. Die Titelverbindung (1.46 g, 7.33 mmol, 81%) wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3406 cm⁻¹, 2975, 2102, 1223, 1163.

DC: R_f = 0.61 (PE/EE 10:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +198.4$ (c 1.0 in CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, (OCH(CH₃)_a)), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, (OCH(CH₃)_b)), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 6-H₃), 1.68-1.85 (m, 2 H, 3-H₂), 1.87-1.97 (m, 2 H, 2-H₂), 3.00 (m_c, 1 H, 4-H), 3.67 (dq, J = 10.0, 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.87 (sep, J = 6.3 Hz, 1 H, (OCH(CH₃)₂)), 4.86 (dd, J = 2.9, 1.3 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, CDCl₃): δ_C [ppm] = 18.58 (C-6), 21.35 (OCH(CH₃)_a), 23.31 (OCH(CH₃)_b), 23.77 (C-3), 29.68 (C-2), 62.76 (C-4), 67.29, 68.05 (C-5, (OCH(CH₃)₂)), 93.63 (C-1).

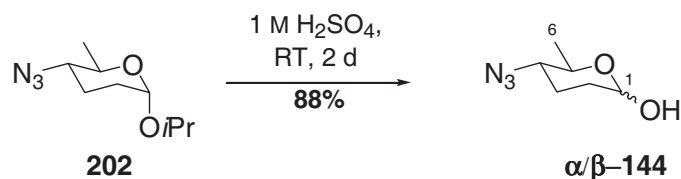
MS (ESI, MeOH): m/z = 222.12 [M + Na]⁺.

C₉H₁₇N₃O₂ (199.250)

Ber. 222.1213 [M + Na]⁺

Gef. 222.1213 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

5.9 2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido-D-glucofuranose (α/β -144)



202 (1.10 g, 5.52 mmol) wurde in H_2SO_4 (1 M Lösung in H_2O , 200 mL) gelöst und die Lösung für 2 d bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Neutralisation mit NaOH (2 M Lösung in H_2O) beendet, die Lösung im Anschluss mit NaCl gesättigt und mit EE (3×100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , PE/EE 3:1) gereinigt. Die Titelverbindung (766 mg, 4.88 mmol, 88%) konnte als Gemisch der Anomeren (α/β 1:1) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3395 \text{ cm}^{-1}$, 2935, 2876, 2093, 1731, 1448, 1257, 1221, 1056.

DC: $R_f = 0.48$ (PE/EE 2:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +113.5$ (c 1.0 in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_H [ppm] = 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6- $\text{H}_{3\alpha}$), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6- $\text{H}_{3\beta}$), 1.46-1.64 (m, 1 H, 2- $\text{H}_{\alpha\beta}$), 1.65-1.79 (m, 1 H, 2- $\text{H}_{\alpha\alpha}$), 1.81-2.02 (m, 5 H, 2- $\text{H}_{\beta\beta}$, 2- $\text{H}_{\beta\alpha}$, 3- $\text{H}_{2\alpha}$, 3- $\text{H}_{\alpha\beta}$), 2.10-2.20 (m, 3- $\text{H}_{\beta\beta}$), 2.97 (m_c, 2 H, 4- H_α , 4- H_β), 3.25 (s_{br}, 1 H, OH_α), 3.46 (dq, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1 H, 5- H_β), 3.85 (dq, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1 H, 5- H_α), 3.91 (s_{br}, 1 H, OH_β), 4.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 1- H_β), 5.20 (s, 1 H, 1- H_α).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 15.59, 18.66 (C-6_α, C-6_β), 22.99, 27.55, 29.17, 31.62 (C-2_α, C-2_β, C-3_α, C-3_β), 61.74, 62.51 (C-4_α, C-4_β), 67.39 (C-5_α), 74.50 (C-5_β), 90.61 (C-1_α), 95.65 (C-1_β).

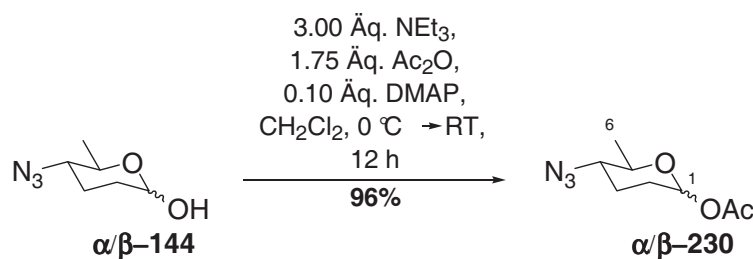
MS (ESI, MeOH): $m/z = 180.0$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (157.170)

Ber. 180.0743 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺

Gef. 180.0736 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ ESI-HRMS

5.10 1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosid (α/β -230)



Zu einer Lösung aus α/β -144 (300 mg, 1.91 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde bei RT Triethylamin (533 mg, 730 μL , 5.27 mmol, 3.00 Äq.) und Essigsäureanhydrid (340 mg, 313 μL , 3.34 mmol, 1.75 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, DMAP (23 mg, 0.19 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben und anschließend für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 PE/EE 5:1) gereinigt. Die Titelverbindung (386 mg, 1.85 mmol, 96%) konnte als Gemisch der Anomeren (α/β 3:2) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2938\text{ cm}^{-1}$, 2096, 1747, 1441, 1215, 1128, 1093, 1048, 1005.

DC: $R_f = 0.62$ (PE/EE 6:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_H [ppm] = 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H, 6- $\text{H}_{3\alpha}$), 1.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 9 H, 6- $\text{H}_{3\beta}$), 1.56-2.31 (m, 20 H, 2- $\text{H}_{2\alpha}$, 2- $\text{H}_{2\beta}$, 3- $\text{H}_{2\alpha}$, 3- $\text{H}_{2\beta}$), 2.09 (s, 15 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_{3\alpha}$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_{3\beta}$), 3.04 (m_c, 5 H, 4- H_α , 4- H_β), 3.46 (dq, $J = 9.1$, 6.1 Hz, 3 H, 5- H_β), 3.69 (dq, $J = 10.4$, 6.1 Hz, 2 H, 5- H_α), 5.66 (dd, $J = 9.8$, 3.0 Hz, 3 H, 1- H_β), 6.07 (s, 2 H, 1- H_α).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 18.67, 18.73 (C-6 $_\alpha$, C-6 $_\beta$), 21.13, 21.16 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_{3\alpha}$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_{3\beta}$), 23.57, 27.36, 28.09, 28.96 (C-2 $_\alpha$, C-2 $_\beta$, C-3 $_\alpha$, C-3 $_\beta$), 61.45, 62.00 (C-4 $_\alpha$, C-4 $_\beta$), 69.79 (C-5 $_\beta$), 75.21 (C-5 $_\alpha$), 90.57 (C-1 $_\alpha$), 93.47 (C-1 $_\beta$), 169.00, 169.33 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_{3\alpha}$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_{3\beta}$).

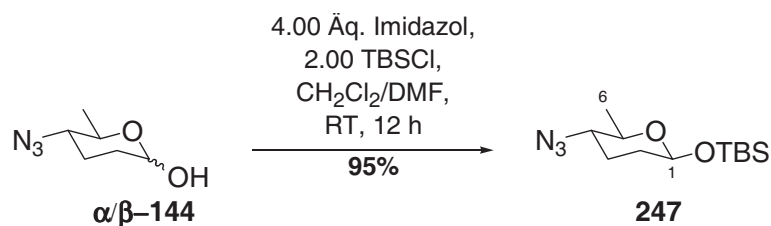
MS (ESI, MeOH): $m/z = 222.1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (199.207)

Ber. 222.0849 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

Gef. 222.0858 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS

5.11 1-*O*-*Tert*-butyl-dimethyl-silanoxy-2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- β -D-glucopyranosid (**247**)



Zu einer Lösung des Azids α/β -144 (20 mg, 127 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) und DMF (0.5 mL) wurde bei RT Imidazol (34 mg, 505 μmol , 4.00 Äq.) und TBSCl (38 mg, 254 μmol , 2.00 Äq) gegeben und die Lösung für 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 PE/EE 7:1) gereinigt. Die Titelverbindung (32 mg, 121 μmol , 95%) konnte als Anomerengemisch (α/β 1:11) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953 \text{ cm}^{-1}$, 2928, 2856, 2099, 1251, 1176, 1065.

DC: $R_f = 0.65$ (PE/EE 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) [β]: δ_H [ppm] = 0.08, 0.09 (2 \times s, 6 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.50-1.61, 1.81-1.93, 2.05-2.16 (3 \times m, 4 H, 2- H_2 , 3- H_2), 2.96 (dt, $J = 10.5$, 4.6 Hz, 1 H, 4- H), 3.28 (dq, $J = 10.5$, 6.0 Hz, 1 H, 5- H), 4.62 (dd, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 1 H, 1- H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3) [β]: δ_C [ppm] = -5.17, -4.17 (2 \times $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), 18.10 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), 18.82 (C-6), 25.77 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), 27.80 (C-3), 32.95 (C-2), 61.93 (C-4), 74.43 (C-5), 96.41 (C-1).

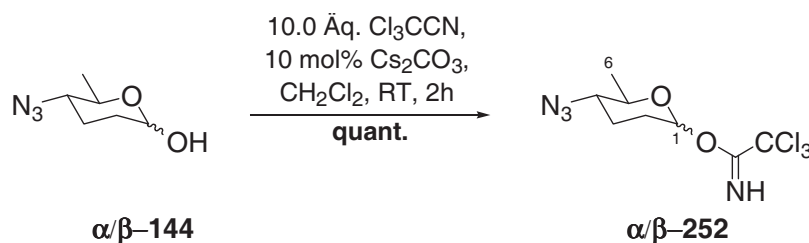
MS (ESI, MeOH): $m/z = 294.2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 565.3 [$2\times\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ (271.431)

Ber. 294.1608 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

Gef. 294.1607 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS

5.12 2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyltrichloracetimidat (α/β -252)



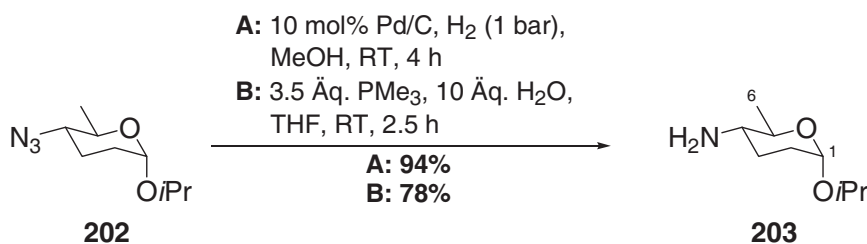
Zu einer Lösung des Azids α/β -144 (10 mg, 63 μmol , 1.00 $\text{\AA}q.$) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurde bei RT Trichloracetonitril (90 mg, 82 μL , 632 μmol , 10.00 $\text{\AA}q.$) und Cäsiumcarbonat (2.0 mg, 6.3 μmol , 0.10 $\text{\AA}q.$) gegeben und das Gemisch für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wurde durch einen Membranfilter (0.2 μm) filtriert, mit CH_2Cl_2 (10 mL) gespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung (20 mg, 66 μmol , quant.) wurde als Gemisch der Anomeren ($\alpha/\beta=1:5$) in Form eines braunen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ_{H} [ppm] = 0.81-1.62 (m, 27 H, 6- $\text{H}_{3\alpha}$, 2- $\text{H}_{2\alpha}$, 2- $\text{H}_{2\beta}$, 3- $\text{H}_{2\alpha}$, 3- $\text{H}_{2\beta}$), 1.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 15 H, 6- $\text{H}_{3\beta}$), 2.31 (ddd, $J = 10.0$, 4.6, 1.5 Hz, 1 H, 4- H_{α}), 2.45 (ddd, $J = 10.0$, 5.1, 2.1 Hz, 5 H, 4- H_{β}), 3.19 (dq, $J = 10.0$, 6.2 Hz, 5 H, 5- H_{β}), 3.84 (dq, $J = 10.0$, 6.6 Hz, 1 H, 5- H_{α}), 5.73 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2.9 Hz, 5 H, 1- H_{β}), 6.20 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H, 1- H_{α}), 8.36 (s, 1 H, $\text{C}(\text{N})\text{H}_{\alpha}$), 8.47 (s_{br} , 5 H, $\text{C}(\text{N})\text{H}_{\beta}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, C_6D_6): δ_{C} [ppm] = 18.80 (C-6 $_{\alpha}$), 19.00 (C-6 $_{\beta}$), 23.62 (C-3 $_{\alpha}$), 26.39 (C-3 $_{\beta}$), 27.88 (C-2 $_{\alpha}$), 28.49 (C-2 $_{\beta}$), 61.22 (C-4 $_{\beta}$), 62.10 (C-4 $_{\alpha}$), 70.50 (C-5 $_{\alpha}$), 75.11 (C-5 $_{\beta}$) 90.47 ($\text{CCl}_{3\alpha}$), 91.74 ($\text{CCl}_{3\beta}$), 95.35 (C-1 $_{\alpha}$), 97.74 (C-1 $_{\beta}$), 160.64 ($\text{C}(\text{N})\text{H}_{\alpha}$), 160.90 ($\text{C}(\text{N})\text{H}_{\beta}$)

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ (301.558)

5.13 Isopropyl- N,N -didemethyl- α -D-forosamin (203)



Methode A: Zu einer Lösung des Azids **202** (400 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (50 mL) wurde Palladium gegeben (212 mg, 200 μ mol, 0.10 Äq, 10% auf Aktivkohle) und das Reaktionsgemisch für 4 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei RT gerührt. Anschließend wurde über Kieselgel filtriert mit MeOH (300 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 10:1:0.5%) lieferte die Titelverbindung (326 mg, 1.88 mmol, 94%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Methode B: Zu einer Lösung des Azids **202** (15 mg, 75 μ mol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) wurde bei RT Trimethylphosphin (25 mg, 334 μ mol, 3.50 Äq., 334 μ L 1 M Lösung in THF) und H₂O (17 mg, 954 μ mol, 10.00 Äq.) gegeben und die Lösung für 2.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 10:1:0.5%) gereinigt. Die Titelverbindung (10 mg, 58 μ mol, 78%) wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3364 cm⁻¹, 3294, 2932, 1575, 1453, 1379, 1332, 1227, 1181, 1125, 1027.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = + 143.9 (*c* 1.0 in CHCl₃).

DC: *R*_f = 0.52 (CH₂Cl₂/MeOH 5:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, (OCH(CH₃)_a)), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, (OCH(CH₃)_b)), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 6-H₃), 1.50-1.79 (m, 4 H, 2-H₂, 3-H₂), 1.85 (s_{br}, 2 H, NH₂), 2.41 (dt, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.49 (dq, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.85 (sep, *J* = 6.3 Hz, 1 H, (OCH(CH₃)₂)), 4.84 (s, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, CDCl₃): δ_C [ppm] = 18.31 (C-6), 21.30 (OCH(CH₃)_a), 23.32 (OCH(CH₃)_b), 25.82 (C-3), 29.92 (C-2), 53.47 (C-4), 67.89, 68.46 (C-5, OCH(CH₃)₂), 93.76 (C-1).

MS (ESI, MeOH): *m/z* = 174.0 [M + H]⁺, 196.0 [M + Na]⁺, 347.2 [2×M+Na]⁺.

C₉H₁₉NO₂ (173.253)

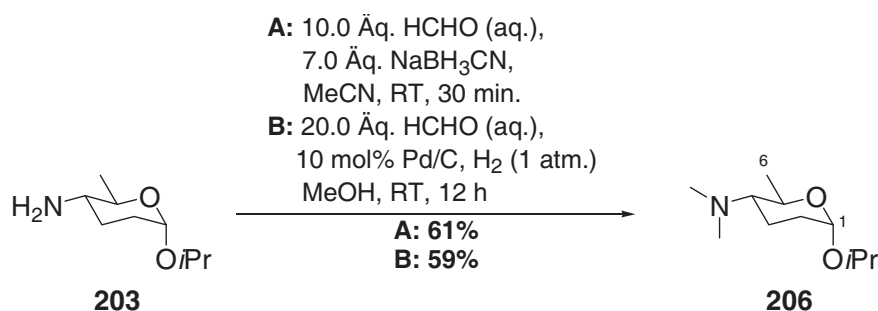
Ber. 174.1489 [M + H]⁺

196.1308 [M + Na]⁺

Gef. 174.1496 [M + H]⁺

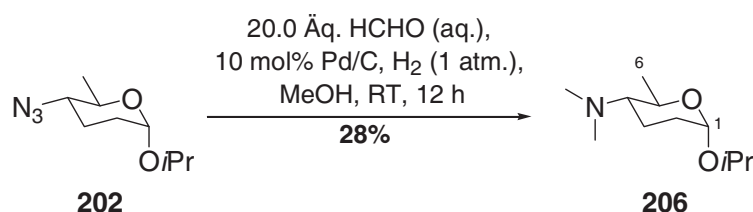
196.1314 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

5.14 Isopropyl- α -D-forosamin (206)



Methode A: Zu einer Lösung des Amins **203** (30 mg, 173 μ mol, 1.00 Äq.) in MeCN (3 mL) wurde bei RT Formaldehyd (51 mg, 1.73 mmol, 20.0 Äq., 160 μ L 30%ige Lösung in H₂O) und NaBH₃CN (76 mg, 1.21 mmol, 7.00 Äq.) gegeben und das Gemisch für 30 min. bei RT gerührt. Die Lösung wurde durch Zugabe von Essigsäure neutralisiert und für weitere 40 min. bei RT gerührt. Im Anschluss wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. (5 mL) verdünnt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL) extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ($p > 120$ mbar) entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 16:1:0.5%) lieferte die Titelverbindung (21 mg, 110 μ mol, 61%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Methode B: Zu einer Lösung des Amins **203** (288 mg, 1.66 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (30 mL) wurde bei RT Palladium (176 mg, 166 μ mol, 0.1 Äq., 10% auf Aktivkohle) und Formaldehyd (1.00 g, 33.3 mmol, 20 Äq., 2.70 ml 30%ige Lösung in H₂O) gegeben und das Gemisch für 12 h bei dieser Temperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) gerührt. Anschließend wurde über Kieselgel filtriert, mit MeOH (300 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ($p > 120$ mbar) entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 16:1:0.5%) lieferte die Titelverbindung (200 mg, 99.3 μ mol, 59%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.



Zu einer Lösung des Azids **202** (50 mg, 251 μ mol, 1.00 Äq.) in MeOH (10 mL) wurde bei RT Palladium (26 mg, 25 μ mol, 0.1 Äq., 10% auf Aktivkohle) und Formaldehyd (150 mg, 502 μ mol, 20 Äq., 460 μ l 30%ige Lösung in H₂O) gegeben und das Gemisch für 12 h bei

dieser Temperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) gerührt. Anschließend wurde über Kieselgel filtriert, mit MeOH (100 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ($p > 120$ mbar) entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$ 16:1:0.5%) lieferte die Titelverbindung (14.2 mg, 70 μmol , 28%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2932 \text{ cm}^{-1}$, 2824, 2779, 1453, 1377, 1328, 1233, 1124, 1081, 1066, 1035.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +168.23$ (c 0.25 in CHCl_3).

DC: $R_f = 0.44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1)

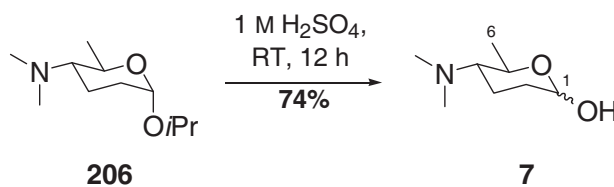
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_H [ppm] = 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_a$)), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_b$)), 1.56-1.82 (m, 4 H, 2- H_2 , 3- H_2), 2.15-2.25 (m, 1 H, 4-H), 2.23 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.83 (dq, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 3.88 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1 H, ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$)), 4.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 14.79 (C-6), 18.87, 21.38 ($2 \times \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 23.41 (C-3), 30.52 (C-2), 40.68 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 65.61, 66.86 (C-4, C-5), 67.44 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 94.00 (C-1).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 202.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 224.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (201.306)	Ber.	202.1802 [$\text{M} + \text{H}$]
		224.1621 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
	Gef.	202.1808 [$\text{M} + \text{H}$]
		224.1618 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS

5.15 D-Forosamin (7)



206 (190 mg, 943 μmol) wurde in H_2SO_4 (25 mL, 1 M Lösung in H_2O) gelöst und für 12 h bei Raumtemperatur gelöst. Die Reaktion wurde durch Neutralisation mit NaOH (2 M Lösung in H_2O) beendet, die Lösung mit NaCl gesättigt und mit EE (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2

Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO₂, P/EE/NEt₃ 3:1:1%) lieferte die Titelverbindungen als Gemisch. Erneute Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO₂, P/EE/NEt₃ 7:3:1%) lieferte die Phosphite **α/β -224** (21 mg, 75 μ mol, 12%) als Gemisch der Anomern (α/β = 1:1.4) und die Phosphate **α/β -225** (22 mg, 76 μ mol, 12%) ebenfalls als Gemisch der Anomeren (α/β = 1:1).

