



Synthese und Glycosidase-Inhibitoreigenschaften von Calysteginen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum naturalium

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Herrn Diplom-Chemiker Stefan Reißmann
geboren am 15.12.1976 in Halle/Saale

Gutachter:

1. Prof. Dr. R. Csuk, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2. Prof. Dr. C. Schneider, Universität Leipzig

verteidigt und genehmigt am 12.10.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000010957

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010957>]

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Institutes für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Zusammenarbeit und die stets gewährte freundliche Unterstützung bedanken. Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten Doktorvater Herrn Prof. Dr. René Csuk für die Vergabe dieses interessanten und motivierenden Themas sowie seine stetige Hilfsbereitschaft.

Des Weiteren möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Kolleginnen und Kollegen aus dem Arbeitskreis von Herrn Professor Dr. Csuk für die freundliche Arbeitsatmosphäre bedanken.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Erik Prell für die geleistete präparative Zuarbeit bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. C. Korb für die Durchführung der Enzymtests.

Dem Team um Dr. D. Ströhl danke ich für die Aufnahme sämtlicher NMR-Spektren.

Herrn Dr. R. Kluge danke ich für die Durchführung der LC-MS Messungen.

Für die Aufnahme der IR-, UV-, und CD-Spektren sowie der Messung der Drehwerte möchte ich mich bei Frau U. Lammel bedanken.

Ein weiteres Dankeschön für die Redestillation von Laufmittelgemischen gebührt Frau Weise und Frau Strauß.

Insbesondere möchte ich meiner Lebensgefährtin Maren Hantke für die immer gewährte liebevolle Unterstützung danken.

Meinen beiden Söhnen Nils und Clemens danke ich für die ungezählten schönen Momente jenseits des Labors.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung meines Studiums sowie für ihre stetige Hilfsbereitschaft in materiellen und immateriellen Angelegenheiten.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Alkaloide als Glycosidase-Inhibitoren	1
1.2 Vorkommen und biologische Aktivitäten alkaloider Zuckeranaloga	2
1.3 Vorkommen und Struktur natürlicher Calystegine	5
1.4 Medizinische Anwendungen von Glycosidase-Inhibitoren	7
1.4.1 Glycosidasen der Verdauung	7
1.4.2 Lysosomale Glycosidasen	8
1.4.3 Anticancerogene Wirkung	10
1.4.4 Antivirale Aktivitäten	11
1.4.5 Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten	12
1.5 Gewinnung von Calysteginen	15
1.5.1 Extraktion aus natürlichen Quellen	15
1.5.2 Biosynthese	16
1.5.3 Chemische Synthese	17
1.6 Toxizität von Calysteginen	24
1.7 Zielstellung	26
2 Synthese von Calystegin B₂, B₃ & B₄	28
2.1 Retrosynthetische Überlegungen	28
2.2 Synthese von Calystegin B ₂ 19	29
2.2.1 Synthese des Methyl 6-iod- α -D-glucoopyranosid 2	29
2.2.2 Tandemreakt. zur Synthese des 6-Amino-nonadiens 3	29
2.2.3 RCM und Ox. zum 5-Aminocycloheptanon 9	30
2.2.4 Synthese und Reinigung von Calystegin B ₂ 19	33
2.3 Synthese von Calystegin B ₃ 29 und Calystegin B ₄ 38	35
2.3.1 Synthese der Methyl 6-iod-D-glycopyranoside 22 und 32	35
2.3.2 Synthese von Calystegin B ₃ 29	35
2.3.3 Synthese von Calystegin B ₄ 38	38
3 Synthese der Cal. 3-<i>epi</i>-B₂ 80 und 3-Desoxy-3-fluor-B₂ 70	40
3.1 Einleitende Bemerkungen zu den neuen Calysteginen	40

3.2	Synthese der Diacetonallose 56	40
3.3	Synthese von Calystegin 3- <i>epi</i> -B ₂ 80	41
3.3.1	Synthese der Methyl 6-iod-D-allopyranoside 74 und 73	41
3.3.2	Synthese von Calystegin 3- <i>epi</i> -B ₂ 80	43
3.4	Synthese von Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B ₂ 70	46
3.4.1	Synthese der 3-Desoxy-3-fluor-DAG 58	46
3.4.2	Synthese der Methyl 3-fluor-6-iod-D-gluco- pyranoside 61 und 62	47
3.4.3	Synthese von Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B ₂ 70	49
4	Synthese von Calystegin A₇ 54	52
4.1	Synthese des <i>manno</i> -Epoxids 41	52
4.2	Synthese des 3-Desoxy- α -D-arabino- hexopyranosid 42	54
4.3	Synthese von Calystegin A ₇ 54	54
5	Versuch der Synthese von Cal. 3-Desoxy-B₂ und A₃	57
5.1	Versuch der Synthese von Calystegin 3-Desoxy-B ₂	58
5.2	Versuch der Synthese von Calystegin A ₃	61
6	Vergl. Betrachtung der verw. Reaktionen	64
6.1	Stereoselektivität der Zink-vermittelten Tandemreaktion	64
6.2	Regioselektivität der Hydroborierung des Cycloheptens	67
6.3	GRUBBS' katalysierte Ringschlussmetathese	67
7	HT-NMR-Experimente und CD-Messungen	71
7.1	Rotameren-GG der Cbz-geschützten Verb. in der NMR-Spektroskopie	71
7.2	CD-Messungen der Cycloheptanone 9 und 68	75
8	Glycosidaseinhibierung durch Calystegine	76
8.1	Mikrotiterplattenassay	77
8.2	Kompetitive Hemmung der Mandel- β -Glucosidase	79
8.3	Struktur-Wirkung-Beziehung	82
8.4	Kompetitive Hemmung der Hefe- α -Glucosidase	83
9	Zusammenfassung	85
10	EXPERIMENTELLER TEIL	87
10.1	Allgemeine Bemerkungen	87
10.1.1	Analytische Verfahren	87

10.1.2 Lösungsmittel	88
10.1.3 Verwendete Abkürzungen in der Analytik	88
10.1.4 Nomenklatur der Verbindungen	89
10.2 Synthese von Calystegin B ₂ 19	89
10.3 Synthese von Calystegin B ₃ 29	108
10.4 Synthese von Calystegin B ₄ 38	118
10.5 Synthese von Calystegin A ₇ 54	126
10.6 Synthese von Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B ₂ 70	141
10.7 Synthese von Calystegin 3- <i>epi</i> -B ₂ 80	158
10.8 Versuch der Synthese von Calystegin A ₃	169
10.9 Versuch der Synthese von Calystegin 3-Desoxy-B ₂	184
11 Abkürzungsverzeichnis	201
Literatur	XI

Tabellenverzeichnis

1	SL-Speicherkrankheiten	13
2	Übersicht der publizierten chem. Calysteginsynthesen	25
3	Vergleich der phys. Daten von Calystegin B ₂ 19 mit Literaturwerten . .	34
4	Vergleich der phys. Daten von Calystegin B ₃ 29 mit Literaturwerten . .	37
5	Vergleich der phys. Daten von Calystegin B ₄ 38 mit Literaturwerten . .	39
6	Phys. Daten der epimeren Allopyranoside 74 und 73	42
7	Vergleich der phys. Daten von Cal. 3- <i>epi</i> -B ₂ 80 mit Cal. B ₂ 19	45
8	Phys. Daten der epimeren 3-Desoxy-3-fluor-glucopyranoside 61 und 62	48
9	Vergleich der phys. Daten von Cal. 3-Desoxy-3-fluor-B ₂ 70 mit Cal. B ₂ 19	51
10	Vergleich der phys. Daten von Calystegin A ₇ 54 mit Literaturwerten .	56
11	Vergleich der phys. Daten von 106 mit 107 und 108	59
12	Stereoselektivität der Tandemreaktion	66
13	Regioselektivität der Hydroborierung	68
14	Vergleich der chiroptischen Daten der Cycloheptanone 9 und 68	75
15	Publizierte kinetische Konstanten für die kompetitive Hemmung von Glycosidasen durch natürliche Calystegine	76
16	K _i -Werte der Calystegine für Mandel- β -Glucosidase	80
17	K _i -Werte der Calystegine für Hefe- α -Glucosidase	84

Abbildungsverzeichnis

1	Zucker-Strukturanaloga	1
2	Piperidine	2
3	<i>Urania fulgens</i>	3
4	Pyrrolidine	3
5	Bicyclische Alkaloide	4
6	Zaunwinde	5
7	Natürlich vorkommende Calystegine	6
8	Antihyperglykämische Substanzen I	8
9	Antihyperglykämische Substanzen II	9
10	Anticancerogene Verbindungen	11
11	GSL-Biosyntheseinhibitoren	14
12	Calysteginbiosynthese I	16
13	Calysteginbiosynthese II	17
14	Erster Retrosyntheseschritt für Calystegine der A- und B-Serie	18
15	Synthesevariante I für Calystegin A ₃	18
16	Synthesevariante II für <i>ent</i> -Calystegin A ₃	20
17	Synthesevariante I für (+)-Calystegin B ₂	21
18	Synthesevariante II für (+)-Calystegin B ₂	22
19	Synthese von Hydroxymethyl-Calystegin B ₂	23
20	Synthesevariante III für (+)-Calystegin B ₂	24
21	Zielstrukturen	26
22	Retrosynthese der Calystegine B ₂₋₄	28
23	Synthese des 6-Iod-glucopyranosids 2	30
24	Synthese der α,ω -Aminodiene 3 und 4	31
25	GRUBBS' Katalysator der zweiten Generation	32
26	Synthese des 5-Aminocycloheptanons 9	32
27	Synthese von Calystegin B ₂ 19	33
28	Synthese der Methyl 6-iod- α -D-glycopyranoside 22 und 32	35
29	Synthese von Calystegin B ₃ 29	36
30	Synthese von Calystegin B ₄ 38	38
31	Synthese von Diacetonallose 56	41
32	Synthese der Methyl 6-iod-D-allopyranoside 73 und 74	43
33	Synthese von Calystegin 3- <i>epi</i> -B ₂ 80	44
34	Synthese von 3-Desoxy-3-fluor-DAG 58	46

35	Synthese der Methyl 3-fluor-6-iod-D-glucopyranoside 61 und 62	47
36	Synthese von Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B ₂ 70	49
37	Synthese des Enopyranosids 40	52
38	Synthese des Epoxids 41	53
39	Synthese des 3-Desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid 42	54
40	Synthese von Calystegin A ₇ 54	55
41	Gleichgewicht zwischen Aminocycloheptanon und Aminoketal	57
42	Desoxygenierung von DAG	58
43	Versuch der Synthese des Calystegins 3-Desoxy-B ₂	60
44	Versuch der Synthese von Calystegin A ₃	62
45	Mechanismus der Tandemreaktion	64
46	Gegenüberstellung der Übergangszustandsmodelle	65
47	Olefinmetathesekatalysatoren des GRUBBS- und des SCHROCK-Typs	69
48	Katalysezyklus der GRUBBS' katalysierten RCM	70
49	Rotameren-Gleichgewicht der Cbz-geschützten Verbindungen	71
50	Vergleich der ¹ H-NMR Spektren von Verbindung 6 und 18	72
51	Vergleich der ¹ H-NMR Spektren von Verb. 7 bei 27°C und 120°C	73
52	Vergleich der ¹ H-NMR Spektren von Verb. 10 bei 27°C und 120°C	73
53	Vergleich der ¹ H-NMR Spektren von Verb. 64 bei 27°C und 120°C	73
54	Vergleich der ¹ H-NMR Spektren von Verb. 68 bei 27°C und 120°C	74
55	Vergleich der ¹ H-NMR Spektren von Verb. 69 bei 27°C und 120°C	74
56	Vergleich der ¹ H-NMR Spektren von Verb. 76 bei 27°C und 120°C	74
57	Vergleich der CD-Spektren von Verbindung 9 und Verbindung 68	75
58	MICHAELIS-MENTEN-Modell einer kompetitiven Hemmung	77
59	Enzymatische Hydrolyse von <i>p</i> -Nitrophenyl- β -D-glucosid	77
60	UV/VIS-Spektrum von 4-Nitrophenol im Natriumacetatpuffer	78
61	Enzymatische Hydrolyse einer 2 mM 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid- lösung bei verschiedenen Calystegin B ₂ Konzentrationen durch β -Glucosidase der Mandel	79
62	LINEWEAVER-BURK-Auftragung der Cal. B ₂ -Inhibierung von Mandel- β -Glucosidase	80
63	DIXON-Auftragung der Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B ₂ -Inhibierung von Mandel- β -Glucosidase	81
64	Enzymatische Hydrolyse einer 2 mM 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid- lösung bei verschiedenen Calystegin 3- <i>epi</i> -B ₂ Konzentrationen durch β - Glucosidase der Mandel	82

65	Enzymatische Hydrolyse einer 2 mM 4-Nitrophenyl- α -D-gluco- pyranosid-lösung bei verschiedenen Calystegin B ₂ Konzentrationen durch α -Gluco- sidase der Hefe	83
66	Enzymatische Hydrolyse einer 2 mM 4-Nitrophenyl- α -D-gluco- pyranosid-lösung bei verschiedenen Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B ₂ Konzentratio- nen durch α -Glucosidase der Hefe	84
67	Synthetisierte Verbindungen	85
68	Allgemeine Syntheseroute zur Darstellung von Calysteginen	86
69	Nomenklatur der Verbindungen	89

1 Einleitung

1.1 Alkaloide als Glycosidase-Inhibitoren

Alkaloide, welche die Strukturen von Zuckern imitieren, sind in Pflanzen und Mikroorganismen nachweislich weit verbreitet und durch ihre strukturelle Ähnlichkeit mit dem Zuckeranteil des natürlichen Substrates können sie als Glycosidaseinhibitoren fungieren. Natürlich vorkommende alkalische Zucker-Strukturanaloga werden entsprechend ihres Grundgerüsts in fünf Strukturklassen unterteilt: polyhydroxylierte Piperidine, Pyrrolidine, Indolizidine, Pyrrolizidine, und Nortropane (Abb. 1).

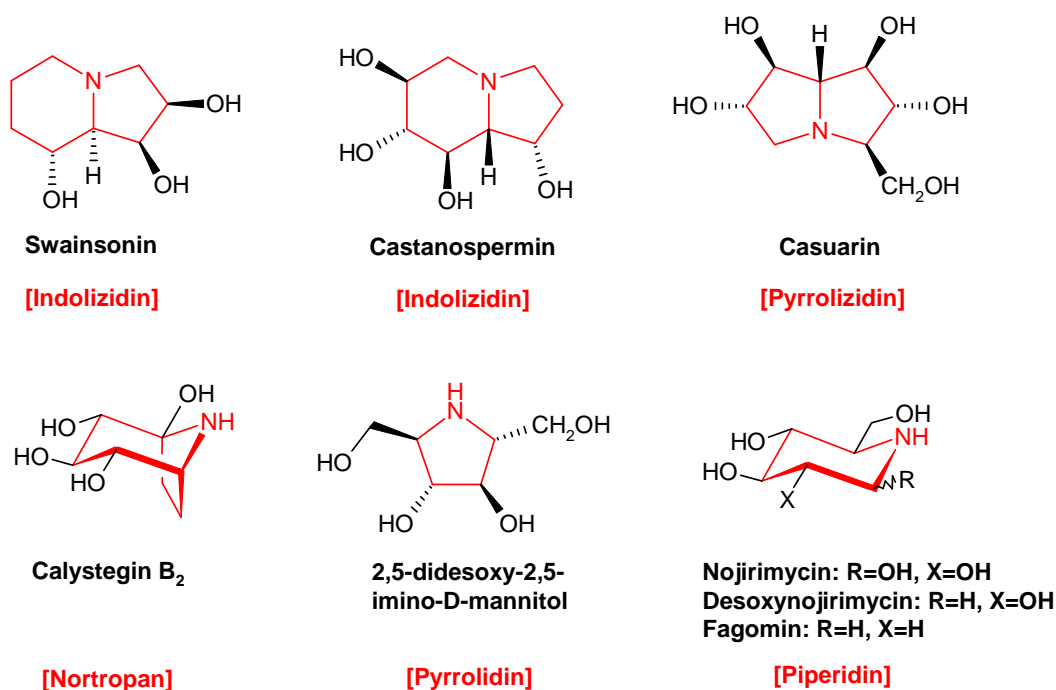


Abbildung 1: Zucker-Strukturanaloga

Glycosidasen sind an einer Vielzahl wichtiger biologischer Prozesse, wie der Verdauung, der post-translativen Transformation von Glycoproteinen und dem lysosomalen Katabolismus von Glycokonjugaten, beteiligt. Die Möglichkeit eines enormen therapeutischen Potentials dieser Zucker-Strukturanaloga bei der Behandlung vieler Krankheiten, z. B. virale Infektionen, Krebs und Diabetes, führte in jüngster Vergangenheit zu einem verstärkten Interesse an diesen Verbindungen. Viele dieser Effekte gehen auf die direkte bzw. indirekte Inhibierung von Glycosidasen zurück.

1.2 Vorkommen und biologische Aktivitäten alkaloider Zuckeranaloge

Der Aminozucker Nojirimycin (NJ) **E1** wurde 1966 als erstes natürliches Zuckeranalogon mit einem Stickstoffatom anstelle eines Sauerstoffatoms im Ring entdeckt^[81]. Nojirimycin wurde ursprünglich als ein von *Streptomyces roseochromogenes* R-468 und *Streptomyces lavendulae* SF-425 produziertes Antibiotikum beschrieben, das zudem über ausgezeichnete Inhibitoreigenschaften gegenüber α - und β -Glucosidasen verschiedenen Ursprungs verfügt^[81, 82]. 1-Desoxynojirimycin (DNJ) wurde anfangs synthetisch dargestellt^[82], konnte aber später aus den Wurzeln von Maulbeerbäumen isoliert werden. 1,2-Didesoxynojirimycin, Fagomin **E2** und 6-Desoxyfagomin **E3** wurden zusammen mit vielen anderen polyhydroxylierten tropanoiden und nortropanoiden Alkaloiden aus dem chinesischen Rohmedikament „Ti-koppi“, welches aus den Wurzeln von *Lycium chinese* (Solanaceae) bereitet wird, isoliert^[9]. (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-Carboxytrihydroxypiperidin **E4**, ein Analogon der Glucuronsäure, wurde in den Samen der Hülsenfrucht *Baphia racemosa* als neuartiger und spezifischer Inhibitor von menschlicher Leber β -D-Glucuronidase und α -L-Iduronidase entdeckt^[26].

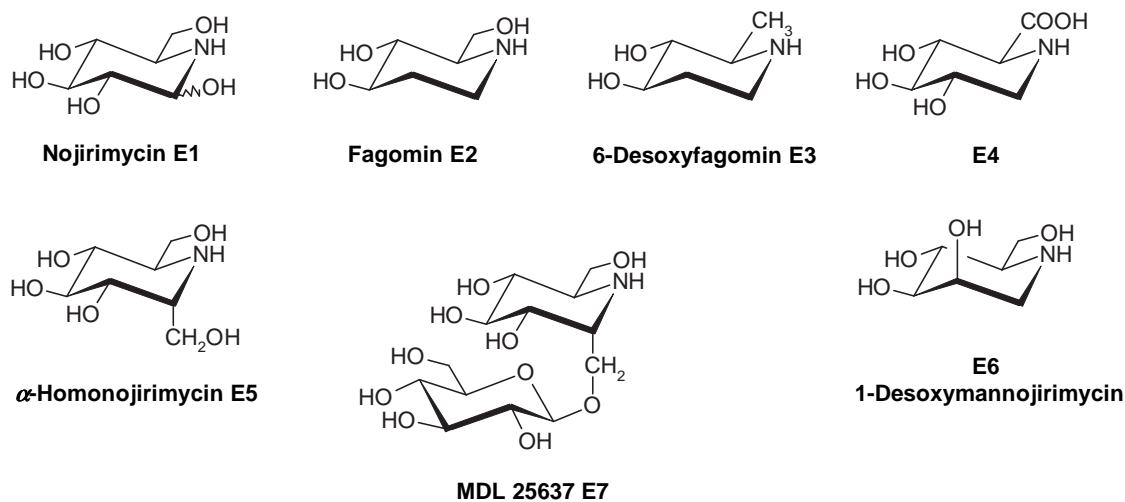


Abbildung 2: Piperidine

1988 wurde α -Homonojirimycin (α -HNJ) **E5** zusammen mit 1-Desoxymannojirimycin (DMJ) **E6** aus *Omphalea diandra* (Euphorbiaceae) isoliert^[96]. Allerdings wurde vor der Isolation des natürlichen Produktes sein 7-O- β -D-Glucosid (MDL 25637) **E7** als potentieller Wirkstoff für die Behandlung von Diabetes mellitus erkannt^[102, 134]. α -

Homonojirimycin wurde zudem in den Eiern, Puppen und Erwachsenen der tropischen Motte *Urania fulgens* gefunden, deren Larven von *Omphalea diandra* fressen^[97]. Die Motten speichern diese Alkaloide höchstwahrscheinlich zum Schutze vor Fressfeinden oder aber um sich vor Mikroorganismen zu schützen (Abb. 3).



Abbildung 3: *Urania fulgens*

(2*R*,5*R*)-Bis(dihydroxymethyl)-(3*R*,4*R*)-dihydroxypyrrolidin (DMDP; 2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-mannitol) **E8**, ein Iminoanalogon der β -D-Fructofuranose, konnte 1976 aus den Blättern der Hülsenfrucht *Derris elliptica* isoliert werden^[157]; sein 6-Desoxy-Derivat (2,5-Imino-1,2,5-tridesoxy-D-mannitol) **E9**, welches sich als schwacher β -Mannosidase Inhibitor erwies, wurde aus den Samen von *Angylocalyx pyneartii* gewonnen^[107]. Das Polyhydroxypyrrolin Nectrisin (FR-900483) **E10** wurde in Brutkulturen des Pilzes *Nectria ludica* entdeckt^[142] und erwies sich später als wirksamer Inhibitor der α -Glucosidase von Hefezellen^[90].

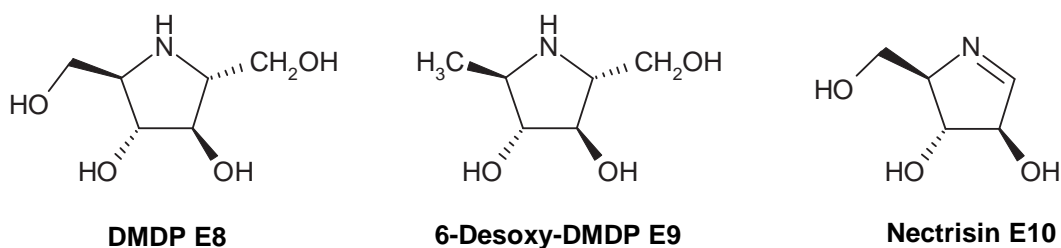


Abbildung 4: Pyrrolidine

Die strukturelle Verwandtschaft bicyclischer Alkaloide mit Monosacchariden ist weniger offensichtlich. Jedoch kann die räumliche Anordnung der Hydroxylgruppen am Ring mit den absoluten Konfigurationen von Kohlenhydraten verglichen werden. Die Toxizität der Hülsenfrüchte *Swainsona canescens* und *Castanospermum australe* für den Viehbestand in Australien führte zur Isolation der giftigen Bestandteile Swainsonin **E11**^[29] und Castanospermin **E12**^[70]. Swainsonin kommt auch in Gräsern der Arten *Astragalus* und *Oxytropis* im Westen der Vereinigten Staaten vor und verursacht eine Funktionsstörung „Locoism“, die durch Schwächeanfälle und Lähmungserscheinungen bei den betroffenen Tieren einhergehend mit einem Orientierungsverlust charakterisiert ist. Die drei Hydroxylgruppen des Castanospermins am sechsgliedrigen

Ring korrespondieren mit einer *gluco*-D-Konfiguration, während 6-*epi*-Castanospermin **E13** einer D-*manno*-Konfiguration im Piperidinring entspricht und ein guter Inhibitor der menschlichen α -Mannosidase ist^[106, 158]. Aus den Blättern von *Astragalus lentiginos* konnte Lentiginosin **E14**, ein relativ guter Inhibitor von Pilz-Amyloglucosidase, isoliert werden^[116].

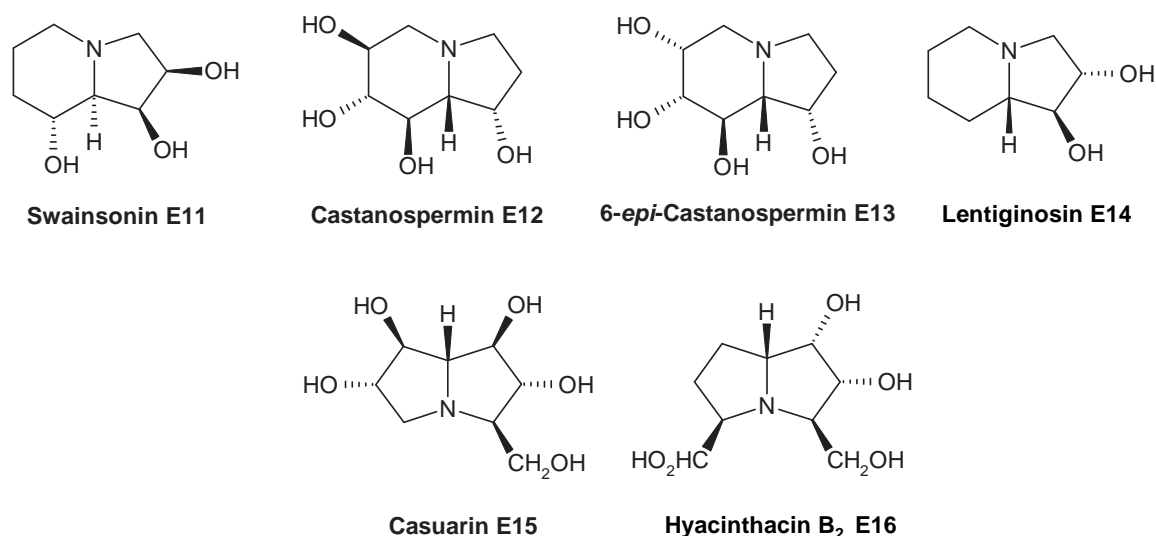


Abbildung 5: Bicyclische Alkaloide

Das pyrrolizidine Alkaloid Casuarin **E15**^[112] und sein 6-O- α -D-Glucosid^[159] kommen in der Rinde von *Casuarina equisetifolia* (Casuarinaceae) vor und wurden in Westsamoas zur Behandlung von Brustkrebs verschrieben. Beide Verbindungen wurden auch aus den Blättern von *Eugenia jambolana* (Myrtaceae), eines in Indien wegen seiner guten therapeutischen Eigenschaften bei Diabetes und bakteriellen Infektionen^[159] sehr geschätzten Baumes, isoliert. Hyacinthacin B₂ **E16** hingegen inhibiert kompetitiv die Ratten-Darm-Lactase und konnte aus *Hyacinthoides non-scripta* und *Scilla campanulata* (beide Hyacinthaceae) gewonnen werden^[89].

1.3 Vorkommen und Struktur natürlicher Calystegine

Obwohl Alkaloide aus der Strukturklasse der Tropane schon seit über 170 Jahren bekannt sind^[58, 105], wurden Calystegine erst unlängst entdeckt. Sie bilden eine Familie polyhydroxylierter Nortropanalkaloide, welche erstmals 1988 von TEPFER et al. aus der Wurzel der Zaunwinde, *Calystegia sepium* (Convolvulaceae), als Sekundärmetabolite isoliert wurden^[153].