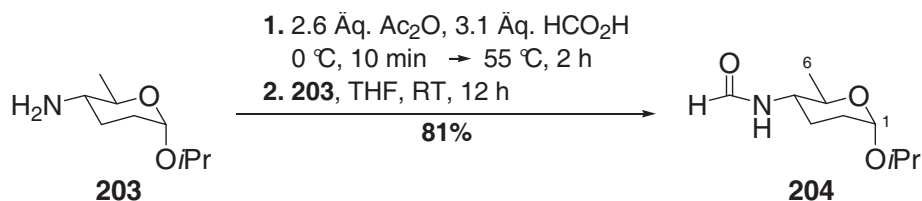
D-Forosaminyldiethylphosphit (**α/β -224**)

DC: R_f = 0.22 (P/EE)

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ_H [ppm] = 1.12-2.06 (m, 26 H, OCH₂CH_{3 α/β} , 6-H_{3 α/β} , 2-H_{2 α/β} , 3-H_{2 α/β}), 2.20, 2.24 (2 \times s, 12 H, N(CH₃)_{2 α/β}), 2.23 (m, 2 H, 4-H_{2 α/β}), 3.55 (dq, J = 9.6, 6.0 Hz, 1 H, 5-H β), 3.81-3.97 (m, 8 H, OCH_{2 α/β} CH₃), 4.12 (dq, J = 9.5, 6.2 Hz, 1 H, 5-H α) 4.97 (dt, J = 9.8, 3.4 Hz, 1 H, 1-H β), 5.42 (s, 1 H, 1 H, 1-H α)

C₁₂H₂₆NO₄P (279.312)

5.17 Isopropyl-*N,N*-didemethyl-*N*-formyl- α -D-forosamin (**204**)



Zu Essigsäureanhydrid (497 mg, 4.87 mmol, 457 μ L, 2.60 Äq.) wurde bei 0 °C Ameisensäure (267 mg, 5.81 mmol, 219 μ L, 3.10 Äq) gegeben, die Lösung für 10 min. bei dieser Temperatur gerührt und anschließend für 2 h bei 50 °C gerührt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt mit THF (10 mL) verdünnt, **203** (325 mg, 1.87 mmol, 1.00 Äq.) in THF (10 mL) langsam zugetropft und anschließend für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 20:1) gereinigt. Die Titelverbindung (285 mg, 1.52 mmol, 81%) konnte als *cis/trans*-Gemisch (1:2) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3320 cm⁻¹, 3270, 2933, 2876, 2856, 1681, 1655, 1531, 1383, 1230, 1125, 1093, 1025.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = + 133.7 (c 1.0 in CHCl₃).

DC: R_f = 0.38 (EE)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 9 H, 6- $\text{H}_{3\text{c/t}}$), 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 9 H, ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{\text{ac/t}}$), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 9 H, ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{\text{bc/t}}$), 1.59-1.83 (m, 12 H, 2- $\text{H}_{2\text{c/t}}$, 3- $\text{H}_{2\text{c/t}}$), 2.89-3.08 (m, 1 H, 4- H_{c}), 3.61 (dq, $J = 9.7, 6.5$ Hz, 3 H, 5- $\text{H}_{\text{c/t}}$), 3.69-3.90 (m, 5 H, 4- H_{t} , ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{2\text{c/t}}$), 4.84 (s, 3 H, 1- $\text{H}_{\text{c/t}}$), 5.67 (s_{br}, 2 H, NH_{t}), 5.79 (s_{br}, 1 H, NH_{c}), 8.02 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, CHO_{c}), 8.12 (d, $J = 1.27$ Hz, 2 H, CHO_{t}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_{C} [ppm] = 18.07 (C-6_c), 18.27 (C-6_t), 21.38 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{\text{ac}}$), 21.40 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{\text{at}}$), 23.29 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{\text{bc}}$), 23.32 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{\text{bt}}$), 25.29 (C-3_t), 26.39 (C-3_c), 29.76 (C-2_t), 30.03 (C-2_c), 49.35 (C-4_t), 54.36 (C-4_c), 67.71 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{2\text{c}}$), 68.07 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{2\text{t}}$, C-5_t), 68.28 (C-5_c), 93.69 (C-1_c), 93.79 (C-1_t), 160.54 (CHO_{t}), 163.77 (CHO_{c}).

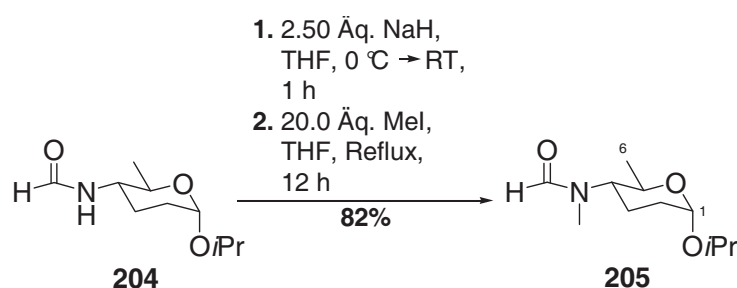
MS (ESI, MeOH): $m/z = 224.1$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, 425.3 [$2\times\text{M} + \text{Na}$]⁺.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (201.263)

Ber. 224.1257 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺

Gef. 224.1262 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ ESI-HRMS

5.18 Isopropyl-*N*-demethyl-*N*-formyl- α -D-forosamin (205)



NaH (373 mg, 9.32 mmol, 2.50 Äq., 60% in Mineralöl) wurde in THF (10 ml) suspendiert, auf 0 °C gekühlt, **204** (700 mg, 3.73 mmol, 1.00 Äq.) gelöst in THF (5 ml) langsam zugetropft und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. MeI (2.32 mL, 37.30 mmol, 20 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch für 12 h unter Reflux gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet, die wässrige Phase mit EE (3×15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , EE) lieferte ein *cis/trans*-Gemisch (1:3) der Titelverbindung (658 mg, 3.06 mmol, 82%) in Form eines farblosen Sirups.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2979$ cm^{-1} , 2938, 1739, 1658, 1409, 1383, 1329, 1278, 1248, 1178, 1123, 1071, 1225.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +116.0$ (c 1.0 in CHCl_3).

DC: $R_f = 0.61$ (EE)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_H [ppm] = 1.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6- H_{3c}), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 9 H, 6- H_{3t}), 1.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 12 H, $(\text{OCH}(\text{CH}_3)_{ac/t})$), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 12 H, $(\text{OCH}(\text{CH}_3)_{bc/t})$), 1.39-1.59 (m, 4 H, 3- $\text{H}_{ac/t}$), 1.72-1.87 (m, 8 H, 2- $\text{H}_{2c/t}$), 1.99-2.27 (m, 4 H, 3- $\text{H}_{bc/t}$), 2.75 (s, 9 H, NCH_{3t}), 2.81 (s, 3 H, NCH_{3c}), 3.04 (ddd, $J = 9.6, 4.0, 2.3$ Hz, 3 H, 4- H_t), 3.85 (quin, $J = 6.3$ Hz, 4 H, $(\text{OCH}(\text{CH}_3)_{2c/t})$), 3.95 (dq, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 3 H, 5- H_t), 4.08 (m_c , 1 H, 4- H_c), 4.16 (m_c , 1 H, 5- H_c), 4.83 (s, 4 H, 1- $\text{H}_{c/t}$), 8.02 (s, 1 H, CHO_c), 8.05 (s, 3 H, CHO_t).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 17.87 (C-6 $_c$), 18.01 (C-6 $_t$), 20.98, 21.35, 22.82, 23.33, 23.35, 26.28 ($2 \times \text{OCH}(\text{CH}_3)_{2c/t}$, C-2 $_{c/t}$, C-3 $_{c/t}$), 30.17 (NCH_{3c}), 30.33 (NCH_{3t}), 40.45 (C-4 $_{c/t}$), 64.47 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{2c}$), 64.63 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_{2t}$), 67.94 (C-5 $_c$), 68.15 (C-5 $_t$), 93.75 (C-1 $_t$), 93.90 (C-1 $_c$), 162.83 (CHO_t), 163.15 (CHO_c).

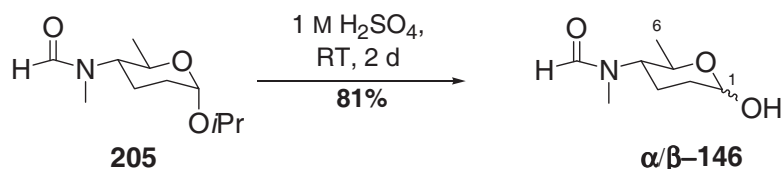
MS (ESI, MeOH): $m/z = 238.1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 453.3 [$2 \times \text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (215.289)

Ber. 238.1414 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

Gef. 238.1418 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS

5.19 *N*-Demethyl-*N*-formyl-*D*-forosamin (α/β -146)



205 (617 mg, 2.86 mmol) wurde in H_2SO_4 (25 mL, 1 M Lösung in H_2O) gelöst und für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Neutralisation mit NaOH (2 M Lösung in H_2O) beendet, die Lösung mit NaCl gesättigt und mit EE (10 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 10:1) gereinigt. Die Titelverbindung (405 mg, 2.34 mmol, 81%) konnte als *cis/trans*-Gemisch (10:1) der Anomeren ($\alpha/\beta \sim 1:1$) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

IR (Feststoff/ATR): $\tilde{\nu} = 3350$ cm^{-1} , 2969, 2956, 2929, 2872, 1654, 1415, 1114, 1073.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +30.03$ (c 1.0 in CHCl_3).

DC: $R_f = 0.57$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.04 (dd, $J = 6.18, 1.0$ Hz, 3 H, 6-H_{3 α ,c/t}), 1.12 (dd, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 3 H, 6-H_{3 β ,c/t}), 1.42-2.31 (m, 8 H, 2-H_{2 α β ,c/t}, 3-H_{2 α β ,c/t}), 2.72, 2.76, 2.80, 2.82 (4 \times s, 6 H, NCH_{3 α β ,c/t}), 3.03 (m_c, 2 H, 4-H _{α β ,c/t}), 3.67 (dq, $J = 9.1, 6.2$ Hz, 1 H, 5-H _{β ,c/t}), 3.87 (s_{br}, 1 H, OH), 4.18 (m_c, 1 H, 5-H _{α ,c/t}), 4.43 (s_{br}, 1 H, OH), 4.76 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 1-H _{β ,c/t}), 5.20 (s, 1 H, 1-H _{α ,c/t}), 8.00, 8.04 (2 \times s, 2 H CHO _{α β ,c/t}).

¹³C-NMR (125.5 MHz, CDCl₃): δ_C [ppm] = 17.95, 18.05, 18.09, 18.18 (C-6 _{α β ,c/t}), 20.26, 22.13, 24.33, 26.24, 26.36 (C-2 _{α β ,c/t}, C-3 _{α β ,c/t}), 29.89, 30.05, 30.66, 32.34 (NCH_{3 α β ,c/t}), 59.80, 60.59 (C-4 _{α β ,c/t}), 64.47, 64.52, 71.60, 71.63 (C-5 _{α β ,c/t}), 90.68, 90.50 (C-1 _{β ,c/t}), 95.67, 95.84 (C-1 _{α ,c/t}), 163.01, 163.03, 163.05, 163.37 (CHO _{α β ,c/t}).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 174.11$ [M + H]⁺, 196.09 [M + Na]⁺.

C₈H₁₅NO₃ (173.210)

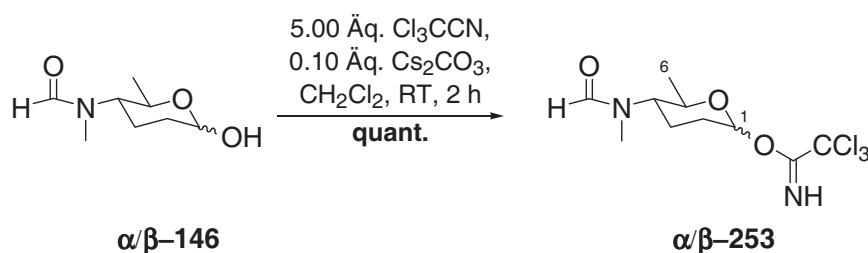
Ber. 174.11247 [M + H]⁺

196.09441 [M + Na]⁺

Gef. 174.11244 [M + H]⁺

196.09434 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

5.20 *N*-Demethyl-*N*-formyl- α/β -D-forosamintrichloracetimidat (α/β -253)



Zu einer Lösung des Formamids α/β -146 (10 mg, 58 μ mol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurde bei RT Trichloracetonitril (41 mg, 29 μ L, 289 μ mol, 5.00 Äq.) und Cäsiumcarbonat (1.8 mg, 5.8 μ mol, 0.10 Äq.) gegeben und das Gemisch für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wurde durch einen Membranfilter (0.2 μ m) filtriert, mit CH₂Cl₂ (10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung (19 mg, 59 μ mol, quant.) wurde als *cis/trans*-Gemisch (2.5:1) der Anomeren (α/β -1:4) in Form eines braunen Öls erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 0.84, 1.06 (2 \times d, $J = 6.2$ Hz, 15 H, 6-H_{3 α β ,c/t}), 0.81-1.37 (m, 10 H, 3-H_{2 α β ,c/t}), 1.37-1.72 (m, 10 H, 2-H_{2 α β ,c/t}), 1.81, 1.99, 2.26, 2.45 (4 \times s, 15 H, NCH_{3 α β ,c/t}), 4.41-2.53 (m, 5 H, 4-H _{α β ,c/t}), 3.39, 3.19 (2 \times dq, $J = 9.9, 6.2$ Hz, 8 H, 5-H _{β ,c/t}), 3.92

(m_c , 1 H, 5- $H_{\alpha,c/t}$), 5.67, 5.78 (2×dd, $J = 9.5, 3.1$ Hz, 4 H, 1- $H_{\beta,c/t}$), 6.20, 6.25 (2×s, 1 H, 1- $H_{\alpha,c/t}$), 7.61, 7.64, 7.72, 7.84 (4×s, 5 H, $CHO_{\alpha\beta,c/t}$), 8.43, 8.53 (2×s, 5 H, $C(N)H_{\alpha\beta,c/t}$).

^{13}C -NMR (125.5 MHz, $CDCl_3$): δ_c [ppm] = 18.15, 18.37 (6- $CH_{3\alpha\beta,c/t}$), 22.44, 24.08, 25.74, 28.52, 28.58, 29.60, 30.26 ($N(CH_3)_{2\alpha\beta,c/t}$, C-2 $_{\alpha\beta,c/t}$, C-3 $_{\alpha\beta,c/t}$), 53.26 (C-4 $_{\alpha,c/t}$), 58.81, 59.12 (C-4 $_{\beta,c/t}$), 67.81, 67.85 (C-5 $_{\alpha,c/t}$), 72.70 (C-5 $_{\beta,c/t}$), 90.60, 91.74, 91.82 ($CCl_{3\alpha\beta,c/t}$), 95.63, 96.12 (C-1 $_{\alpha,c/t}$), 97.81, 98.21 (C-1 $_{\beta,c/t}$), 161.00, 161.15 ($C(N)H_{\alpha\beta,c/t}$), 162.29, 162.55 ($CHO_{\alpha\beta,c/t}$).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 339.0$ [$M+Na$] $^+$, 657.1 [$2\times M+Na$] $^+$.

$C_{10}H_{15}Cl_3N_2O_3$ (317.597)

Ber. 339.0040 [$M(3\times^{35}Cl)+Na$] $^+$

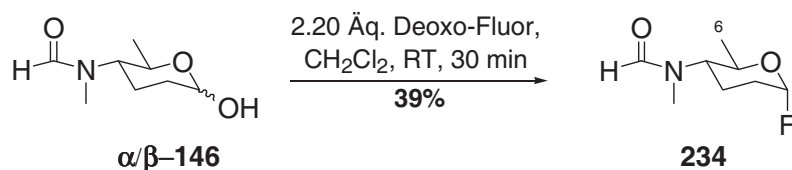
341.0011 [$M(2\times^{35}Cl,1\times^{37}Cl)+Na$] $^+$

Gef. 339.0034 [$M(3\times^{35}Cl)+Na$] $^+$

341.0005 [$M(2\times^{35}Cl,1\times^{37}Cl)+Na$] $^+$

ESI-HRMS

5.21 *N*-Demethyl-*N*-formyl- α -D-forosaminfluorid (234)



Zu einer Lösung von Deoxo-FluorTM (84.2 mg, 381 μ mol, 2.20 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurde bei RT eine Lösung von $\alpha\beta$ -146 (30 mg, 173 μ mol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) zugegeben und für 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde MeOH (200 μ L) zugegeben für weitere 15 min. bei RT gerührt und die Lösung anschließend in eine auf 0 °C gekühlte ges. $NaHCO_3$ -Lsg. (5 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , Et_2O 1% NEt_3) lieferte die Titelverbindung (12 mg, 68 μ mol, 39%) als *cis/trans* (2:1) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.41$ (Et_2O)

1H -NMR (300 MHz, C_6D_6): δ_H [ppm] = 0.82, 1.05 (2×d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6- $H_{3c/t}$), 0.97-1.72 (m, 4 H, 2- $H_{2c/t}$, 3- $H_{2c/t}$), 2.33 (s, 3 H, $NCH_{3c/t}$), 2.46 (m_c , 1 H, 4- $H_{c/t}$), 3.82, 3.95 (2×dq, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1 H, 5- $H_{c/t}$), 5.26, 5.30 (2×d, $J = 53.1$ Hz, 1 H, 1- $H_{c/t}$), 7.65, 7.81 (2×s, 1 H, $CHO_{c/t}$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.7 MHz, C_6D_6): δ_{F} [ppm] = -132.39, -132.11 (ddd, $J = 53.1, 40.2, 5.2$ Hz, 1-F_{c/t})

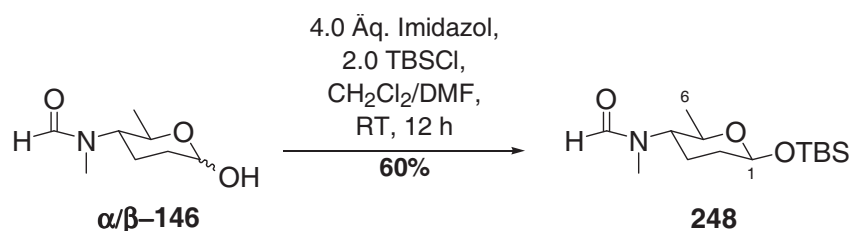
MS (ESI, MeOH): $m/z = 198.1$ [M + Na]⁺, 373.2 [2×M + Na]⁺.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ (175.20)

Ber. 198.0901 [M + Na]⁺

Gef. 198.0901 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

5.22 1-*O-Tert-butyl-dimethyl-silanoxy-N-Demethyl-N-formyl- α -D-forosamin (248)*



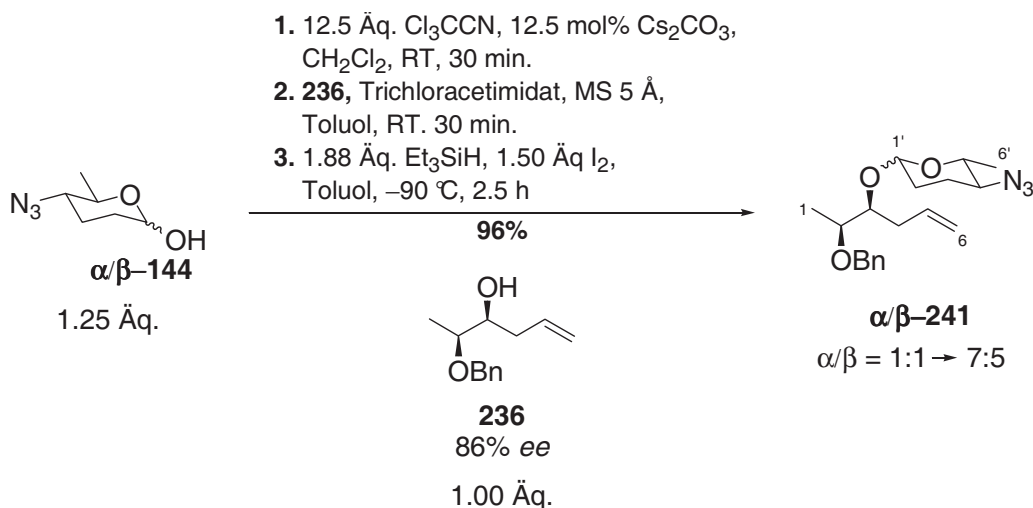
Zu einer Lösung des Saccharids **α/β -144** (20 mg, 115 μmol , 1.00 $\u00c4\text{q.}$) in CH_2Cl_2 (3 mL) und DMF (0.5 mL) wurde bei RT Imidazol (31 mg, 462 μmol , 4.00 $\u00c4\text{q.}$) und TBSCl (35 mg, 231 μmol , 2.00 $\u00c4\text{q.}$) gegeben und die L\u00f6sung f\u00fcr 12 h bei dieser Temperatur ger\u00fchrt. Das L\u00f6sungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der R\u00fcckstand s\u00e4ulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , EE) gereinigt. Die Titelverbindung (20 mg, 69 μmol , 60%) konnte als *cis/trans*-Gemisch (3:1) in Form eines farblosen \u00d6ls erhalten werden.