Abbildung 6: *Calystegia sepium* (Zaunwinde)

Die Calystegine verdanken der Zaunwinde nicht nur ihre Entdeckung sondern auch ihren Namen. Sie dienen vermutlich als Ernährungsvermittler bei spezifischen Pflanzen-Bakterien-Beziehungen^[153]. Erste Strukturaufklärungen dieser neuen Verbindungsklasse erfolgten 1990 durch eine Kombination von HR-MS, ¹H- und ¹³C-NMR^[59]. Alle Calystegine zeigen drei gemeinsame Strukturmerkmale: ein nortropanes Ringsystem, zwei bis drei Hydroxylgruppen, welche in Position und absoluter Konfiguration variieren, sowie eine Aminoketalfunktion (Halbaminal), die am Brückenkopf eine tertiäre Hydroxylgruppe generiert. Ursprünglich wurden die Calystegine, basierend auf ihrer relativen Mobilität bei der Papierelektrophorese, in zwei Gruppen **A** und **B** unterteilt^[153]. Die Hauptkomponente A₃ der vier Substanzen umfassenden Calystegin A-Gruppe (A₁, A₂, A₃, A₄) konnte durch HPLC isoliert werden und wurde als (1*R*,2*S*,3*R*)-Trihydroxynortropan identifiziert. Die Gruppe **B** wurde in die Be-

standteile B₁ und B₂ zerlegt, deren Strukturen auf gleiche Weise als (1*R*,2*S*,3*R*,6*R*)-Tetrahydroxynortropan bzw. (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-Tetrahydroxynortropan bestimmt werden konnten. Als das erste pentahydroxylierte Nortropan aus der Wurzel der Moraceae *Morus alba* und *Morus bombyces* isoliert wurde^[4, 3], haben ASANO et al. es konsequenterweise als Calystegin C₁ bezeichnet. Durch NMR-Studien konnte es als (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,-6*R*)-Pentahydroxynortropan identifiziert werden.

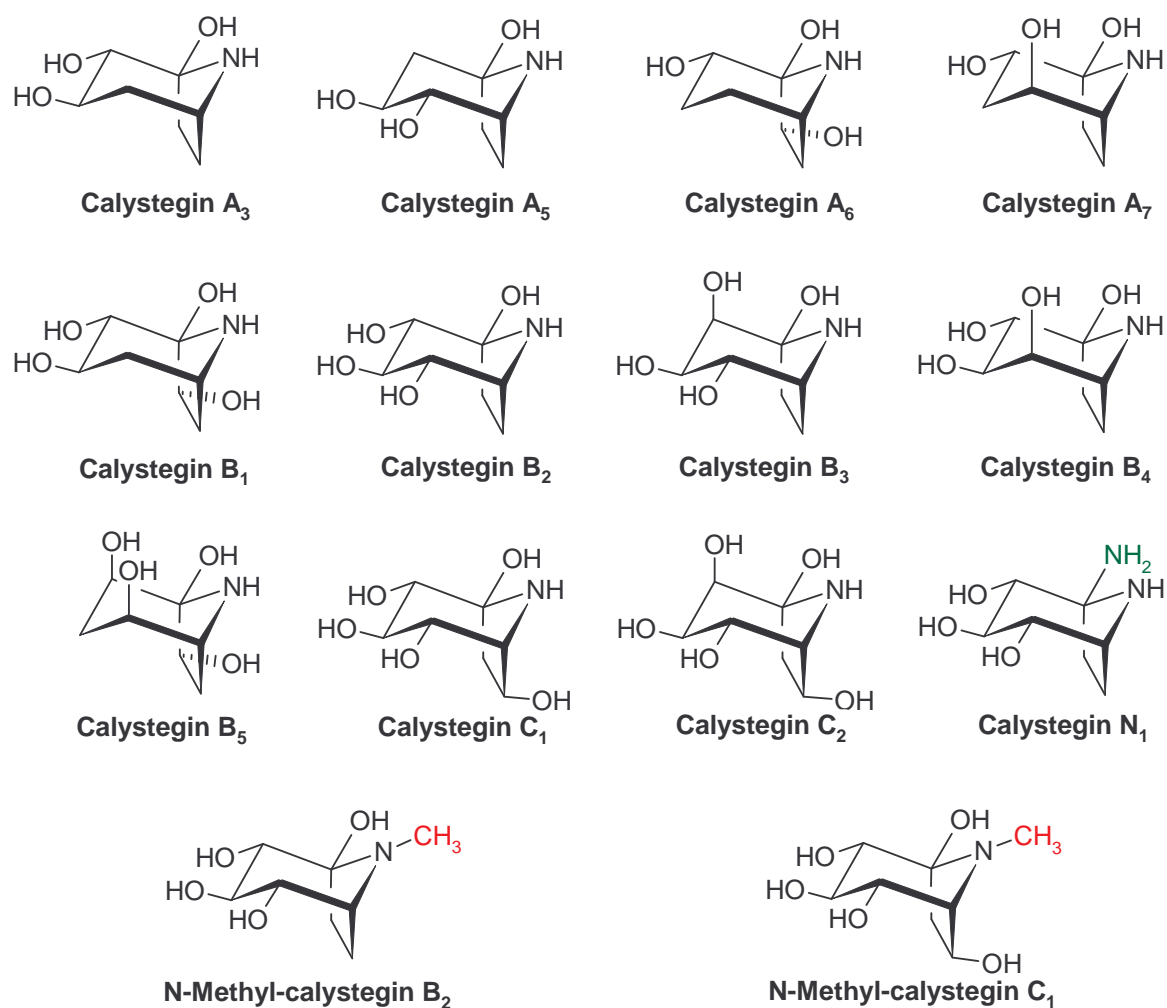


Abbildung 7: Natürlich vorkommende Calystegine

Unlängst erfolgte systematische Screeningverfahren an diversen Pflanzenspezies offenbarten das Vorkommen von Calysteginen in vielen anderen Arten der Familien Convolvulaceae, Solanaceae und Moraceae. So wurde das Vorkommen der Calystegine A₅, A₆, B₁, B₂, B₃, N₁ in *Hyoscyamus niger*^[8] (Solanaceae), das der Calystegine A₃, A₅,

B₁, B₂, B₃, C₁ in *Scopolia japonica*^[7] (Solanaceae) und das der Calystegine B₁, B₂, B₄, C₁, C₂ in *Duboisia leichhardtii*^[88] (Solanaceae) nachgewiesen.

Calystegin N₁ ((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-1-Amino-2,3,4-trihydroxynortropan) wurde durch ASANO einer neuen Klasse der Calystegine zugewiesen (N-Serie), obwohl es dem gemeinsamen Strukturmerkmal einer vorhandenen Aminoketalfunktion nicht entspricht. Die tertiäre Hydroxylgruppe ist bei der Verbindung der N-Serie durch eine Aminofunktion substituiert. Dieses Calystegin generiert im FAB-MS ein [MH⁺] Signal von *m/z* 175 und hat für das quarternäre Kohlenstoffatom ein gegenüber Verbindungen der B-Serie um ca. 15 ppm zu höherem Feld verschobenes ¹³C-NMR Signal.

Des Weiteren wurden in *Lycium chinense* (Solanaceae) die ersten N-Methyl-calystegine B₂ und C₁ sowie zwölf weitere Calystegine, einschließlich der neuen Calystegine A₇ und B₅, entdeckt^[9].

Auf der Suche nach weiteren natürlichen Calysteginquellen wurden Calystegine auch aus den essbaren Früchten der Familien Convolvulaceae, Solanaceae und Moraceae isoliert: Kartoffeln, Tomaten, Süß- und Chillipfeffer, *Physalis*-Früchte, Süßkartoffeln und Maulbeeren^[10].

Neben freien und N-methylierten Calysteginen konnten noch andere Nortropanderivate isoliert werden. In den Früchten von *Nicandra physalodes* (Solanaceae) wurde das Calystegin B₁ als 3-O-β-D-Glycosid^[62] entdeckt und auch *Atropa belladonna* enthält mehrere Glycoside, wie das 3-O-β-D-Glucopyranosyl-calystegin B₁ sowie das 4-O-α-D-Galactopyranosyl-calystegin B₂. Eine vollständige Auflistung aller bislang aus natürlichen Quellen isolierter Calystegine wurde von DRÄGER^[44] vorgenommen.

1.4 Medizinische Anwendungen von Glycosidase-Inhibitoren

1.4.1 Glycosidasen der Verdauung

Oligo- und Disaccharidasen sind feste Bestandteile der Zellmembranen in der Dünndarmwand. Sie verdauen aufgenommene Kohlenhydrate zu Monosacchariden, welche durch die Darmwand absorbiert werden. Eine Hemmung dieser Aktivitäten durch Inhibitoren könnte die Absorption von Kohlenhydraten regulieren. In der traditionellen chinesischen Medizin wurden Maulbeerblätter eingesetzt, um „Xiao-ke“ (Diabetes) zu behandeln. Dem Umstand, dass der Extrakt von Maulbeerblättern den Anstieg des Blutglucosespiegels nach dem Essen unterdrückt, ist es zu verdanken, dass Versuche unternommen wurden, den verantwortlichen Bestandteil zu isolieren und zur Behandlung von Diabetes einzusetzen. Die Entdeckung von 1-Desoxynojirimycin **DNJ** und seiner exzellenten Inhibitorwirkung auf Säugetier α-Glucosidase eröffnete die Chan-

ce auf therapeutische Ansätze. Entgegen seiner *in vitro* Aktivität enttäuschte die nur moderate *in vivo* Hemmwirkung von DNJ^[86]. Es sind daher zahlreiche Versuche unternommen worden, DNJ-Derivate zu synthetisieren, die eine gesteigerte *in vivo* Wirkung aufweisen. Inhibitoren wie Miglitol (BAY m 1099) **E17**, Emiglitat (BAY o 1248) **E18**, MDL 25637 **E7** und MDL 73945 **E19** reduzieren den postprandialen Anstieg der Blutglucose und des Plasmainsulins in Tieren bei Beladungsversuchen mit Stärke und Saccharose effektiv^[134, 137, 136, 128]. Die ED₅₀ Werte für Miglitol und Emiglitat betragen 0.24 bzw. 0.16 mg/kg Körpergewicht^[127]. Bayer vertreibt in Deutschland Acarbose

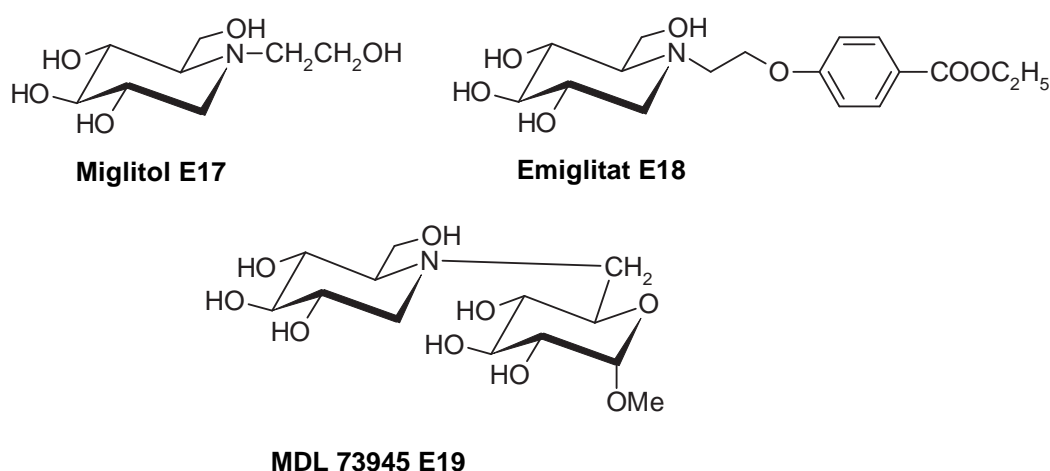


Abbildung 8: Antihyperglykämische Substanzen I

(GlucobayTM) **E20** als Diabetesmedikament, ein guter Inhibitor der Schweinedarm-Saccharase mit einem IC₅₀ Wert von 0.5 μM ^[127]. Ein weiterer potenter Hemmer von Schweinedarm-Maltase und -Saccharase mit IC₅₀ Werten von 0.015 μM (für Maltase) und 0.0046 μM (für Saccharase)^[72] ist Voglibose **E21**, welche in Japan als Medikament zur Diabetesbehandlung (BasenTM) auf dem Markt ist.

1.4.2 Lysosomale Glycosidasen

Die intralysosomale Anreicherung von nur teilweise abgebauten Glykokonjugaten durch den Mangel an lysosomaler Glycosidase führt zu zellulären Veränderungen, welche sich in letzter Konsequenz in den klinischen Symptomen einer genetisch determinierten lysosomalen Speicherkrankheit manifestieren. Dieser Effekt lässt sich reversibel auch durch glycosidaseinhibierende Kohlenhydratanaloga im Kulturmedium bzw. in der Nahrung

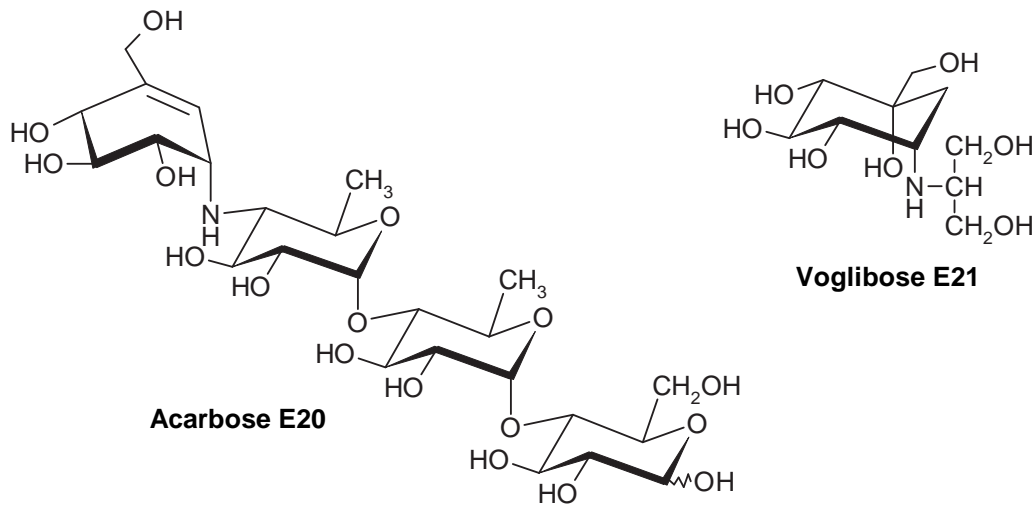


Abbildung 9: Antihyperglykämische Substanzen II

erreichen. Die lysosomale Speicherkrankheit Mannosidose zeichnet sich durch die Akkumulation mannosereicher Oligosaccharide in Zellen sowie vermehrte Exkretion dieser Verbindungen im Urin, verursacht durch den Mangel an lysosomaler α -Mannosidase, aus. Swainsonin **E11**, ein starker Inhibitor der lysosomalen α -Mannosidase^[41], führt bei Tieren zu neurologischen Funktionsstörungen, welche phänotypisch den Symptomen einer Mannosidose entsprechen.

Castanospermin **E12** ist ein starker Inhibitor der lysosomalen α - und β -Glucosidase und infolgedessen stört es den lysosomalen Abbau von Glycogen^[139] und von Glycolipiden^[27]. Diese Wirkung gleicht den Symptomen der durch genetische Defekte verursachten Pompe- bzw. Gaucher-Krankheit. Obwohl die Hemmung der α -Glucosidase auf lysosomaler Ebene, durch Diabetes-Medikamente wie Miglitol und Emiglitat, zur Anreicherung von Glycogen in Zellorganellen führt, sind schädliche Effekte, wie sie bei der menschlichen Glycogenspeicherkrankheit (Pompe-Krankheit) auftreten, selbst bei chronisch-hoher Dosierung nicht festzustellen^[21]. Pflanzen der Gattung Ipomoea (Convolvulaceae) verursachen in Australien und Mosambique^[109] bei Schafen, Rindern, Pferden und Ziegen Störungen des zentralen Nervensystems, welche in kontrollierten Fütterungsversuchen bei Schafen reproduziert werden konnten. Histopathologische Untersuchungen von Gehirngewebe dieser Schafe ergaben eine Übereinstimmung mit den analogen Ergebnissen einer authentischen lysosomalen Speicherkrankheit^[37], wobei die epilepsieartigen Krämpfe, die bei Intoxikation auftraten, bei den Speicherkrankheiten nicht bekannt sind. GC-MS Experimente bewiesen neben dem Vorkommen von Swain-

sonin auch die Existenz der Calystegine B₂ und C₁^[108], die beide gute β -Glucosidase Hemmer sind. Ob die toxische Wirkung der *Ipomoea*-Spezies dem Swainsonin oder einer Kombination von Swainsonin und Calysteginen geschuldet ist, konnte bislang nicht geklärt werden.

1.4.3 Anticancerogene Wirkung

Mit großer Wahrscheinlichkeit spielen die Zuckerreste von zelloberflächenlokalisierten Glykokonjugaten eine bedeutende Rolle bei der Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastasen. N-gebundene Oligosaccharide in menschlichen und Nagetierzellen erfahren durch Chemikalien^[156], onkogene Viren^[138] oder Transfektion mit Onkogenen^[30] qualitative Veränderungen. Die Möglichkeit mit glycosidasehemmenden Zuckeranaloga der Bildung anomaler N-gebundener Oligosaccharide vorzubeugen bzw. abbauende Glycosidasen zu hemmen, wird aktuell als neue therapeutische Strategie zur Behandlung von Krebs verfolgt^[115].

Mit Swainsonin behandelte B16-F10 murine Melanomzellen, welche intravenös genetisch identischen Mäusen (C57BL/6) injiziert wurden, neigen zu verminderter Kolonienbildung. Die Hemmung betrug bei diversen Experimenten über 80%^[76]. Die Lebensfähigkeit der Krebszellen noch deren zelluläre, onkogene Eigenschaften blieben durch diese Behandlung unbeeinflusst. Die mit Swainsonin behandelten Zellen wurden zudem mit höherer Geschwindigkeit als Kontrollzellen aus der Lunge entfernt. Des Weiteren neigen vor der Injektion in swainsoninhaltiger Nährlösung gewachsene B16-F10 Melanomzellen und lymphoide Krebszellen (MDAY-D2) zu verminderter Metastasenbildung. Die Zugabe von Swainsonin zum Trinkwasser der Mäuse (2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) reduzierte zudem das Auftreten von Lungenkolonien der B16-F10 Melanomzellen^[38]. Swainsonin hat darüber hinaus einen positiven synergistischen Effekt auf die Antitumoraktionen des Immunsystems. So erhöht es den Antiproliferations-Effekt der α/β -Interferone^[38] und die NK-(natural killer)-Zellen Aktivität^[77].

Castanospermin und Me-DNJ zeigen ebenfalls antimetastatische Eigenschaften^[75, 148]. Castanospermin ist gegenüber Swainsonin in der Lage das Tumorwachstum bei Mäusen (C57/BL) um bis zu 50% zu reduzieren^[120]. Es konnte bewiesen werden, dass die Aktivität einiger Glycosidasen in den zellulären Zwischenräumen von Tumoren und in den Tumoren erhöht wird. Man nimmt an, dass lysosomale Hydrolasen an der Krebszelleinvasion durch Verkürzen von Glykokonjugaten an der extrazellulären Matrix beteiligt sind^[16].

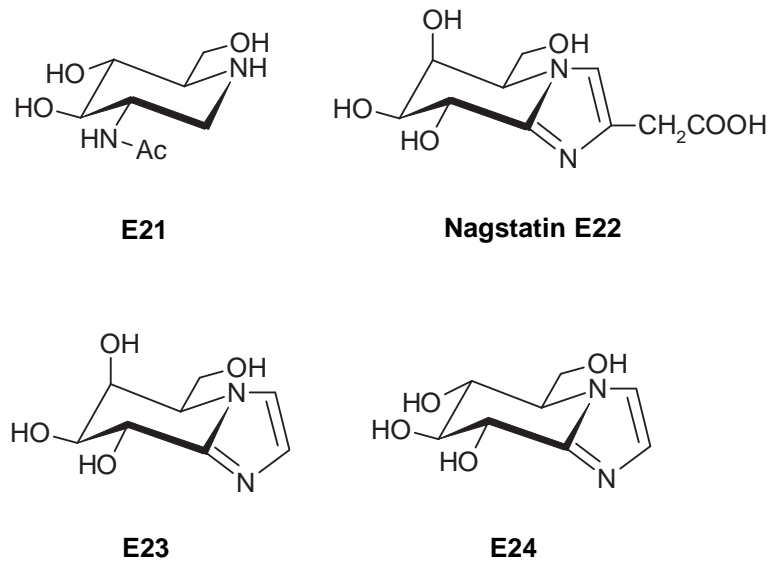


Abbildung 10: Anticancerogene Verbindungen

Gute Inhibitoren der Säugetier β -N-Acetylglucoaminidase^[52] und der von menschlichen Krebszellen von Eierstockkarzinomen sekretierten β -N-Acetylglucoaminidase-Isoenzyme^[160] sind 2-Acetamido-1,5-imino-1,2,5-trideoxy-D-glucitol **E21**, Nagstain **E22** und dessen Derivate **E23** bzw. **E24**.

Die hohe Spezifität und Wirksamkeit macht diese Stickstoff-im-Ring-enthaltenden Zuckeranaloga, neben ihrer Fähigkeit inert gegenüber biochemischen Veränderungen zu sein, zu attraktiven Antikrebsagenzien.

1.4.4 Antivirale Aktivitäten

Die äußere Hülle vieler Viren wird aus einem oder mehreren viralen Glycoproteinen gebildet. Es handelt sich hierbei oft um essentielle Proteine, die für den Virenaufbau, die Sekretion und die Infektiosität benötigt werden. Der Synthese dieser Glycoproteine verläuft über zelluläre Mechanismen, so dass *processing-Glycosidase*-Inhibitoren eine Möglichkeit zur Virenbekämpfung darstellen können. Mit Hilfe dieser Inhibitoren wurden bereits Studien über die Bedeutung der N-verknüpften Oligosaccharide an mehreren viralen Systemen, wie an HIV^[87] (human immunodeficiency virus) oder dem menschlichen Hepatitis B Virus^[20] (HBV), erstellt. α -Glucosidase Inhibitoren, wie DNJ, N-Butyl-DNJ und Castanospermin, hemmen die HIV-Replikation und die durch HIV hervorgerufene Bildung eines Syncytiums *in vitro* effektiv^[87, 51, 54]. Ob die Unterdrückung der HIV-Replikation durch Zuckeranaloga ausschließlich durch die Hemmung

der processing- α -Glucosidase verursacht wird, konnte noch nicht bewiesen werden. Der Hauptmechanismus von N-Butyl-DNJ als HIV-Replikationsinhibitor beruht auf einer Beeinträchtigung des Vireneintritts auf der Ebene der post-CD4 Bindung durch eine Veränderung an HIV-Hüllenelementen^[51].

1.4.5 Neue Ansätze zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten

Sphingoglycolipide werden in den Lysosomen abgebaut, in denen eine Reihe enzymkatalysierter Hydrolysereaktionen abläuft. Der angeborene Mangel eines dieser Enzyme führt zu einer relativ seltenen und häufig tödlichen Sphingolipid-Speicherkrankheit, in deren Verlauf es zur Akkumulation von nicht abgebauten Sphingolipiden in diversen Zellorganellen kommt (Tab. 1). Die einzige erfolgreiche Behandlungsmethode für Patienten mit Typ 1 Gaucher-Krankheit zum jetzigen Zeitpunkt ist eine Enzym-Ersatz-Therapie. Allerdings ist diese Form der Behandlung sehr kostspielig. Die modifizierte Glucocerebrosidase (CeredaseTM) wurde im *Wall Street Journal* als „teuerstes Medikament der Welt“ bezeichnet und kann zudem als lysosomales Enzym die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, was den möglichen Einsatz auf Krankheiten ohne neuropathologische Komponenten beschränkt.

Ein gänzlich neuer Ansatz zur Behandlung dieser Speicherkrankheiten basiert auf dem Prinzip der Substratverarmung. Die Sphingolipid-Biosynthese muss demnach durch synthetische Inhibitoren gehemmt werden. Man geht dabei von einer Restaktivität der gestörten Enzyme aus, was sowohl bei erwachsenen als auch bei juvenilen Patienten der Fall ist. Bu-DNJ **E25**, ursprünglich als anti-HIV Wirkstoff entwickelt, erwies sich als spezifischer Inhibitor der von Glycosyltransferasen katalysierten Biosynthese von Glucocerebrosid (1- β -Glucoceramid)^[121], der ersten Stufe in der Biosynthese GlcCer-basierender Glucosphingolipide (GSL). Die orale Verabreichung von Bu-DNJ an gesunde Mäuse führte zu einer signifikanten GSL Verarmung in zahlreichen Organen^[124]. Gesundheitliche Nebenwirkungen bei den behandelten Tieren blieben aus.

Bei Tay-Sachs-Mäusen, welche mit Bu-DNJ behandelt wurden, konnte die Akkumulation des Gangliosid G_{M2} im Gehirn verhindert werden, indem die Anzahl der Speicherneuronen und die Menge an Gangliosiden pro Zelle signifikant gesenkt werden konnten^[123]. Bu-DNJ ist in Europa eingeschränkt als Medikament zugelassen (MiglustatTM) und darf zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 eingesetzt werden, wenn eine Enzymersatztherapie nicht angewendet werden kann. Die Volumina der Leber und Milz konnten durch Miglustat innerhalb von 12 Monaten um 12.1% bzw. 19% verringert werden^[118].

Krankheit	Defektes Enzym	Hauptspeicher- substanz	Hauptsymptome
G _{M1} -Gangliosidose	G _{M1} - β -Gangliosidase	Gangliosid G _{M1}	Geistiges Zurückbleiben, Vergrößerung der Leber, Skelettschäden, Tod im Alter von 2 Jahren
Tay-Sachs-Krankheit	Hexoaminidase A	Gangliosid G _{M2}	Geistiges Zurückbleiben, Erblinden, Tod im Alter von 3 Jahren
Fabry-Krankheit	α -Galactosidase A	Trihexosylceramid	Hautrötungen, Nierenversagen, Schmerzen in den unteren Extremitäten
Sandhoff-Krankheit	Hexoaminidase A und B	Gangliosid G _{M2} und Globosid	Ähnlich wie Tay-Sachs-Krankheit, jedoch schneller fortschreitend
Gaucher-Krankheit	Glucocerebrosidase	Glucocerebro- sid	Vergrößerung von Leber und Milz, Erosion der langen Knochen, bei der infantilen Form: geistiges Zurückbleiben
Niemann-Pick-Krankheit	Sphingomyelinase	Sphingomyelin	Vergrößerung von Leber und Milz, geistiges Zurückbleiben
Farber-Krankheit	Ceramidase	Ceramid	schmerzhafte fortschreitende Verformung der Gelenke, Hautknoten, Tod innerhalb weniger Jahre
Krabbe-Krankheit	Galactocerebrosidase	Galactocerebro- sid	Verlust von Myelin, geistiges Zurückbleiben, Tod im Alter von 2 Jahren
Sulfatid-Lipidose	Arylsulfatase A	Sulfatid	Geistiges Zurückbleiben, Tod im ersten Lebensjahrzehnt

Tabelle 1: SL-Speicherkrankheiten

N-Butyl-desoxygalactonojirimycin (Bu-DGJ) **E26** ist ein ebenfalls guter Inhibitor der GSL Biosynthese, hemmt aber im Gegensatz zu Bu-DNJ nicht den Aufbau der N-verbundenen Oligosaccharide und die lysosomale Glucocerebrosidase^[122].

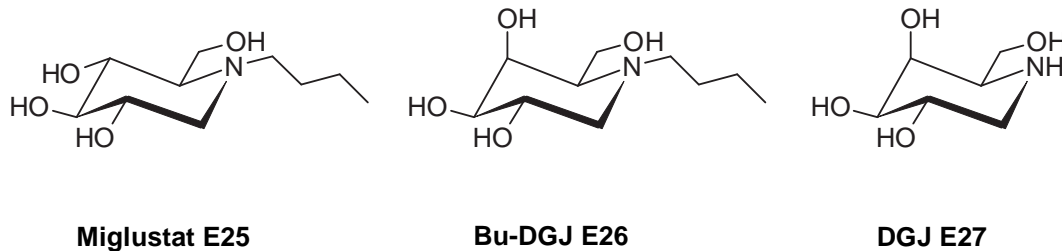


Abbildung 11: GSL-Biosyntheseinhibitoren

Als eine weitere interessante und vielversprechende Behandlungsmethode für alle Arten der SL-Speicherkrankheiten könnte sich die Molekültherapie erweisen. 1-Desoxygalactonojirimycin (DGJ) **E27** ist ein sehr guter Inhibitor der Kaffeebohnen α -Galactosidase sowie der lysosomalen α -Galactosidase A, deren Mangel die Fabry-Krankheit hervorruft. Überraschenderweise erhöht DGJ in Lymphoblasten, welche von hemizygoten Fabrypatienten mit determinierten Mutationen stammen, die Enzymaktivität der α -Galactosidase A um das sieben- bis achtfache (bis zu 45 oder 48% von normal)^[50]. Bei transgenen Mäusen mit mutierter α -Galactosidase A erhöhte sich nach oraler Verabreichung von DGJ die α -Galactosidase A Aktivität im Herzen um ein Vielfaches. Die folgende Hypothese wurde aufgestellt, diesen scheinbaren Widerspruch zu erklären: Bei einigen Fabrypatienten verursacht eine Mutation der α -Galactosidase A eine nicht vollendete aber flexible Faltung des Enzyms, während das katalytische Zentrum intakt bleibt. Dieses mutierte Protein bleibt mit molekularen Chaperonen wie CNX oder CRT für einen längeren Zeitraum assoziiert und wird im endoplasmatischen Retikulum bis zum Abbau zurückgehalten. DGJ könnte das katalytische Zentrum beschützen und so die Flexibilität des Faltens reduzieren. Auf diese Weise könnte das Enzym zur Annahme der korrekten Konformation bewegt werden.

Dieses Konzept der chemischen Chaperone, in dem ein kleines Molekül die Funktion übernimmt, beim korrekten Falten der Proteine zu assistieren und so den normalen Prozessablauf sanft einzuleiten, wurde hier erstmals beschrieben^[50].

Dieses Ergebnis führte zu der scheinbar widersprüchlich Erkenntnis, dass Inhibitoren lysosomaler Enzyme über ein großes therapeutisches Potential bei der Behandlung der korrespondierenden lysosomalen SL-Speicherkrankheiten verfügen.

1.5 Gewinnung von Calysteginen

1.5.1 Extraktion aus natürlichen Quellen

Die Verfahren zur Isolation und Reinigung von Calysteginen aus Pflanzengewebe sind vielfältiger Natur. Die vielversprechendste Methode wurde von CSUK et al. entwickelt^[34], welche sich im Speziellen auf die Isolation von Calystegin B₂ bezieht, sich aber ohne weiteres auf die Extraktion anderer Calystegine übertragen lässt.

Pflanzenmaterial (Solanaceae) wird dabei mit kochendem Wasser mehrfach extrahiert und filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt und der Rückstand in methanolischer Ammoniaklösung aufgenommen und erneut filtriert. Anschließend erfolgt die Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methanol:Wasser:Ammoniak=95:5:1). Durch wiederholte Durchführung konnten signifikante Mengen an Calystegin B₂ in >95%iger Reinheit erhalten werden. Eine abschließende Feinreinigung durch Säulenchromatographie (RP18-Gel, Methanol:Wasser:Ammoniak=95:5:1) ergab das Calystegin in einer Reinheit von >98-99%.

Calystegin B₂ ist das in der Natur am häufigsten vorkommende und höchstkonzentrierte Calystegin. Die Konzentration kann sich abhängig von der Pflanzenart und des Gewebetyps im Milligrammbereich pro Gramm Trockenmasse bewegen.

1.5.2 Biosynthese

Die Biosynthese von Calysteginen ist noch nicht gänzlich aufgeklärt. Eine sinnvolle Hypothese stellt eine modifizierte Tropanbiosynthese dar, welche mit Tropinon, gewonnen aus L-Ornithin und/oder L-Arginin, eingeleitet wird. DRÄGER nahm an, dass Pseudotropin, gebildet durch eine Tropinonreduktase II katalysierte Reduktion von Tropinon, ein Vorläufer aller biosynthetisch gebildeten Calystegine sein könnte^[42] (Abb. 12).

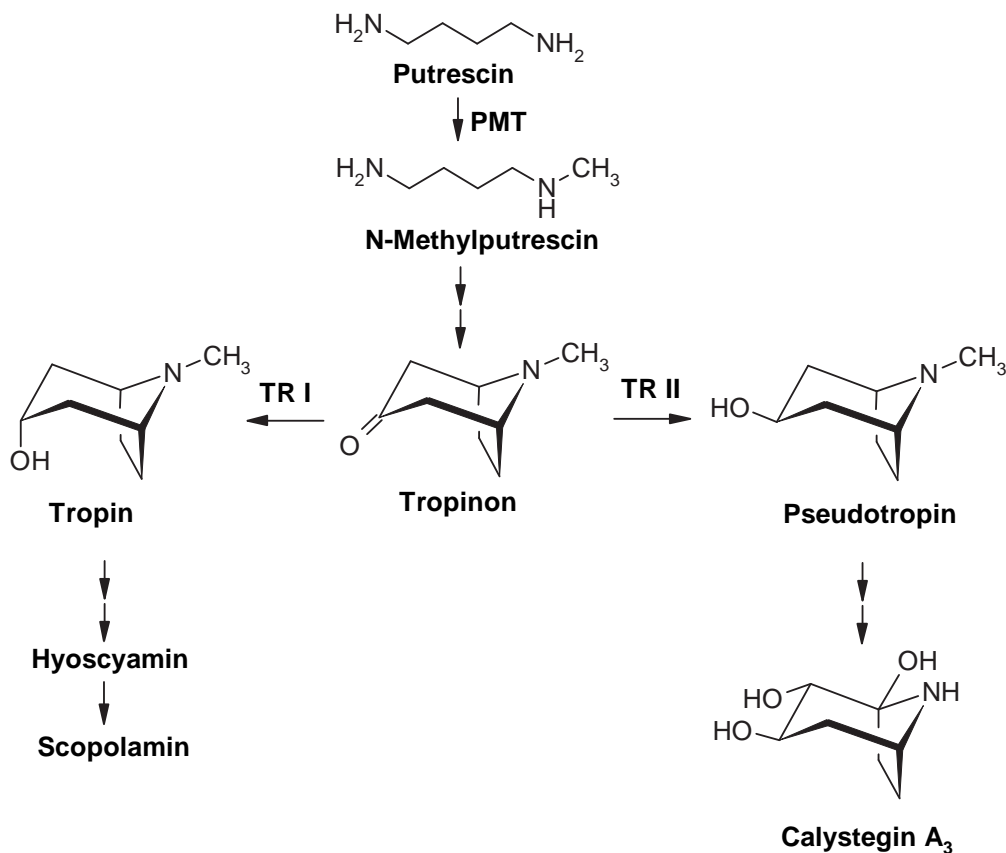


Abbildung 12: mögliche Calysteginbiosynthese über den Tropanalkaloidbiosyntheseweg (PMT Putrescin N-Methyltransferase; TR I tropinbildende Tropinonreduktase; TR II pseudotropinbildende Tropinonreduktase)

Hauptargument dieser These ist die äquatoriale Stellung der Hydroxylgruppe an C3, ein häufiges Merkmal natürlicher Calystegine. Die schwer wiegenden Probleme dieser Hypothese dürften die Erklärungen der ungewöhnlichen Aminoketalfunktion an C1 und der hohe Hydroxylierungsgrad der Moleküle sein.

Eine alternative Variante, gestärkt durch das Auffinden von 1 β -Amino-2 β ,3 β ,4 α -trihydroxycycloheptan in *Physalis alkekengi* var. *francheti* und 1 β -Amino-3 β ,4 β ,5 α -trihydroxycycloheptan in *Lycium chinense*^[6], involviert nicht die Bildung von Tropinon oder Pseudotropin oder ähnliche Synthesewege. Die Calystegine könnten durch enzymatische Oxidation der Hydroxylgruppe an C5 der polyhydroxylierten 1-Aminocycloheptane gebildet werden (Abb. 13).

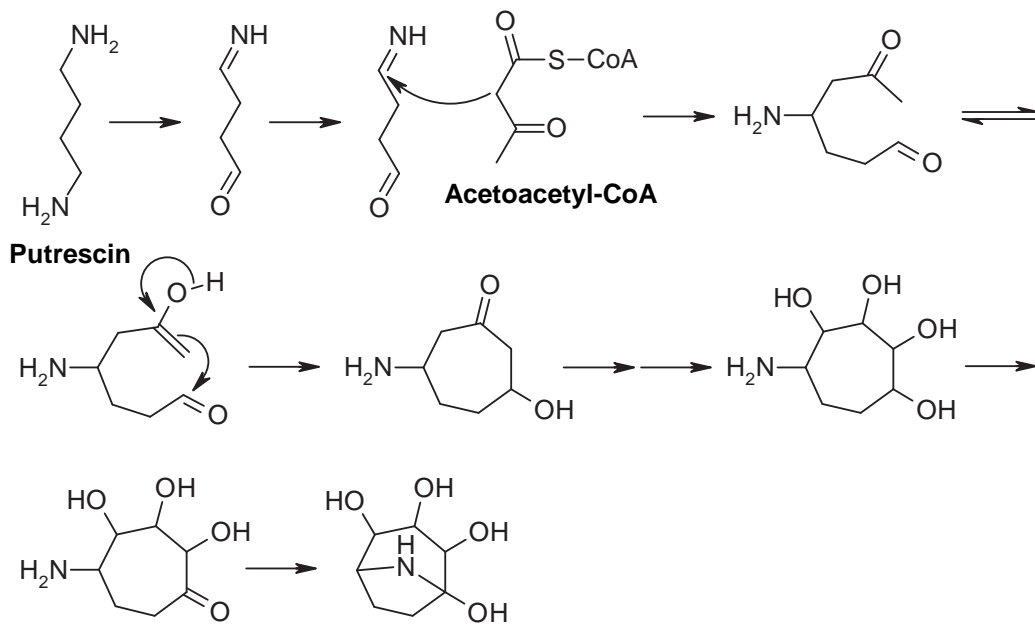


Abbildung 13: Calysteginbiosynthese nach ASANO^[6]

1.5.3 Chemische Synthese

Seit der erfolgreichen Strukturaufklärung der Calystegine wurden verstärkt Versuche unternommen, enantioselektive Synthesen zu entwickeln. Alle Ansätzen stimmen formal in ihrer präfinalen Stufe überein. Es handelt sich hierbei um ein polyhydroxyliertes 5-Aminocycloheptanon bzw. um ein entsprechendes Analogon (Abb. 14).

Die frühen Synthesen waren langwierig und ergaben das jeweilige Calystegin in sehr geringen Ausbeuten. Für das Calystegin A₃ wurden bislang zwei Syntheserouten publiziert. BOYER et al. (Abb. 15) synthetisierten *rac.* Calystegin A₃ ausgehend vom 4-Aminocyclohexanol^[22]. Nach Oxidation zum Keton und Überführung in einen Silylether wurde eine SIMMONS-SMITH Cyclopropanierung durchgeführt. Durch eine Eisen(III)chlorid katalysierte Ringöffnung konnte ein 5-Amino-2-cycloheptanon generiert

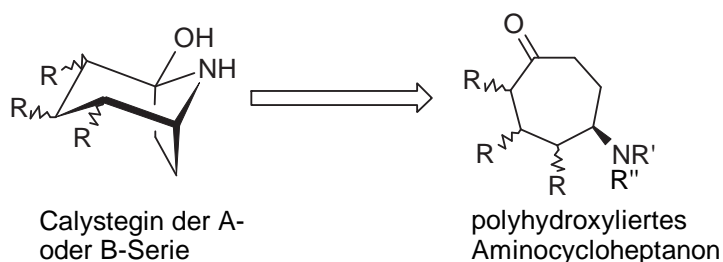


Abbildung 14: Erster allgemeiner Retrosyntheseschritt für Calystegine der A- und B-Serie; R = OR oder H; R', R'' = hydrogenolyse-empfindliche Schutzgruppe

werden, welches nachfolgend durch Wasserstoffperoxid und saure Epoxidringöffnung in die beiden möglichen *trans*-Dirole überführt wurde. Abschließende Hydrogenolyse ergab das *rac.* Calystegin A₃.

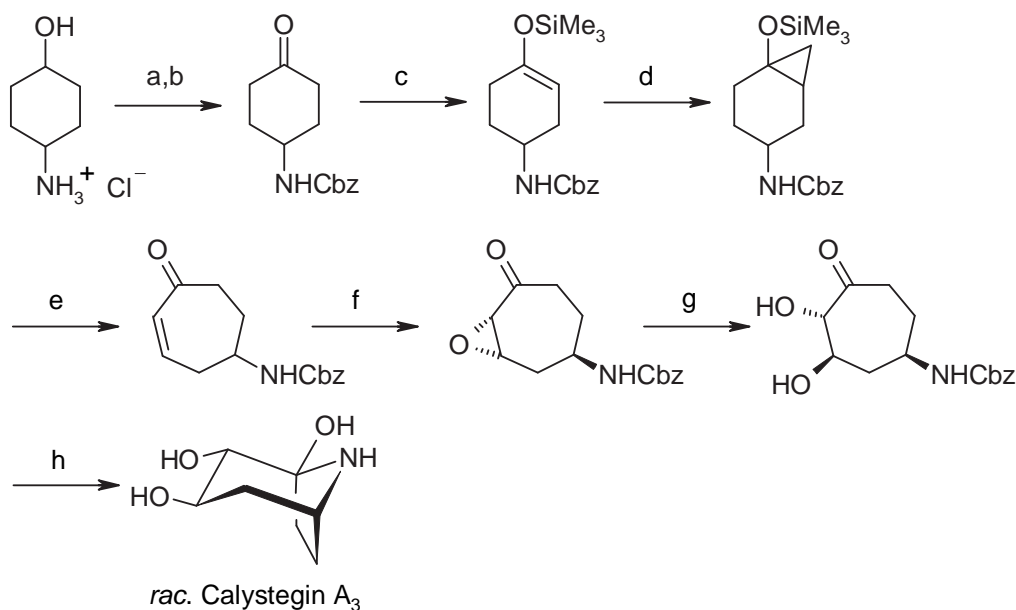


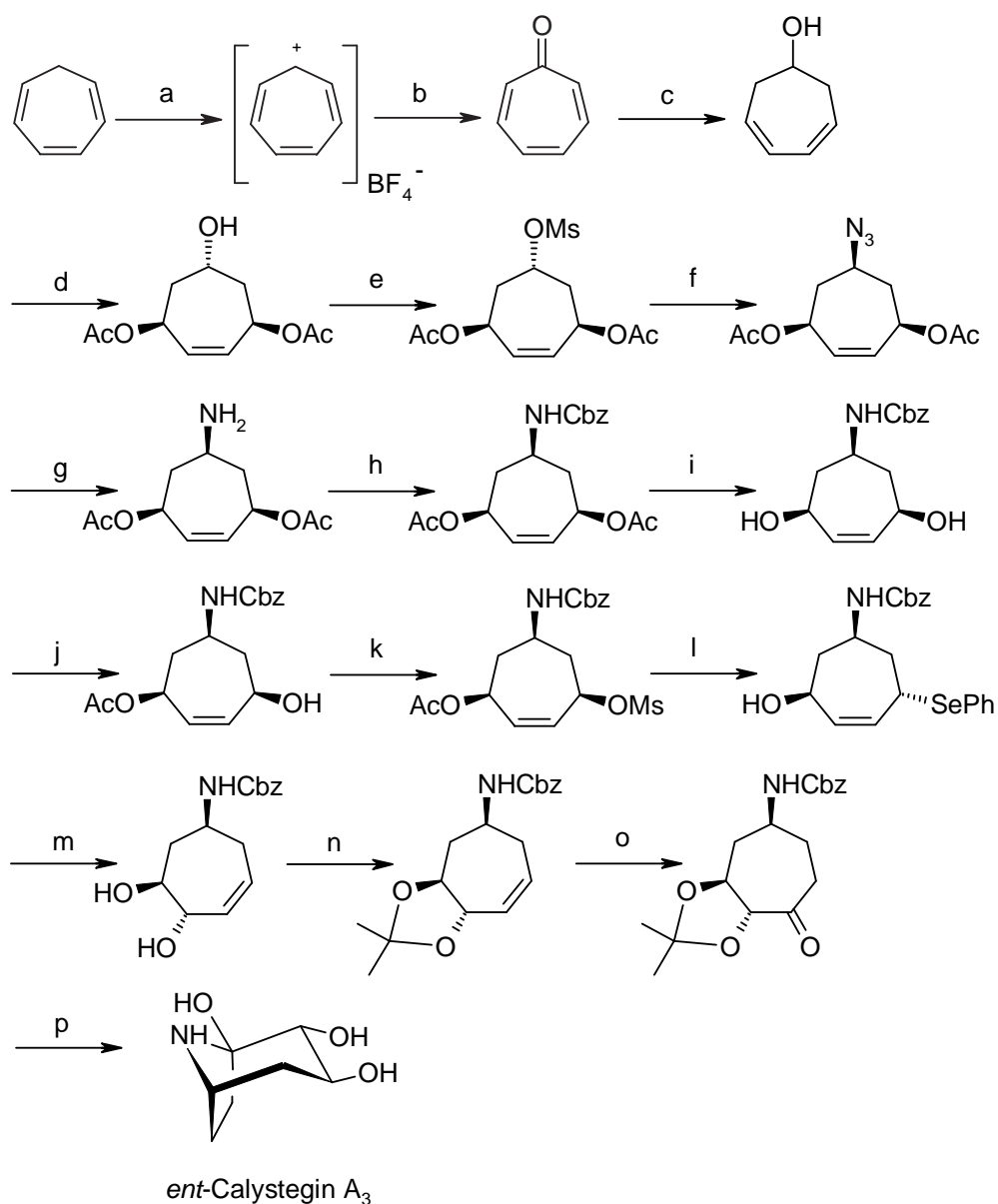
Abbildung 15: Synthesvariante I für Calystegin A₃

Reagenzien und Bedingungen: (a) CbzCl, aq. K₂CO₃, CH₂Cl₂, 0°C; (b) JONES Reag.; (c) Me₃SiCl, Et₃N, DMF, 50°C; (d) CH₂I₂, Zn/Ag, Et₂O, 35°C; (e) 1) FeCl₃, DMF, 0°C; 2) NaOAc, MeOH, 60°C; (f) H₂O₂, NaOH, MeOH, -5°C; (g) aq. HClO₄ 14%, THF; (h) H₂, Pd/C 10%, MeOH

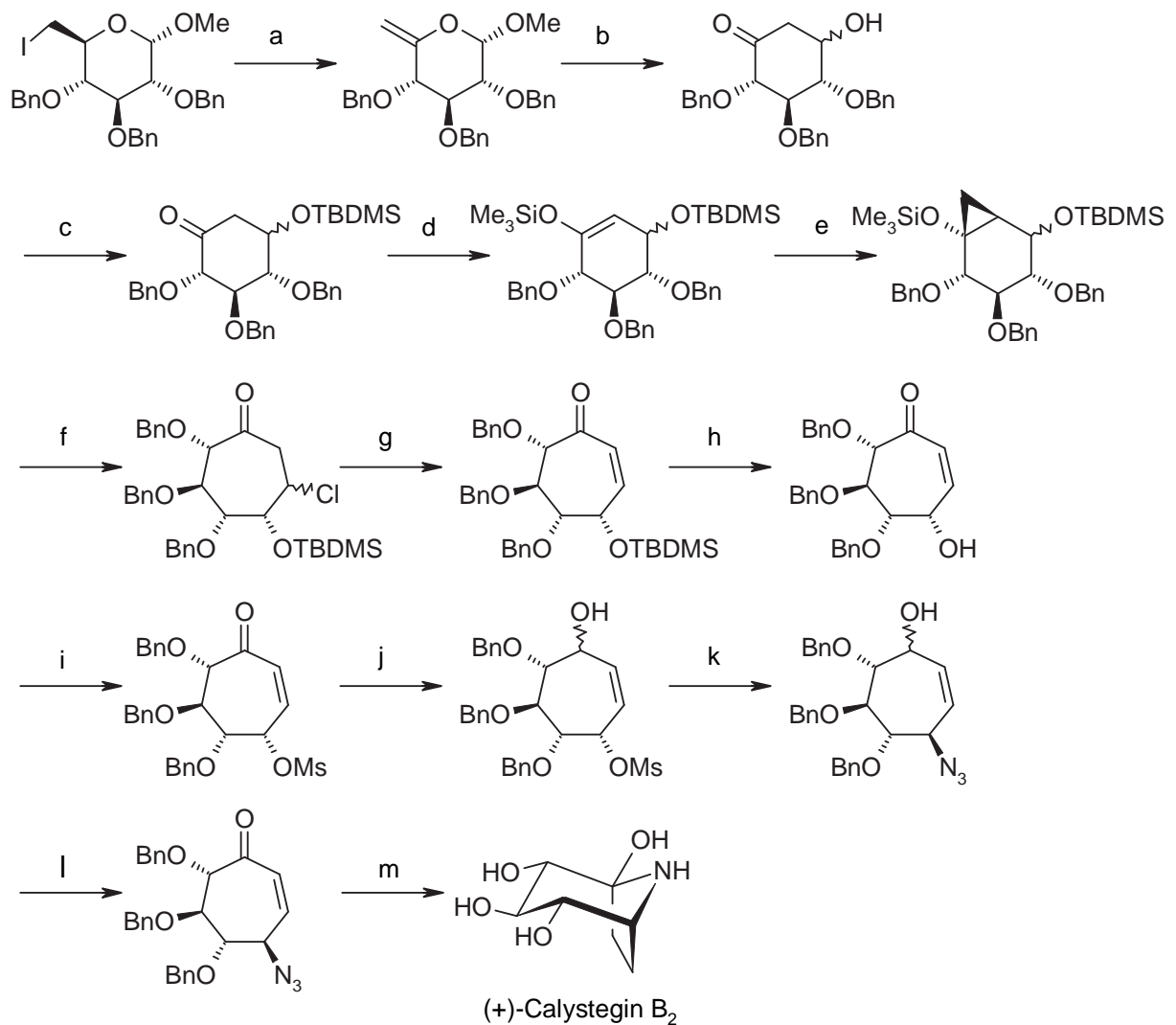
Einen alternativen Weg zur Darstellung von Calystegin A₃ und seines Enantiomers be-

schreiben JOHNSON et al.^[85] (Abb. 16; S. 20). Ausgehend vom Cycloheptatrien, über 6-Azido Derivate vom bisacetylierten *meso*-2-Cyclohepten-1,4-diol wurde die Aminofunktion durch Reduktion der Azidogruppe dargestellt und nachfolgend als Benzylcarbammat geschützt. Da somit ein sterisch hinreichend anspruchsvoller Substituent eingeführt wurde, konnte eine enzymatische, asymmetrische Acetylierung mit *Pseudomonas cepacia* Lipase (Amano P-30 Lipase) von einer der beiden Hydroxylgruppen des Aminocycloheptenringes selektiv erreicht werden. Die verbleibende Alkoholfunktion wird in ein Phenylselenid überführt, welches nach Oxidation zum Selenoxid einer sigmatropen Umlagerung zum entsprechenden 6-Aminocyclohepten-3,4-diol unterliegt. Hydroborierung und nachfolgende Oxidation ergaben die beiden möglichen regioisomeren, dihydroxylierten Aminocycloheptanone. Das gewünschte 5-Amino-3,4-dihydroxycycloheptanon ergab nach dem Entfernen der Schutzgruppen das Enantiomer des Calystegins A₃. Calystegin A₃ ist über eine identische, allerdings spiegelbildliche, Syntheseroute ausgehend vom *meso*-6-Amino-2-cyclohepten-1,4-diol zugänglich.

Enantioselektive Synthesen für beide Enantiomere des Calystegins B₂ wurden ebenfalls publiziert. Sie beginnen, von einer Ausnahme abgesehen, mit D-Glucose, welche bereits über drei Hydroxylgruppen in der gewünschten Konfiguration verfügt. BOYER et al. überführten in ihrer Schlüsselreaktion ein Glucopyranosederivat durch eine FERRIER-Umlagerung in ein polyhydroxyliertes Cyclohexanonintermediat^[24, 23]. Die Ringerweiterung erfolgte über eine SIMMONS-SMITH-Cyclopropanierung und anschließende Ringöffnung. Nach der Überführung in das entsprechende 4-Azido-5,6,7-trihydroxycyclohept-2-enon ergab dessen Hydrogenolyse (+)-Calystegin B₂ (Abb. 17; S. 21). Eine leicht modifizierte Version der eben besprochenen Synthesevariante führt zum (-)-Calystegin B₂.

Abbildung 16: Syntheseveriante II für *ent*-Calystegin A₃

Reagenzien und Bedingungen: (a) Ph₃COH, Ac₂O, HBF₄, 0°C; (b) Soda, CH₃CN, 45°C; (c) NaBH₄, MeOH, -15°C; (d) Pd(OAc)₂, MnO₂, Benzochinon, AcOH, LiOAc(H₂O)₂, 25°C; (e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C; (f) NaN₃, DMF, 75°C; (g) Lindlar Kat., H₂, EtOH; (h) ClCO₂Bn, Na₂CO₃, H₂O, EtOAc; (i) K₂CO₃, MeOH; (j) Amano P-30 Lipase, Isoprenylacetat, 50°C; (k) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C; (l) Se₂Ph₂, NaBH₄, 0°C; (m) 1) H₂O₂ 30%, CH₂Cl₂, THF, -78°C → 0°C; 2) K₂CO₃, MeOH; (n) 2,2-Dimethoxypropan, Aceton, p-TSA; (o) 1) ThexylBH₂, Et₂O, -30°C → 15°C; 2) H₂O₂ 30%, 2 N NaOH; 3) PCC, NaOAc, 4 Å Molsieb, CH₂Cl₂; (p) 1) H₂, Pd/C, EtOAc; 2) HCl, THF, H₂O; 3) NaOH, D₂O

Abbildung 17: Synthesevariante I für (+)-Calystegin B₂

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaH, THF; (b) Hg(OAc)₂, Aceton, H₂O, 1% AcOH; (c) TBDMSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂; (d) LDA, TMSCl, THF, -70°C; (e) Et₂Zn, CH₂I₂, Toluol, 0°C; (f) FeCl₃, DMF, 70°C; (g) NaOAc, MeOH, Rückfluss; (h) *n*-Bu₄NF, THF; (i) MsCl, Pyridin; (j) DIBALH, Et₂O, -60°C; (k) NaN₃, DMF; (l) DESS-MARTIN Reagenz, Pyridin, CH₂Cl₂; (m) 1) H₂, Pd/C 10%, AcOH/H₂O; 2) Permutit 50, aq.NH₃

SOULIÉ und FAITG synthetisierten Calystegin B₂ über eine selektive Cycloaddition von Nitrosoderivaten mit Trihydroxycyclohepta-1,3-dien^[147, 49] (Abb. 18). Das DIELS-ALDER-Produkt wurde mit Molybdänhexacarbonyl behandelt und ergab nach anschließender Oxidation das gewünschte 4-Amino-5,6,7-trihydroxycyclohept-2-enon, welches nach dem Entfernen der Schutzgruppen und abschließender Hydrogenolyse (+)-Calystegin B₂ ergab.