DC: $R_f = 0.49$ (EE)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): δ_{H} [ppm] = 0.09, 0.10 (2×s, 6 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$), 1.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 3 H, 6- H_3), 1.55-1.98 (m, 4 H, 2- H_2 , 3- H_2), 2.76 (s, 3 H, NCH_3), 3.01-3.12 (m, 1 H, 4-H), 3.63 (dq, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.71 (dd, $J = 9.3, 1.9$ Hz, 1 H, 1-H), 8.06 (s, 1 H, NCHO).

6 Synthese der Desoxyglykoside und Derivatisierung

6.1 (2*S*,3*S*)-2-Benzylloxy-3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-hex-5-en (α/β -241)



Azid α/β -144 (70 mg, 445 μmol , 1.25 Äq.) wurde gemäß **AAV 1** bei RT mit Trichloracetonitril (642 mg, 4.45 mmol, 526 μL , 12.50 Äq.) und Cäsiumcarbonat (14.5 mg, 45 μmol , 12.5 mol%) umgesetzt. Akzeptor **236** (73.4 mg, 356 μmol , 1.00 Äq., 86% *ee*), Trichloracetimidat, MS 5 Å (100 mg), I_2 (129 mg, 534 μmol , 1.50 Äq.), Triethylsilan (77 mg, 106 μL , 1.88 Äq.) in Toluol (15 mL) wurde gemäß **AAV 1** bei -90°C umgesetzt.

Aufarbeitung: NEt_3 (6 mL), ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL), ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL), CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL).

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , PE/EE 10:1) lieferte die Titelverbindung (118 mg, 341 μmol , 96%) als Anomerengemisch ($\alpha/\beta=1:1\rightarrow 7:5$) als farblose Flüssigkeit.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3073\text{ cm}^{-1}$, 3030, 2934, 2873, 2099, 1454, 1384, 1360, 1261, 1165, 1119.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 252.0 (2.377), 257.5 (2.408).

DC: $R_f = 0.62$ (PE/EE 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): δ_H [ppm] = 1.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 1- $\text{H}_{3\alpha}$), 1.13 (d; $J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- $\text{H}_{3\beta}$), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 6'- $\text{H}_{3\alpha}$), 1.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 6'- $\text{H}_{3\beta}$), 1.42-1.51 (m, 1 H, 3'- $\text{H}_{\alpha\beta}$), 1.51-1.61 (m, 1 H, 2'- $\text{H}_{\alpha\beta}$), 1.66-1.74 (m, 1 H, 2'- $\text{H}_{\alpha\alpha}$), 1.82-1.92 (m, 4 H, 2'- $\text{H}_{\beta\alpha}$, 2'- $\text{H}_{\beta\beta}$, 3'- $\text{H}_{2\alpha}$), 2.09 (dq, $J = 13.1, 3.9$ Hz 1 H, 3'- $\text{H}_{\beta\beta}$), 2.19 (m_c , 1 H, 4- $\text{H}_{\alpha\alpha}$), 2.25 (m_c , 1 H, 4- $\text{H}_{\alpha\beta}$), 2.43 (m_c , 2 H, 4- $\text{H}_{\beta\alpha}$, 4- $\text{H}_{\beta\beta}$), 2.96 (m_c , 2 H, 4'- H_{α} ,

4'-H_β), 3.23 (dq, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 1 H, 5'-H_β), 3.52 (quin, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 2-H_β), 3.60, 3.65, 3.70 (3×m_c, 4 H, 2-H_α, 3-H_α, 3-H_β, 5'-H_α), 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CHPh_{αβ}), 4.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CHPh_{αα}), 4.51 (dd, $J = 9.4, 2.1$ Hz, 1 H, 1'-H_β), 4.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 2 H, CHPh_{βα}, CHPh_{ββ}), 4.84 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, 1'-H_α), 4.97-5.09 (m, 4 H, 6-H_{2α}, 6-H_{2β}), 5.76 (ddt, $J = 17.8, 10.3, 6.8$ Hz, 1 H, 5-H_α), 5.88 (ddt, $J = 17.8, 10.4, 7.4$ Hz, 1 H, 5-H_β), 7.24-7.39 (m, 10 H, 5×Ph-H_α, 5×Ph-H_β).

¹³C-NMR (125.5 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ_C [ppm] = 14.52 (C-1_α), 15.66 (C-1_β), 18.49 (C-6'_α), 18.82 (C-6'_β), 23.89 (C-3'_α), 27.90 (C-3'_β), 29.29 (C-2'_α), 30.55 (C-2'_β), 33.58 (C-4_α), 35.97 (C-4_β), 61.99 (C-4'_β), 62.62 (C-4'_α), 67.73 (C-5'_α), 70.92 (CH₂Ph_α), 71.46 (CH₂Ph_β), 74.16 (C-5'_β), 76.39, 81.06 (C-2_β, C-3_β), 75.49, 78.21 (C-2_α, C-3_α), 95.47 (C-1'_α), 102.10 (C-1'_β), 116.15 (C-6_β), 116.81 (C-6_α), 127.06 (C-Ph_α, C-Ph_β), 127.32 (C_iPh_α, C_iPh_β), 127.61 (C-Ph_α, C-Ph_β), 128.36 (C-Ph_α, C-Ph_β), 135.00 (C-5_α), 138.65 (C-5_β).

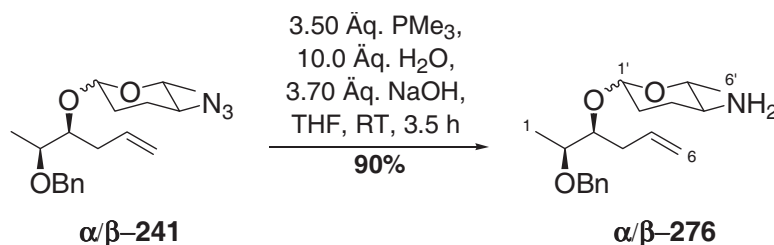
MS (ESI, MeOH): $m/z = 368.2$ [M + Na]⁺, 713.4 [2×M + Na]⁺.

C₁₉H₂₇N₃O₃ (345.43)

Ber. 368.1945 [M + Na]⁺

Gef. 368.1947 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

6.2 (2*S*,3*S*)-2-Benzyl-3-(*N,N*-didemethyl- α/β -forosaminyl)-hex-5-en (α/β -276)



Zu einer Lösung von α/β -241 (230 mg, 666 μ mol, 1.00 Äq., α/β -Gemisch 7:5) in THF (10 mL) wurde bei Raumtemperatur PMe₃ (177 mg, 2.33 mmol, 2.33 mL, 1 M-Lösung in THF, 3.50 Äq) und NaOH (1.15 ml, 2 M-Lösung in H₂O) gegeben und die Lösung für 3.5 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und mit CH₂Cl₂ (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 10:1:1%) gereinigt lieferte die Titelverbindung (193 mg, 605 μ mol, 90%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu} = 3308 \text{ cm}^{-1}$, 2929, 2863, 1684, 1540, 1454, 1361, 1302, 1246, 1174, 1134, 1057.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 193 nm (4.472), 209 (3.923), 258 (2.238).

DC: $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , Hauptdiastereomer): δ_H [ppm] = 1.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 3 H, 1- $\text{H}_{3\beta}$), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 6- $\text{H}_{3\alpha}$), 1.21 (d, $J = 5.7$ Hz, 3 H, 6'- $\text{H}_{3\beta}$), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 1- $\text{H}_{3\alpha}$), 1.31 (s_{br}, 4 H, $\text{NH}_{2\alpha\beta}$), 1.44-1.76 (m, 8 H, 2'- $\text{H}_{\alpha\beta}$, 3'- $\text{H}_{2\alpha\beta}$), 2.06-2.29 (m, 3 H, 4'- $\text{H}_{\alpha\beta}$, 4- $\text{H}_{\alpha\alpha}$), 2.38 (m_c, 1 H, 4- $\text{H}_{\alpha\beta}$), 2.54 (m_c, 1 H, 4- $\text{H}_{\beta\alpha}$), 2.65 (m_c, 1 H, 4- $\text{H}_{\beta\beta}$), 2.92 (dq, $J = 9.0$, 6.8 Hz, 1 H, 5'- H_{β}), 3.54 (quin, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 2- H_{β}), 3.61 (dq, $J = 9.6$, 6.8 Hz, 1 H, 5'- H_{α}), 3.74 (quin, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 2- H_{α}), 3.85-3.91 (m, 2 H, 3- $\text{H}_{\alpha\beta}$), 4.35-4.51 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{Ph}_{\alpha\beta}$), 4.56 (dd, $J = 8.3$, 1.9 Hz, 1 H, 1'- H_{β}), 4.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 1'- H_{α}), 4.95-5.16 (m, 4 H, 6- $\text{H}_{2\alpha\beta}$), 5.84 (ddt, $J = 16.6$, 10.2, 6.8 Hz, 1 H, 5- H_{α}), 6.25 (ddt, $J = 16.7$, 9.9, 7.1 Hz, 1 H, 5- H_{β}), 7.04-7.36 (m, 10 H, 10 \times Ph- $\text{H}_{\alpha\beta}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, C_6D_6 , Hauptdiastereomer): δ_C [ppm] = 14.80 (C-1 _{α}), 15.37 (C-1 _{β}), 18.52 (C-6' _{α}), 18.75 (C-6' _{β}), 28.29, 30.51 (C-2' _{α} , C-3' _{α}), 31.90, 32.30 (C-2' _{β} , C-3' _{β}), 33.89 (C-4 _{α}), 36.31 (C-4 _{β}), 53.30 (C-4' _{β}), 53.86 (C-4' _{α}), 71.26, 71.47 ($\text{CH}_2\text{Ph}_{\alpha\beta}$, C-5' _{α}), 76.27 (C-2 _{α}), 76.89 (C-2 _{β}), 77.41 (C-5' _{β}), 78.43 (C-3 _{α}), 80.32 (C-3 _{β}), 96.46 (C-1' _{α}), 102.39 (C-1' _{β}), 116.00 (C-6 _{β}), 116.73 (C-6 _{α}), 127.50, 127.60, 127.73, 127.91, 128.10, 128.29, 128.46 (5 \times C-Ph _{α} , 5 \times C-Ph _{β}), 136.04 (C-5 _{α}), 139.76 (C-5 _{β}), 139.67 (C_iPh _{α}), 139.76 (C_iPh _{β}).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 320.2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 342.2 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, 639.4 [$2\times\text{M} + \text{H}$]⁺, 661.4 [$2\times\text{M} + \text{Na}$]⁺.

C₁₉H₂₉NO₃ (319.438)

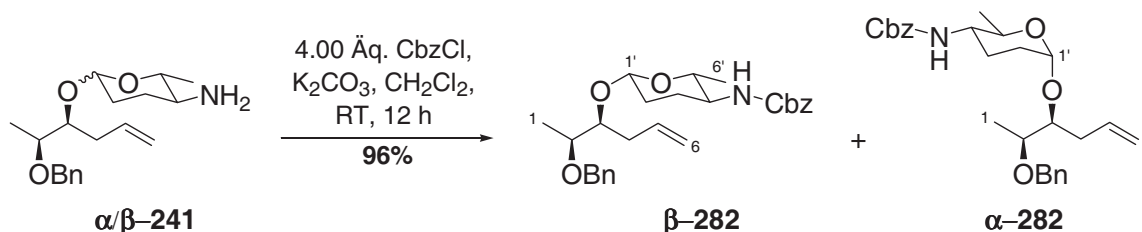
Ber. 320.2220 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

342.2039 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺

Gef. 320.2224 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

342.2039 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ ESI-HRMS

6.3 (2S,3S)-2-Benzyloxy-3-(N,N-didemethyl-N-benzyloxycarbonyl- β -D-forosaminy)-hex-5-en (β -282) und (2S,3S)-2-Benzyloxy-3-(N,N-didemethyl-N-benzyloxycarbonyl- α -D-forosaminy)-hex-5-en (α -282)



Zu einer Lösung des Amins α/β -241 (95 mg, 297 μmol , 1.00 Äq., α/β -Gemisch 7:5) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde bei RT K_2CO_3 (5 mL, ges. Lösung in H_2O) gegeben, die Emulsion für 1 h bei RT gerührt, anschließend CbzCl (203 mg, 1.19 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben und für weitere 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (SiO_2 , PE/EE 7:1) lieferte **282 α** (75.6 mg, 166 μmol , 56%) in Form eines farblosen Sirups und **282 β** (54 mg, 119 μmol , 40%) in Form eines farblosen Feststoffes.

(2S,3S)-2-Benzyloxy-3-(N,N-didemethyl-N-benzyloxycarbonyl- β -D-forosaminy)-hex-5-en (β -282)

IR (Feststoff/ATR): $\tilde{\nu} = 3315 \text{ cm}^{-1}$, 2930, 2888, 2855, 1721, 1530, 1454, 1358, 1320, 1235, 1174, 1135, 1055.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 196 nm (4.411), 206 (4.299), 262 (3.188), 283 (3.065).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +1.49$ (c 0.24 in CHCl_3).

DC: $R_f = 0.50$ (PE/EE 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100°C): δ_{H} [ppm] = 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- H_3), 1.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 3 H, 6'- H_3), 1.30-1.43 (m, 1 H, 3'- H_a), 1.63 (ddt, $J = 13.0, 9.2, 4.5$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 1.77-1.89 (m, 1 H, 3'- H_b), 2.08 (ddd, $J = 13.0, 7.5, 4.5$ Hz, 1 H, 2'- H_b), 2.28-2.46 (m, 1 H, 4- H_a), 2.43-2.55 (m, 1 H, 4- H_b), 3.22-3.39 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 3.61 (quin, $J = 6.6$ Hz, 2-H), 3.71 (q, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 3-H), 4.37 (s_{br}, 1 H, NH), 4.53 ($J = 12.1$ Hz, 1 H, CH_aPh), 4.56 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.63 ($J = 12.1$ Hz, 1 H, CH_bPh), 5.01-5.13 (m, 2 H, 6- H_2),

5.14 (s, 2 H, NC(O)OCH₂Ph), 5.98 (ddt, $J = 13.3, 9.5, 6.6$ Hz, 1 H, 5-H), 7.26-7.41 (m, 10 H, 10×Ph-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₂D₂Cl₄, 50°C): δ_c [ppm] = 15.32 (C-1), 18.44 (C-6'), 30.79 (C-3'), 35.69 (C-2', C-4), 71.25 (C-4', C-5'), 73.96, 74.82 (NC(O)OCH₂Ph, CH₂Ph), 76.41 (C-2), 80.89 (C-3), 102.04 (C-1'), 115.91 (C-6), 127.3, 127.46, 127.67, 127.90, 128.10, 128.33 (10×C-Ph), 135.41 (C-5), 136.64, 138.71 (2×C_i-Ph), 155.54 (NC(O)OCH₂Ph).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 452.3$ [M - H]⁻, 467.2 [M + Na]⁺, 929.5 [2×M + Na]⁺.

C ₂₇ H ₃₅ NO ₅ (453.571)	Ber.	452.2442 [M - H] ⁻
		476.2407 [M + Na] ⁺
	Gef.	452.2444 [M - H] ⁻
		476.2407 [M + Na] ⁺ ESI-HRMS

(2S,3S)-2-Benzoyloxy-3-(N,N-didemethyl-N-benzoyloxycarbonyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α -282)

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu} = 3322$ cm⁻¹, 2933, 1698, 1514, 1454, 1384, 1301, 1230, 1119, 1072, 1022.

UV (MeCN): λ_{\max} (lg ϵ) = 194 nm (4.906), 207 (4.583), 258 (2.908).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +99.0$ (c 0.5 in CHCl₃).

DC: $R_f = 0.60$ (PE/EE 5:1)

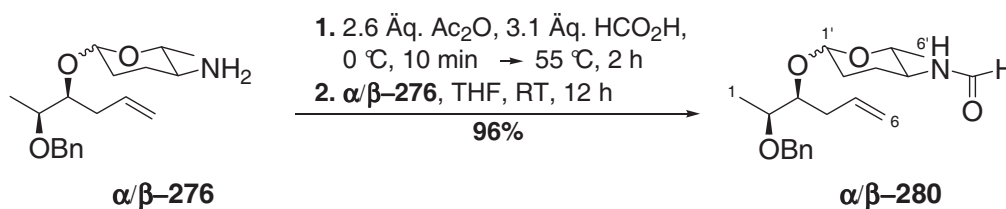
¹H-NMR (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 100°C): δ_H [ppm] = 1.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 1-H₃), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 6'-H₃), 1.56-1.91 (m, 4 H, 2'-H₂, 3'-H₂), 2.25 (ddd, $J = 15.0, 7.7$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.49 (m_c, 1 H, 4-H_b), 3.27-3.41 (m, 1 H, 4'-H), 3.59-3.83 (m, 3 H, 2-H, 3-H, 5'-H), 4.25 (s_{br}, 1 H, NH), 4.55 ($J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_aPh), 4.64 ($J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_bPh), 4.91 (s, 1 H, 1'-H), 5.04-5.17 (m, 4 H, 6-H₂, NC(O)OCH₂Ph), 5.89 (ddt, $J = 13.8, 10.1, 6.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.22-7.46 (m, 10 H, 10×Ph-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₂D₂Cl₄, 50°C): δ_c [ppm] = 15.15 (C-1), 18.49 (C-6'), 25.95 (C-3'), 30.04 (C-2'), 33.83 (C-4), 52.85 (C-4'), 66.64 (C-5'), 68.96 (NC(O)OCH₂Ph), 71.40 (CH₂Ph), 76.36 (C-2), 78.03 (C-3), 95.41 (C-1'), 116.90 (C-6), 127.65, 128.14, 128.29, 128.43, 128.55, 128.61 (10×C-Ph), 135.48 (C-5), 137.52 (C_i-Ph), 139.59 (C_i-Ph), 155.79 (NC(O)OCH₂Ph).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 476.2$ [M + Na]⁺.

C ₂₇ H ₃₅ NO ₅ (453.571)	Ber.	476.2407 [M + Na] ⁺
	Gef.	476.2404 [M + Na] ⁺ ESI-HRMS

6.4 (2*S*,3*S*)-2-Benzoyloxy-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-formyl- α/β -D-forosaminyl)-hex-5-en (α/β -280)



Zu Essigsäureanhydrid (69 mg, 676 μmol , 63 μL , 2.60 Äq.) wurde bei 0 °C Ameisensäure (37 mg, 806 μmol , 30 μL , 3.10 Äq.) gegeben, die Lösung für 10 min. bei 0 °C gerührt und anschließend für 2 h bei 50 °C gerührt. Die Lösung wurde mit THF (5 mL) verdünnt, eine Lösung von α/β -276 (83 mg, 260 μmol , 1.00 Äq., α/β -Gemisch 7:5) in THF (5 mL) zugegeben und anschließend für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1) gereinigt. Die Titelverbindung (87 mg, 250 μmol , 96%) wurde als *cis/trans*-Gemisch (2:1) in Form eines farblosen Sirups erhalten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3273 cm^{-1} , 3061, 2974, 2933, 2867, 1659, 1537, 1453, 1383, 1228, 1119, 1069, 1035.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 197 nm (4.173), 262 (2.428).