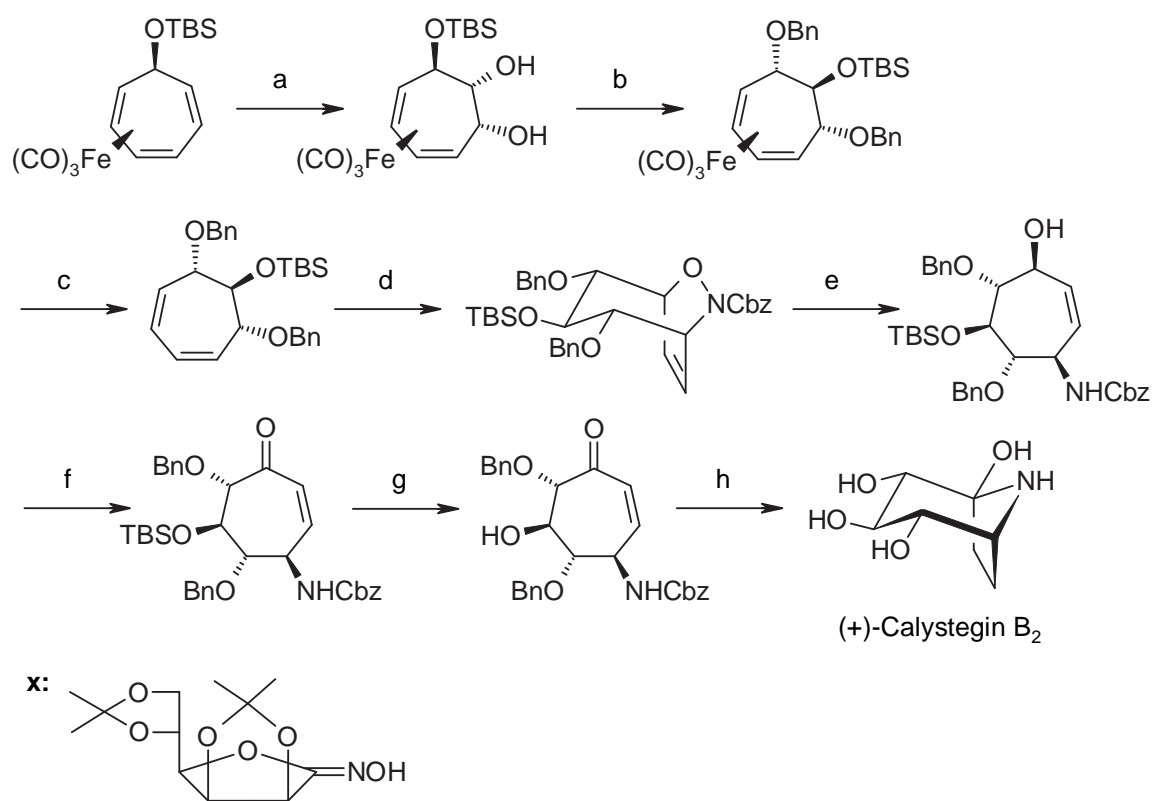


Abbildung 18: Synthesevariante II für (+)-Calystegin B₂

Reagenzien und Bedingungen: (a) OsO₄ cat., NMO, Aceton-H₂O (9:1); (b) CSA cat., (RO)₂C(CH₃)₂-Aceton (1:1); (c) (CH₃)₃NO, Aceton; (d) **x**, *t*-C₄H₉OCl, CH₂Cl₂, 0°C; (e) Mo(CO)₆, MeCN-H₂O (9:1), Rückfluss; (f) PCC, CH₂Cl₂; (g) MeCN-HF (95:5); (h) H₂, Pd/C 10%, MeOH

Ein hydroxymethyliertes Calystegin B₂ konnte zudem über eine stereoselektive, intramolekulare Cycloaddition eines Nitriloxids gewonnen werden^[45] (Abb. 19). Eine modifizierte Glucopyranose wurde durch Behandlung mit Hydroxylamin in das offenkettige Oxim überführt, welches im Anschluss durch Natriumhypochlorid in einer intramo-

lekularen Cycloaddition zu einem Isoxazolin oxidiert wurde. An dem so geschaffenen Siebenring wurde nun noch eine Azidofunktion eingeführt, um anschließend durch Hydrogenolyse das Calystegin B₂ zu ergeben.

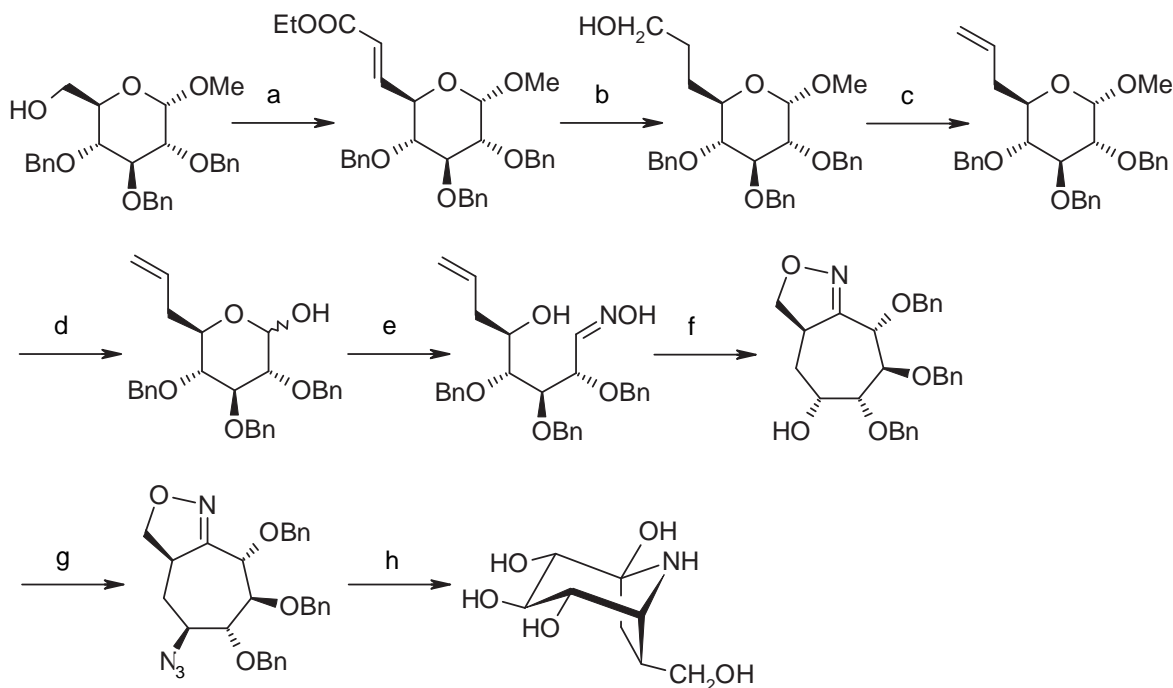


Abbildung 19: Synthese von Hydroxymethyl-Calystegin B₂

Reagenzien und Bedingungen: (a) DMSO, CO(Cl)₂, -78°C, Et₃N, -78°C→-40°C, Ph₃P=CHCO₂Et, -40°C→RT; (b) 1) H₂, Ra/Ni, MeOH; 2) LiAlH₄, Et₂O, 0°C auf RT; (c) 1) I₂, PPh₃, CH₂Cl₂, Pyridin, 0°C; 2) *t*-BuOK, THF; (d) 1) Ac₂O, H₂SO₄ cat., CHCl₃; 2) NaOMe, MeOH; (e) NaOMe, NH₃OH⁺Cl⁻, MeOH, Rückfluss; (f) aq. NaOCl, CH₂Cl₂; (g) ZnN₆·2py, PPh₃-diisopropyl-azodicarboxylat; (h) H₂, Pd/C 10%, 80% aq. AcOH

Der eleganteste und zugleich kürzeste Weg zur Darstellung von Calystegin B₂ führt über eine Olefinringschlussmetathese mit GRUBBS-Katalysatoren, welche sich an eine Zink-vermittelte Tandemreaktion mit 6-Iod-glucopyranosid anschließt^[25, 143] (Abb. 20). Das entstandene trihydroxylierte Cyclohepten wird regioselektiv an der Doppelbindung zum korrespondieren Aminocycloheptanon oxidiert. Die Bildung des nortropanen Bicyclus erfolgt spontan unter sauren, hydrogenolytischen Bedingungen. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist ihre Übertragbarkeit auf die Synthese weiterer Calystegine. SKAANDERUP et al. synthetisierten auf diesem Wege erstmals die Calystegine B₃ und

B₄ aus dem entsprechenden 6-Iod-galactopyranosid bzw. 6-Iod-mannopyranosid^[143, 145].

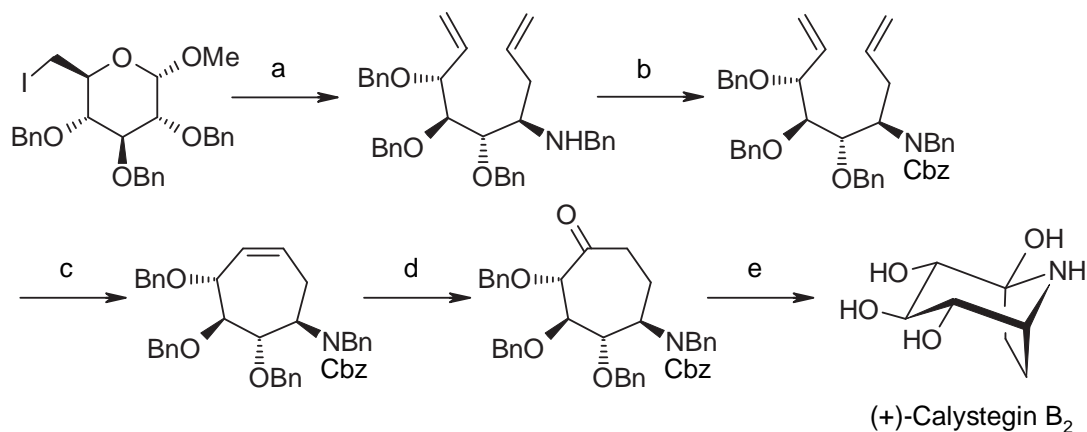


Abbildung 20: Synthesevariante III für (+)-Calystegin B₂

Reagenzien und Bedingungen: (a) Zn, BnNH₂, CH₂=CHCH₂Br, THF, Ultraschall, 40°C; (b) CbzCl, KHCO₃, H₂O, EtOAc; (c) 2% GRUBBS'-Kat. 2. Gen., CH₂Cl₂; (d) BH₃·THF, THF, -40°C→0°C, dann H₂O₂, NaOH, H₂O, 0°C, dann DESS-MARTIN Reagenz, CH₂Cl₂; (e) H₂, Pd(OH)₂/C, THF, 1M HCl

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, ist die zuletzt besprochene Synthesevariante III konkurrenzlos bezüglich der Ausbeute und der Anzahl der benötigten Synthesestufen. Die Ausgangsverbindungen sind durch gängige Kohlenhydratchemie relativ leicht zugänglich.

1.6 Toxizität von Calysteginen

Das Vorkommen von Calysteginen in den Blättern, Schalen und Keimen der Kartoffel (*Solanum tuberosum*) und diversen anderen essbaren Früchten und Gemüsen der Familien *Convolvulaceae*, *Solanaceae* und *Moraceae* hat unlängst zu Sicherheitsbedenken bezüglich dieses Gemüses im menschlichen Speiseplan geführt^[43, 111]. Obwohl Calystegin B₂ ein starker Inhibitor der pflanzlichen β -Glycosidase und α -Galactosidase ist, verringert sich seine Inhibitorwirkung gegenüber humanen, lysosomalen Enzymen der Leber merklich^[10]. Andere Calystegine, welche durchaus gute Inhibitoren der menschlichen, lysosomalen Leber- β -Glycosidase darstellen wie B₁ und C₁, verursachten ebenfalls kein zusätzliches lysosomales Speichern von Zuckerderivaten in kultivierten humanen Fibroblasten^[10].

synth. Calystegin	Schlüsselreaktion	Stufen	Gesamt- ausbeute	Literatur
rac. Calystegin A ₃	SIMMONS-SMITH-Cyclopr.	8	8.8 %	[22]
(+) Calystegin A ₃	asymmetr. Acetyl. m. P-30 Lipase	20	2.6 %	[85]
(-) Calystegin A ₃	asymmetr. Acetyl. m. P-30 Lipase	18	5.4 %	[85]
(+) Calystegin B ₂	FERRIER-Rkt. zum polyhy- drox. Cyclohexanon	13	7.2 %	[24]
(-) Calystegin B ₂	FERRIER-Rkt. zum polyhy- drox. Cyclohexanon	13	14.0 %	[23, 24]
(+) Calystegin B ₂	Hetero-DA-Cycloadd. mit R-N=O	12	13 %	[49]
(+) Calystegin B ₂	Zn-verm. Tandemrkt.; dann RCM mit GRUBBS'-Kat.	5 ^a	35.8 %	[143, 25, 145]
(+) Calystegin B ₃	Zn-verm. Tandemrkt.; dann RCM mit GRUBBS'-Kat.	5 ^a	35.0 %	[143, 145]
(-) Calystegin B ₄	Zn-verm. Tandemrkt.; dann RCM mit GRUBBS'-Kat.	5 ^a	32.0 %	[143, 145]

Tabelle 2: Übersicht der publizierten chem. Calysteginsynthesen

^a ausgehend von den 6-Iod-glycopyranosiden

Sämtliche beobachteten phytotoxischen Erscheinungen an Menschen oder am Viehbestand durch calysteginhaltige Pflanzen können auf, in diesen Pflanzen ebenfalls vorkommende, andere glycosidaseinhibierende Alkaloide wie Castanospermin oder Swainsonin zurückgeführt werden. Der endgültige Beweis für die Nichttoxizität der Calystegine kann letztlich nur durch Fütterungsexperimente an Tieren mit reinen Calysteginen erbracht werden.

1.7 Zielstellung

Wegen der bislang mangelnden Verfügbarkeit der Calystegine sind die publizierten kinetischen Daten ihrer Glycosidaseinhibitorwirkung zum Teil widersprüchlich bzw. nicht reproduzierbar. Das Ziel dieser Arbeit ist die Synthese quantitativ ausreichender Mengen hochreiner natürlicher Calystegine (Synthesevariante III) und die Bestimmung ihrer Enzyminhibierungsaktivitäten mittels eines eigens entwickelten Enzymassays (Abb. 21). Zudem sollten die in der Natur nicht vorkommenden, unbekannteren Calystegine 3-Desoxy-3-fluor-B₂ **70** und 3-*epi*-B₂ **80** synthetisiert und ihr Einfluss auf die Enzymaktivität diverser Glycosidasen untersucht werden.

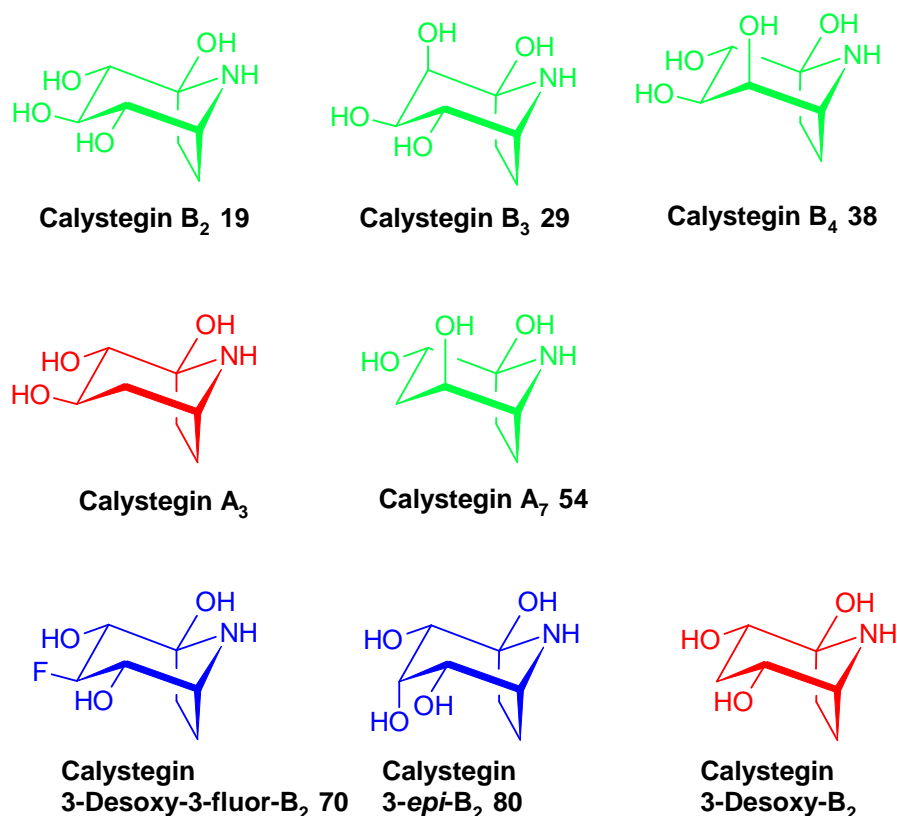


Abbildung 21: Zielstrukturen

grün: erfolgreiche Synthese bekannter Calystegine

blau: erfolgreiche Synthese unbekannter Calystegine

rot: erfolgreiche Synthese des Cycloheptanons; das Calystegin konnte aber nach der finalen Umsetzung nicht isoliert werden

Fluorierte Wirkstoffe sind in ihrer medizinischen Anwendung als Antitumorwirkstoffe,

Antibiotika, Anaesthetika und ZNS-Therapeutika weit verbreitet. Die wohl bekannteste pharmazeutisch angewendete Fluorverbindung ist das Chemotherapeutikum 5-Fluoruracil.

Die Synthese eines fluorierten Calystegins eröffnet einer möglichen pharmazeutischen Applikation neue Perspektiven. Die Substitution einer Hydroxylgruppe durch einen Fluorsubstituenten in einer biologisch aktiven Verbindung kann die Reaktivität des betreffenden Moleküls beträchtlich verändern, ohne die molekulare Geometrie signifikant zu beeinflussen. Die Polarität und Länge der C-F bzw. C-OH Bindung weichen nur geringfügig voneinander ab.

So führt die Präsenz eines Fluorsubstituenten zu einer Erhöhung der Lipophilie des Moleküls, womit sich wiederum, die für ein Therapeutikum wichtigen Eigenschaften, wie Bioverfügbarkeit und Verteilung erhöhen.

2 Synthese von Calystegin B₂, B₃ & B₄

2.1 Retrosynthetische Überlegungen

Das Ziel dieser Arbeit ist die Synthese der gewünschten Calystegine im 10-100 mg Maßstab. Diese Mengen lassen sich im Moment effektiv nur mit der Methode von BOYER und SKAANDERUP (Synthesevariante III) realisieren.

SKAANDERUP et al. ließen sich dabei von folgenden Betrachtungen leiten: Die bicyclische nortropane Ringstruktur soll durch Entschützung eines Aminoketons **A** (Abb. 22) generiert werden. Das Keton sollte aus einer regioselektiven Oxidation des Cycloheptens **B** hervorgehen, welches seinerseits durch Ringschlussmetathese des Diens **C** gebildet wird. Dieses Dien kann wiederum in eine Allylgruppe, eine Aminogruppe und ein Enal **D** zerlegt werden. Das Enal kann durch reduktive Fragmentierung eines Methyl 6-iod-glycosids **E** dargestellt werden.

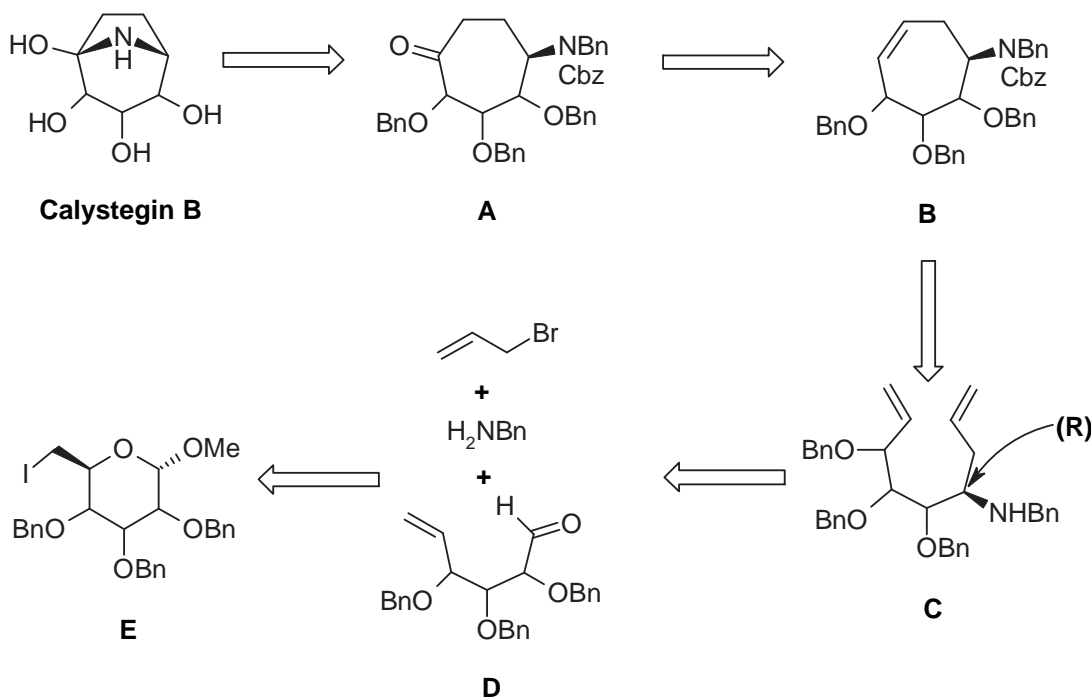


Abbildung 22: Retrosynthese der Calystegine B₂₋₄

Das Dien **C** kann in einer Zink-vermittelten Tandemreaktion zugänglich gemacht werden, in welcher das Zink zweierlei Zwecken dient. Zum einen vermittelt es die reduktive Eliminierung des Iodsubstituenten an C6 und zum anderen bildet es die, für die Allylie-

rung des intermediären Imins notwendige, nucleophile Diallylzinkverbindung^[80, 79, 125]. Die Kontrolle der Stereochemie während der Allylierung ist außerordentlich wichtig, da unabhängig von der Ausgangsverbindung nur das (*R*)-Amin für die weitere Synthese benötigt wird. Die Synthese der iodierten Ausgangsverbindungen ist gängige Chemie und stellt keine präparative Herausforderung dar.

2.2 Synthese von Calystegin B₂ 19

2.2.1 Synthese des Methyl 6-iod- α -D-glucopyranosid **2**

Die von BOYER und SKAANDERUP gleichzeitig entwickelte Methode zur Darstellung von Calystegin B₂ ist äußerst kurz, enantioselektiv und verspricht gute Ausbeuten^[143, 25]. Die Effizienz dieser Methode wurde durch eigene Versuche bestätigt. Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6-iod- α -D-glucopyranosid **2**^[84] wurde aus kommerziell erhältlichem Methyl α -D-glucopyranosid in vier Schritten mit 62.7%iger Ausbeute dargestellt. Durch temporäres Schützen der primären Hydroxylgruppe mit Tritylchlorid in Pyridin, anschließendem Schützen der drei sekundären Hydroxyfunktionen mit Benzylbromid in DMF und Entfernen der säurelabilen Tritylgruppe durch *p*-TsOH wurde Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid **1** zugänglich gemacht. Die Behandlung mit Triphenylphosphan, elementarem Iod und Imidazol in heißem Toluol ergab die Iodverbindung **2** (Abb. 23).

2.2.2 Tandemreaktion zur Synthese des 6-Amino-nonadiens **3**

Die nun folgende Tandemreaktion ist eine elegante Möglichkeit das Methyl 6-iod-glucosid **2** in das α,ω -Aminodien **3** umzuwandeln. Sie wurde von HYLDTOFT et al. 1999 entwickelt, um ungesättigte Kohlenhydrate für nachfolgende Übergangsmetallkatalysierte Ringschlussmetathesen zu generieren^[80, 79]. Durch die Behandlung von **2** mit aktiviertem Zinkstaub in THF bei 40°C im Ultraschallbad erfolgte die reduktive Ringöffnung zum intermediären Enal, welches mit Benzylamin zum Benzylimin reagiert. Die Allylierung des Imins erfolgt nach Zugabe von Allylbromid durch Reaktion mit der intermediär gebildeten Zinkallylverbindung. Die Darstellung des gewünschten Diastereomers (*3R,4S,5S,6R*)-6-[(*N*-Benzyl)amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien **3** erfolgte somit in einer Eintopfreaktion in einer Ausbeute von 34.0% (Abb. 24). Das zweite Diastereomer **4** wurde in 11.1%iger Ausbeute erhalten. Beide Diastereo-

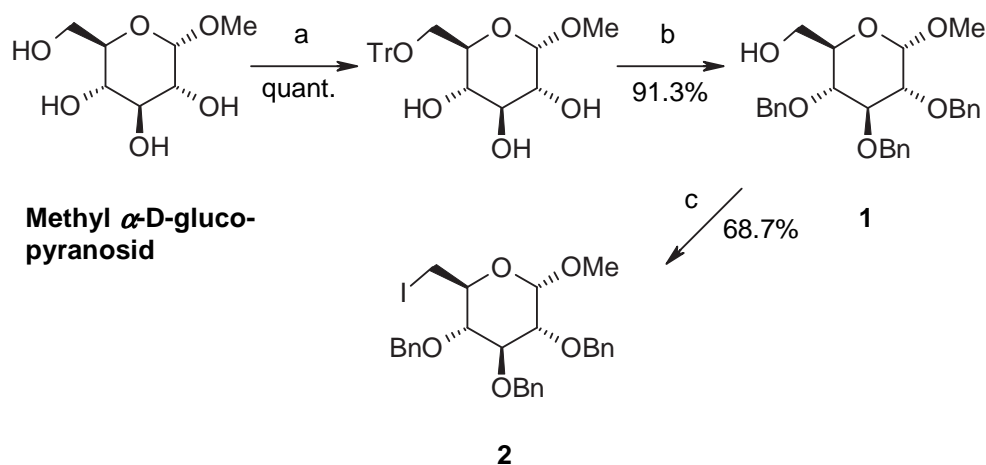


Abbildung 23: Synthese des 6-Iod-glucopyranosids **2**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Tritylchlorid, DMAP, Pyridin; (b) 1) NaH, BnBr, DMF, 0°C→RT; 2) *p*-TsOH, pH=2, MeOH-CH₂Cl₂ (2:1); (c) PPh₃, Iod, Imidazol, Toluol, 90°C

mere konnten durch Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Die absolute Konfiguration der beiden Diastereomere ergibt sich durch den weiteren Verlauf der Synthese. Nur das Hauptmengendiastereomer **3** ergibt am Ende das gewünschte Calystegin B₂. Es liegt am aminogruppentragendem Kohlenstoffatom C6 demnach die (*R*)-Konfiguration vor, da ausschließlich diese Konfiguration zur Bildung von (+)-Calystegin B₂ führt.

Das (*S*)-konfigurierte Amin **4** führt in einer analogen Syntheseroute zur Darstellung des Calystegins B₂ zum korrespondierenden Aminocycloheptanon **15**, welches sich lediglich in der Konfiguration des, die Aminogruppe tragenden, Kohlenstoffatoms vom analogen Vorläufer des Calystegins B₂ **9** unterscheidet. Die saure Hydrogenolyse von **15** ergab im Gegensatz zu **9** keine nortropane Struktur (Abb. 24). Vielmehr lag nach der Aufarbeitung ein durch NMR- und Massenspektroskopie nur schwer zu identifizierendes Gemisch dimerisierter und oligomerisierter Aminocycloheptanone vor. Dieses Phänomen wiederholte sich bei den (*S*)-konfigurierten α,ω -Aminodienen (**24**, **48**, **85** & **110**) anderer Ausgangszuckerverbindungen.

2.2.3 Ringschlussmetathese und Oxidation zum 5-Aminocycloheptanon **9**

Das Dien **3** wird anschließend in das Cyclohepten **6** überführt (Abb. 26). Eine Ruthenium-katalysierte Olefinringschlussmetathese mit GRUBBS' Katalysator der zweiten

Generation **GK** wird hierfür herangezogen. Ru-Carben-Systeme besitzen gegenüber Mo-Katalyse-Systemen mehrere Vorteile. Die katalytische Aktivität wird nicht signifikant durch die Anwesenheit von Luft, Feuchtigkeit oder durch kleinere Verunreinigungen in Lösungsmitteln verringert und die Reaktionen laufen unter milden Bedingungen ab.

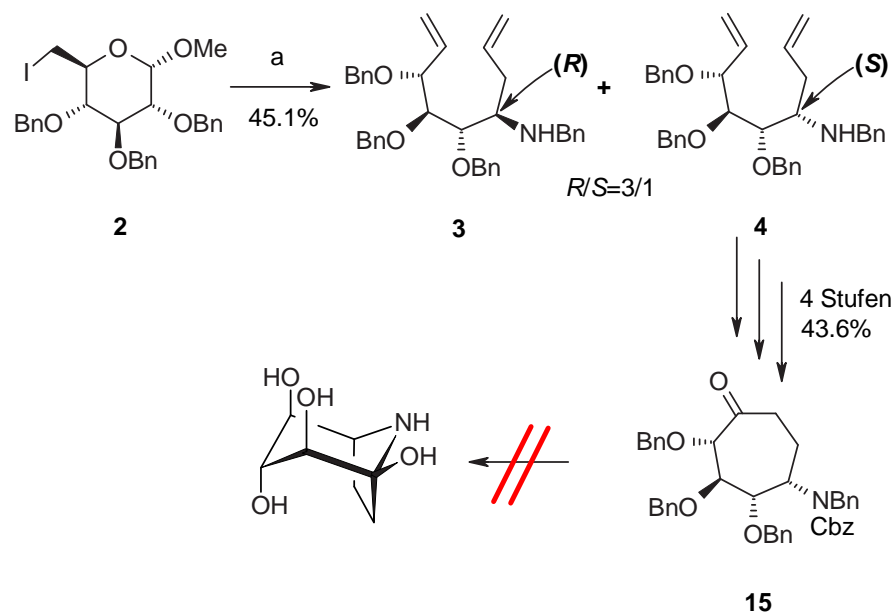


Abbildung 24: Tandemreaktion zur Synthese der α,ω -Aminodiene **3** und **4**
Reagenzien und Bedingungen: (a) aktiv. Zinkpulver, BnNH₂, Allylbromid, THF, Ultraschall, 40°C

Ru-Carben-Katalysatoren sind bemerkenswert tolerant gegenüber vielen verschiedenen funktionellen Gruppen und können bequem unter Luftatmosphäre für mehrere Wochen ohne Zersetzung gelagert werden^[63]. Da GRUBBS' Katalysatoren keine sekundäre Amine umsetzen können, muss die Aminofunktion in Verbindung **3** in ein Amid überführt werden^[2]. Die Umsetzung erfolgt mit Chlorameisensäurebenzylester in Methylenechlorid-Wasser und mit Natriumhydrogencarbonat als Base. Das Cbz-geschützte Aminodien **6** wird dabei in quantitativer Ausbeute erhalten.

Die Ringschlussmetathese wird in Methylenechlorid bei Raumtemperatur durchgeführt. Der Umsatz erfolgte innerhalb von 30 Stunden mit 3 mol% GRUBBS' Katalysator der 2. Generation (1,3-Bis-[(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolinylden]-dichloro-(phenylmethyl)-(tricyclohexylphosphin)-ruthenium; Abb. 25) und ergab das Cyclohepten

6 in 96.7%iger Ausbeute (Abb 26). Die regioselektive Hydroborierung der Doppel-

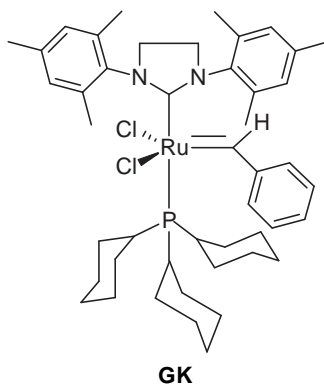


Abbildung 25: GRUBBS' Katalysator der zweiten Generation; **GK**
1,3- Bis-[(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]- dichloro - (phenylmethylen)-(tri-
cyclohexylphosphin)-ruthenium

bindung in Verbindung **6** durch 1 M Boran-THF-Komplex-Lösung gefolgt von einer

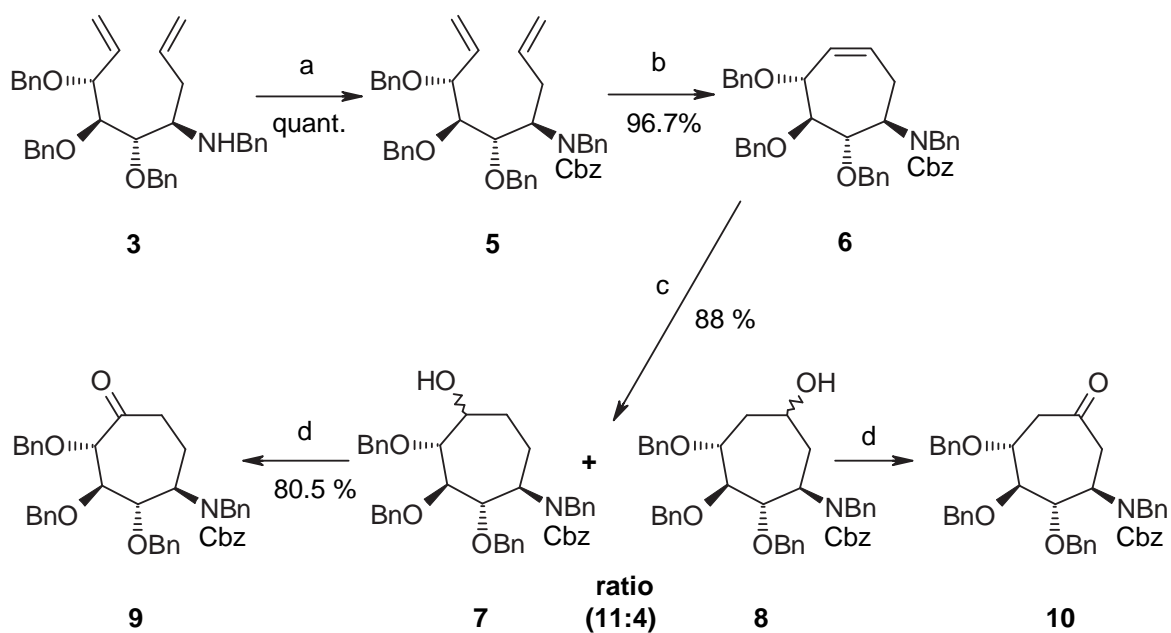


Abbildung 26: Synthese des 5-Aminocycloheptanons **9**

Reagenzien und Bedingungen: (a) CbzCl, NaHCO₃, H₂O, EtOAc, CH₂Cl₂; (b) 3mol% GRUBBS'-Kat. 2. Gen., CH₂Cl₂; (c) BH₃·THF, THF, -78°C→20°C, dann H₂O₂ 30%, 2 N NaOH; (d) PCC, CH₂Cl₂

Behandlung mit 2 N Natronlauge und 30%iger Wasserstoffperoxidlösung ergab beide möglichen regioisomeren Alkohole, welche jeweils nahezu diastereomerenrein vorlagen, in einer Gesamtausbeute von 88.0%. Das Verhältnis der beiden Cycloheptanole **7** und **8** betrug 11:4. Der gewünschte Alkohol **7** ist das Hauptprodukt der Hydroborierung, welche bei -78°C durchgeführt wurde. Dieses Resultat stimmt mit den Beobachtungen von EVANS et al. überein, die bei Hydroborierungen von cyclischen Allylalkoholen mit 9-BBN bevorzugt die anti 1,2-Diole ergaben^[48]. Offenbar beeinflussen in diesem Fall überwiegend elektronische Effekte die Produktverteilung. Die Alkohole verfügen über einen genügend großen Polaritätsunterschied, um bequem durch Säulenchromatographie getrennt zu werden.

Die Oxidation der sekundären Alkohols **7** zur Ketoverbindung **9** wurde mit PCC in Methylenchlorid durchgeführt. Nach dem Abfiltrieren der schwer löslichen Chromate, konnte die Verbindung **9** säulenchromatographisch gereinigt werden und fiel als farbloses Öl in 80.5%iger Ausbeute an (Abb. 26).

2.2.4 Hydrogenolytische Synthese und Reinigung von Calystegin B₂ 19

Das Calystegin B₂ **19** wird durch saure, katalytische Hydrogenolyse aus dem Cycloheptanon **9** bei einem Wasserstoffpartialdruck von 35 psi in 66%iger wässriger Essigsäure dargestellt. Als Katalysator wurde 10%ige Palladium/Kohle verwendet und die Ausbeute beträgt 89.8%. Ethylacetat dient als Lösungsvermittler für das unpolare, geschützte Keton. Sobald die Schutzgruppen abgespalten werden, unterliegt das freie Trihydroxy-aminocycloheptanon einer spontanen intramolekularen Cyclisierung zum Calystegin B₂. Bei der intramolekularen Reaktion der primären Aminogruppe mit der Ketogruppe wird die für Calystegine charakteristische Aminoketalfunktion gebildet.

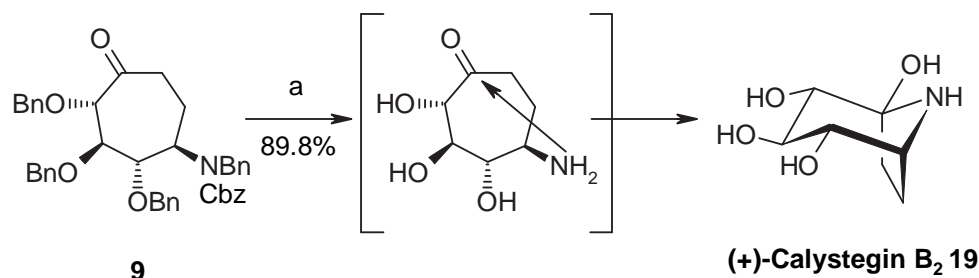
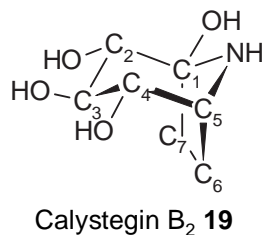


Abbildung 27: Synthese von Calystegin B₂ **19**

Reagenzien und Bedingungen: (a) H₂, Pd/C 10%, aq. AcOH 66%, EtOAc

Die Reinigung erfolgt ohne Einsatz von Ionenaustauscher durch Säulenchromatogra-

phie (Methanol:Wasser:Amoniak=95:5:1) und ergibt **19** als farbloses Glas. Der R_f-Wert des Calystegins in dieser Lösung beträgt 0.52. Die NMR-Daten der Verbindung **9** stimmen gut mit den Literaturwerten überein^[145, 5] (Tab. 3). Als Maß für die Umwandlung zur bicyclischen Calysteginform kann das Verschwinden des ¹³C-NMR-Signals der Carbonylgruppe in Verbindung **9** bei 208.0 ppm angesehen werden.



phys. Daten	Literaturdaten für Calystegin B ₂ ^[145]	Literaturdaten für Calystegin B ₂ ^[5]	Daten für 19
¹³ C-NMR/Kern	δ [ppm] in D ₂ O	δ [ppm] in D ₂ O	δ [ppm] in CD ₃ OD
C(1)	93.3	93.2	91.7
C(2)	80.4	80.4	77.0
C(3)	77.7	77.7	75.2
C(4)	77.6	77.6	73.8
C(5)	58.6	58.6	56.3
C(6)	24.5	24.5	21.4
C(7)	31.5	31.5	28.1
[α] _D ²⁰ , H ₂ O	+28.1 (c=0.27)	+27.2 (c=0.5)	+28.8 (c=0.5)

Tabelle 3: Vergleich der phys. Daten von Calystegin B₂ **19** mit Literaturwerten

Das am stärksten zu tiefem Feld verschobene Signal im ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung **19** befindet sich bei 91.7 ppm und ist dem quarternären Kohlenstoffatom der Aminoketalfunktion zuzuordnen.

2.3 Synthese von Calystegin B₃ **29** und Calystegin B₄ **38**

2.3.1 Synthese des Methyl 6-iod- α -D-galactopyranosid **22** und des Methyl 6-iod- α -D-mannopyranosid **32**

Die Darstellung der Calystegine B₃ und B₄ ist mit der Synthese des Calystegins B₂ weitgehend identisch. Sie wird daher nur im Überblick geschildert.

Die Methyl 6-iod- α -D-glycopyranoside **22** und **32** werden analog zur *gluco*-Variante ausgehend von den kommerziell erhältlichen Methyl α -D-galacto- bzw. mannopyranosiden dargestellt. Die Ausbeute an Verbindung **22** über die vierstufige Synthese beträgt 32.7%. Das Methyl 6-iod- α -D-mannopyranosid **32** erhält man in 72.5%iger Ausbeute aus dem Methyl α -D-mannopyranosid (Abb. 28).

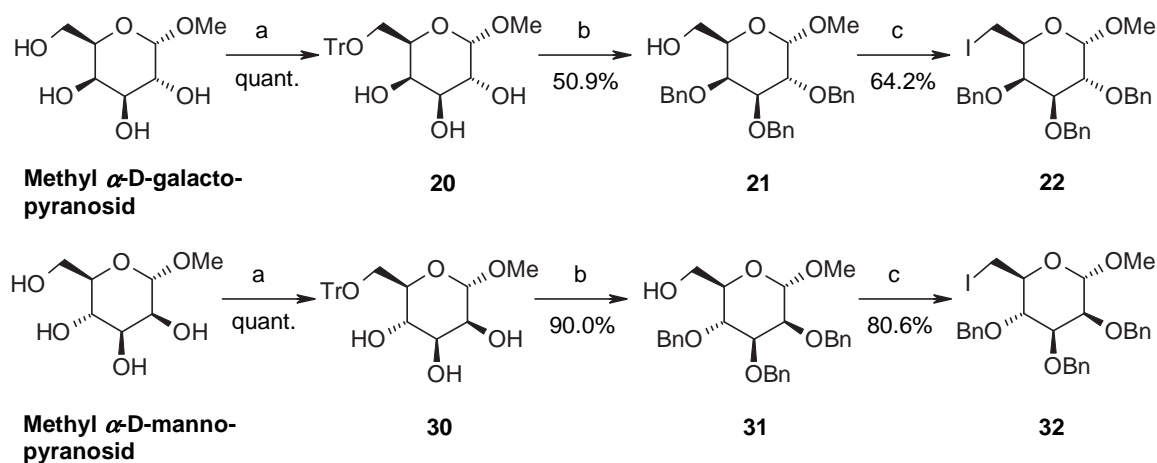


Abbildung 28: Synthese der Methyl 6-iod- α -D-glycopyranoside **22** und **32**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Tritylchlorid, DMAP, Pyridin; (b) 1) NaH, BnBr, DMF, 0°C→RT; 2) *p*-TsOH, pH=2, MeOH-CH₂Cl₂ (2:1); (c) PPh₃, Iod, Imidazol, Toluol, 90°C

2.3.2 Synthese von Calystegin B₃ **29**

Die Darstellung der beiden diastereomeren Aminodiene **23** und **24** aus der Iodverbindung **22** erfolgt in 56.2%iger Ausbeute (Abb. 29). Das Verhältnis von erwünschtem (6*R*)-konfigurierten Dien **23** zum (6*S*)-konfigurierten Diastereomer **24** beträgt 5:2.

Nachdem Verbindung **23** in quantitativer Ausbeute erfolgreich Cbz-geschützt wird,

verläuft die GRUBBS'-katalysierte Ringschlussmetathese zum Cyclohepten **26** mit einer Ausbeute von 83.6%.

Die regioselektive Oxidation der Doppelbindung ergibt nur das erwünschte Cycloheptanon **28** in einer Ausbeute von 60.9%.

Die Hydrogenolyse von Verbindung **28** ergibt Calystegin B₃ **29** als weißes Pulver mit einer Ausbeute 81.9% (Abb. 29). Die NMR-Daten der Verbindung **29** stimmen wiederum gut mit den Literaturwerten überein^[145, 5] (Tab. 4).

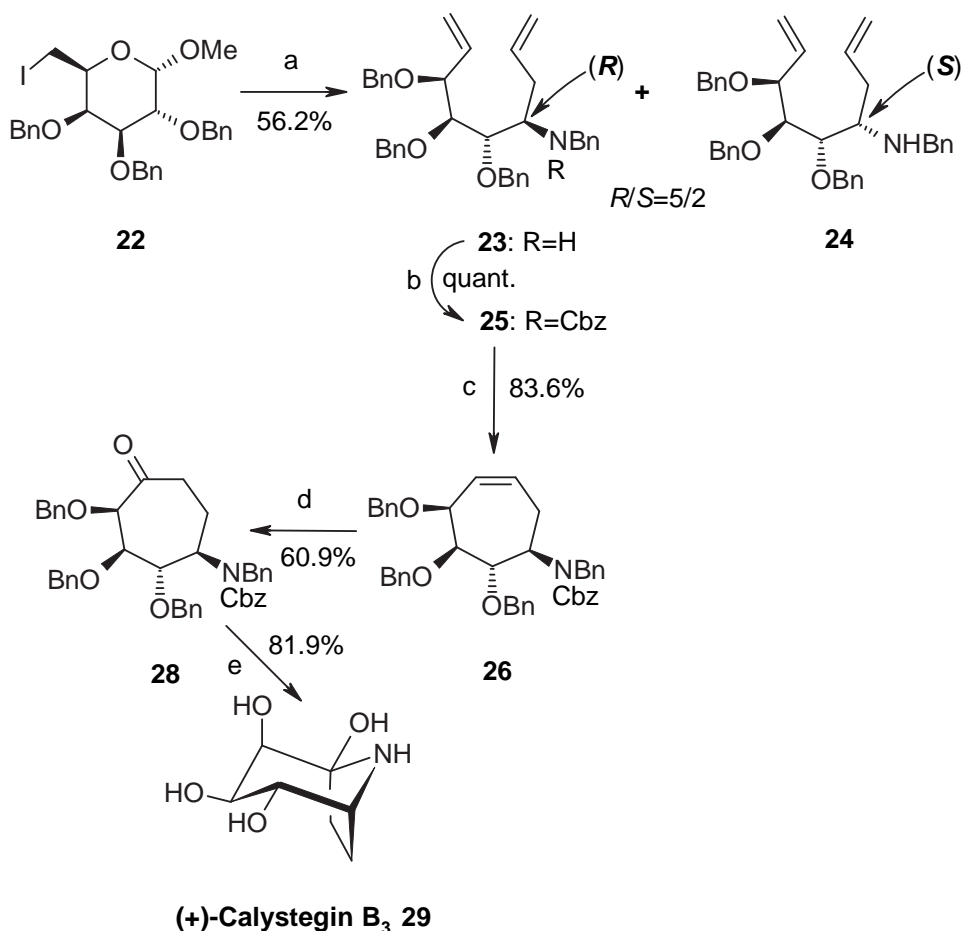
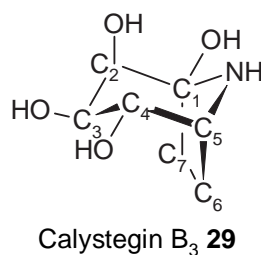


Abbildung 29: Synthese von Calystegin B₃ **29**

Reagenzien und Bedingungen: (a) aktiv. Zinkpulver, BnNH₂, Allylbromid, THF, Ultraschall, 40°C; (b) CbzCl, NaHCO₃, H₂O, EtOAc, CH₂Cl₂; (c) 3mol% GRUBBS'-Kat. 2. Gen., CH₂Cl₂; (d) 1) BH₃·THF, THF, -78°C→20°C, dann H₂O₂ 30%, 2 N NaOH; 2) DESS-MARTIN Reagenz, CH₂Cl₂; (e) H₂, Pd/C 10%, aq. AcOH 66%, EtOAc



phys. Daten	Literaturdaten für Calystegin B ₃ ^[145]	Literaturdaten für Calystegin B ₃ ^[5]	Daten für 29
¹³ C-NMR/Kern	δ [ppm] in D ₂ O	δ [ppm] in D ₂ O	δ [ppm] in CD ₃ OD
C(1)	93.0	93.0	94.4
C(2)	77.3	77.2	72.8
C(3)	75.3	73.0	69.1
C(4)	73.1	75.2	68.9
C(5)	58.3	58.3	55.5
C(6)	23.0	23.0	19.6
C(7)	34.1	34.1	28.7
[α] _D ²⁰ , H ₂ O	+76.8 (c=0.88)	+82.8 (c=0.5)	+53.3 (c=0.2)

Tabelle 4: Vergleich der phys. Daten von Calystegin B₃ **29** mit Literaturwerten

2.3.3 Synthese von Calystegin B₄ **38**

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Synthesen ergibt die Zink-vermittelte Tandemreaktion von Verbindung **32** nur eines der beiden möglichen Diastereomere (Abb. 30). Es handelt sich hierbei um das gewünschte (*R*)-konfigurierte 6-Aminodien **33**. Nach erfolgter Ringschlussmetathese, welche mit 92.8% Ausbeute verläuft, konnte das Cyclohepten **35** erfolgreich hydroboriert und zum Cycloheptanon **37** oxidiert werden. Die Hydrogenolyse des Ketons **37** unter sauren Bedingungen ergibt Calystegin B₄ als farbloses Glas in 34.7%iger Ausbeute. Ein Vergleich mit veröffentlichten NMR-Daten erfolgt in Tab. 5.

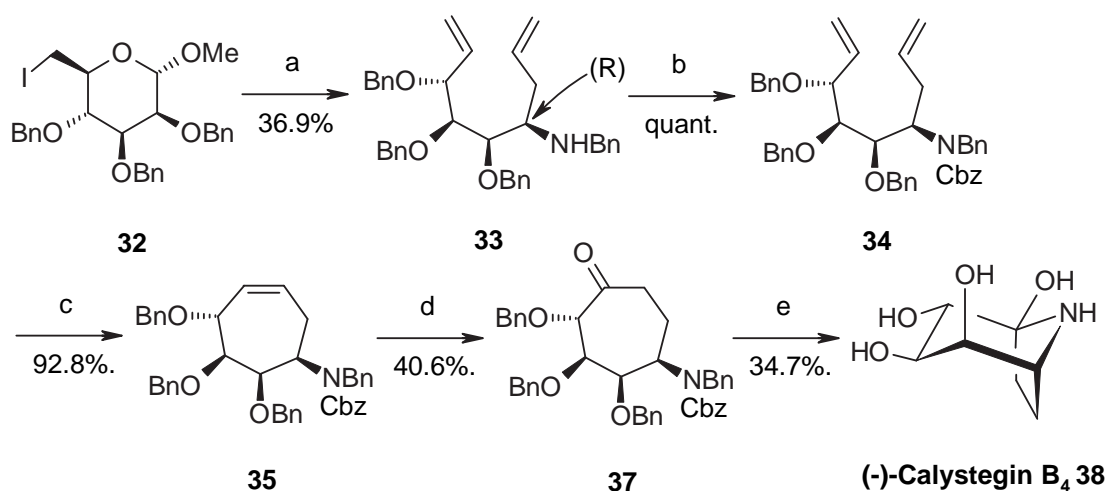
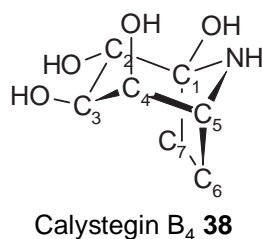


Abbildung 30: Synthese von Calystegin B₄ **38**

Reagenzien und Bedingungen: (a) aktiv. Zinkpulver, BnNH₂, Allylbromid, THF, Ultraschall, 40°C; (b) CbzCl, NaHCO₃, H₂O, EtOAc, CH₂Cl₂; (c) 3mol% GRUBBS'-Kat. 2. Gen., CH₂Cl₂; (d) 1) BH₃·THF, THF, -78°C→20°C, dann H₂O₂ 30%, 2 N NaOH; 2) PCC, CH₂Cl₂; (e) H₂, Pd/C 10%, aq. AcOH 66%, EtOAc



phys. Daten	Literaturdaten für Calystegin B ₄ ^[145]	Literaturdaten für Calystegin B ₄ ^[7]	Daten für 38
¹³ C-NMR/Kern	δ [ppm] in D ₂ O	δ [ppm] in D ₂ O	δ [ppm] in CD ₃ OD
C(1)	92.5	92.5	91.7
C(2)	79.6	79.6	78.3
C(3)	74.9	74.8	73.1
C(4)	73.8	73.8	72.6
C(5)	59.2	59.1	58.3
C(6)	25.1	25.1	23.6
C(7)	29.8	29.8	28.1
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$, H ₂ O	-46.4 (c=0.18)	-63.0 (c=0.65)	-27.3 (c=0.5)

Tabelle 5: Vergleich der phys. Daten von Calystegin B₄ **38** mit Literaturwerten

3 Synthese von Calystegin 3-*epi*-B₂ **80** und Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂ **70**

3.1 Einleitende Bemerkungen zu den neuen Calysteginen

Die Verbindungen **70** und **80** sind bisher weder synthetisiert noch im Falle der unfluorierten Verbindung **80** aus natürlichem Material isoliert worden. Das fluorierte Calystegin **70** stimmt in der absoluten Konfiguration mit dem Calystegin B₂ überein. Lediglich die Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom C3 wurde durch ein Fluoratom ohne Veränderung der Konfiguration ersetzt.

Verbindung **80** ist das erste Calystegin mit einer OH-Gruppe in axialen Stellung am Kohlenstoffatom C3 und ist formal den Calysteginen der B-Gruppe zugehörig. Wenn sich die Hypothese der Calysteginbiosynthese von DRÄGER et al. bestätigen sollte, kann Verbindung **80** zudem nicht natürlich vorkommen, da sich alle natürlichen Calystegine vom Pseudotropin ableiten, welches an C3 eine OH-Funktion in äquatorialer Stellung besitzt^[42, 44].

3.2 Synthese der 1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-allofuranose **56**

Diacetonallose (DAA) **56** ist das Ausgangsintermediat für die Synthese der Calystegine **70** und **80**. DAA wird aus kommerziell erhältlicher Diacetonglucose (DAG) durch Oxidation und nachfolgender stereoselektiver Reduktion gewonnen. Für die Umwandlung der Diacetonglucose in die 1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-ribo-3-hexulo-furanose **55** stehen mehrere Oxidationssysteme zu Verfügung.

Die Oxidation mit PDC und Acetanhydrid in trockenem Methylenchlorid erwies sich am effektivsten. Die Ulose **55** konnte nach der Abtrennung der schwerlöslichen Chromate ohne weitere Reinigung mit Natriumborhydrid in wässrigem Ethanol (80%) stereoselektiv bei -15°C reduziert werden. Die beiden möglichen Epimere DAA und DAG entstehen in quantitativer Ausbeute in einem Verhältnis von 3:1.

Der nucleophile Angriff des Hydrids erfolgt bevorzugt oberhalb des Furanoseringes, da der Raum unterhalb der Ketogruppe durch die fixierte Isopropylidenschutzgruppe an C1 und C2 blockiert wird (Abb. 31). Die entsprechende oben befindliche Schutzgruppe an C5 und C6 stellt aufgrund der Drehbarkeit der Bindung zwischen C4-C5 kein sterisches Hindernis dar.