DC: R_f = 0.81 (PE/EE 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100°C): δ_H [ppm] = 1.05-1.29 (m, 12 H, 1- $\text{H}_{3\alpha\beta, c/t}$, 6'- $\text{H}_{3\alpha\beta, c/t}$), 1.31-2.08 (m, 10 H, 4- $\text{H}_{\alpha\beta, c/t}$, 2'- $\text{H}_{2\alpha\beta, c/t}$, 3'- $\text{H}_{2\alpha\beta, c/t}$), 2.19-2.40 (m, 2 H, 4- $\text{H}_{\beta\alpha\beta, c/t}$), 3.21-3.38 (m, 1 H, 5'- $\text{H}_{\beta c/t}$), 3.56-3.81 (m, 5 H, 2- $\text{H}_{\alpha\beta, c/t}$, 3- $\text{H}_{\alpha\beta, c/t}$, 5'- $\text{H}_{\alpha, c/t}$), 4.50-4.71 (m, 5 H, $\text{CH}_{2\alpha\beta, c/t}\text{Ph}$, 1'- $\text{H}_{\beta, c/t}$), 4.79 (s_{br}, 1 H, $\text{NH}_{\alpha\beta, c/t}$), 4.92 (s, 1 H, 1'- $\text{H}_{\alpha, c/t}$), 5.01-5.17 (m, 5 H, 6- $\text{H}_{2\alpha\beta, c/t}$, $\text{NH}_{\alpha\beta, c/t}$), 5.88 (ddd, J = 17.1, 10.4, 7.4 Hz, 2 H, 5- $\text{H}_{\alpha\beta, c/t}$), 7.24-7.44 (m, 10 H, 10 \times $\text{Ph-H}_{\alpha\beta, c/t}$), 8.01, 8.15 (2 \times s_{br}, 2 H, $\text{CHO}_{\alpha\beta, c/t}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 50°C): δ_C [ppm] = 14.93, 15.21, 15.32, 15.36 (C-1 $_{\alpha\beta, c/t}$), 17.79, 17.99, 18.16, 18.43 (C-6' $_{\alpha\beta, c/t}$), 25.11, 26.38, 29.11, 29.21, 29.46, 30.35, 30.36, 30.72, 33.35, 33.41, 35.70, 35.72, (C-2' $_{\alpha\beta, c/t}$, C-3' $_{\alpha\beta, c/t}$, C-4 $_{\alpha\beta, c/t}$), 48.96, 49.17, 53.45, 53.89 (C-4' $_{\alpha\beta, c/t}$), 67.16, 67.76, 70.99, 71.08, 71.25, 71.27, 73.60, 73.96, (C-5' $_{\alpha\beta, c/t}$, $\text{CH}_2\text{Ph}_{\alpha\beta, c/t}$), 74.27, 74.37, 75.98, 76.31, 76.43, 76.50, 77.21, 77.79 (C-2 $_{\alpha\beta, c/t}$, C-3 $_{\alpha\beta, c/t}$), 94.24, 94.70 (C-1' $_{\alpha, c/t}$), 101.87, 102.01 (C-1' $_{\beta, c/t}$), 127.21, 127.31, 127.35, 127.48, 128.11, 128.13, 128.16,

128.19 (C-Ph_{αβ,ct}), 134.57, 134.75, 135.28, 135.38 (C-5_{αβ,ct}), 138.67, 138.73, 139.14 (C₁-Ph_{αβ,ct}), 160.04, 160.37, 163.24, 163.50 (CHO_{αβ,ct}).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 346.2 [M - H]^-$, $370.2 [M + Na]^+$, $717.4 [2 \times M + Na]^+$.

C₂₀H₂₉NO₄ (347.449)

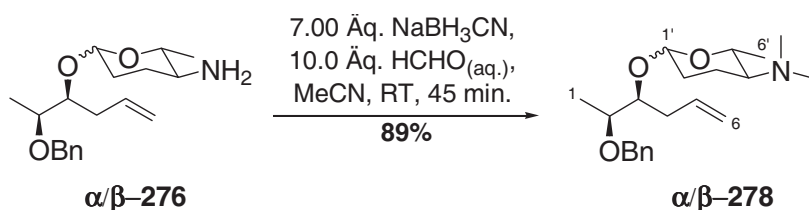
Ber. 346.2024 $[M - H]^-$

370.1989 $[M + Na]^+$

Gef. 346.2022 $[M - H]^-$

370.1989 $[M + Na]^+$ ESI-HRMS

6.5 (2S,3S)-2-Benzyloxy-3-(α/β-D-forosaminyl)-hex-5-en (α/β-278)



Zu einer Lösung des Amins **α/β-276** (26 mg, 81 μmol, 1.00 Äq.) in Acetonitril (3 mL) wurde bei RT Formaldehyd (24 mg, 813 μmol, 75 μL, 37%-ige Lösung in H₂O) und NaBH₃CN (35 mg, 569 μmol, 7.00 Äq.) gegeben und die Lösung für 45 min. bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Essigsäure (200 μL) beendet und für eine h bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (3 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 12:1:1%) lieferte die Titelverbindung (25 mg, 72 μmol, 89%) in Form eines farblosen Öls.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3076 \text{ cm}^{-1}$, 2930, 2856, 1452, 1376, 1066.

UV (MeCN): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 197 (4.553)$, $279 (2.720)$

DC: $R_f = 0.42$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 1.15, 1.16, 1.21, 1.24 (4×d, $J = 6.3$ Hz, 12 H, 1-H_{3αβ}, 6'-H_{3αβ}), 1.31-2.00 (m, 8 H, 2'-H_{2αβ}, 3'-H_{2αβ}), 2.15-2.50 (m, 6 H, 4-H_{2αβ}, 4'-H_{αβ}), 2.20, 2.22 (2×s, 12 H, N(CH₃)_{2αβ}), 3.72-3.89 (m, 6 H, 2-H_{αβ}, 3-H_{αβ}, 5'-H_{αβ}), 4.38 (dd, $J = 9.1$, 2.2 Hz, 1 H, 1'-H_β), 4.48-4.65 (m, 4 H, CH_{2αβ}Ph), 4.83 (s, 1 H, 1'-H_α), 4.97-5.12 (m, 4 H, 6-H_{2αβ}), 5.70-6.00 (m, 2 H, 5-H_{αβ}), 7.22-7.38 (m, 10 H, 10×Ph-H_{αβ}).

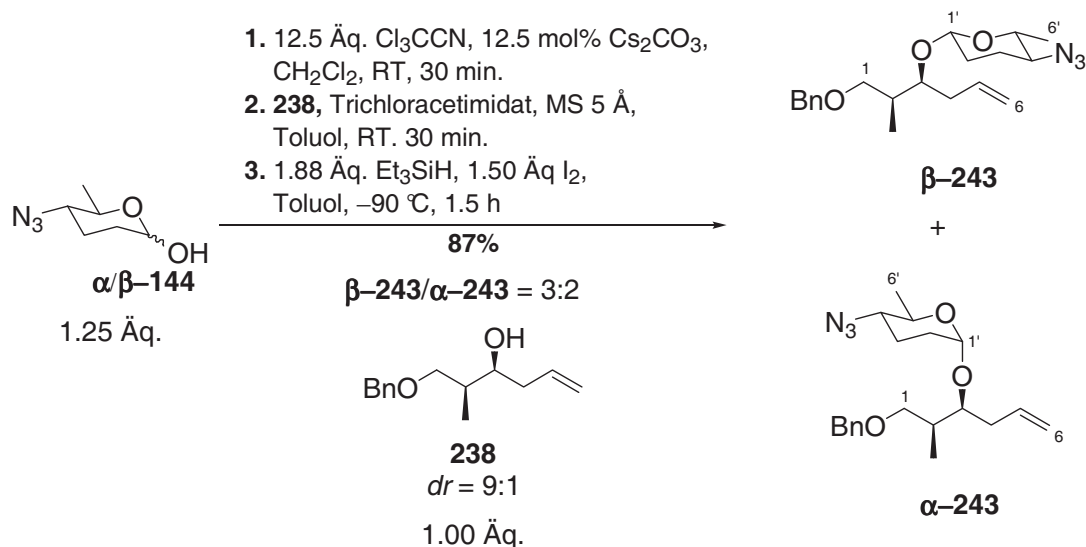
MS (ESI, MeOH): $m/z = 348.2 [M + H]^+$, $370.2 [M + Na]^+$.

C₂₁H₃₃NO₃ (347.492)

Ber. 348.2533 $[M + H]^+$

370.2353 [M + Na]⁺Gef. 348.2536 [M + H]⁺.370.2356 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

6.6 (2S,3S)-1-Benzyloxy-2-methyl-3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido-β-D-glucofuranosyl)-hex-5-en (β-243) und 1-Benzyloxy-2-methyl-3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido-α-D-glucofuranosyl)-hex-5-en (α-243)



Azid **α/β-144** (70 mg, 445 μmol, 1.25 Äq.) wurde gemäß **AAV 1** bei RT mit Trichloracetonitril (642 mg, 4.45 mmol, 12.5 Äq.) und Cäsiumcarbonat (14.5 mg, 45 μmol, 12.5 mol%) umgesetzt. Akzeptor **238** (78.3 mg, 356 μmol, 1.00 Äq., $dr = 9:1$), Trichloracetimidat, MS 5 Å (100 mg), I₂ (129 mg, 534 μmol, 1.50 Äq.), Triethylsilan (77 mg, 106 μL, 1.88 Äq.) in Toluol (15 mL) wurde gemäß **AAV 1** bei -90 °C umgesetzt.

Aufarbeitung: NEt₃ (6 mL), ges. Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL), CH₂Cl₂ (3×10 mL).

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO₂, PE/EE 18:1) lieferte **243β** (65 mg, 180 μmol, 50%) und **243α** (46 mg, 127 μmol, 35%) jeweils in Form einer farblosen Flüssigkeit.

(2S,3S)-1-Benzyloxy-2-methyl-3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido-β-D-glucofuranosyl)-hex-5-en (β-243)

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu} = 2933 \text{ cm}^{-1}$, 2873, 2856, 2099, 1454, 1262, 1116, 1095, 1075, 1029.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.4$ (c 1.0 in CHCl₃).

DC: $R_f = 0.55$ (PE/EE 5:1)

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆, Hauptdiastereomer): δ_H [ppm] = 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 6'-H₃), 1.34 (m_c, 1 H, 2'-H_a), 1.42-1.59 (m, 3 H, 2'-H_b, 3'-H₂), 2.15-2.31 (m, 3 H, 2-H, 4-H₂), 2.47 (ddd, $J = 9.3, 4.4, 2.3$ Hz, 1 H, 4'-H), 2.89 (dq, $J = 9.3, 6.4$ Hz, 1 H, 5'-H), 3.39 (dd, $J = 9.3, 6.1$ Hz, 1 H, 1-H_a), 2.47 (dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.76 (m_c, 1 H, 3-H), 4.15 (dd, $J = 9.4, 2.5$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.33 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, CH_aPh), 4.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, CH_bPh), 5.01-5.14 (m, 2 H, 6-H₂), 5.86 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 7.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.02-7.34 (m, 5 H, 5×Ph-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₆D₆, Hauptdiastereomer): δ_C [ppm] = 13.16 (2-CH₃), 18.76 (C-6'), 27.95 (C-2'), 30.39 (C-3'), 35.57 (C-2), 37.44 (C-4), 62.07 (C-4'), 75.52, 72.77 (C-1, C-3), 74.20 (CH₂Ph), 79.33 (C-5'), 100.92 (C-1'), 117.07 (C-6), 127.34, 127.44, 128.25 (C-Ph), 135.07 (C-5), 138.89 (C_i-Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] = 100.92 (d, $^1J = 156.1$ Hz, C-1').

MS (ESI, MeOH): $m/z = 382.2$ [M + Na]⁺.

C₂₀H₂₉N₃O₃ (359.463)

Ber. 382.2101 [M + Na]⁺

Gef. 382.2099 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

(2*S*,3*S*)-1-Benzoyloxy-2-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α -D-glucopyranosyl)-hex-5-en (α -243)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +82.1$ (c 1.0 in CHCl₃).

DC: $R_f = 0.45$ (PE/EE 5:1)

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): δ_H [ppm] = 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.13-1.34 (m, 1 H, 2'-H_a), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 6'-H₃), 1.39-1.53 (m, 2 H, 3'-H_a, 2'-H_b), 1.81 (m_c, 1 H, 3'-H_b), 1.99 (sep, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 2.24 (m_c, 2 H, 4-H₂), 2.47 (ddd, $J = 9.7, 4.4, 1.9$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.23 (m_c, 2 H, 1-H₂), 3.68 (m_c, 1 H, 3-H), 3.85 (dq, $J = 9.7$ Hz, 6.4 Hz, 1 H, 5'-H), 4.26 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.01-5.12 (m, 2 H, 6-H₂), 5.92 (ddt, $J = 16.9, 10.6, 6.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.02-7.28 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] = 13.07 (2-CH₃), 18.64 (C-6'), 23.95 (C-2'), 29.86 (C-3'), 36.31, 36.48 (C-2, C-4), 62.86 (C-4'), 67.96 (C-3), 72.30 (C-1), 73.19 (CH₂Ph), 78.84 (C-5'), 96.03 (C-1'), 116.97 (C-6), 127.62, 127.91, 127.47 (C-Ph), 135.67 (C-5), 139.14 (C_i-Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] = 96.03 (d, $^1J = 166.6$ Hz, C-1').

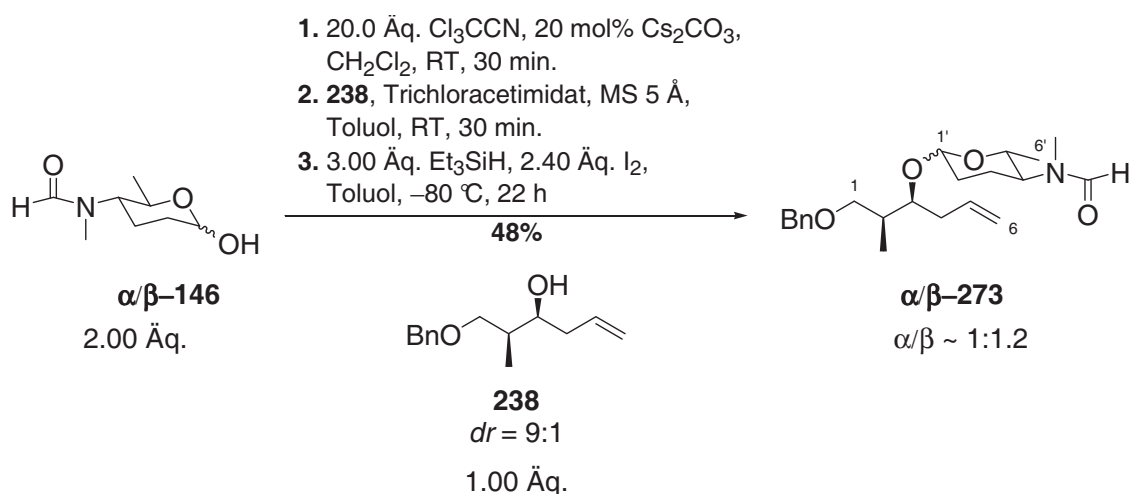
MS (ESI, MeOH): $m/z = 382.1$ [M + Na]⁺.

C₂₀H₂₉N₃O₃ (359.463)

Ber. 382.2101 [M + Na]⁺

Gef. 382.2100 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

6.7 (2S,3S)-1-Benzoyloxy-2-methyl-3-(*N*-demethyl-*N*-formyl- α/β -D-forosaminyloxy)-hex-5-en (α/β -273)



α/β -146 (31 mg, 181 μ mol, 2.00 Äq.) wurde gemäß **AAV 1** bei RT mit Trichloracetonitril (261 mg, 1.81 mmol, 20.0 Äq.) und Cäsiumcarbonat (5.8 mg, 18 μ mol, 20 mol%) umgesetzt. Akzeptor **238** (20 mg, 90 μ mol, 1.00 Äq., *dr* = 9:1), Trichloracetimidat, MS 5 Å (50 mg), I₂ (52 mg, 217 μ mol, 2.40 Äq.), Triethylsilan (31 mg, 43 μ L, 3.00 Äq.) in Toluol (15 mL) wurde gemäß **AAV 1** bei -80 °C umgesetzt.

Aufarbeitung: NEt₃ (5 mL), ges. Na₂S₂O₃-Lösung (8 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (8 mL), CH₂Cl₂ (3×10 mL).

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO₂, PE/EE 1:2) lieferte das Anomerengemisch **α/β -273** (16.5 mg, 43 μ mol, 48%, α/β ~1:1.2) als *cis/trans*-Gemisch in Form eines farblosen Sirups.

DC: *R*_f = 0.30 (PE/EE 1:2)

Aufgrund der Komplexität des Spektrums konnte nicht mehr zwischen Haupt- und Minderdiastereomer bezüglich des Aglykons als auch zwischen *cis* und *trans* unterschieden werden. Bezüglich des α/β -Verhältnisses konnten nur die anomeren Protonen als auch die anomeren Kohlenstoffe zugeordnet werden. Die Bestimmung der Selektivität erfolgte durch Integration der anomeren Protonen.

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆,): δ_H [ppm] = 0.83 (d, *J* = 6.2 Hz), 0.85 (d, *J* = 6.3 Hz), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz), 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz), 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz), (2-CH₃, 6'-CH₃), 1.14-1.81 (m, 2'-H₂, 3'-H₂), 1.98-2.12 (m),

2.16-2.37 (m), (2-H, 4-H₂), 2.28 (s), 2.34 (s), 2.36 (s), 2.55 (s), (NCH₃), 2.44 (ddd, $J = 13.8, 9.7, 4.2$ Hz), 2.58 (ddd, $J = 13.8, 9.7, 4.0$ Hz), (4'-H), 2.94 (dq, $J = 9.8, 6.1$ Hz), 2.98 (dq, $J = 9.7, 6.1$ Hz), (5'-H_β), 3.21 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz), 3.22-3.27 (m), 3.35-3.47 (m), 3.55 (dd, $J = 8.9, 6.0$ Hz), 3.59 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz), (1-H₂, 5'-H_α), 3.70-3.76 (m), 3.92-4.03 (m), (3-H, 5'-H_α), 4.13 (dd, $J = 9.4, 2.1$ Hz), 4.16 (dd, $J = 9.5, 2.1$ Hz), (1'-H_β), 4.24-4.27 (m, 1'-H_β, CH₂Ph), 4.61 (d, $J = 3.0$ Hz), 4.71 (d, $J = 3.0$ Hz), 4.75 (d, $J = 3.0$ Hz), 4.78 (d, $J = 3.0$ Hz) (1'-H_α), 4.93-5.16 (m, 6-H₂), 5.60-5.68 (m), 5.83-6.04 (m), (5-H), 7.06-7.34 (m, Ph-H), 7.65 (s), 7.68 (s), 7.73 (d, $J = 5.8$ Hz), 7.75-7.80 (m), 7.93 (d, $J = 6.1$ Hz), (CHO).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₆D₆,): δ_c [ppm] = 12.81, 12.91, 13.38, 13.52 (2-CH₃), 17.64, 17.87, 18.18, 18.21 (C-6'), 22.85, 22.89, 25.76, 25.79, 25.86, 26.40 (C-2', C-3'), 30.48, 30.53, 31.44, 31.54 (C-4), 35.81, 35.94, 36.14, 36.31, 37.96, 38.47 (C-2, NCH₃), 56.67, 59.41, 59.94, 60.03 (C-4'), 64.85, 65.13 (C-5'_α), 71.24, 71.27, 71.33, 71.90, 72.34, 72.78, 73.00, 73.04, 73.16, 72.19, 73.21 (C-1, CH₂Ph, C-5'_β), 78.12, 79.05, 79.20, 79.34 (C-3), 91.12, 93.65, 95.65, 96.10, (C-1'_α), 98.68, 98.80, 101.06, 101.21 (C-1'_β), 116.55, 116.78, 116.90, 116.98 (C-6), 127.45, 127.53, 127.61, 127.64, 127.65, 127.69, 127.72, 127.76, 127.91, 128.10, 128.29, 128.46, 128.49, 128.55, 128.56, (C-Ph), 135.73, 135.79, 136.00, 136.10 (C-5), 139.08, 139.12, 139.55, 139.68 (C_i-Ph), 162.44, 162.49, 162.62, 162.67 (CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ_c [ppm] = 96.10 (d, ¹ $J = 164.9$ Hz, C-1'_α), 101.06 (d, ¹ $J = 155.5$ Hz, C-1'_β).

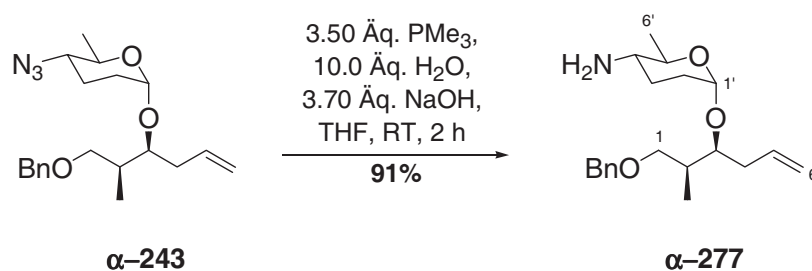
MS (ESI, MeOH): $m/z = 398.2$ [M + Na]⁺, 773.4 [2×M + Na]⁺.

C₂₂H₃₃NO₄ (375.502)

Ber. 398.2302 [M + Na]⁺

Gef. 398.2302 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

6.8 (2*S*,3*S*)-1-Benzoyloxy-2-methyl-3-(*N,N*-didemethyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α -277)



Zu einer Lösung von α -243 (93 mg, 259 μ mol, 1.00 Äq.) in THF (10 mL) wurde bei Raumtemperatur PMe₃ (69 mg, 907 μ mol, 907 μ L, 1 M-Lösung in THF, 3.50 Äq), H₂O (47 μ L, 2.59 mmol, 10.0 Äq.) und NaOH (481 μ L, 962 μ mol, 3.70 Äq., 2 M-Lösung in H₂O)

gegeben und die Lösung für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt und durch Zugabe einer ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt, mit CH₂Cl₂ (3×15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulen-chromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 10:1:1%) lieferte die Titelverbindung (78 mg, 235 μmol, 91%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu}$ = 2930 cm⁻¹, 2858, 1638, 1558, 1453, 1362, 1338, 1224, 1115, 1094, 1026.

UV (MeCN): λ_{\max} (lg ϵ) = 191 nm (2.476), 208 (3.882), 258 (4.556).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +50.7$ (*c* 0.5 in CHCl₃).

DC: $R_f = 0.21$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1)

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): δ_H [ppm] = 0.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6-H₃), 1.43 (tt, $J = 13.3, 4.0$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 1.58 (m_c, 1 H, 2'-H_b), 1.64 (m_c, 1 H, 3'-H_a), 1.79 (dq, $J = 11.9, 5.2$ Hz, 1 H, 3'-H_b), 2.04 (quin, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 2-H), 2.25-2.36 (m, 2 H, 4-H_a, 4'-H), 2.31-2.43 (m, 1 H, 4-H_b), 3.22 (s_{br}, 2 H, NH₂), 3.28 (dd, $J = 9.5, 5.7$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.30 (dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.75 (dt, $J = 7.4, 6.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.88 (dq, $J = 9.0, 6.2$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.28 (m_c, 2 H, CH₂Ph), 4.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.13-5.18 (m, 2 H, 6-H₂), 6.11 (ddt, $J = 16.1, 10.0, 7.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.08-7.26 (m, 5 H, 5×Ph-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] = 13.25 (2-CH₃), 18.55 (C-6'), 27.26 (C-2'), 30.49 (C-3'), 36.58, 36.61 (C-2, C-4), 53.83 (C-4'), 70.22 (C-3), 72.46 (C-1), 73.18 (CH₂Ph), 78.97 (C-5'), 96.64 (C-1'), 116.88 (C-6), 127.91, 128.10, 128.29 (C-Ph), 136.01 (C-5), 139.28 (C_i-Ph).

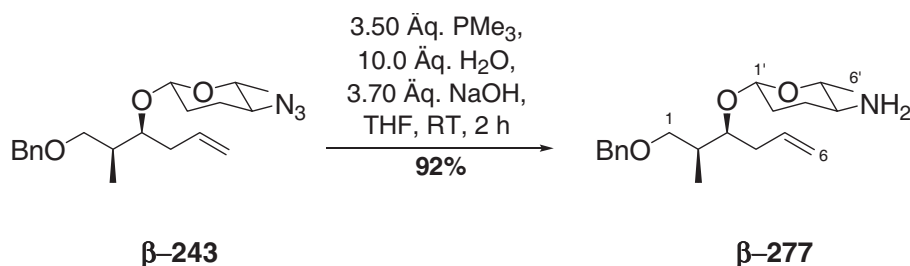
MS (ESI, MeOH): $m/z = 334.2$ [M + H]⁺, 356.2 [M + Na]⁺.

C₂₀H₃₁NO₃ (333.465)

Ber. 334.2377 [M + H]⁺

Gef. 334.2376 [M + H]⁺ ESI-HRMS

6.9 (2*S*,3*S*)-1-Benzoyloxy-2-methyl-3-(*N,N*-didemethyl- β -*D*-forosaminyl)-hex-5-en (β -277)



Zu einer Lösung von β -243 (431 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äq.) in THF (40 mL) wurde bei Raumtemperatur PMe_3 (328 mg, 4.32 mmol, 4.32 mL, 1 M Lösung in THF, 3.50 Äq.), H_2O (216 μL , 12.00 mmol, 10.0 Äq.) und NaOH (2.15 mL, 4.30 μmol , 3.70 Äq., 2 M Lösung in H_2O) gegeben und die Lösung für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt und durch Zugabe einer ges. NH_4Cl -Lösung (20 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt, mit CH_2Cl_2 (3 \times 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$ 10:1:1%) lieferte die Titelverbindung (369 mg, 1.11 mmol, 92%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2927 \text{ cm}^{-1}$, 2853, 1637, 1454, 1364, 1160, 1066.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 191 nm (2.476), 208 (3.882), 258 (4.556).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -28.2$ (c 0.5 in CHCl_3).

DC: $R_f = 0.36$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): δ_H [ppm] = 1.01 (m_c , 1 H, 3'- H_a), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 2- CH_3), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 6'- H_3), 1.40 (s_{br} , 2 H, NH_2), 1.51-1.61 (m, 2 H, 2'- H_a , 3'- H_b), 1.68 (m_c , 1 H, 2'- H_b), 2.10 (m_c , 1 H, 4'-H), 2.22 (quin, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 2-H), 2.24-2.33 (m, 2 H, 4- H_2), 2.91 (dq, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1 H, 5'-H), 3.43 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1 H, 1- H_a), 3.61 (dd, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1 H, 1- H_b), 3.83 (dt, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.32-4.38 (m, 2 H, 1'-H, CH_aPh), 4.41 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_bPh), 5.02-5.10 (m, 2 H, 6- H_2), 5.90 (ddt, $J = 16.6, 11.8, 6.6$ Hz, 1 H, 5-H), 7.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, Ph-H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, Ph-H), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H, Ph-H).

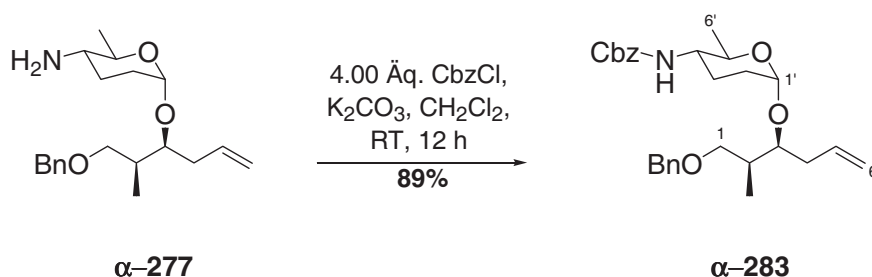
$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, C_6D_6): δ_C [ppm] = 13.67 (2- CH_3), 18.76 (C-6'), 31.77, 32.27 (C-2', C-3'), 36.01, 37.95 (C-2, C-4), 53.29 (C-4'), 72.92, 72.99 (C-1, CH_2Ph), 77.31 (C-3), 78.89

(C-5'), 101.27 (C-1'), 116.28 (C-6), 127.41, 127.91, 128.29 (C-Ph), 135.79 (C-5), 139.75 (C_i-Ph).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 334.2$ [M + H]⁺, 356.2 [M + Na]⁺.

C₂₀H₃₁NO₃ (333.465)	Ber.	334.2377 [M + H] ⁺
		356.2196 [M + Na] ⁺
	Gef.	334.2383 [M + H] ⁺
		356.2198 [M + Na] ⁺ ESI-HRMS

6.10 (2*S*,3*S*)-1-Benzoyloxy-2-methyl-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-benzyloxy-carbonyl- α -D-forosaminyl)-hex-5-en (α -283)



Zu einer Lösung des Amins α -277 (48 mg, 143 μ mol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde bei RT K₂CO₃ (5 mL, ges. Lösung in H₂O) gegeben, die Emulsion für 1 h bei RT gerührt, anschließend wurde CbzCl (97 mg, 572 μ mol, 4.00 Äq.) zugegeben und für weitere 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH₂Cl₂ (5 mL) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (SiO₂, PE/EE 7:1) lieferte die Titelverbindung (60 mg, 128 μ mol, 89%) in Form eines farblosen Sirups.

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu} = 3317$ cm⁻¹, 2932, 1697, 1533, 1454, 1301, 1233, 1116, 1094, 1076.

UV (MeCN): λ_{\max} (lg ϵ) = 205 nm (4.203), 260 (3.078), 284 (2.881)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +45.63$ (*c* 0.25 in CHCl₃).

DC: $R_f = 0.63$ (PE/EE 5:1)

¹H-NMR (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 100°C): δ_H [ppm] = 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6'-H₃), 1.59-1.90 (m, 4 H, 2'-H₂, 3'-H₂), 2.09 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 2-H), 2.27-2.42 (m, 2 H, 4-H₂), 3.32-3.55 (m, 3 H, 1-H₂, 4'-H), 3.65-3.78 (m, 2 H, 3-H, 5'-H), 4.45 (s_{br}, 1 H, NH), 4.51 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.84 (s, 1 H, 1'-H), 5.02-2.14 (m, 2 H, 6-H₂), 5.14 (s,

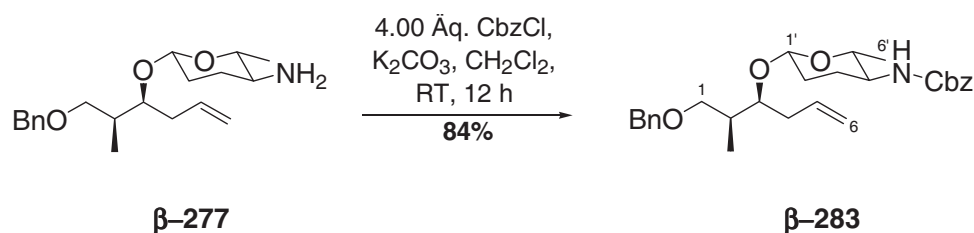
2 H, NC(O)OCH₂Ph), 5.92 (ddt, $J = 16.8, 9.8, 6.9$ Hz, 1 H, 5-H), 7.24-7.42 (m, 10 H, 10×Ph-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₂D₂Cl₄, 50 °C): δ_c [ppm] = 12.95 (2-CH₃), 18.07 (C-6'), 29.83 (C-3'), 35.86, 36.05 (C-2, C-2', C-4), 68.65 (C-4'), 72.16 (C-1, C-3), 72.77, 73.96 (NC(O)OCH₂Ph, CH₂Ph), 78.73 (C-5'), 95.97 (C-1'), 116.46 (C-6), 127.27, 127.34, 127.67, 127.89, 128.12, 128.34, (C-Ph), 135.39 (C-5), 136.42, 138.51 (C_i-Ph), 155.54 (NC(O)OCH₂Ph).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 466.3$ [M – H][–], 490.3 [M + Na]⁺.

C₂₈H₃₇NO₅ (467.597)	Ber.	466.2599 [M – H] [–]
		490.2564 [M + Na] ⁺
	Gef.	466.2587 [M – H] [–]
		490.2564 [M + Na] ⁺ ESI-HRMS

6.11 (2*S*,3*S*)-1-Benzyloxy-2-methyl-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-benzyloxy-carbonyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β -283)



Zu einer Lösung des Amins β -277 (71 mg, 212 μmol , 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde bei RT K₂CO₃ (5 mL, ges. Lösung in H₂O) gegeben, die Emulsion für 1 h bei RT gerührt, anschließend wurde CbzCl (144 mg, 848 μmol , 4.00 Äq.) zugegeben und für weitere 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH₂Cl₂ (5 mL) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (SiO₂, PE/EE 7:1) lieferte die Titelverbindung (84 mg, 179 μmol , 84%) in Form eines farblosen Sirups.

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu} = 3318 \text{ cm}^{-1}, 3065, 2932, 2856, 1694, 1533, 1454, 1363, 1298, 1236, 1132$.

UV (MeCN): λ_{max} (lg ϵ) = 203 nm (4.211), 258 (2.591)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -21.76$ (c 0.25 in CHCl₃).

DC: $R_f = 0.70$ (PE/EE 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100°C): δ_H [ppm] = 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 2- CH_3), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 6'- H_3), 1.30-1.46 (m, 1 H, 3'- H_a) 1.60 (ddt, $J = 13.3, 9.2, 3.9$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 1.79-1.89 (m, 1 H, 3'- H_b), 2.03-2.19 (m, 2 H, 2'- H_b , 2-H), 2.21-2.41 (m, 2 H, 4- H_2), 3.21-3.37 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 3.41 (dd, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 1 H, 1- H_a), 3.64 (dd, $J = 9.5, 5.4$ Hz, 1 H, 1- H_b), 3.73 (q, $J = 6.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.38 (s_{br}, 1 H, NH), 4.47 (dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.53 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.04-5.14 (m, 2 H, 6- H_2), 5.14 (s, 2 H, $\text{NC(O)OCH}_2\text{Ph}$), 5.89 (ddt, $J = 14.1, 10.3, 6.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.25-7.42 (m, 10 H, 10 \times Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 50°C): δ_C [ppm] = 13.31 (2- CH_3), 18.42 (C-6'), 30.74 (C-3'), 35.63 (C-2'), 37.22 (C-2, C-4), 72.15 (C-4', C-5'), 72.56, 73.96, 74.79 (C-1, $\text{NC(O)OCH}_2\text{Ph}$, CH_2Ph), 78.76 (C-3), 100.57 (C-1'), 116.71 (C-6), 127.11, 127.27, 127.68, 127.91, 128.05, 128.35 (C-Ph), 136.09 (C-5), 136.37, 138.91 (C_i-Ph), 155.57 ($\text{NC(O)OCH}_2\text{Ph}$).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 466.3$ [$\text{M} - \text{H}$]⁻, 490.3 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, 957.5 [$2\times\text{M} + \text{Na}$]⁺.

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ (467.597)

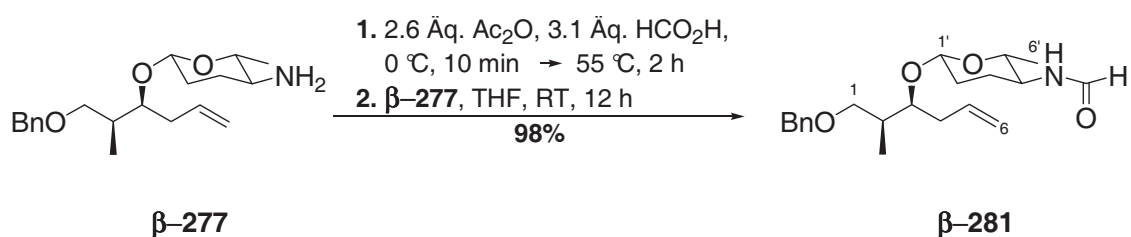
Ber. 466.2599 [$\text{M} - \text{H}$]⁻

490.2564 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺

Gef. 466.2585 [$\text{M} - \text{H}$]⁻

490.2561 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ ESI-HRMS

6.12 (2S,3S)-1-Benzyloxy-2-methyl-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-formyl- β -D-forosaminyl)-hex-5-en (β -281)



Zu Essigsäureanhydrid (44 mg, 436 μmol , 41 μL , 2.60 Äq.) wurde bei 0°C Ameisensäure (23 mg, 517 μmol , 19 μL , 3.10 Äq.) gegeben, die Lösung für 10 min. bei 0°C gerührt und anschließend für 2 h bei 55°C gerührt. Die Lösung wurde mit THF (5 mL) verdünnt, eine Lösung von β -277 (56 mg, 167 μmol , 1.00 Äq.) in THF (5 mL) zugegeben und anschließend für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1) gereinigt. Die

Titelverbindung (59 mg, 164 μmol , 98%) wurde als *cis/trans*-Gemisch (2:1) in Form eines farblosen Sirups erhalten.

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu}$ = 3268 cm^{-1} , 3061, 2932, 2856, 1659, 1537, 1454, 1382, 1319, 1227, 1060, 1160, 1066.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 200 nm (3.970), 259 (2.152).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -34.99$ (c 0.25 in CHCl_3).

DC: $R_f = 0.65$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100°C): δ_H [ppm] = 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 9 H, 2- CH_{3ct}), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 9 H, 6'- H_{3ct}), 1.31-1.68 (m, 6 H, 2'- $\text{H}_{2a,ct}$, 3'- $\text{H}_{2a,ct}$), 1.72-1.90 (m, 6 H, 2'- $\text{H}_{a,ct}$, 3'- $\text{H}_{a,ct}$), 2.12 (quin, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 2- H_{ct}), 2.21-2.39 (m, 6 H, 4- H_{2ct}), 3.20-3.36 (m, 3 H, 5'- H_{ct}), 3.40 (dd, $J = 10.0, 6.9$ Hz, 3 H, 1- $\text{H}_{a,ct}$), 3.63 (dd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 3 H, 1- $\text{H}_{b,ct}$), 3.65-3.78 (m, 6 H, 3- H_{ct} , 4'- H_{ct}), 4.48 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 3 H, 1'- H_{ct}), 4.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}_2\text{Ph}_{ct}$), 5.04-5.26 (m, 9 H, 6- H_{2ct} , NH_{ct}), 5.88 (ddt, $J = 16.1, 9.7, 6.6$ Hz, 3 H, 5- H_{ct}), 7.24-7.39 (m, 15 H, 15 \times Ph- H_{ct}), 8.07 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, CHO_c), 8.15 (s, 2 H, CHO_t).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 50°C): δ_C [ppm] = 13.32 (2- CH_{3ct}), 18.14, 18.41 (C-6' $_{ct}$), 29.20, 30.41 (C-3' $_{ct}$), 30.56, 30.64 (C-2' $_{ct}$), 35.62, 37.22 (C-2 $_{ct}$, C-4 $_{ct}$), 49.19, 53.51 (C-4' $_{ct}$), 72.51, 72.53, 72.55, 73.96 (C-1 $_{ct}$, $\text{CH}_2\text{Ph}_{ct}$), 74.23, 74.35 (C-5' $_{ct}$), 78.72, 78.95 (C-3 $_{ct}$), 100.42, 100.50 (C-1' $_{ct}$), 116.74, 116.84 (C-6 $_{ct}$), 127.11, 127.14, 127.23, 127.26, 128.05 (C-Ph $_{ct}$), 134.96, 135.05 (C-5 $_{ct}$), 138.87, 138.91 (C $_i$ -Ph $_{ct}$), 160.38, 163.55 (CHO_{ct}).

MS (ESI, MeOH): m/z = 360.2 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$, 384.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 745.4 [$2\times\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (361.475)

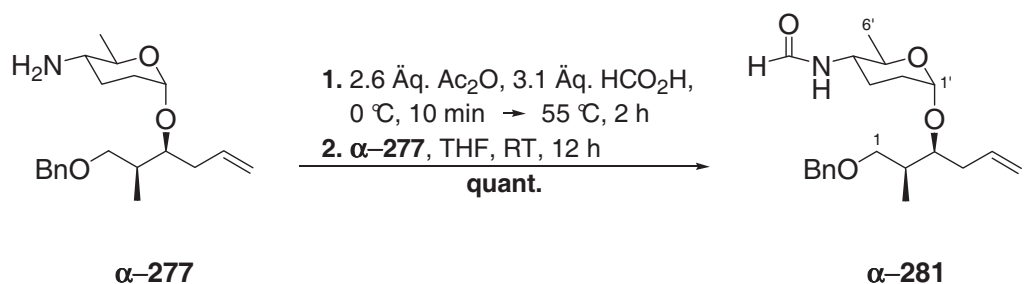
Ber. 360.2180 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$

384.2140 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

Gef. 360.2173 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$

384.2145 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS

6.13 (2*S*,3*S*)-1-Benzoyloxy-2-methyl-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-formyl- α -*D*-forosaminyloxy)-hex-5-en (α -281)



Zu Essigsäureanhydrid (25 mg, 249 μ mol, 23 μ L, 2.6 Äq.) wurde bei 0 °C Ameisensäure (13 mg, 296 μ mol, 11 μ L, 3.1 Äq.) gegeben, die Lösung für 10 min. bei 0 °C gerührt und anschließend für 2 h bei 50 °C gerührt. Die Lösung wurde mit THF (5 mL) verdünnt, eine Lösung von α -277 (32 mg, 95 μ mol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) zugegeben und anschließend für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 15:1) gereinigt. Die Titelverbindung (35 mg, 95 μ mol, quant.) wurde als *cis/trans*-Gemisch (2:1) in Form eines farblosen Sirups erhalten.