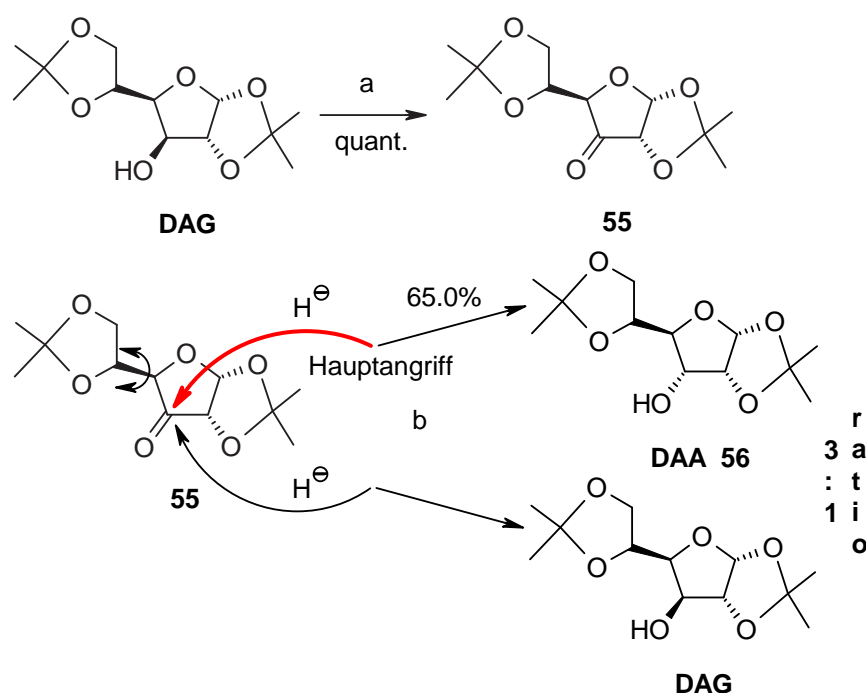


Abbildung 31: Synthese von Diacetonallose 56

Reagenzien und Bedingungen: (a) PDC, Acetanhydrid, CH₂Cl₂, Rückfluss; (b) NaBH₄, aq. EtOH 80%, -15°C→5°C

3.3 Synthese von Calystegin 3-*epi*-B₂ 80

3.3.1 Synthese des Methyl 6-iod- α -D-allopyranosids 74 und des Methyl 6-iod- β -D-allopyranosids 73

Für die Synthese des Calystegins 3-*epi*-B₂ 80 ist es nötig, das Allofuranosid 56 in ein Methyl-allopyranosid zu überführen. Dies gelingt durch saure Hydrolyse der Isopropylidenketale mit verdünnter Schwefelsäure. Es kommt zur Ausbildung eines Gleichgewichts zwischen α - und β -Pyranose und geringen Anteilen einer Furanose. Die Hydrolyse wird durch Dünnschichtchromatographie in Ethylacetat verfolgt und nach vollständigem Umsatz durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat abgebrochen.

Eine Auftrennung dieses Gemisches in die einzelnen Komponenten wird an dieser Stelle nicht vorgenommen. Die Darstellung der Methylglycoside gelingt durch mehrstündiges Kochen in HCl-gesättigtem wasserfreiem Methanol. Der Versuch einer enzymkatalysierten reversen Hydrolyse mit Mandel β -D-Glycosidase zur Darstellung des Methyl- β -allopyranosids nach der Methode von VIC et al. erwies sich als ineffektiv [155].

Das Gemisch der Methylglycoside wird nachfolgend der bewährten Syntheseroute unterworfen. Das Furanosid konnte nach der Tritylierung abgetrennt werden, wohingegen die pyranosiden Epimere erst auf der Stufe der tribenzylierten und detritylierten Allopyranoside voneinander separiert werden konnten. Dieser fünfstufige Prozess ergibt das Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-allopyranosid **71** in einer Ausbeute von 9.5% und das Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-allopyranosid **72** in einer Ausbeute von 24.7% bezogen auf die Ausgangsverbindung **56**. Das Allofuranosid wird zudem in 8.4%iger Ausbeute erhalten (Abb. 32).

Die Iodierung der Verbindungen **71** und **72** ergibt die Methyl α - und β -D-6-iod-allopyranosen **74** und **73** in guten Ausbeuten.

phys. Daten	Daten für 74 α -Pyranose	Daten für 73 β -Pyranose	Lit. Daten für 73 ^[39] β -Pyranose
¹³ C-NMR/Kern	δ [ppm] in CDCl ₃	δ [ppm] in CDCl ₃	δ [ppm] in CDCl ₃
C(1)	98.4	101.4	101.9
C(2)	76.5	79.1	79.1
C(3)	71.5	74.2	74.2
C(4)	78.8	79.4	79.4
C(5)	65.1	71.1	71.1
C(6)	9.2	8.0	n.publ.
¹ H-NMR/Kern	δ [ppm] in CDCl ₃	δ [ppm] in CDCl ₃	δ [ppm] in CDCl ₃
H-1	4.75	4.83	4.85
³ J _{1,2}	4.0 Hz	7.9 Hz	8.0 Hz
$[\alpha]_D^{20}$, CHCl ₃	+41.2 (c=0.6)	+29.9 (c=0.6)	+15 (c=1.03)
R _f -Wert	0.30 ^a	0.48 ^a	n.publ.

Tabelle 6: Phys. Daten der epimeren Allopyranoside **74** und **73**

^a gemessen in n-Hexan:EtOAc=85:15

Aus den Kopplungskonstanten des anomeren Protons mit seinem Nachbarn an C2 ist leicht ersichtlich, ob es sich um die α - oder β -Pyranose handelt. Kopplungskonstanten von 3.5-4 Hz sind für Pyranosen mit 2-*gluco*-Konfiguration typisch, während aus der trans-diaxialen Stellung des anomeren Protons zu seinem Nachbarn in β -Pyranosen mit 2-*gluco*-Konfiguration gewöhnlich eine größere Kopplungskonstante um 7 Hz zur Folge hat. Die größere Ausbeute an **72** ist ein weiteres Indiz dafür, dass es sich bei dieser Verbindung um die β -Pyranose handelt, da diese, aufgrund einer höheren An-

zahl äquatorialer Hydroxylgruppen, in wässriger Lösung stabiler als die α -Pyranose sein sollte.

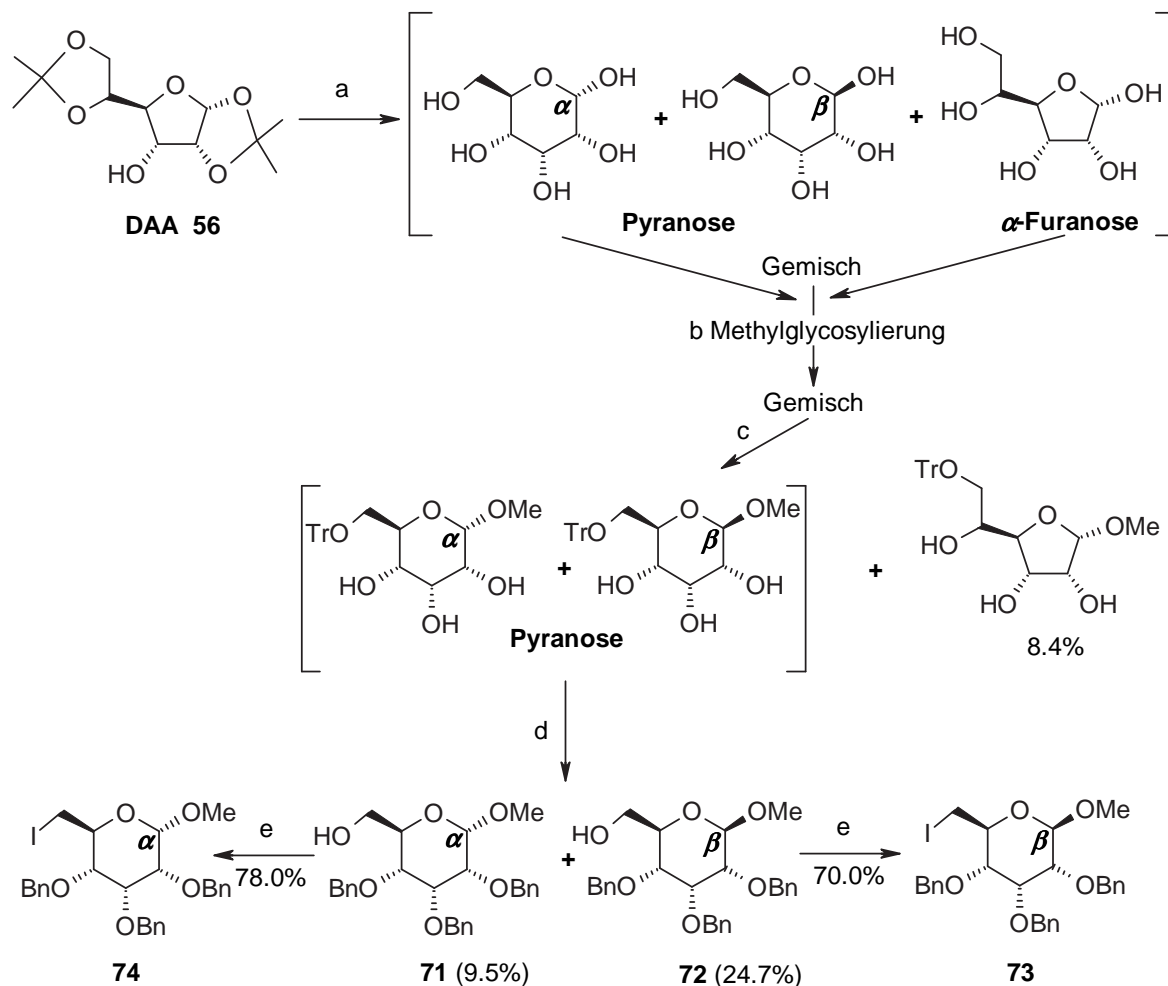


Abbildung 32: Synthese der Methyl 6-iodo-D-allopyranoside **73** und **74**

Reagenzien und Bedingungen: (a) verd. H₂SO₄; (b) AcCl, MeOH, Rückfluss; (c) TrCl, DMAP, Pyridin; (d) 1) NaH, BnBr, DMF, 0°C→RT; 2) *p*-TsOH, pH=2, MeOH-CH₂Cl₂ (2:1); (e) PPh₃, Iod, Imidazol, Toluol, 90°C

3.3.2 Synthese von Calystegin 3-*epi*-B₂ 80

Die Reaktion zur Darstellung des Aminodiens **75** aus den Iodverbindungen **73** und **74** ergibt nur eines der beiden möglichen diastereomeren Diene. Es handelt sich dabei um das gewünschte (*R*)-konfigurierte 6-Aminodien **75**. Die Synthese von **75** gelingt

unabhängig vom eingesetzten Epimer in vergleichbaren Ausbeuten. Das α -Epimer **74** ergibt Verbindung **75** in 49.2%iger Ausbeute, während das β -Epimer **73** zu 56.5% in das Aminodien **75** umgewandelt wird (Abb. 33).

Die Ringschlussmetathese generiert das Cyclohepten **77** mit einer Ausbeute von 86.1%. Die regioselektive Oxidation der Doppelbindung von **77** ergibt nur das erhoffte Cycloheptanon **79** in 65.3%iger Ausbeute.

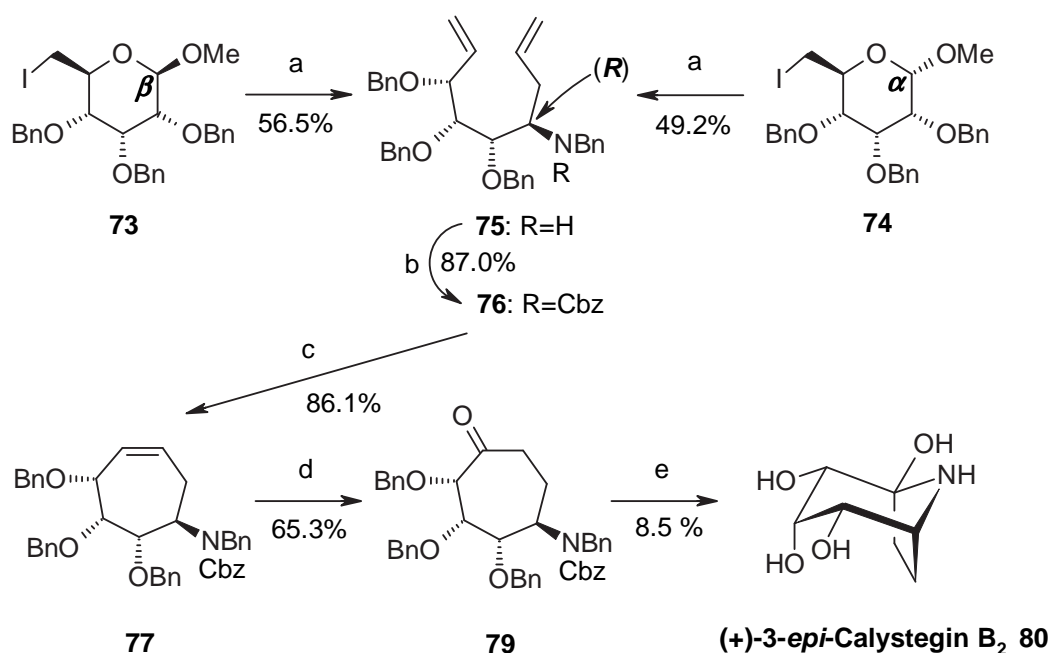
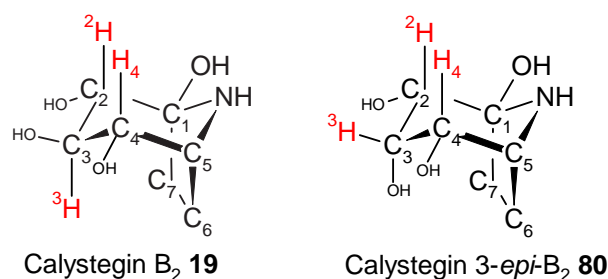


Abbildung 33: Synthese von Calystegin 3-*epi*-B₂ **80**

Reagenzien und Bedingungen: (a) aktiv. Zinkpulver, BnNH₂, Allylbromid, THF, Ultraschall, 40°C; (b) CbzCl, NaHCO₃, H₂O, EtOAc, CH₂Cl₂; (c) 3mol% GRUBBS'-Kat. 2. Gen., CH₂Cl₂; (d) 1) BH₃·THF, THF, -78°C→20°C, dann H₂O₂ 30%, 2 N NaOH; 2) PCC, CH₂Cl₂; (e) H₂, Pd/C 10%, aq. AcOH 66%, EtOAc

Die Hydrogenolyse von 450 mg **79** ergibt das Calystegin **80** nach erfolgter säulenchromatographischer Reinigung leider nur in einer Ausbeute von 10 mg. Eine Erklärung hierfür könnte das schlechte Laufverhalten des neuen Calystegins in dem verwendeten Laufmittelgemisch (Methanol:Wasser:Ammoniak=95:5:1) sein. Der R_f-Wert von **80** beträgt darin lediglich 0.05, wohingegen der R_f-Wert von Calystegin B₂ zum Vergleich 0.52 beträgt. Eine noch polarere Laufmittelzusammensetzung ist mit normalen Kiesel-

gel nicht praktikierbar. Die Reinigung des Calystegins **80** mittels präparativer Dünnschichtchromatographie auf RP-Platten schlug fehl. Allein die Auftragung von 2 mg der Verbindung **80** auf einer Länge von 17 cm beeinflusst, durch die hohe Eigenpolarität der Substanz, das Laufverhalten so stark, dass keine gute Abtrennung der Verunreinigungen gelingt.



phys. Daten	Daten für Calystegin 3- <i>epi</i> -B ₂ 80	Daten für Calystegin B ₂ 19
¹³ C-NMR/Kern	δ [ppm] in CD ₃ OD	δ [ppm] in CD ₃ OD
C(1)	91.1	91.7
C(2)	76.9	77.0
C(3)	66.9	75.2
C(4)	72.0	73.8
C(5)	58.5	56.3
C(6)	23.3	21.4
C(7)	31.7	28.1
¹ H-NMR/Kern	δ [ppm] in CD ₃ OD	δ [ppm] in CD ₃ OD
H-3	3.67	3.24
³ J _{3,2}	3.9 Hz	8.5 Hz
³ J _{3,4}	4.2 Hz	8.5 Hz
[α] _D ²⁰	+36.4 (c=0.2 MeOH)	+28.8 (c=0.5 H ₂ O)

Tabelle 7: Vergleich der phys. Daten von Calystegin 3-*epi*-B₂ **80** mit Calystegin B₂ **19**

Im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **80** lässt sich im Vergleich zu Calystegin B₂ die Inversion der Konfiguration an C3 gut beobachten (Tab. 7). Die axiale Stellung des Protons an C3 im Calystegin B₂ führt zu den jeweiligen axial-axial-Kopplungen mit seinen Nachbarprotonen an C2 und C4. Die Kopplungskonstanten betragen für beide

Kopplungen 8.5 Hz. Bei Verbindung **80** nimmt das Proton an C3 eine äquatoriale Position ein. Die resultierenden äquatorial-axial-Kopplungen mit seinen Nachbarprotonen müssen aufgrund des von 0° bzw. 180° stark abweichenden Diederwinkels zwangsläufig kleiner als 8.5 Hz sein. Sie betragen 3.9 Hz (H3,H2) bzw. 4.2 Hz (H3,H4).

3.4 Synthese von Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂ 70

3.4.1 Synthese der 3-Desoxy-3-fluor-1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose **58**

Als Ausgangspunkt für die Darstellung der Diaceton-3-desoxy-3-fluor-glucose **58** dient die Diacetonallose **56**. Um von der *allo*- zur *gluco*-Konfiguration zu gelangen ist eine Inversion der Konfiguration am Kohlenstoffatom C3 erforderlich. Dies lässt sich am einfachsten mit einer S_N2-Substitutionsreaktion bewerkstelligen. Für die Substitution einer OH-Funktion nach strengen S_N2-Kriterien bieten sich zwei Möglichkeiten an. So kann die OH-Gruppe mit (N,N)-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) gut fluoriert werden^[154]. Billiger, obgleich zweistufig, ist die Variante, in welcher die OH-Funktion in eine gute Abgangsgruppe konvertiert wird, um sie anschließend mit Cäsiumfluorid in DMF zu substituieren^[154]. Diese letztgenannte Methode ergibt die fluorierte Verbindung **58** in 80.8%iger Ausbeute. Im ¹⁹F-NMR-Spektrum der Verbindung **58** ergibt sich ein ¹⁹F-Signal bei -207.4 ppm in Form eines *ddd* als Folge der drei ¹⁹F-¹H-Kopplungen. Die Umwandlung von einer *gluco*- in eine *allo*-Konfiguration gelingt indes auf der Ebene der diisopropylidenierten Furanosen nicht. Die 3,4-Eliminierung ist aufgrund der anti-periplanaren Stellung des Protons an C4 und der Abgangsgruppe an C3 bevorzugt. Es entsteht ausschließlich das 3,4-Eliminierungsprodukt.

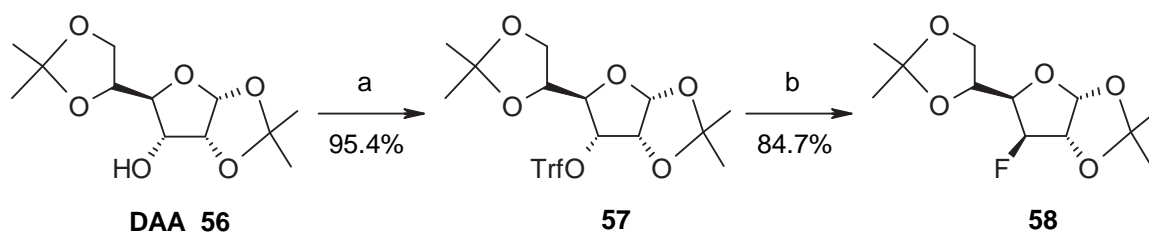


Abbildung 34: Synthese von 3-Desoxy-3-fluor-DAG **58**

Reagenzien und Bedingungen: (a) (Trf)₂O, Pyridin, CH₂Cl₂, -15°C; (b) CsF, DMF, 100°C → 150°C

3.4.2 Synthese des Methyl 3-fluor-6-iod- α -D-glucopyranosids **61** und des Methyl 3-fluor-6-iod- β -D-glucopyranosids **62**

Die Darstellung der iodierten Pyranose gelingt in Analogie zu den *allo*-Verbindungen (Abb. 35). Die Hydrolyse der Isopropylidenschutzgruppen von Verbindung **58** erfolgt erneut in verdünnter Schwefelsäure, wobei die Konzentration vierfach höher gewählt werden muss, als bei der Hydrolyse der Diacetonallose **56**.

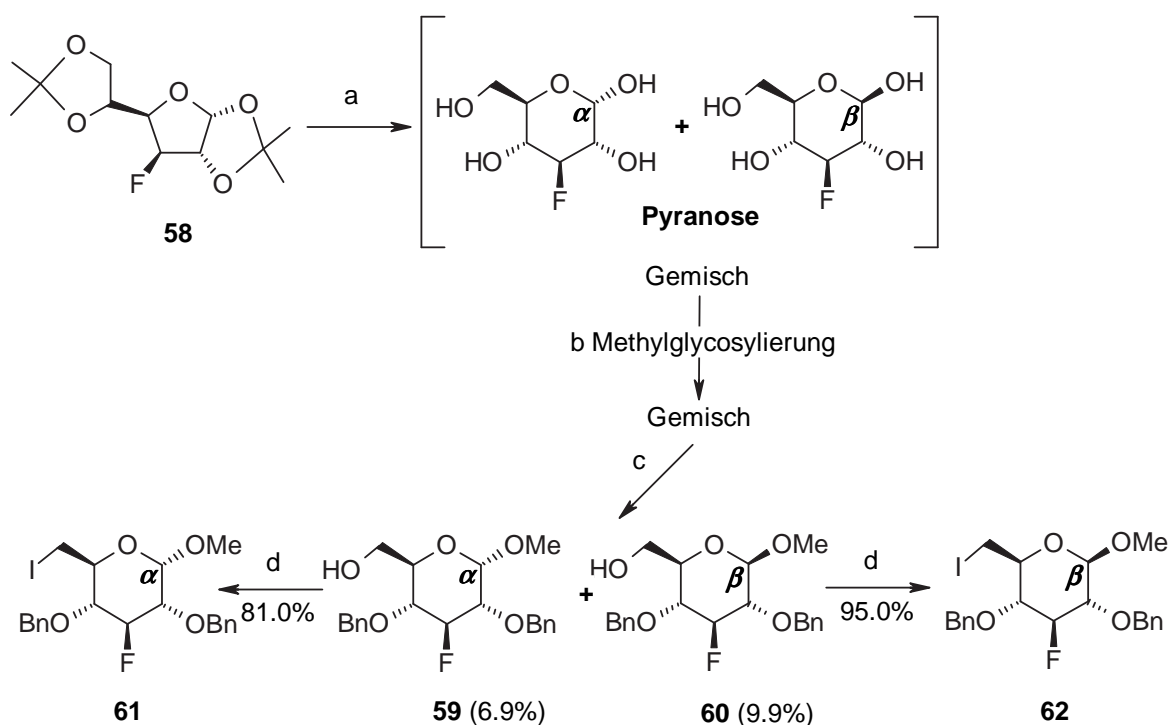


Abbildung 35: Synthese der Methyl 3-fluor-6-iod-D-glucopyranoside **61** und **62**

Reagenzien und Bedingungen: (a) verd. H₂SO₄; (b) AcCl, MeOH, Rückfluss; (c) 1) TrCl, DMAP, Pyridin; 2) NaH, BnBr, DMF, 0°C→RT; 3) *p*-TsOH, pH=2, MeOH-CH₂Cl₂ (2:1); (d) PPh₃, Iod, Imidazol, Toluol, 90°C

Der stark elektronegative Fluorsubstituent stabilisiert das Isopropylidenketal an C1 und C2. Die Hydrolyse und die nachfolgende Methylglycosylierung ergeben im Gegensatz zur Allose keine furanoiden Nebenprodukte, sondern ausschließlich die α - und β -Pyranoside. Die Trennung beider Epimere gelingt ebenfalls auf der Stufe der di-benzylierten, detritylierten Pyranoside. Dieser mehrstufige Prozess ergibt, bezogen auf Verbindung **58**, das Methyl 2,4-di-O-benzyl-3-desoxy-3-fluor- α -D-glucopyranosid **59** in

6.9% Ausbeute und das Methyl 2,4-di-O-benzyl-3-desoxy-3-fluor- β -D-glucoopyranosid **60** in 9.9% Ausbeute. Die Ausbeute ist wesentlich geringer als bei der *allo*-Route, was nicht zuletzt an der Hydrolyse der Diacetonverbindung **58** gelegen haben mag, welche unter wesentlich acideren Bedingungen stattfindet als die der analogen Diacetonallose **56** und die Bildung von nicht erwünschten Kondensationsprodukten fördert. Die Iodierung der Epimere ergibt die beiden Iodverbindungen α -**61** und β -**62** in sehr guten Ausbeuten.

phys. Daten	Daten für 61	Daten für 62
	α -Pyranose	β -Pyranose
¹³ C-NMR/Kern	δ [ppm] in CDCl ₃	δ [ppm] in CDCl ₃
C(1)	98.3	103.3
C(2)	79.9	79.80-79.44
C(3)	95.8	97.5
C(4)	77.1	79.80-79.44
C(5)	68.2	72.3
C(6)	7.2	5.8
¹ H-NMR/Kern	δ [ppm] in CDCl ₃	δ [ppm] in CDCl ₃
H-1	4.65	4.32
³ J _{1,2}	3.6 Hz	7.5 Hz
¹⁹ F-NMR/Kern	δ [ppm] in CDCl ₃	δ [ppm] in CDCl ₃
F	-192.5	-188.9
m.p. in °C	67-71	52-58
$[\alpha]_D^{20}$, CHCl ₃	+61.5 (c=0.5)	+29.5 (c=0.5)
R _f -Wert	0.41 ^a	0.51 ^a

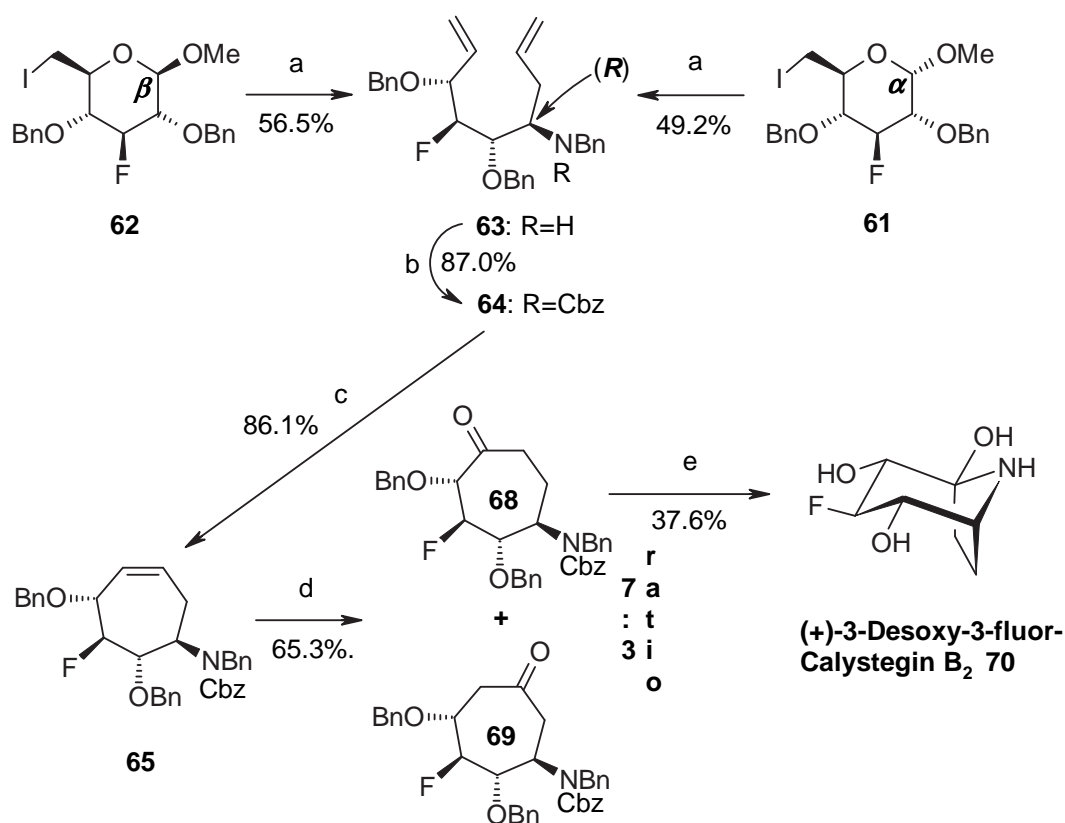
Tabelle 8: Phys. Daten der epimeren 3-Desoxy-3-fluor-glucoopyranoside **61** und **62**

^a gemessen in n-Hexan:EtOAc=85:15

Die Kopplungskonstanten des anomeren Protons mit seinem Nachbarn an C2 verifizieren die korrekte Zuordnung der Pyranosen, wobei β -typische 7.5 Hz und α -typische 3.6 Hz beobachtet werden können (Tab. 8). Bemerkenswert ist zudem die starke Verschiebung des Signals von C3 um etwa 15 ppm zu tieferem Feld gegenüber der nichtfluorierten Verbindung, welche auf die starke Entschirmung des Kohlenstoffatoms durch das elektronegative Fluoratom zurückzuführen ist.

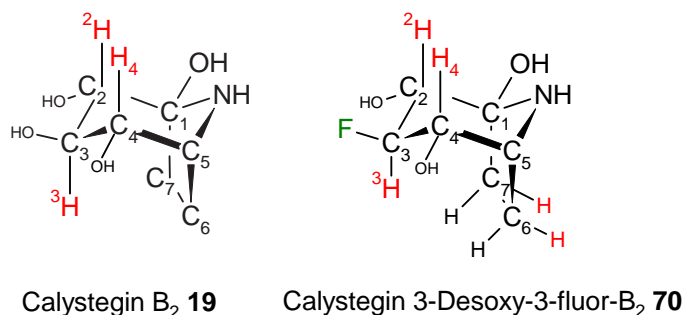
3.4.3 Synthese von Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂ 70

Die Tandemreaktion im Ultraschallbad ergibt wiederum nur das erwünschte (*R*)-konfigurierte 6-Aminodien **63**, wobei die Konfiguration des Ausgangsepipimers, wie mechanistisch zu erwarten, erneut keine Rolle spielt (Abb.36). Die β -Pyranose **62** wird zu 57.0% und die α -Pyranose **61** zu 40.3% in das Dien **63** umgewandelt. Die katalysierte Olefinringschlussmetathese generiert das Cyclohepten **65** in 94.0%iger Ausbeute. Die Oxidation der Doppelbindung ergibt die zwei möglichen regioisomeren Alkohole, welche mit PCC zu den Cycloheptanon **68** und **69** oxidiert werden. Die Ausbeute an beiden Ketonen beträgt 65.3% bezogen auf Verbindung **65** und das Verhältnis von erwünschtem Cycloheptanon **68** zu unerwünschtem Cycloheptanon **69** beträgt 7:3. Die katalysier-

Abbildung 36: Synthese von Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂ 70

Reagenzien und Bedingungen: (a) aktiv. Zinkpulver, BnNH₂, Allylbromid, THF, Ultraschall, 40°C; (b) CbzCl, NaHCO₃, H₂O, EtOAc, CH₂Cl₂; (c) 3mol% GRUBBS'-Kat. 2. Gen., CH₂Cl₂; (d) 1) BH₃·THF, THF, -78°C→20°C, dann H₂O₂ 30%, 2 N NaOH; 2) PCC, CH₂Cl₂; (e) H₂, Pd/C 10%, aq. AcOH 66%, EtOAc

te Hydrogenolyse der Verbindung **68** ergibt das fluoriierte Calystegin **70** in 37.6%iger Ausbeute. Die fehlende OH-Gruppe erhöht die Laufgeschwindigkeit der Substanz bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung beträchtlich; so kann der R_f-Wert nicht wie bisher üblich in Methanol:Wasser ermittelt werden. Diese Mischung erweist sich als zu polar, wohingegen ein Methanol:Etylacetat-Gemisch (1:1) zu einem befriedigenden Ergebnis führt. Eine weitere Besonderheit des fluoriierten Calystegins beruht auf der Schwierigkeit der Detektion dieser Verbindung während der Säulenchromatographie. Das bisher bewährte Molybdat(VI)-Cer(IV)-enthaltende Sprühreagenz versagt bei der Anfärbung von Verbindung **70**. Erst bei sehr hoher Konzentration der Lösungen ist eine schwache Anfärbung zu beobachten.



Die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome beider Calystegine stimmen gut miteinander überein (Tab.9). Lediglich das fluorsubstituierte Kohlenstoffatom C3 ist um über 20 ppm gegenüber seinem nichtfluorierten Pendant zu tieferem Feld verschoben. Beim Protonenspektrum beider Verbindungen verhält es sich ähnlich. Das Signal des Protons an C3 ist bei der fluoriierten Verbindung **70** um 0.88 ppm tieffeldverschoben.

Alle weiteren Protonensignale werden in ihrer chemischen Verschiebung kaum beeinflusst. Die ²J_{3,F} Kopplungskonstante im ¹H-NMR des fluoriierten Calystegins **70** beträgt 51.9 Hz. Die weiteren Kopplungskonstanten des Wasserstoffatoms an C3 mit seinen koaxialen Nachbarn an C2 und C4 in Verbindung **70** sind ein weiteres Indiz für die identische absolute Konfiguration beider Calystegine. Sie betragen 8.2 Hz (3,2) bzw. 7.9 Hz (3,4) im fluoriierten Calystegin **70** und jeweils 8.5 Hz im Calystegin B₂. Auffällig sind die bei einem Calystegin erstmals beobachteten ⁴J-Kopplungen von den Protonen an C2 bzw. C4 mit Protonen der Methylengruppen im Bereich von 1-2 Hz. Die Kopplungspartner nehmen in der starren räumlichen Molekülanordnung eine (*w*)-Konformation ein.

phys. Daten	Daten für Cal. 3-Desoxy-3-fluor-B ₂ 70	Daten für Cal. B ₂ 19
¹³ C-NMR/Kern	δ [ppm] in CD ₃ OD	δ [ppm] in CD ₃ OD
C(1)	92.0	91.7
C(2)	77.5	77.0
C(3)	98.6	75.2
C(4)	74.5	73.8
C(5)	57.4	56.3
C(6)	23.2	21.4
C(7)	30.1	28.1
¹ H-NMR/Kern		
H-3	4.12	3.24
³ J _{3,2}	8.2 Hz	8.5 Hz
³ J _{3,4}	7.9 Hz	8.5 Hz
[α] _D ²⁰	+65.4 (c=0.2 H ₂ O)	+28.8 (c=0.5 H ₂ O)

Tabelle 9: Vergleich der phys. Daten von Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂ **70** mit Calystegin B₂ **19**

Das Fluorsignal im ¹⁹F-NMR-Spektrum der Verbindung **70** befindet sich bei -198.4 ppm als *dddd*.

4 Synthese von Calystegin A₇ 54

Das Calystegin A₇ leitet sich strukturell vom Calystegin B₄ ab, verfügt im Gegensatz dazu aber über keine Hydroxylgruppe an C3 und war bisher synthetisch noch nicht zugänglich. Als Precursor für die Synthese von A₇ eignet sich Methyl (*R*)-4,6-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid, das im Multigrammmaßstab zugänglich ist. Der weitere Weg führt über eine 2,3-Eliminierung der OH-Gruppe an C3 zu einem Enopyranosid **40**, welches in das 2,3-manno-Epoxid **41** überführt wird. Die anschließende Hydridreduktion des Epoxids ergibt ein 3-Desoxy- α -D-hexopyranosid **42** mit der benötigten absoluten Konfiguration.

4.1 Synthese des *manno*-Epoxids **41**

Die freie Hydroxylgruppe des Methyl (*R*)-4,6-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosids wird zunächst in quantitativer Ausbeute tosyliert. Da die entstandene Verbindung **39** über eine exzellente Abgangsgruppe verfügt, stellt die 2,3-Eliminierung mit suspendiertem, pulverförmigen Natriumhydroxid in DMF kein Problem dar (Abb.37). Das resultierende Enopyranosid **40** wird in 62.7%iger Ausbeute erhalten und im nachfolgenden Schritt epoxidiert.

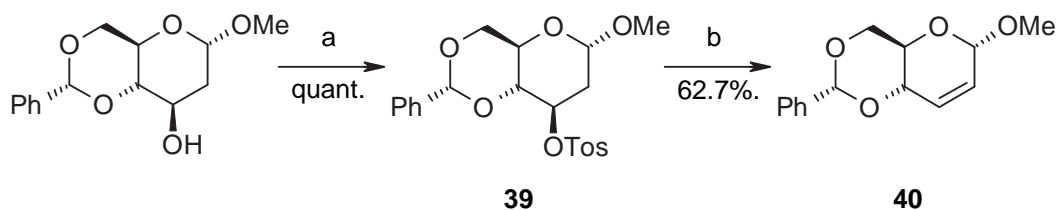


Abbildung 37: Synthese des Enopyranosids **40**

Reagenzien und Bedingungen: (a) TosCl, NaOH, K₂CO₃, CH₂Cl₂, 0°C→RT; (b) NaOH, DMF, 110°C

Bei dieser Reaktion ist eine gute Stereoselektivität unabdingbar, da prinzipiell beide Epoxide entstehen können, aber nur das *manno*-konfigurierte für die weitere Synthese benötigt wird. Die Doppelbindung wird daher intermediär durch N-Bromsuccinimid (NBS) stereoselektiv in ein cyclopropanoides Bromoniumion überführt (Abb. 38). Die Reaktion wird bei Dunkelheit durchgeführt, um photochemisch induzierte Bromierungen in Allylstellung zu vermeiden. Der Angriff des Bromoniumions erfolgt unterhalb

der Ringebene. Der sich nun anschließende nucleophile Angriff eines Hydroxidions an C2 erfolgt von oberhalb des Pyranoseringes und führt zu einer *trans*-diaxialen Ringöffnung des Bromoniumions zum Bromhydrin. Dass der nucleophile Angriff nicht an C3 erfolgt, ist vermutlich auf mögliche diaxiale Wechselwirkungen mit dem axialen Wasserstoffatom an C4 zurückzuführen.

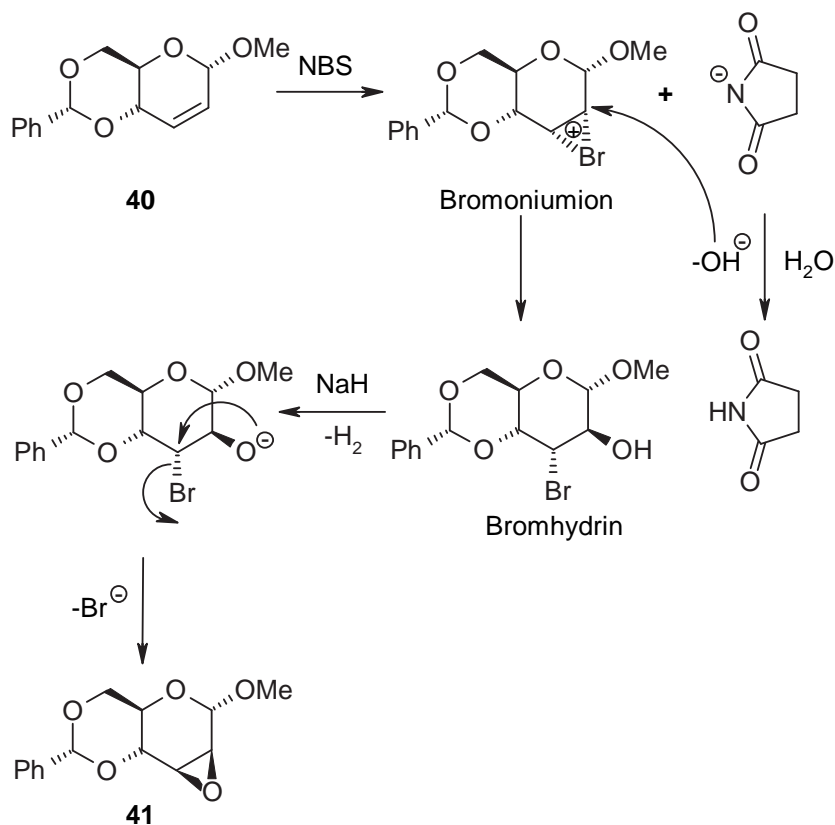


Abbildung 38: Synthese des Epoxids **41**

Reagenzien und Bedingungen: NBS, Dimethoxyethan-H₂O (3:1), dann NaH, DMF, 0°C→RT

Das Bromhydrin wird ohne weitere Reinigung mit Natriumhydrid in DMF bei 0°C versetzt, was zur Deprotonierung der neugeschaffenen Hydroxygruppe führt. Nun greift das Alkoholat in einer nucleophilen, intramolekularen Substitution das Kohlenstoffatom C2 an und verdrängt unter Bildung des Epoxids **41** das Bromatom aus seiner Bindung. Die Ausbeute an Epoxid **41** beträgt 63.3% (Abb. 38). Daß es sich bei der synthetisierten Verbindung **41** tatsächlich um Methyl 2,3-anhydro-(*R*)-4,6-O-benzyliden- α -D-mannopyranosid handelt, beweist ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren beider mögli-

chen Epoxide. So zeigt das nicht erwünschte diastereomere Methyl 2,3-anhydro-(*R*)-4,6-O-benzyliden- α -D-allopyranosid im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für das anomere Proton ein Dublett bei 4.87 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{1,2}=2.4$ Hz, während sich bei Verbindung **41** ein Singulett bei 4.83 ppm beobachten lässt, was mit der quasi diäquatorialen Anordnung der Wasserstoffatome bei *manno*-Konfigurationen erklärt werden kann.

4.2 Synthese des 3-Desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **42**

Die reduktive Öffnung des Epoxids mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether ergibt nur Produkt **42** in sehr guter 96.4%iger Ausbeute. Da die Öffnung eines Epoxids in der Regel *trans*-diaxial erfolgt, muss das Hydridion zwangsläufig unterhalb des Pyranoserings an C3 angreifen, da die axiale Position an C2 oberhalb des Ringes generiert werden muss und somit ausschließlich der sich bildenden OH-Gruppe vorbehalten bleibt (Abb. 39).

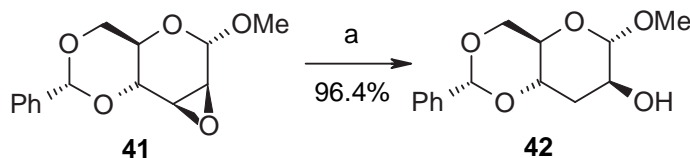
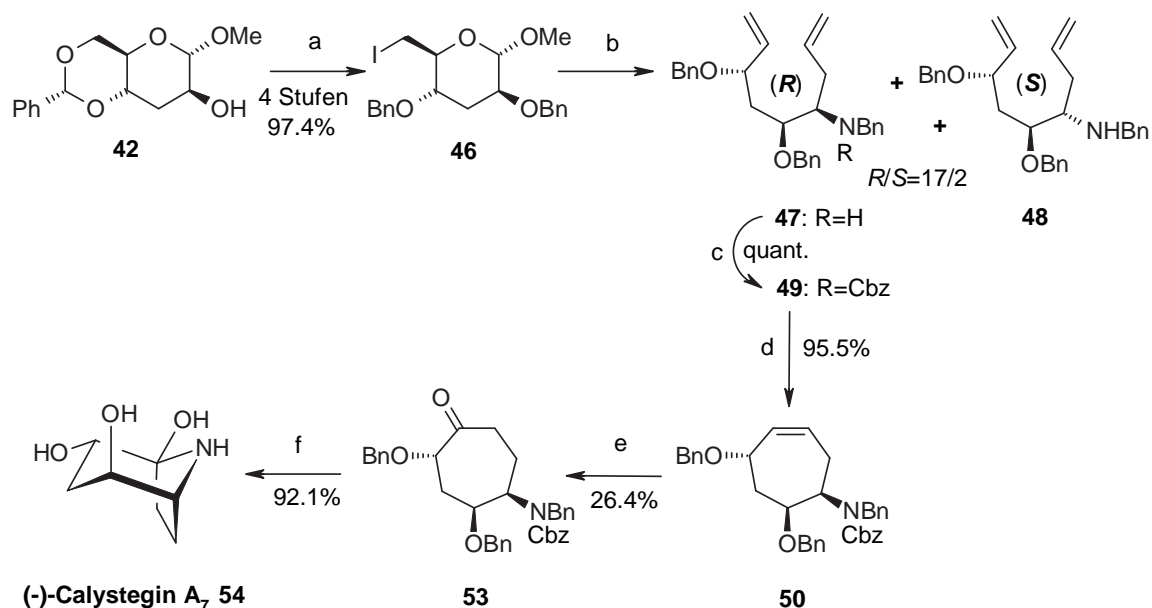


Abbildung 39: Synthese des 3-Desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **42**
Reagenzien und Bedingungen: (a) LiAlH_4 , Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT} \rightarrow \text{Rückfluss}$

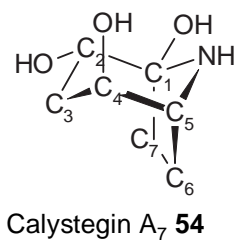
4.3 Synthese von Calystegin A₇ **54**

Die weitere Synthese verläuft nach dem schon bekannten Schema. Die Benzylidenschutzgruppe wird entfernt, die primäre Hydroxygruppe temporär geschützt und die verbleibenden OH-Gruppen benzyliert. Die nachfolgende Iodierung ergibt Methyl 2,4-di-O-benzyl-3,6-di-desoxy-6-iod- α -D-arabino-hexopyranosid **46** in einer Ausbeute von 97.4% bezogen auf Verbindung **42**. Die Zink-vermittelte Tandemreaktion im Ultraschallbad ergibt beide möglichen diastereomeren Aminodiene in sehr guter 91.4%iger Ausbeute (Abb. 40). Das gewünschte (*R*)-konfigurierte Amin **47** ergibt sich zum (*S*)-konfigurierten Diastereoisomer **48** in einem Verhältnis von 17:2.

Abbildung 40: Synthese von Calystegin A₇ **54**

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1) 1M H₂SO₄, BaO, 60°C; 2) TrCl, DMAP, Pyridin; 3) NaH, BnBr, DMF, 0°C→RT; 4) p-TsOH, pH=2, MeOH-CH₂Cl₂ (2:1); 4) PPh₃, Iod, Imidazol, Toluol, 90°C; (b) aktiv. Zinkpulver, BnNH₂, Allylbromid, THF, Ultraschall, 40°C; (c) CbzCl, NaHCO₃, H₂O, EtOAc, CH₂Cl₂; (d) 3mol% GRUBBS²-Kat. 2. Gen., CH₂Cl₂; (e) 1) BH₃·THF, THF, -78°C→20°C, dann H₂O₂ 30%, 2 N NaOH; 2) PCC, CH₂Cl₂; (f) H₂, Pd/C 10%, aq. AcOH 66%, EtOAc

Die Ringschlussmetathese und die anschließende Hydroborierung der Doppelbindung generiert die regioisomeren Alkohole **51** und **52** in einem Verhältnis von 5:3 mit einer Gesamtausbeute von 71.%. Die Oxidation des korrekten Alkohols **51** mit PCC ergibt das 5-Aminocycloheptanon **53** in 59.0%iger Ausbeute, welches nach einer hydrogenolytischen Behandlung zu 92.1% in das Calystegin A₇ **54** konvertiert wird (Abb. 40). Die NMR-Daten stimmen gut mit den Literaturwerten^[9] überein (Tab. 10; S.56). Die Hochfeldverschiebung des ¹³C-NMR-Signals von C3 um etwa 25 ppm gegenüber den bisher besprochenen Calysteginen der B-Gruppe beruht auf dem Fehlen der OH-Gruppe.



phys. Daten	Literaturdaten für Calystephin A ₇ ^[9]	Daten für 54
¹³ C-NMR/Kern	δ [ppm] in D ₂ O	δ [ppm] in CD ₃ OD
C(1)	93.7	92.0
C(2)	73.7	71.6
C(3)	36.6	35.8
C(4)	73.0	72.5
C(5)	60.9	60.0
C(6)	26.2	27.6
C(7)	29.1	25.0
[α] _D ²⁰	-10.8 (c=0.27 H ₂ O)	-1.9 (c=1.0 MeOH)

Tabelle 10: Vergleich der phys. Daten von Calystephin A₇ **54** mit Literaturwerten

5 Versuch der Synthese von Calystegin 3-Desoxy-B₂ und Calystegin A₃

Das angestrebte nortropanoide Endprodukt konnte in beiden Fällen nicht isoliert werden, obwohl sich die vorangegangene Synthese der unmittelbaren Vorstufen (5-Aminocycloheptanone **115** und **90**) als unproblematisch erwies. Über die Ursachen der nicht gelingenden intramolekularen Cyclisierung unter hydrogenolytischen Bedingungen kann nur spekuliert werden. Die Aufarbeitungen der beiden hydrogenolytischen Reaktionsansätze ergaben ein undefinierbares Produktgemisch, ähnlich dem bei der Hydrogenolyse von Verbindung **15** erhaltenen Resultat. In der Literatur sind bei einer alternativen Synthese von (+) Calystegin A₃ ähnliche Produktisoliationsprobleme aufgetreten. Bei pH-Werten > 7 konnte das Calystegin aus wässriger Lösung nicht ohne Zersetzung isoliert werden^[85].

Die Präsenz von Oligomeren korrespondiert mit der Annahme eines Gleichgewichts zwischen dem 1-Hydroxynortropan und dem entsprechenden Aminocycloheptanon (Abb. 41). Offenbar wird dieses Gleichgewicht abhängig von der Natur der Substituenten am siebengliedrigen Ring verschoben. So wurde das Physoperuvin (8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ol) als ein Gemisch des 1-Hydroxynortropans und des N-Methyl-4-aminocycloheptanon beschrieben^[132].

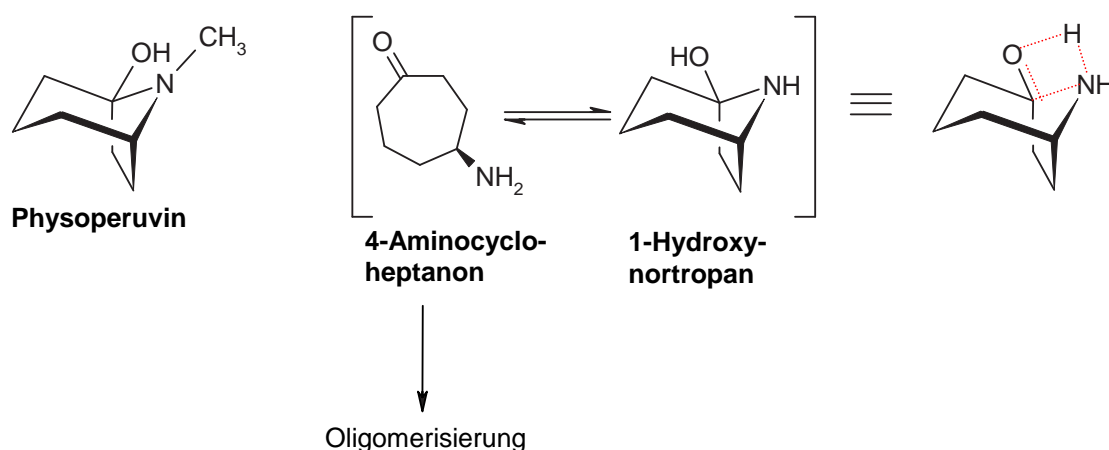


Abbildung 41: Gleichgewicht zwischen Aminocycloheptanon und Aminoketal

5.1 Versuch der Synthese von Calystegin 3-Desoxy-B₂

Die Konfiguration des anvisierten Calystegins entspricht einer an C3 desoxygenierten *gluco*-Konfiguration. Um D-Glucose an dieser Stelle zu desoxygenieren, ist der Ausgangsstoff der Wahl Diacetonglucose (DAG). BARTON et al. entwickelten 1975 eine neue Methode sekundäre OH-Gruppen ohne Umlagerungen durch einen Wasserstoffsubstituenten zu ersetzen. Der sekundäre Alkohol wird in das Methylxanthogenat **98** überführt und anschließend mit Tributylzinnhydrid radikalisch in die reduzierte Spezies **99** transformiert (Abb. 42).

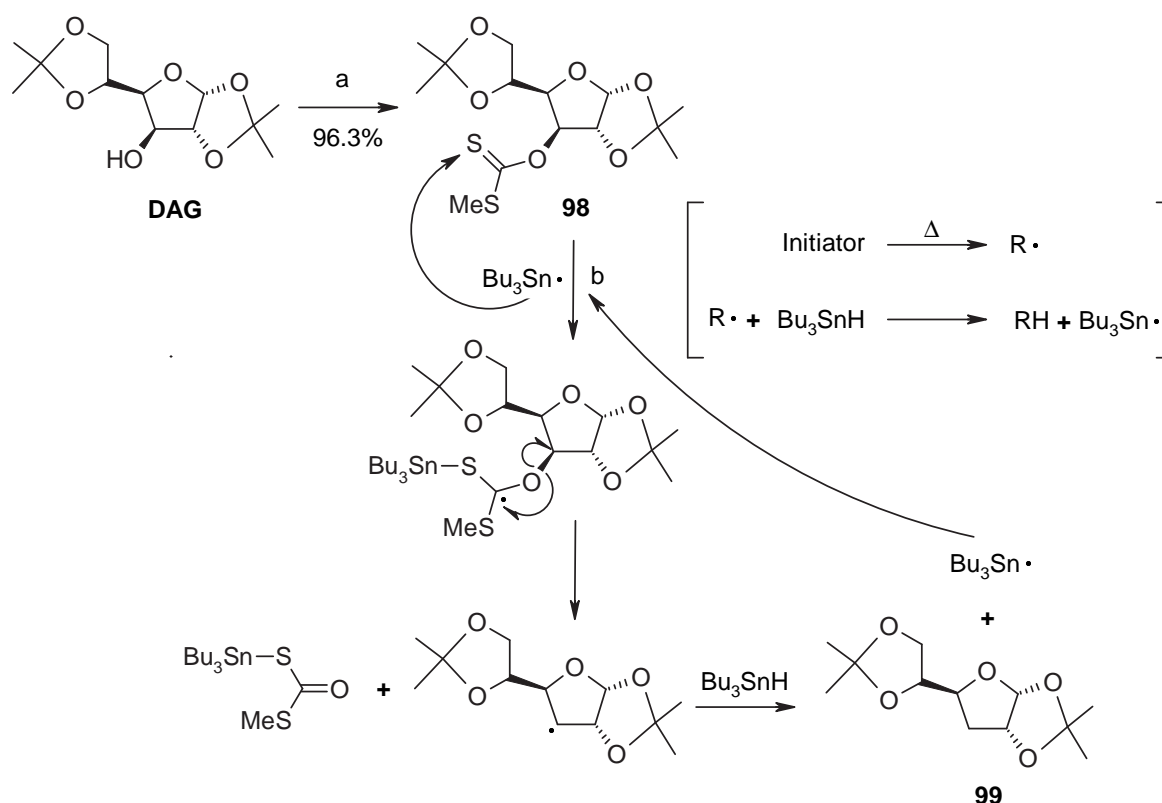


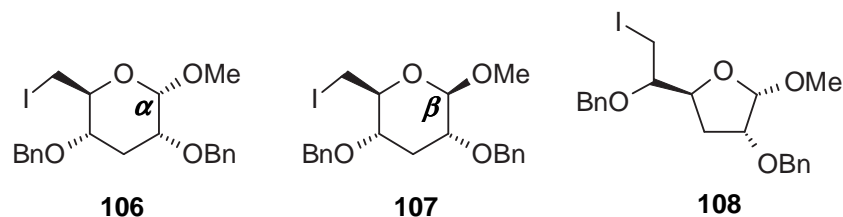
Abbildung 42: Desoxygenierung von DAG

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaH, Imidazol, CS₂, MeI, THF; (b) Bu₃SnH, Toluol, Rückfluss

Dieser zweistufige Desoxygenierungsprozess der Diacetonglucose verläuft in 75,4%iger Ausbeute.