IR (Film/ATR): $\tilde{\nu}$ = 3275 cm⁻¹, 3062, 2933, 2865, 1660, 1539, 1454, 1384, 1230, 1115, 1095, 1028.

UV (MeCN): λ_{\max} (lg ϵ) = 197 nm (4.583), 261 (3.463), 286 (3.368)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +52.82$ (*c* 0.26 in CHCl₃).

DC: $R_f = 0.69$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1)

¹H-NMR (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 100 °C): δ_H [ppm] = 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 9 H, 2-CH_{3c/t}), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 9 H, 6'-H_{3c/t}), 1.65-1.86 (m, 12 H, 2'-H_{2c/t}, 3'-H_{2c/t}), 2.09 (quin, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 2-H_{c/t}), 2.27-2.42 (m, 6 H, 4-H_{2c/t}), 3.42 (dd, $J = 9.5, 6.1$ Hz, 3 H, 1-H_{a,c/t}), 3.42 (dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 3 H, 1-H_{b,c/t}), 3.65-3.82 (m, 9 H, 3-H_{c/t}, 4'-H_{c/t}, 5'-H_{c/t}), 4.50 (s, 6 H, CH₂Ph_{c/t}), 4.86 (s, 3 H, 1'-H_{c/t}), 5.04-5.17 (m, 6 H, 6-H_{2c/t}), 5.20 (s_{br}, 3 H, NH_{c/t}), 5.83-6.02 (m, 3 H, 5-H_{c/t}), 7.23-7.40 (m, 15 H, 15 \times Ph-H_{c/t}), 8.08 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, CHO_c), 8.16 (s, 2 H, CHO_t).

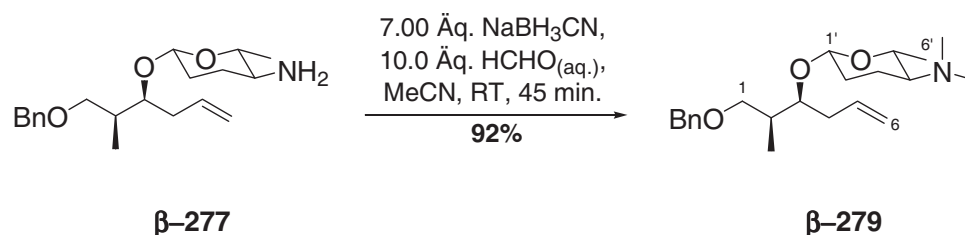
¹³C-NMR (125.5 MHz, C₂D₂Cl₄, 50 °C): δ_C [ppm] = 12.80, 12.96 (2-CH_{3c/t}), 17.79, 18.06 (C-6'_{c/t}), 25.31, 26.39 (C-3'_{c/t}), 29.62, 29.81 (C-2'_{c/t}), 35.70, 25.89, 36.00, 36.09 (C-2_{c/t}, C-4_{c/t}), 49.23, 53.97 (C-4'_{c/t}), 67.87, 68.16 (C-5'_{c/t}), 72.12, 72.15, 72.77, 73.96 (C-1_{c/t}, CH₂Ph_{c/t}),

78.69, 78.84 (C-3_{ct}), 95.61, 96.03 (C-1'_{ct}), 116.45, 116.59 (C-6_{ct}), 127.28, 127.34, 128.12 (C-Ph_{ct}), 135.35, 135.41 (C-5_{ct}), 138.49 (C_i-Ph_{ct}), 160.20, 163.37 (CHO_{ct}).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 360.2$ [M – H][–], 384.2 [M + Na]⁺.

C₂₁H₃₁NO₄ (361.475)	Ber.	360.2180 [M – H] [–]
		384.2145 [M + Na] ⁺
	Gef.	360.2181 [M – H] [–]
		384.2141 [M + Na] ⁺ ESI-HRMS

6.14 (2S,3S)-1-Benzyloxy-2-methyl-3-(β-D-forosaminyl)-hex-5-en (β-279)



Zu einer Lösung des Amins **β-277** (37 mg, 111 μmol, 1.00 Äq.) in Acetonitril (5 mL) wurde bei RT Formaldehyd (33 mg, 1.19 mmol, 103 μL 37%-ige Lösung in H₂O) und NaBH₃CN (49 mg, 783 μmol, 7.00 Äq.) gegeben und die Lösung für 45 min. bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Essigsäure (200 μL) beendet und für eine h bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 12:1:1%) lieferte die Titelverbindung (37 mg, 103 μmol, 92%) in Form eines farblosen Öls.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3308, 3032, 2929, 2863, 1684, 1540, 1454, 1361, 1302, 1246, 1174, 1134, 1057, 1024$.

UV (MeCN): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 197 \text{ nm} (4.879), 261 (3.134)$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.99$ (c 0.23 in CHCl₃).

DC: $R_f = 0.51$ (CH₂Cl₂/MeOH 5:1)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 0.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 2-CH₃), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, 6'-H₃), 1.37-1.49 (m, 2 H, 2'-H_a, 3'-H_a), 1.78-1.89 (m, 2 H, 2'-H_b, 3'-H_b), 2.09 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 2-H), 2.14-2.29 (m, 3 H, 4-H₂, 4'-H), 2.23 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.36 (dd $J = 9.6, 6.6$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.42 (dq, $J = 8.9$ Hz, 6.0 Hz, 1 H, 5'-H), 3.54 (dd, $J = 9.8,$

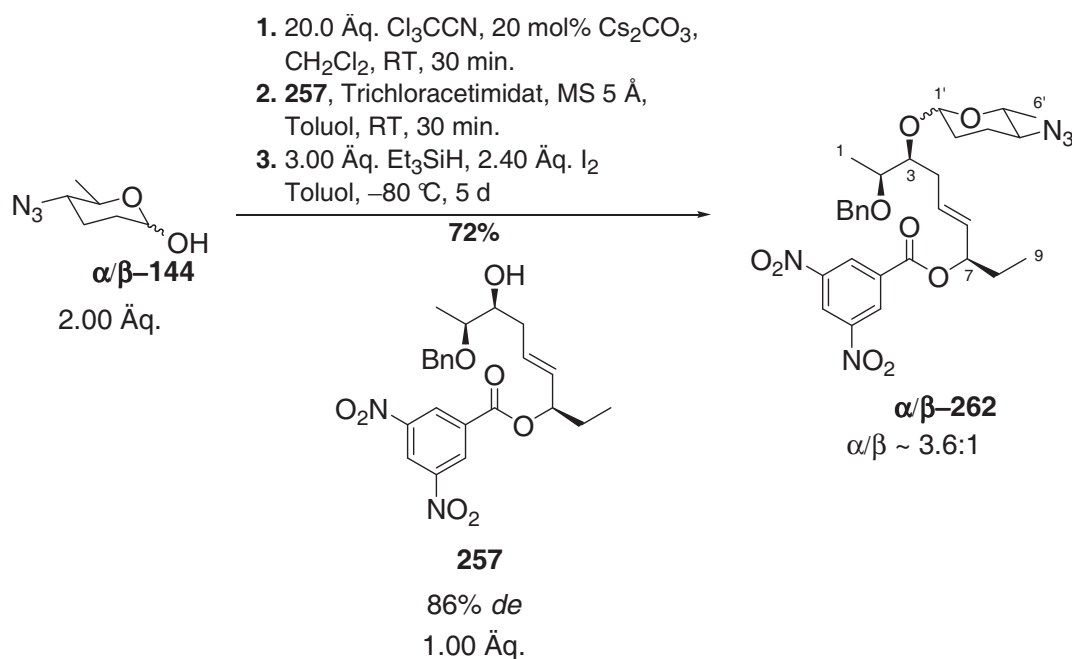
5.8 Hz, 1 H, 1-H_b), 3.69 (dt, $J = 7.3, 4.1$ Hz, 1 H, 3-H), 4.37 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.0 Hz, 1 H, 1'-H), 4.46 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_aPh), 4.51 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_bPh), 5.00-5.09 (m, 2 H, 6-H₂), 5.82 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 7.3$ Hz, 1 H, 5-H) 7.23-7.35 (m, 5 H, 5×Ph-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, CDCl₃): δ_c [ppm] = 13.20 (2-CH₃), 18.56 (C-6'), 19.05 (C-3'), 31.13 (C-2'), 35.62 (C-4), 37.43 (C-2), 40.66 (N(CH₃)₂), 64.98 (C-4'), 72.64, 72.72, 73.46 (CH₂Ph, C-3, C-1), 79.05 (C-5'), 101.36 (C-1'), 116.85 (C-6), 127.28, 127.46, 128.22 (C-Ph), 135.29 (C-5), 138.96 (C_i-Ph).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 362.3$ [M + H]⁺, 384.2 [M + Na]⁺.

C₂₂H₃₅NO₃ (361.518)	Ber.	362.2690 [M + H] ⁺
		384.2509 [M + Na] ⁺
	Gef.	362.2692 [M + H] ⁺ ,
		384.2509 [M + Na] ⁺ ESI-HRMS

6.15 (2*S*,3*S*,7*R*)-(*E*)-2-Benzoyloxy-3-(2,3,4,6-tetraazido-4-azido- α/β -D-gluco-pyranosyl)-7-dinitrobenzoyloxynon-5-en (α/β -262)



Azid **α/β -144** (175 mg, 1.16 mmol, 2.00 Äq.) wurde gemäß **AAV 1** bei RT mit Trichloracetonitril (1.61 g, 11.1 mmol, 20.0 Äq.) und Cäsiumcarbonat (37 mg, 116 μ mol, 20 mol%) umgesetzt. Akzeptor **257** (270 mg, 591 μ mol, 1.00 Äq.), Trichloracetimidat, MS 5 Å (200 mg), I₂ (365 mg, 1.34 mmol, 2.40 Äq.), Triethylsilan (194 mg, 267 μ L, 3.00 Äq.) in Toluol (35 mL) wurde gemäß **AAV 1** bei -90 °C umgesetzt.

Aufarbeitung: NEt_3 (20 mL), ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (30 mL), ges. NaHCO_3 -Lösung (30 mL), CH_2Cl_2 (3×30 mL).

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (6×(SiO_2 , PE/EE 10:1)) führte jeweils zur Abtrennung der Zersetzungsprodukte des Trichloracetimidats und lieferte des Weiteren das α -Glykosid **α -262** (149 mg, 250 μmol , 42%) sowie das Anomerengemisch (115 mg, 193 μmol , 32%, α : β ~ 1:1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2970 cm^{-1} , 2934, 2876, 2097, 1726, 1627, 1542, 1455, 1343, 1270, 1166, 1070.

UV (MeCN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 192 nm (4.590), 208 (4.398), 235 (4.109).

(2S,3S,7R)-(E)-2-Benzylloxy-3-(2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α -D-glucopyranosyl)-7-dinitrobenzoylnon-5-en (α -262)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +47.7$ (c 1.0 in CHCl_3).

DC: $R_f = 0.68$ (PE/EE 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ_H [ppm] = 0.97 (t, $J = 5.8$ Hz, 3 H, 9- H_3), 1.61 (m_c , 1 H, 2'- H_a), 1.69-1.89 (m, 5 H, 2'- H_b , 3'- H_2 , 8- H_2), 2.21 (dt, $J = 15.4, 7.6$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.43 (m_c , 1 H, 4- H_b) 2.93 (ddd, $J = 10.7, 9.8, 5.1$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.57-3.63 (m, 2 H, 2-H, 5'-H), 3.69 (dt, $J = 7.9, 4.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_aPh), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_bPh), 4.78 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.38 (q, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 7-H), 5.53 (dd, $J = 15.0, 8.1$ Hz, 1 H, 6-H), 5.80 (dt, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.22-7.32 (m, 5 H, 5×Ph-H), 9.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H, 2×Ph-H), 9.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, CDCl_3): δ_C [ppm] = 9.62 (C-9), 14.55 (C-6'), 18.38 (C-1), 23.78 (C-2'), 27.40 (C-3'), 29.23 (C-8), 31.98 (C-4), 62.45 (C-4') 67.87 (C-2), 71.04 (CH_2Ph), 75.32 (C-5'), 78.07 (C-3), 79.45 (C-7), 95.45 (C-1'), 122.21 (2×C-Ph), 127.55, 127.64, 128.32, 129.25, 129.49 (C-Ph), 132.85 (C_i-Ph), 134.42 (C-6), 138.53 (C-5), 148.64 (C_i-Ph), 161.74 (C(O)Ph).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 598.3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 620.2 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺.

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_9$ (597.616)

Ber. 598.2519 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

620.2327 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺

Gef. 598.2513 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

620.2325 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ ESI-HRMS

(2*S*,3*S*,7*R*)-(E)-2-Benzoyloxy-3-(2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-7-dinitrobenzoylnon-5-en (α/β -262)

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): δ_H [ppm] = 0.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, 9-H_{3 α}), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, 9-H_{3 β}), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 1-H_{3 β}), 1.12-1.14 (m, 6 H, 1-H_{3 α} , 6'-H_{3 α}), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 6'-H_{3 β}), 1.25-1.64 (m, 11 H, 8-H_{2 $\alpha\beta$} , 2'-H_{2 β} , 2'-H _{$\alpha\alpha$} , 3'-H_{2 $\alpha\beta$}), 1.78 (dq, $J = 12.4, 4.1$ Hz, 1 H, 2'-H_{b α}), 2.16 (dt, $J = 14.5, 7.8$ Hz, 1 H, 4-H _{$\alpha\alpha$}), 2.31 (dt, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 1 H, 4-H _{$\alpha\beta$}), 2.42-2.56 (m, 3 H, 4-H_{b $\alpha\beta$} , 4'-H _{β}), 2.60 (ddd, $J = 14.6, 10.0, 4.7$ Hz, 1 H, 4'-H _{α}), 2.92 (dq, $J = 9.3, 6.1$ Hz, 1 H, 5'-H _{β}), 3.49 (quin, $J = 6.4$ Hz, 2-H _{β}), 3.64 (m_c, 1 H, 2-H _{α}), 3.72 (dq, $J = 10.0, 6.1$ Hz, 1 H, 5'-H _{α}), 3.73-3.81 (m, 2 H, 3-H _{$\alpha\beta$}), 4.30-4.35 (m, 3 H, CH _{$\alpha\alpha\beta$} Ph, 1'-H _{β}), 4.41-4.49 (m, 2 H, CH_{b $\alpha\beta$} Ph), 4.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 1'-H _{α}), 5.32-5.39 (m, 2 H, 7-H _{α} , 6-H _{α}), 5.45-5.52 (m, 2 H, 7-H _{β} , 6-H _{β}), 5.74-5.83 (m, 1 H, 5-H _{α}), 6.14-6.22 (m, 1 H, 5-H _{β}), 7.01-7.19 (m, 8 H, Ph-H _{$\alpha\beta$}), 7.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H, Ph-H _{$\alpha\beta$}), 8.43-8.46 (m, 2 H, Ph-H _{$\alpha\beta$}), 8.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H, Ph-H _{β}), 8.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H, Ph-H _{α}).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] = 9.60 (C-9 _{α}), 9.71 (C-9 _{β}), 14.43 (C-1 _{α}), 15.07 (C-1 _{β}), 18.62 (C-6' _{α}), 18.91 (C-6' _{β}), 29.62 (C-2' _{α}), 27.75, 27.60, 27.64 (C-2' _{β} , C-8 _{$\alpha\beta$}), 29.62 (C-3' _{α}), 30.88 (C-3' _{β}), 32.30 (C-4 _{α}), 34.36 (C-4 _{β}), 62.05 (C-4' _{β}), 62.68 (C-4' _{α}), 68.23 (C-5' _{α}), 71.22 (CH_{2 α} Ph), 71.44 (CH_{2 β} Ph), 74.23 (C-5' _{β}), 75.88 (C-2 _{α}), 76.56 (C-2 _{β}), 78.34 (C-3 _{α}), 79.16 (C-7 _{α}), 79.25 (C-7 _{β}), 80.00 (C-3 _{β}), 95.90 (C-1' _{α}), 101.72 (C-1' _{β}), 121.73, 121.88, 127.61, 127.74, 127.91, 128.11, 128.29, 128.50, 128.55, 128.57 (C-Ph _{$\alpha\beta$}), 128.84 (C-6 _{β}), 129.67 (C-6 _{α}), 133.27 (C-5 _{α}), 133.41 (C-5 _{β}), 133.73, 133.88 (C_i-Ph _{$\alpha\beta$}), 139.17, 139.31 (C_i-Ph _{$\alpha\beta$}), 148.26, 148.21 (C_i-Ph _{$\alpha\beta$}), 161.73 (C(O)Ph _{β}), 161.78 (C(O)Ph _{α}).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] 95.90 (d, ¹ $J = 163.2$ Hz, C-1' _{α}), 101.72 (d, ¹ $J = 155.6$ Hz, C-1' _{β}).

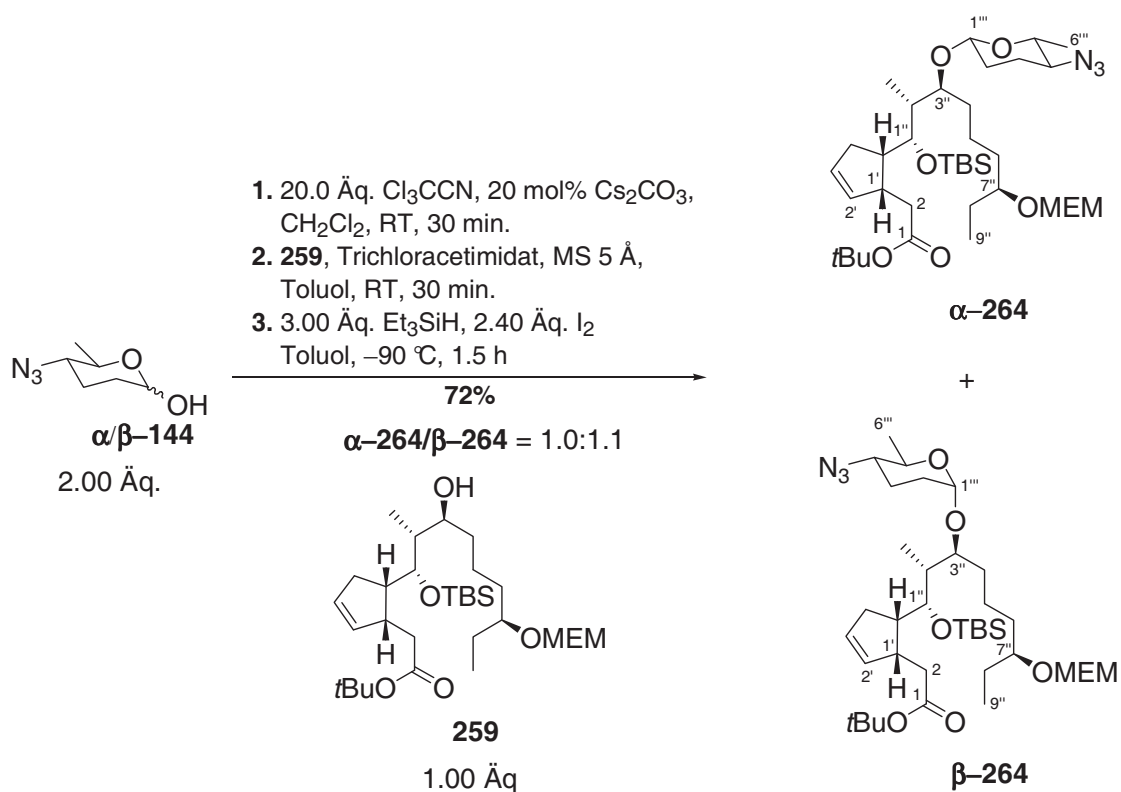
MS (ESI, MeOH): $m/z = 598.3$ [M + H]⁺, 620.2 [M + Na]⁺.

C₂₉H₃₅N₅O₉ (597.616)

Ber. 620.2327 [M + Na]⁺

Gef. 620.2320 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

6.16 2-(1*R*,5*S*)-5-(1*R*,2*R*,3*S*,7*S*)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- β -D-glucofuranosyl)-1-(*tert*butyldimethylsilyloxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure-*tert*-butylester (β -264) und 2-(1*R*,5*S*)-5-(1*R*,2*R*,3*S*,7*S*)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α -D-glucofuranosyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure-*tert*-butylester (α -264)



Azid α/β -144 (69 mg, 443 μmol , 2.00 Äq.) wurde gemäß **AAV 1** bei RT mit Trichloracetonitril (639 mg, 4.43 mmol, 20.0 Äq.) und Cäsiumcarbonat (14 mg, 43 μmol , 20 mol%) umgesetzt. Akzeptor **259** (105 mg, 199 μmol , 1.00 Äq.), Trichloracetimidat, MS 5 Å (100 mg), I_2 (129 mg, 534 μmol , 2.40 Äq.), Triethylsilan (77 mg, 106 μL , 3.00 Äq.) in Toluol (15 mL) wurde gemäß **AAV 1** bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt.

Aufarbeitung: NEt_3 (6 mL), ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL), ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL), CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL).

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , PE/EE 4:1) führte zur Abtrennung der Zersetzungsprodukte des Trichloracetimidats und lieferte das Anomerengemisch (102.8 mg, 144 μmol , 72%) das anschließend durch Säulenchromatographie an Kieselgel

(4×SiO₂, PE/EE 7:1) getrennt werden konnte. **264β** (48.5 mg, 68 μmol, 34%) und **264α** (54.3 mg, 76 μmol, 38%) konnten jeweils in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

2-(1R,5S)-5-(1R,2R,3S,7S)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido-β-D-glucopyranosyl)-1-(tert-butylidimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure-tert-butylester (β-264)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2929 cm⁻¹, 2887, 2853, 2099, 1727, 1457, 1366, 1254, 1060.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -43.6$ (*c* 0.26 in CHCl₃).

DC: *R_f* = 0.51 (PE/EE 5:1)

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): δ_H [ppm] = 0.06, 0.11 (2xs, 6 H, Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 0.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 9''-H₃), 0.96 (s, 9 H, Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 1.05-1.17 (m, 1 H, 3'''-H_a), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 2''-CH₃), 1.24 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H, 6'''-H₃), 1.26-1.45 (m, 3 H, 2'''-H_a, 4''-H₂), 1.37 (s, 9 H, C(O)OC(CH₃)₃), 1.51-1.69 (m, 6 H, 2'''-H_b, 3'''-H_b, 5''-H_a, 6''-H_a, 8''-H₂), 1.80-1.91 (m, 3 H, 2''-H, 5''-H_b, 6''-H_b), 2.08 (m_c, 1 H, 4'-H_a), 2.17 (dd, *J* = 14.5, 11.9 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.38 (ddd, *J* = 15.4, 7.5, 3.1 Hz, 4'-H_b), 2.48 (dd, *J* = 14.5, 4.5 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.53-2.62 (m, 2 H, 5'-H, 4'''-H), 2.96-3.02 (m, 1 H, 1'-H), 3.06 (dq, *J* = 9.5, 6.1 Hz, 1 H, 5'''-H), 3.14 (s, 3 H, OCH₃MEM), 3.40 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₂OMEM), 3.59 (quin, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 7''-H), 3.69 (m_c, 1 H, OCH_{2a}CH₂OMEM), 3.72-3.78 (m, 2 H, 3''-H, OCH_{2b}CH₂OMEM), 3.86 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, 1''-H), 4.31 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 1 H, 1'''-H), 4.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, OCH_{2a}OMEM), 4.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, OCH_{2b}OMEM), 5.76 (m_c, 1 H, 3'-H), 6.13 (m_c, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] = -3.62, -3.03 (2xSi(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 9.70, 9.76 (C-9'', 2''-CH₃), 18.82, 18.89 (C-6''', Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 21.55 (C-5''), 26.51 (Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 27.39 (C-8''), 27.85 (C-3'''), 28.10 (C(O)OC(CH₃)₃), 30.16 (C-4''), 30.57 (C-2'''), 34.66 (C-6''), 35.53 (C-2), 36.07 (C-4'), 42.45 (C-1'), 43.39 (C-2''), 46.75 (C-5'), 58.68 (OCH₃MEM), 62.15 (C-4'''), 67.37, 72.28 (OCH₂CH₂OMEM), 73.69 (C-1''), 74.28 (C-5'''), 78.76 (C-7''), 79.20 (C-3''), 79.94 (C(O)OC(CH₃)₃), 94.73 (OCH₂OMEM), 102.27 (C-1'''), 131.17 (C-3'), 135.68 (C-2'), 171.70 (C-1).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] = 102.27 (d, ¹*J* = 157.1 Hz, C-1''').

MS (ESI, MeOH): *m/z* = 734.4 [M + Na]⁺.

C₃₇H₆₉N₃O₈Si (711.49)

Ber. 734.4746 [M + Na]⁺

Gef. 734.4748 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

2-(1R,5S)-5-(1R,2R,3S,7S)-2-{5-[3-(-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α -D-gluco-pyranosyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methyl-nonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure-*tert*-butylester (α -264)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2927 cm⁻¹, 2883, 2856, 2096, 1728, 1460, 1366, 1254, 1096.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = + 3.4 (*c* 0.26 in CHCl₃).

DC: R_f = 0.45 (PE/EE 5:1)

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): δ_H [ppm] = 0.04, 0.10 (2xs, 6 H, Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂); 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 9''-H₃), 0.99 (s, 9 H, Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, 2''-CH₃), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3 H, 6'''-H₃) 1.39 (s, 9 H, C(O)OC(CH₃)₃), 1.25-1.66 (m, 10 H, 4''-H₂, 5''-H₂, 6''-H_a, 8''-H₂, 2'''-H₂, 3'''-H_a), 1.76-1.96 (m, 3 H, 2''-H, 6''-H_b, 3'''-H_b), 2.88 (m_c, 1 H, 4'-H_a), 2.16 (dd, J = 13.7, 10.9 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.38 (ddd, J = 15.8, 7.2, 2.3 Hz, 1 H, 4'-H_b), 2.45 (dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.59-2.67 (m, 2 H, 5'-H, 4'''-H), 2.97 (m_c, 1 H, 1'-H), 3.15 (s, 3 H, OCH₃MEM), 3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂OMEM), 3.52 (quin, J = 6.9 Hz, 1 H, 7''-H), 3.61 (t, J = 5.4 Hz, 2 H, OCH₂CH₂OMEM), 3.80-3.93 (m, 3 H, 1''-H, 3''-H, 5'''-H), 4.71 (s, 2 H, OCH₂OMEM), 4.86 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, 1'''-H), 5.75 (m_c, 1 H, 3'-H), 6.09 (m_c, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (125.5 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] = -3.20, -3.18 (Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 9.78 (C-9''), 10.22 (2''-CH₃), 18.80 (Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 19.08 (C-6'''), 19.42 (C-5''), 23.97 (C-3'''), 26.47 (Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂), 27.28 (C-8''), 28.11 (C(O)OC(CH₃)₃), 29.39, 29.85 (C-6'', C-4''), 34.65 (C-2'''), 35.59 (C-2), 35.81 (C-4'), 40.47 (C-2''), 42.44 (C-1'), 46.85 (C-5'), 58.69 (OCH₃MEM), 63.00 (C-4'''), 67.45 (OCH₂CH₂OMEM), 68.21 (C-5'''), 72.25 (OCH₂CH₂OMEM), 73.45, 74.45 (C-1'', C-3'') 78.61 (C-7''), 79.90 (C(O)OC(CH₃)₃), 92.40 (C-1'''), 94.76 (OCH₂OMEM), 131.40 (C-3'), 135.53 (C-2'), 171.65 (C-1).

MS (ESI, MeOH): m/z = 734.4 [M + Na]⁺.

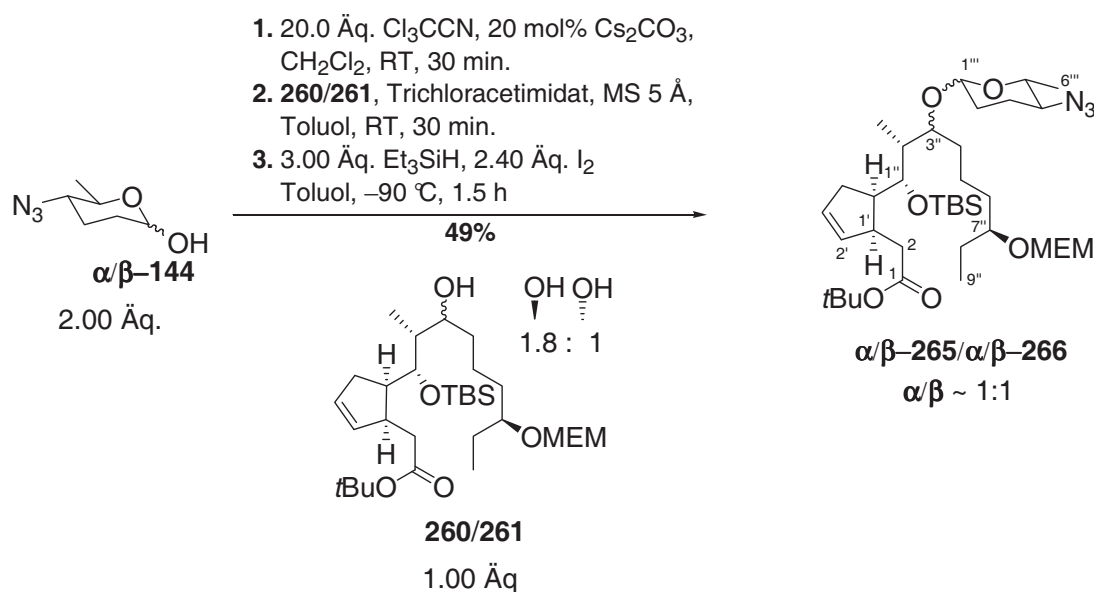
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ_C [ppm] = 92.40 (d, ¹ J = 165.7 Hz, C-1''').

C₃₇H₆₉N₃O₈Si (711.49)

Ber. 734.4746 [M + Na]⁺

Gef. 734.4748 [M + Na]⁺ ESI-HRMS

6.17 2-(1*S*,5*R*)-5-(1*R*,2*R*,3*S*,7*S*)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-gluco-pyranosyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxy-methoxy)-2-methylnonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure-*tert*-butylester (α/β -265) und 2-(1*S*,5*R*)-5-(1*R*,2*R*,3*R*,7*S*)-2-{5-[3-(2,3,4,6-tetradesoxy-4-azido- α/β -D-gluco-pyranosyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilanoxy)-7-(2-methoxyethoxymethoxy)-2-methyl-nonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure-*tert*-butylester (α/β -266)



Azid **α/β -144** (14.2 mg, 90 μ mol, 2.00 Äq.) wurde gemäß **AAV 1** bei RT mit Trichloracetonitril (131 mg, 909 μ mol, 20.0 Äq.) und Cäsiumcarbonat (3 mg, 9 μ mol, 20 mol%) umgesetzt. Akzeptor **260/261** (24 mg, 45 μ mol, 1.00 Äq., Gemisch der Diastereomere inkl. *Wurtz*-Kupplungsprodukt aus der vorangegangenen Reaktion), Trichloracetimidat, MS 5 Å (50 mg), I₂ (39 mg, 109 μ mol, 2.40 Äq.), Triethylsilan (18.9 mg, 163 μ mol, 3.00 Äq.) in Toluol (10 mL) wurde gemäß **AAV 1** bei -90 °C umgesetzt.

Aufarbeitung: NEt₃ (3 mL), ges. Na₂S₂O₃-Lösung (8 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (8 mL), CH₂Cl₂ (3×5 mL).

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (2×SiO₂, PE/EE 4:1) führte zur Abtrennung der Zersetzungsprodukte des Trichloracetimidats und lieferte das Anomerengemisch der Diastereomere (15 mg, 21 μ mol, 49%, $\alpha/\beta \sim 1:1$) in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.47$ (PE/EE 5:1)

Aufgrund der Komplexität des Spektrums konnte nicht mehr zwischen Haupt- und Minderdiastereomer bezüglich des Aglykons als auch α : β bezüglich des Zuckers (anomere Protonen und Kohlenstoffe ausgenommen) unterschieden werden. Aus diesem Grund werden hier nur die Signale angegeben die zur Bestimmung der Selektivität entscheidend sind. Die Bestimmung der α / β -Selektivität erfolgte durch Integration der anomeren Protonen im $^1\text{H-NMR}$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): δ_{H} [ppm] = 4.29 (dd, $J = 9.4, 1.3$ Hz, 1.8 H, $1''''\text{-H}_\beta$), 4.32 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, $1''''\text{-H}_\beta$), 4.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1.8 H, $1''''\text{-H}_\alpha$), 4.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 1.0 H, $1''''\text{-H}_\alpha$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, C_6D_6): δ_{C} [ppm] = 92.56 ($\text{C-}1''''\text{a}$), 96.68 ($\text{C-}1''''\text{a}$), 99.23 ($\text{C-}1''''\text{b}$), 102.33 ($\text{C-}1''''\text{b}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.5 MHz, C_6D_6): δ_{C} [ppm] = 92.56 ($^1J = 164.8$ Hz, $\text{C-}1''''\text{a}$), 102.33 ($^1J = 159.7$ Hz, $\text{C-}1''''\text{b}$).

MS (ESI, MeOH): $m/z = 734.5$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{37}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si}$ (711.49)

Ber. 734.4746 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

Gef. 734.4746 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ESI-HRMS

E ANHANG

1 Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
APT	<i>Attached Proton Test</i>
Äq.	Äquivalente
ber.	berechnet
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOX	Bisoxazolin
BTF	Benzotrifluorid
Bu	Butyl
Bz	Benzyloxy
<i>c</i>	Konzentration
Cbz	benzyloxycarbonyl
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
d	Tag
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone
DEAD	Diethylazadicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DPPA	Diphenylphosphorylazid

EA	<i>Evans-Auxiliar</i>
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide hydrochloride
EDG	<i>elektron donating group</i>
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektronensprayionisation
ESR	Elektronenspinresonanz
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
gef.	gefunden
h	Stunde
HDA	<i>Hetero-Diels-Alder</i>
hfc	3-(Heptafluoropropyl-hydroxymethylene)-d-camphorat
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HPLC	<i>High-performance-liquid-chromatography</i>
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
i	<i>iso</i>
Im.	Imidazol
IR	Infrarotspektroskopie
KHMDS	Kalium-bis-trimethylsilylamid
LA	<i>Lewis-Säure</i>
LG	leaving group (Abgangsgruppe)
Lsg.	Lösung
M	Molar
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethyl
MeOH	Methanol
min.	Minute
MO	Molekülorbital
MS	Massenspektrometrie

MS	Molekular Sieb
Ms	Mesyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	Nuclear-Overhauser-Effekt
Otf	Triflat
P	<i>n</i> Pentan
<i>p</i>	para
PE	Petrolether
PG	protecting group (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
Pht	Phthalimido
PMB	<i>p</i> Methoxybenzyl
Pr	Propyl
PrOH	Propanol
Pyr	Pyridin
quant.	quantitativ
R_f	Retentionswert für Dünnschichtchromatographie
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
<i>t</i>	tertiär
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
t_R	Retentionszeit für HPLC
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolettpetroskopie)
z. B.	zum Beispiel

2 Literatur

- [1] <http://www.bundesregierung.de/Content/DE/Archiv16/Artikel/2008/04/2008-04-21-entwicklung-der-lebensmittelpreise.html>
- [2] Einen Überblick bietet: a) V. L. Salgado, T. C. Sparks in *Comprehensive Molecular Insect Science, Vol. 6, Control* (Hrsg.: L. J. Gilbert, K. Iatrou, S. S. Gill), Elsevier, Oxford, **2005**, 137. b) G. D. Crouse, T. C. Sparks, C. V. DeAmicis, H. A. Kirst, J. G. Martynow, L. C. Creemer, T. V. Worden, P. B. Anzeveno in *Pesticide Chemistry and Bioscience, Vol. 233* (Hrsg.: G. T. Brooks, T. R. Roberts), RSC Special Publication, Royal Soc. Chem., Cambridge, **1999**, 155. c) H.A. Kirst, *J. Antibiot.*, **2010**, *63*, 101.
- [3] a) V. L. Salgado, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1998**, *60*, 91. b) V. L. Salgado, J. J. Sheets, G. B. Watson, A. L. Schmidt, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1998**, *60*, 103. c) G. D. Thompson, R. Dutton, T. C. Sparks, *Pest. Manag. Sci.* **2000**, *56*, 696. d) T. C. Sparks, G. D. Crouse, G. Durst, *Pest. Manag. Sci.* **2001**, *57*, 896.
- [4] a) G. D. Thompson, T. C. Sparks, *ACS Symp. Series* **2002**, 61. b) V. L. Salgado, T. C. Sparks, *Comp. Molec. Insekt. Sci.* **2005**, 137. c) G. D. Crouse, J. E. Dripps, N. Orr, T. C. Sparks, C. Waldron, *Modern Crop Protection Compounds, Vol. 3*, Wiley-VCH, New York, **2007**, 1013.
- [5] a) H.A. Kirst, *Curr. Topics Med. Chem.* **2002**, *2*, 674.
- [6] a) A. Coronado, A. Kowalski, *Med. Vet. Entomol.* **2009**, *23*, 106. b) R. De Deken, *J. Med. Entomol.* **2004**, *41*, 814.
- [7] N. Orr, A.J. Shaffner, K. Richey, G.D. Crouse, *Pest. Biochem. Physiol.* **2009**, *95*, 1.
- [8] S.N. Millar, I. Denholm, *Invert. Neurosci.* **2007**, *7*, 53.
- [9] L.C. Creemer, H.A. Kirst, J.W. Paschal, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 795.
- [10] S. Gaisser, C. J. Martin, B. Wilkinson, R. M. Sheridan, R. E. Lill, A. J. Weston, S. J. Ready, C. Waldron, G. D. Crouse, P. F. Leadlay, J. Staunton, *Chem. Commun.* **2002**, 618.
- [11] Isolierung: a) S. Pinnert-Sindico, L. Ninet, J. Preud'Homme, C. Cosar, *Antibiot. Annu.* **1954**, 724. b) R. Corbas, L. Ettliger, E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, E. Kyburs, L. Neipp, V. Prelog, A. Wettstein, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta.* **1956**, *39*, 304. Strukturaufklärung: c) R. Paul, S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 650. d) M. E. Kühne, B. W. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4660.

- [12] a) R. Paul, S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 443. b) R. Paul, S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 734.
- [13] M. Maruyama, C. Nishida, Y. Takahashi, H. Naganawa, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 952.
- [14] J. E. Hochlowski, M. M. Mullally, G. M. Brill, D. N. Whittern, A. M. Buko, P. Hill, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1318.
- [15] C. L. Stevens, G. E. Gutowski, K. G. Taylor, C. P. Bryant, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *46*, 5717.
- [16] E. L. Albano, D. Horton, *Carbohydr. Res.* **1969**, *11*, 485.
- [17] a) I. Dyong, R. Knollmann, N. Jersch, *Angew. Chem.* **1976**, *9*, 301.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 302. b) I. Dyong, R. Knollmann, N. Jersch, H. Luftmann, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 559.
- [18] H. H. Baer, Z. S. Hanna, *Carbohydr. Res.* **1981**, *94*, 43.
- [19] A. Malik, N. Afza, W. Voelter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 2103.
- [20] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4497.
- [21] M. J. Zacuto, D. Tomita, Z. Pirzada, F. Xu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 684.
- [22] a) L. Hong, Z. Zhao, C. E. Melancon, H. Zhang, H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4954. b) L. Hong Z. Zhao. H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14262. c) L. Hong Z. Zhao. H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7692.
- [23] D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *PNAS* **2004**, *101*, 11955.
- [24] L. F. Tietze, N. Böhnke, G. Brasche, *Arkivoc* **2007**, (VII), 12.
- [25] Einen Überblick bietet: a) Th. K. Lindhorst in *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, Second, Revised and Updated Edition*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**. b) A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. c) A. V. Demchenko, *Synlett* **2003**, *9*, 1225. d) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503. e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2947. f) X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900. g) R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21.
- [26] a) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184. b) R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213.
- [27] C. H. Marzabadi, R. W. Franck, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8385.

- [28] L. Goodman, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1967**, 22, 109.
- [29] T. H. Fife, R. Bembi, R. Natarajan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12956.
- [30] T. Nukada, A. Berces, M. Z. Zgierski, D. M. Whitfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13291.
- [31] C. Bucher, R. Gilmour, *Synlett* **2011**, 1043.
- [32] a) A. Demechenko, T. Stauch, G. J. Boons, *Synlett* **1997**, 818. b) K. Fukase, A. Hasuoka, I. Kinoshita, Y. Aoki, S. Kusumoto, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4923.
- [33] B. Fraser-Reid, U. E. Udodong, Z. Wu, H. Ottosson, J. R. Merrit, C. S. Rao, C. Roberts, R. Madsen, *Synlett* **1992**, 927.
- [34] R. R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toepfer, *Synlett* **1990**, 694.
- [35] a) F. Anderson, P. Fugedi, P. J. Garegg, M. Nashed, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3919. b) S. Manabe, Y. Ito, T. Ogawa, *Synlett* **1998**, 628. c) B. Wegmann, R. R. Schmidt, *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, 6, 357. d) M. Nishizawa, W. Shimomoto, F. Momii, H. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1907. e) H. Shimizu, Y. Ito, T. Ogawa, *Synlett* **1994**, 535. f) H. K. Chenault, A. Castro, L. F. Chauvin, J. Yang, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5024.
- [36] a) R. R. Schmidt, E. Rucker, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1421. b) H. Dohi, Y. Nishida, H. Tanaka, K. Kobayashi, *Synlett* **2001**, 1446.
- [37] W. G. Overend, C. W. Rees, J. S. Sequeira, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3429.
- [38] S. Hashimoto, K. Umeo, A. Sano, N. Watanabe, M. Nakajima, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2251.
- [39] S. Hashimoto, A. Sano, H. Sakamoto, M. Nakajima, Y. Yanagiya, S. Ikegami, *Synlett* **1995**, 1271.
- [40] H. Kondo, S. Aoki, Y. Ichikawa, R. L. Halcomb, H. Ritzen, C. H. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 864.
- [41] M. Shimizu, H. Togo, M. Yokoyama, *Synthesis* **1998**, 799.
- [42] T. Mukaiyama, H. Jona, K. Takeuchi, *Chem. Lett.* **2000**, 696.
- [43] T. Mukaiyama, K. Takeuchi, H. Jona, H. Maeshima, T. Saitoh, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1901.
- [44] H. Jona, H. Mandai, W. Chavasiri, K. Takeuchi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 291.
- [45] H. Jona H. Mandai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 426

- [46] W. Königs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 957.
- [47] a) H. Paulsen, W. Kutschker, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3233. b) H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3102.
- [48] R. W. Binkley, *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 9, 507.
- [49] M. H. El-Badry, J. Gervay-Hague, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6727.
- [50] S. N. Lam, J. Gervay-Hague, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1953.
- [51] U. Schmid, H. Waldmann, *Liebigs Ann. Recueil.* **1997**, 2573.
- [52] K. P. R. Kartha, L. Ballel, J. Bilke, M. McNeil, R. A. Field, *J. Chem. Soc. Perk. Transac. I* **2001**, 770.
- [53] J. Thiem, B. Meyer, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 3075.
- [54] M. Adinolfi, A. Iadonosi, A. Ravidà, M. Schiattarella, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7863.
- [55] H. Tanaka, A. Yoshizawa, T. Takahashi, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2557.
- [56] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763.
- [57] M. Adinolfi, G. Barone, A. Iadonisi, L. Mangoni, M. Schiattarella, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5967
- [58] H. Jona, H. Mandai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 426.
- [59] A. A. Klyosov, Z. J. Witzczak, D. Platt, *Carbohydrate Drug Design*, ACS Symposium Series, Vol. 132, **2006**, Kapitel 10, J. Wang, C.-W. Tom Chang, *Systematic Synthesis of Aminosugars and Their Stereoselective Glycosylation*.
- [60] W. R. Roush, X.-F. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 117, 2236.
- [61] a) L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2543. b) L. A. Paquette, I. Collado, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2553.
- [62] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928** 44, 98.
- [63] Übersichtsartikel a) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650. b) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3702. c) K.-i. Takao, R. Munakata, K.-i. Tanado, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779. d) S. Reymond, J. Cossy, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5359. e) K. C. Nicolao, S. A. Snyder, T. Montagon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1742. f) J. Sauer, *Angew. Chem.* **1966**, 4, 233. g) M. Maier, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2261. h) H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535. i) L. F. Tietze, G. Kettschau; *Topics in Current Chemistry*, Vol. 189, Springer, Berlin, Heidelberg, **1997**. j) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 402.

- [64] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W.M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
- [65] a) K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510. b) J. Sauer, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 76.
- [66] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim **1970**.
- [67] K. N. Houk, Y. Li, J. D. Evanseck, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 711.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 682.
- [68] a) L. F. Tietze, M. Bratz, R. Machinek, G.v. Kiedrowski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1638.
b) L. F. Tietze, T. Brumby, S. Brand, M. Bratz, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 499.
- [69] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57.
- [70] K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361.
- [71] a) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 233–234. b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543. c) K. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553.
- [72] R. Sustmann, R. Schubert, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2739.
- [73] G. Desimoni, P. P. Righetti, E. Selva, G. Tacconi, V. Rigante, M. Specciraello, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2829.
- [74] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092. b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301.
- [75] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [76] The 2010 Heterocyclic Compounds Gordon Research Conference, Newport, United States
- [77] A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104* (5), 2125.
- [78] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**. b) L. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, **1977**.
- [79] a) G. Desimoni, G. Tacconi, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 651. b) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1987**.
- [80] a) K. Maruoka, T. Itoh, Y. Araki, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2975. b) K. Maruoka, Y. Hoshino, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Tetrahedron*

- Lett.* **1988**, 29, 3967. c) K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 310. d) K. Maruoka, A. B. Concepcion, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 3501.
- [81] a) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3949. b) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021. c) D. J. Berrisford, C. Bolm, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1862.
- [82] S. E. Schaus, J. Brånalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 403.
- [83] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chemie* **1999**, 111, 2549.
- [84] a) M. Bednarski, C. Maring, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3451. b) M. Bednarski, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6968. c) M. Bednarski, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7060.
- [85] a) L. F. Tietze, P. Saling, *Synlett* **1992**, 281. b) L. F. Tietze, P. Saling, *Chirality* **1993**, 5, 329.
- [86] a) E. Wada, H. Yasuoka, S. Kanamasa, *Chem. Lett.* **1994**, 1637. b) E. Wada, W. Pei, H. Yasuoka, U. Chin, S. Kanamasa, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1205.
- [87] H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4487.
- [88] F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617.
- [89] W. Zhuang, J. Thorhauge, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2000**, 459.
- [90] D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1635.
- [91] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131.
- [92] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259.
- [93] a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino-Reaktionen in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. b) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 304. c) L. F. Tietze, M. E. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 363. d) L. F. Tietze, *Chem. Ind. (London, U. K.)* **1995**, 453. e) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1967.
- [94] K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, 1.
- [95] R. F. L. Mau, L. Gusukuma-Minuto, *Proceedings of 5th International Seminar on Technology of Cole Crops Production, University de Celaya, Guanajuato, Mexico* **2001**, 75.
- [96] J. K. Moulton, D. A. Pepper, T. M. Dennehy, *Pest. Manag. Sci.* **2000**, 56, 842.

- [97] L. F. Tietze, G. Brasche, A. Grube, N. Böhnke, C. Stadler, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8543.
- [98] L. F. Tietze, N. Böhnke, S. Dietz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2948.
- [99] a) L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Synlett* **2007**, 2147. b) C. M. Hayman, D. S. Larsen, J. Simpson, K. B. Bailey, G. S. Gill, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2794. c) K. A. Jørgensen, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2093. d) L. F. Tietze, G. Ketschau, J. A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 19. e) A. Dondoni, L. Kniezo, M. Martinakova, J. Imrich, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 424. f) L. F. Tietze, A. Montenbruck, C. Schneider, *Synlett* **1994**, 509. g) L. F. Tietze, C. Schneider, A. Montenbruck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 980. h) L. F. Tietze, U. Hartfiel, E. Voß, K. Bogdanowicz-Szwed, J. Wichmann *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 275. i) L. F. Tietze, U. Hartfiel, T. Hübsch, E. Voß, J. Wichmann *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 881. j) L. De Gaudenzi, S. Apparao, R. R. Schmidt *Tetrahedron* **1990**, *46*, 277.
- [100] N. Böhnke, *Dissertation*, Göttingen **2007**.
- [101] M. E. Jung, D. D. Grove, S. I. Khan, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4570.
- [102] T. Kinzel, *unveröffentlichte Ergebnisse*, Göttingen **2006**.
- [103] S. Dietz, *Diplomarbeit*, Göttingen **2007**.
- [104] H. Shechter, D. E. Ley, E. B. Roberson, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 4984.
- [105] C. L. Stevens, G. E. Gutowski, C.P. Bryant, R.P. Glinski, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *15*, 1181.
- [106] P. R. Graupner, J. Martynow, P. B. Anzenevo, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2154.
- [107] (a) H. Schmitz, S. D. Jubinski, I. R. Hooper, K. E. Crook, K. E. Price, J. Lein, *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 82. (b) H. A. Kirst, J. S. Mynderse, J. W. Martin, J. P. Baker, J. W. Paschal, J. L. Rios Steiner, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 162.
- [108] A. Rosenthal, B. L. Cliff, *Carbohydr. Res.* **1980**, *79*, 63.
- [109] (a) M. L. Moore *Organic Reactions* **1949**, *5*, 301. (b) W. Eschweiler, *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 880. (c) H. T. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571.
- [110] C. M. Kraml, D. Zhou, N. Byrne, O. McConnell, *J. Chromatogr. A.* **2005**, *1100*, 108.
- [111] O. V. Singh, H. Han, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3067.
- [112] F.-X. Felpin, S. Girard, G. Vo-Thanh, R. J. Robins, J. Villieras, J. Lebreton, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305.

- [113] L. F. Tietze, S. Dietz, N. Böhnke, M. A. Düfert, I. Objartel, D. Stalke, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6574.
- [114] K. Alder, F. H. Flock, W. Zimmerman, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1860.
- [115] M. A. Düfert, *unveröffentlichte Ergebnisse*, Göttingen **2011**.
- [116] Die kristallographischen Daten sind unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif CCDC-826507 verfügbar.
- [117] K. Bock, C. Pedersen, *J. Chem. Soc. Perkin. 2* **1974**, 293.
- [118] G. Zhang, L. Shi, Q. Liu, J. Wang, L. Li, X. Liu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9705.
- [119] A. J. Pihko, K. C. Nicolaou, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron Asymm.* **2001**, *12*, 937.
- [120] F. W. Lichtenthaler, F. D. Klingler, P. Jargllis, *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, C-1.
- [121] K. Toshima, T. Ishizuka, G. Matsua, M, Nakata, M, Kinoshita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 705.
- [122] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.
- [123] P.T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, C.-H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *122*, 2499.
- [124] P. T. Nyeffler, C.-H. Liang, K.M. Koeller, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10773.
- [125] S. Faure, T. Hjelmgaard, S. P. Roche, D. J. Aitken, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1167.
- [126] J. Burés, M. Martín, F. Urpí, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2203.
- [127] N. Ohmura, A. Nakamura, A. Hamasaki, M. Tokunaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *30*, 5042.
- [128] N. Schützenmeister, *unveröffentlichte Ergebnisse*, Göttingen **2011**.
- [129] A. Grube, *Dissertation*, Göttingen **2006**.
- [130] T. Scheffer, *unveröffentlichte Ergebnisse*, Göttingen **2011**.
- [131] M. M. Baag, *unveröffentlichte Ergebnisse*, Göttingen **2011**.
- [132] C. Ducho, *Dissertation*, Hamburg **2005**.
- [133] S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen, Band 3, ³¹P-NMR-Spetroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1993**.
- [134] C. Coppola, L. Simeone, L. De Napoli, D. Montesarchio, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1155
- [135] P. Bolm, B. Ruttens, S. van Hoof, I. Hubrecht, J. van der Eycken, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10109.

- [136] M. Hunsen, D. A. Long, C. R. D'Ardenne, A. L. Smith, *Carb. Research* **2005**, 340, 2670.
- [137] R. P. Singh, J.M. Shreeve, *Synthesis* **2002**, 17, 2561.
- [138] S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Angew. Chem.* **2005** 1888.
- [139] a) L. F. Tietze, U. Niemeyer, P. Marx, K. H. Glösenkamp, L. Schwenen, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 36, 735. b) L. F. Tietze, R. Fischer, *Angew. Chem.* **1981**, 39, 1002.
- [140] L. Daley, Y. Guminski, P. Demersan, A. Kruzkowski, C. Etiévant, T. Imbert, B. T. Hill, C. Monneret, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4475.
- [141] I. Ohashi, M. J. Lear, F. Yoshimura, M. Hirama, *Org. Lett.* **2004**, 6, 327
- [142] J. L. Chiara, L. Encinas, B. Díaz, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2445.
- [143] R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 212.
- [144] S. Hosono, W.-S. Kim, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4.
- [145] M. G. Voronkov, Y. I. Khudobin, *Russ. Chem. Bull.* **Vol. 5**, No. 7, 823.
- [146] J. Gervay, J. M. Hadd, *J. Org. Chem.* **1997**, 69, 6961.
- [147] D. D. Perrin, N. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemical*, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, **1988**.
- [148] M. E. Jung, D. D. Grove, S. I. Khan, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4570.

3 Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Analytikabteilungen des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie bedanken, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Arbeit so nicht möglich gewesen wäre. Den Mitarbeitern der NMR-Abteilung Frau Carola Zolke, Frau Christiane Siebert, Herrn Martin Weitemeyer, Frau Evelyn Pfeil und nicht zuletzt Herrn Dipl.-Chem. Reinhard Machinek danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft und die nette Atmosphäre. Darüber hinaus möchte ich Herrn Dipl.-Chem. Reinhard Machinek für den steten Support, die diversen “Beratungen” und den Erhalt meiner ungefirmten Seele danken. Frau Györgyi Sommer-Udvarnoki, Frau Gabrielle Krökel, Herrn Frank Hambloch und Herrn Dr. Holm Frauendorf danke ich für die Aufnahme der Massenspektren. Frau Evelyn Pfeil danke ich für die Aufnahme der IR-, UV-Spektren sowie Drehwerte. Herrn Olaf Senge danke ich für die Hilfestellung in HPLC-Angelegenheiten und Herrn Frank Hambloch für das stete Interesse an meiner Sicherheit.

Unseren Hausmeistern Wolfram Matthies und Frank Peters danke ich für die Instandhaltung des Gebäudes und den Mitarbeitern der Werkstätten für die Instandhaltung der Laborgeräte. Den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe Herrn Rupert Schrommek und Herrn Holger Tucholla danke ich für die Versorgung mit Chemikalien, Guppys und für jeden anderen Schabernack.

Frau Martina Pretor und Dr. Tom Kinzel danke ich für die Hilfe bei Computerproblemen und die Geduld die sie dabei aufgebracht haben. Frau Sabine Schacht danke ich für die Koordination diverser Angelegenheiten.

Für die Synthese der Aglykone danke ich Nina Schützenmeister, Dr. Alexander Grube, Timo Scheffer und Dr. Mohammad M. Baag. Darüber hinaus danke ich Nina Schützenmeister, Dr. Alexander Grube, Dr. Niels Böhnke, Dr. Christian Stadler, Dr. Gordon Brasche, Timo Scheffer und Dr. Mohammad M. Baag für die gute Zusammenarbeit auf diesem Thema. Frau Katja Grube danke ich für die Unterstützung an der Synthesefront. Dr. M. Alexander Düfert danke ich für die theoretischen Rechnungen der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion und Frau Ina Objartel für die Messung der Kristallstruktur.

Meinen Korrekturlesern Annika Holkenbrink, Galina Pestel, Thomas Wolfram, Timo Scheffer, Stefan Jackenkroll und Dr. M. Alexander Düfert danke ich für die sorgfältige Korrektur und die konstruktive Kritik.

Den Mitgliedern der Abteilung Tietze danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre, die Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt hier den Materialwarten

Dr. Linda Nacke, Svenja C. Schild, Dr. Niels Böhnke und Dr. Henning Böckemeier für die stete Versorgung mit Glasgeräten, Verbrauchsmaterialien und anderen Kuriositäten.

Meinen Laborkollegen in 408 Dr. Deshan Liu, Dr. M. Alexander Düfert, Arne Heins und Johannes Reiner danke ich für die gute Atmosphäre, die diversen Späße und die Versorgung mit dem richtigen Beat. Dr. M. Alexander Düfert und Nina Schützenmeister danke ich für die Mitwirkung im Organisationskomitee „1. April“ und Arne Heins für seinen Humor. Dr. Marian von Hof danke ich für die schöne Zeit in P116. Marian es war mir eine Ehre, meine Zeit, mit dem größten Gangster aus Vienenburg, verbringen zu dürfen.

Den Mitgliedern der Tietze-Kaffeerunde danke ich für die schöne Atmosphäre und vor allem für die Versorgung mit Kaffee. Dr. Christian Raith danke ich darüber hinaus für die bösen Späße und die Unterstützung in jeder Angelegenheit. Ludwig es war mir ein Fest!

Meinem bösen Zwilling Nina Schützenmeister danke ich für die besonders schöne Zeit in Göttingen; die wir als Kommilitoninnen, Mitbewohnerinnen, Kolleginnen und Freundinnen miteinander verbracht haben.

Den größten Dank schulde ich jedoch meinen Eltern ohne deren bedingungslosen Rückhalt dieses Studium nicht möglich gewesen wäre.

Meine akademischen Lehrer waren u.a. die folgenden Professoren und Dozenten:

G. Beuermann, P. Botschwina, J. Brockmöller, M. Buback, U. Diederichsen, G. Eckold, C. Griesinger, S. Grond, U. Klingebiel, T. Lenzer, J. Magull, A. de Meijere, F. Meyer, N.C. Mösch-Zanetti, R. Oswald, H. W. Roesky, K. Samwer, S. Schmatz, J. Schroeder, C. Schulzke, G.M. Sheldrick, D. Stalke, M. Suhm, L. F. Tietze, J. Troe, S. Tsogoeva und A. Zeeck.

4 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Simone Dietz
Geburtsdatum: 07.12.1978
Geburtsort: Hofgeismar
Eltern: Jürgen Dietz und Helga Dietz geb. Kühnl
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1985 – 1989 Grundschole, Hofgeismar
1989 – 1995 Gustav-Heinemann-Schule, Hofgeismar
1995 – 1998 Elisabeth-Knipping-Schule, Kassel
26.07.1998 Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung:

08/1998 – 06/2001 Ausbildung zur Industriekauffrau (IHK)
Seybert & Rahier GmbH + Co-Betriebs KG, Immenhausen

Berufliche Tätigkeit:

06/2001 – 10/2002 Sachbearbeiterin im Bereich Vertriebsservice/Reparaturen
Seybert & Rahier GmbH + Co-Betriebs KG, Immenhausen

Hochschulausbildung:

10/2002 Beginn des Chemiestudiums an der Universität Göttingen
29.10.2004 Diplomvorprüfung
04/2006 – 06/2006 Forschungsaufenthalt an der Università degli Studi di Firenze,
bei Prof. Dr. Alberto Brandi im Rahmen des SOKRATES/ERASMUS-Austauschprogramms über „*Synthesis of α -Cyclopropyl- β -homoprolines*“
12/2006 – 06/2007 Diplomarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare
Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der
Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. Lutz F. Tietze über das Thema

- “Synthese von enantiomerenreinem Ethyl- β -D-Forosmanin und (rac)-(2S)-Acetoxyethylforosamin mittels einer neuartigen Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion“*
- 18.09.2007 Diplomprüfung im Studiengang Chemie
- 11/2007 – 07/2011 Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. Lutz F. Tietze über das Thema *“Synthese und Glykosidierung von Forosamin-Derivaten zum Aufbau von Spinosynen“*
- 04.10.2011 Disputation