Die weitere Synthese verläuft in Analogie zu den vorangegangenen Routen. Der Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppen im sauren Milieu folgt die Synthese der Me-

thylglycoside, welche anschließend benzyliert und an C6 iodiert werden.



phys. Daten	Daten für 106 α-Pyranose	Daten für 107 β-Pyranose	Daten für 108 α-Furanose
¹³ C-NMR/Kern	δ [ppm] in CDCl ₃	δ [ppm] in CDCl ₃	δ [ppm] in CDCl ₃
C(1)	97.6	106.3	107.9
C(2)	74.1	76.2	83.1
C(3)	29.9	34.8	33.1
C(4)	76.1	75.3	81.0
C(5)	70.1	77.0	80.9
C(6)	8.2	6.8	8.3
¹ H-NMR/Kern			
H-1	4.59	4.33	4.93
³ J _{1,2}	3.4 Hz	7.3 Hz	s, 0 Hz,
[α] _D ²⁰ , CHCl ₃	+74.8 (c=0.5)	+40.1 (c=0.9)	-50.3 (c=0.8)

Tabelle 11: Vergleich der phys. Daten von **106** mit **107** und **108**

^a gemessen in n-Hexan:EtOAc=85:15

Während die Hydrolyse von Verbindung **99** die epimeren α- und β-Pyranosen in nahezu identischen Ausbeuten ergibt, konnten zusätzlich noch geringe Mengen der korrespondierenden Furanose isoliert werden. Das für die weitere Synthese benötigte benzylierte 6-Iod-α-D-pyranosid **106** wird in einer Ausbeute von 7.0% bezogen auf Verbindung **99** dargestellt. Das epimere 6-Iod-β-D-Pyranosid **107** konnte in 7.9%iger Ausbeute isoliert werden.

Bei allen Verbindungen ist aus dem zu höheren Feld verschobenen ¹³C-NMR-Signal von C3 ersichtlich, dass die Desoxygenierung erfolgreich war (Tab. 11). Die Zuordnung der iodierten Verbindungen erfolgt anhand der Kopplungskonstanten der anomeren Protonen mit ihren Nachbarn an C2.

Die Synthese der diastereomeren Nonadiene **109** und **110** gelingt in 49.0%iger Ausbeute. Das Verhältnis der benötigten (*R*)-konfigurierten Verbindung **109** zum (*S*)-konfigurierten Nebenprodukt **110** beträgt 7:1.

Die Hydroborierung des aus der Ringschlussmetathese resultierenden Cycloheptens **112** ergibt die zwei möglichen regioisomeren Cycloheptanole **113** und **114** in einer Ausbeute von 80 %. Der in einem Verhältnis von 19:5 zu seinem Regioisomer **114** synthetisierte erwünschte Alkohol **113** wird in 75.1%iger Ausbeute mit DESS-MARTIN-Reagenz zum 5-Aminocycloheptanon **115** oxidiert (Abb. 43).

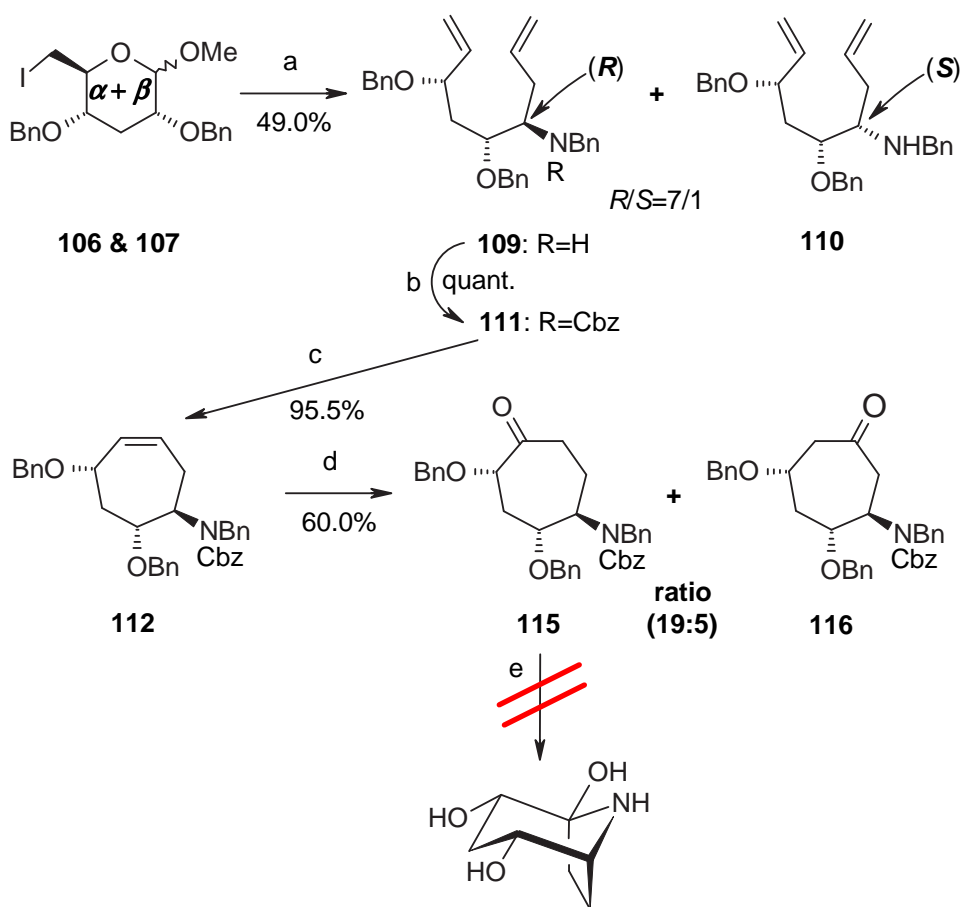


Abbildung 43: Versuch der Synthese des Calystegins 3-Desoxy-B₂

Reagenzien und Bedingungen: (a) aktiv. Zinkpulver, BnNH₂, Allylbromid, THF, Ultraschall, 40°C; (b) CbzCl, NaHCO₃, H₂O, EtOAc; CH₂Cl₂; (c) 3mol% GRUBBS'-Kat. 2. Gen., CH₂Cl₂; (d) 1) BH₃·THF, THF, -78°C→20°C, dann H₂O₂ 30%, 2 N NaOH; 2) DESS-MARTIN-Reagenz, CH₂Cl₂; (e) H₂, Pd/C 10%, aq. AcOH 66%, EtOAc

Die abschließende katalytische Hydrierung in wässriger Essigsäure bei 35 psi Wasser-

stoffpartialdruck ergibt leider kein isolierbares Produkt. Es liegt vermutlich ein nicht zu detektierendes Oligomeregemisch vor, welches im ¹H-NMR-Spektrum schwer zu identifizierende Multipletts im Bereich 4-3 ppm bzw. 2-1 ppm aufweist. Es handelt sich bei dem Hydrogenolyseprodukt keinesfalls um eine definierte stöchiometrische Verbindung. Die Untersuchung des Gemisches mit HPLC-(ESI)MS führt zu keinen weitergehenden Erkenntnissen. Mögliche Ursachen für dieses Resultat wurden bereits eingangs des Kapitels diskutiert.

5.2 Versuch der Synthese von Calystegin A₃

Die Struktur des Calystegins A₃ leitet sich vom Calystegin B₂ insofern ab, als das die Position C4 desoxygeniert ist. Die räumliche Ausrichtung der zwei Hydroxylgruppen an C2 und C3 im Calystegins A₃ entspricht demnach einer 3,4-*arabino*-Konfiguration oder anders ausgedrückt einer 2-Desoxy-*gluco*-Konfiguration.

Somit eignet sich das im Multigrammmaßstab zugängliche Methyl (*R*)-4,6-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid als Ausgangsmaterial für die Synthese von Calystegin A₃.

Die Benzylidenschutzgruppe wird in 1 M Salzsäure entfernt und das entschützte Pyranosid ohne weitere Reinigung in Pyridin temporär trityliert **81**. Die Benzylieung und anschließende Iodierung ergibt Verbindung **83** in 54.3%iger Ausbeute bezogen auf die benzylidengeschützte Ausgangsverbindung.

Die Darstellung der diastereomeren 6-Amino-nonadiene **84** (*R*) und **85** (*S*) gelingt in 69.7%iger Ausbeute (Abb. 44). Die Tandemreaktion ist in diesem Falle nicht stereoselektiv. Da an C2 kein stereogenes Zentrum mit einer sperrigen O-Benzylgruppe sondern eine Methylengruppe vorliegt, ist ein unspezifischer Angriff des Allylzinknucleophils auf die diastereotopen Seiten des Imins zu erwarten. Die Diene entstehen daher in einem annähernd equimolaren Verhältnis von 8:7 (*R*:*S*).

Auffallend an den Verbindungen **84** und **85** ist ihr vergleichsweise geringer R_f-Wert von 0.26 und 0.19 in dem polareren Laufmittelgemisch (n-Hexan:EtOAc=5:3). Offenbar neigt die sekundäre Aminogruppe dieser beiden Diene verstärkt zu Interaktionen mit den polaren SiOH-Gruppen des Kieselgels. Nach dem Schützen der sek. Aminogruppe mit einer Cbz-Funktion verschwinden diese R_f-Wert Unterschiede zu anderen vergleichbaren synthetisierten Verbindungen.

Die Ringschlussmetathese des (*R*)-konfigurierten Aminodiens **84** ergibt in 98.0%iger Ausbeute das Cyclohepten **87**. Die Synthese der regioisomeren Alkohole verläuft mit einer sehr hohen Ausbeute von 99.4% und generiert den gewünschten Alkohol **88** in

einem Verhältnis von 2:1 zu seinem Regioisomer **89**. Die Überführung der Verbindung **88** in das Cycloheptanon **90** gelingt in 85,1%iger Ausbeute.

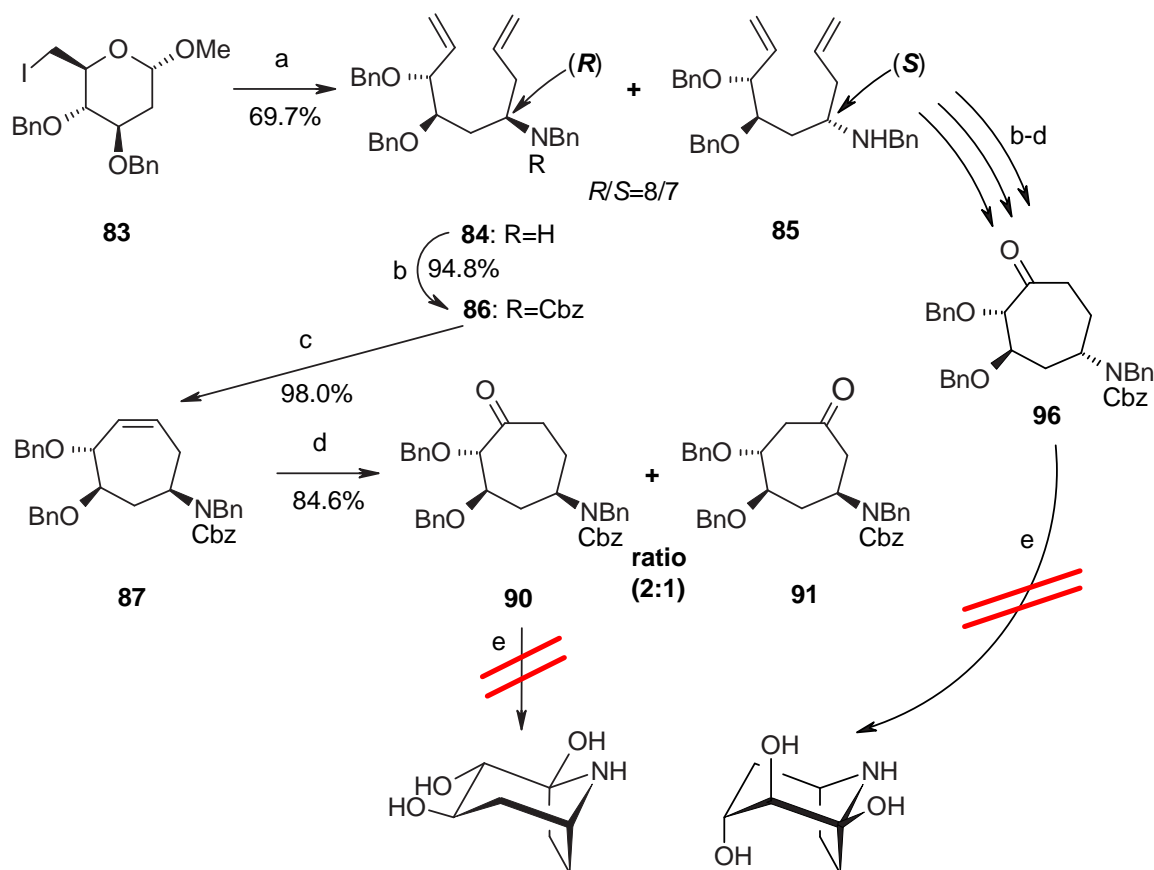


Abbildung 44: Versuch der Synthese von Calystegin A₃

Reagenzien und Bedingungen: (a) aktiv. Zinkpulver, BnNH₂, Allylbromid, THF, Ultraschall, 40°C; (b) CbzCl, NaHCO₃, H₂O, EtOAc, CH₂Cl₂; (c) 3mol% GRUBBS'-Kat. 2. Gen., CH₂Cl₂; (d) 1) BH₃·THF, THF, -78°C→20°C, dann H₂O₂ 30%, 2 N NaOH; 2) DESS-MARTIN-Reagenz CH₂Cl₂; (e) H₂, Pd/C 10%, aq. AcOH 66%, EtOAc

Die analoge Umsetzung des (*S*)-konfigurierten Aminodiens **85** ergibt in vergleichbaren Ausbeuten das (*S*)-konfigurierte 5-Aminocycloheptanon **96**.

Weder die Hydrogenolyse des (*5R*)-Ketons **90** noch die seines (*5S*) Diastereomers **96** führen zu einem isolierbaren nortropanoiden Produkt. Die Protonenspektren enthalten wiederum unspezifische Signale zwischen 4-3 bzw. 2-1 ppm und auch die ESI-MS-Untersuchung ergibt keinerlei Anhaltspunkte für die Existenz einer definierten Ver-

bindung. Die möglichen Ursachen dieses Fehlschlags sind bereits ausführlich erörtert worden.

6 Vergleichende Betrachtungen der verwendeten Reaktionen

6.1 Stereoselektivität der Zink-vermittelten Tandemreaktion

Die Stereoselektivität der Tandemreaktion ist bemerkenswert. In allen Fällen, in denen intermediär ein α -chirales Imin vorliegt, dominiert am Ende der Reaktion das (*R*)-Amin die Produktverteilung, unabhängig von der Konfiguration des Ausgangszuckers an C2 (Tab.12; S.66). Allerdings variieren die Diastereoselektivitäten von 1:0 bis 5:2 (*R*:*S*). Die Reaktion mit der 2-Desoxyfuranose **83** zeigt erwartungsgemäß die geringste Diastereoselektivität und ergibt das (*R*)- und (*S*)-Isomer in einem Verhältnis von 8:7.

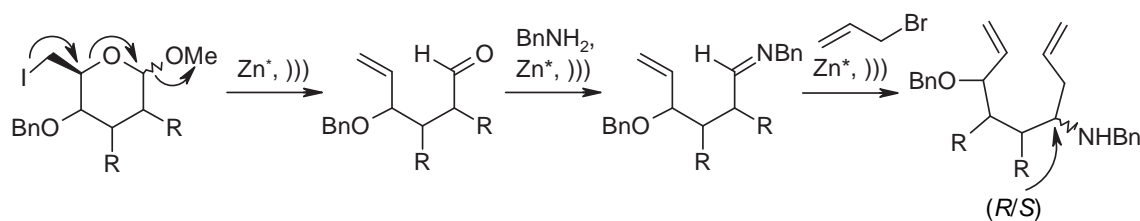


Abbildung 45: Mechanismus der Tandemreaktion

Gängige Modelle wie das des FELKIN-ANH- bzw. CRAM-Chelat-Übergangszustandes versagen in diesem konkreten Fall bei der Vorhersage des Hauptdiastereomers. Die in der Literatur beobachteten Zink-vermittelten Alkylierungen von hydroxy-geschützten Aldosen bestätigen die Nichtanwendbarkeit des FELKIN-ANH-Modells auf die Reaktion der nucleophilen Zinkallylverbindung mit dem Imin. So ergaben die 2,3-D-*erythro*-Furanosen in der Regel in sehr guter Selektivität die 1,2,3-D-*ribo* Produkte, während bei den 2,3-D,*L-threo*-Furanosen die Selektivität weit weniger sicher war und die 1,2,3-D,*L-xylo*-Produkte, in der Konfiguration des neugeschaffenen stereogenen Zentrums unvorhersagbar, entstanden^[79, 80, 125]. Wie Abb. 46 zu entnehmen ist, entsteht unter identischen Reaktionsbedingungen bei 2-*gluco*- bzw. 2-*manno*-Konfiguration jeweils das (*R*)-Isomer, was unter Bezug auf das FELKIN-ANH-Modell aber nur über verschiedene Übergangszustände möglich ist.

Es kann demnach anhand der Konfiguration des α -ständigen benzyloxysubstituierten chiralen Kohlenstoffatoms keine Vorhersage über die Diastereoselektivität bei der Allylierung des α -chiralen Imins getroffen werden. Warum das (*R*)-Isomer bei den α -

chiralen Verbindungen, unabhängig von der Konfiguration des α -C-Atoms, immer das Hauptdiastereomer ist, müssen weitergehende mechanistische Untersuchungen zeigen. Möglich wäre die Annahme das die Stärke des Chelateffektes zwischen dem Sauerstoffatom der O-Benzylgruppe des α -C-Atoms und dem Stickstoffatom der N-Benzylimino-Gruppe mit dem Zinkion von der absoluten Konfiguration des Imins abhängig ist.

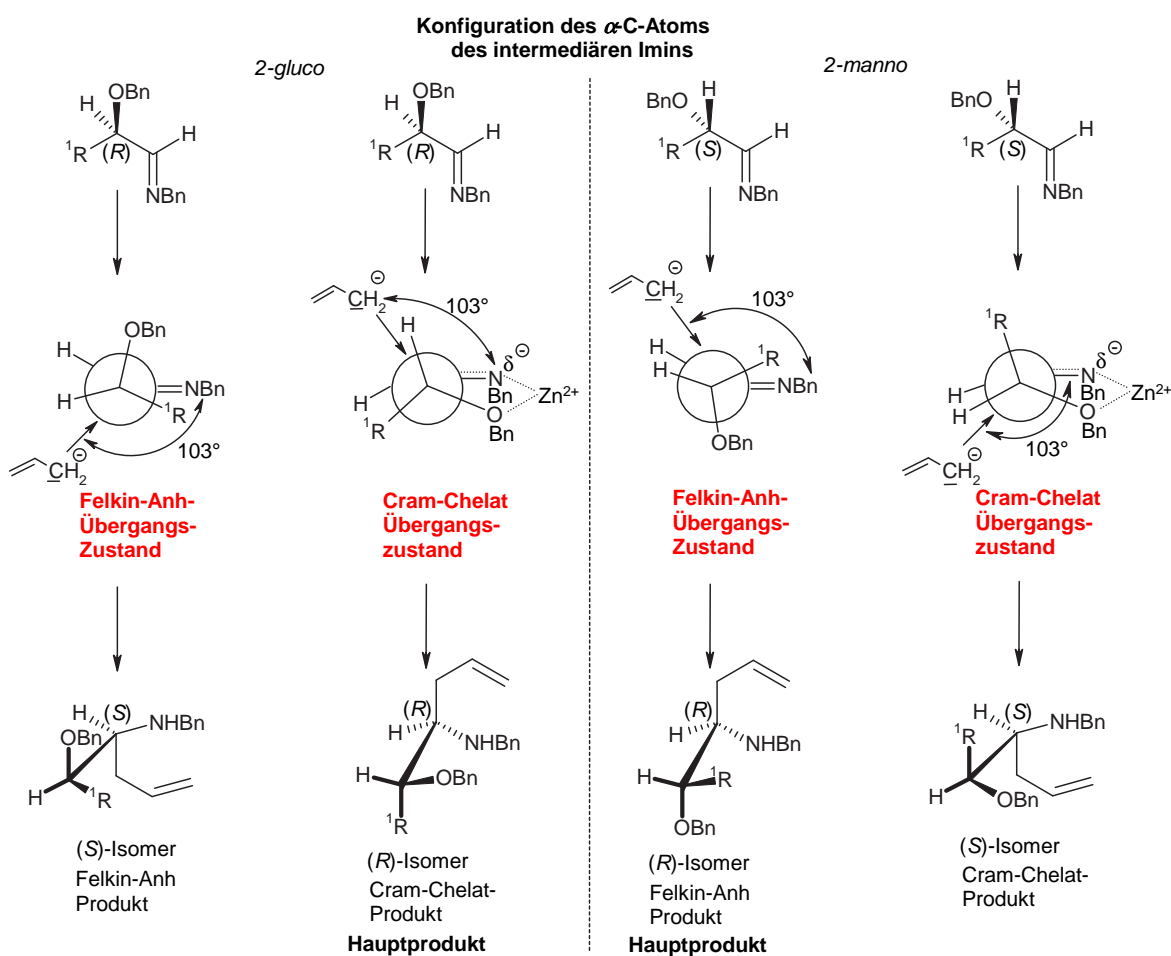


Abbildung 46: Gegenüberstellung der Übergangszustandsmodelle

Diese Annahme wird durch die Beobachtungen von SKAANDERUP et al. bestärkt, die Zink durch andere Metalle wie Magnesium oder Indium ersetzen und bei der Umsetzung des 6-Desoxy-6-iod- α -D-mannopyranosids eine komplette Inversion der Diastereoselektivität im Vergleich zur Zink-vermittelten Alkylierung beobachten konnten^[145].

6-Iod-glycosid	Produkt	<i>R/S</i>	Gesamtausbeute
 2	 3/4	3/1	45.1 %
 22	 23/24	5/2	56.2 %
 32	 33	1/0	36.9 %
 73 & 74	 75	1/0	49.2 % ^a 56.5 % ^b
 61 & 62	 63	1/0	40.3 % ^a 57.0 % ^b
 46	 47/48	17/2	91.4 %
 106 & 107	 109 110	7/1	49.0 %
 83	 84 85	8/7	69.7 %

Tabelle 12: Betrachtung der Stereoselektivität der Tandemreaktion
alle Reaktionen wurden in THF unter Ultraschall bei 40°C durchgef.

^a ausgehend vom α -Pyranosid

^b ausgehend vom β -Pyranosid

6.2 Regioselektivität der Hydroborierung des Cycloheptens

Die Hydroborierung der Cycloheptene mit 1 M Boran-THF Lösung gefolgt von einer Behandlung mit 2 N Natronlauge und 30%iger Wasserstoffperoxidlösung ergibt die beiden möglichen Alkohole selektiv. Die Oxidation der Allylkoholfunktion erfolgt hauptsächlich alphasändig zur Hydroxylgruppe und ergibt somit das gewünschte Hydroborierungsprodukt als Hauptregioisomer. Die Verhältnisse der Alkohole variieren von 1:0 bis 5:3 (Tab.13; S.68).

Ob die regioisomeren Alkohole absolut diastereomerenrein vorliegen, kann nicht mit absoluter Sicherheit festgestellt werden. Die, aufgrund von Konformerengleichgewichten, schwer auswertbaren ^1H -NMR-Spektren geben zumindest keinen Anlass ein Diastereomerenmisch zu vermuten. Ein bei 120°C in deuteriertem DMSO aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum und das korrespondierende $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HETCOR-Spektrums des Cycloheptanols **7** zeigen eindeutig die ausschließliche Präsenz nur eines Diastereomers. Zudem beobachteten EVANS et al. bei der Hydroborierung von allylischen 2,3-Cyclohexenolen mit 9-BBN die selektive Bildung der anti-1,2-Diole, was auf einen von elektronischen Effekten dominierten Angriff des Borans an die Doppelbindung schließen läßt^[48].

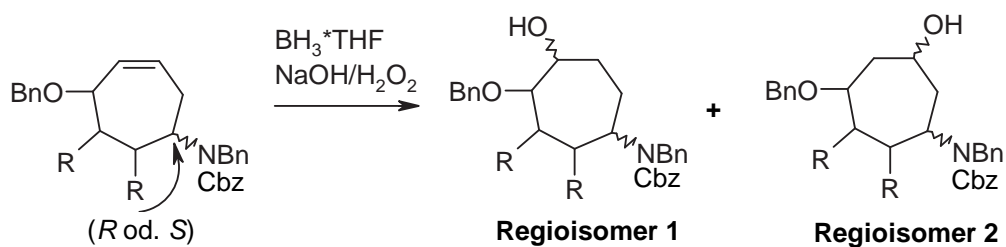
Um welches Diastereomer es sich handelt, kann nicht mit Bestimmtheit gesagt werden. Rückschlüsse aus den Kopplungskonstanten der Protonen an C1 und C2 können aufgrund ihrer Nichtverfügbarkeit (Konformeren-GG) nicht gezogen werden.

Vermutlich steht die neu eingeführte Hydroxylgruppe in Analogie zu den Beobachtungen von EVANS anti zur Benzyloxyfunktion an C2.

In Unkenntnis der Geometrie des Übergangszustandes ist die Stärke von sterischen Effekten bei der regioselektiven Addition des Borans an die Doppelbindung nur schwer abschätzbar. Allerdings lassen die beobachteten unterschiedlichen Selektivitäten auch einen nicht unerheblichen sterischen Einfluss auf die Produktverteilung vermuten, da die elektronischen Faktoren bei den hydroborierten Cycloheptenen relativ ähnlich sind.

6.3 Grubbs' katalysierte Ringschlussmetathese

Die von einem GRUBBS' Katalysator der 2. Generation katalysierte Olefinringschlussmetathese (RCM) ist eine elegante und nahezu quantitative Methode die geschützten Nonadiene in die entsprechenden Cycloheptene zu überführen. Ruthenium-Carben-Systeme des GRUBBS-Typs besitzen gegenüber den von SCHROCK et al. entwickelten Molybdän-Katalyse-Systemen^[140] mehrere Vorteile. Die katalytische Aktivität wird nicht signifikant durch die Anwesenheit von Luft, Feuchtigkeit oder kleinere Verunrei-



Cyclohepten	Produkt	Iso. 1 / Iso. 2	Ausbeute
 6 & 12	 7 & 13 8 & 14	11/4 ^a 13/4 ^b	88.0 % ^a 71.1 % ^b
 26	 27	1/0	69.4 %
 35	 36	1/0	80.3 %
 77	 78	1/0	87.7 %
 65	 66 67	7/3	71.5 %
 50	 51 52	5/3	71.3 %
 112	 113 114	19/5	80.0 %
 87 & 93	 88 & 94 89 & 95	2/1 ^a 7/3 ^b	99.4 % ^a 94.0 % ^b

Tabelle 13: Betrachtung der Regioselektivität der Hydroborierung
 alle Reaktionen wurden in THF bei -78°C durchgef.

^a ausgehend vom (6*R*)-Aminocyclohepten

^b ausgehend vom (6*S*)-Aminocyclohepten

nigungen in Lösungsmitteln verringert und die Reaktionen laufen unter milden Bedingungen ab. Ruthenium-Carben-Katalysatoren sind bemerkenswert tolerant gegenüber vielen verschiedenen funktionellen Gruppen und können bequem unter Luftatmosphäre für mehrere Wochen ohne Zersetzung gelagert werden^[63].

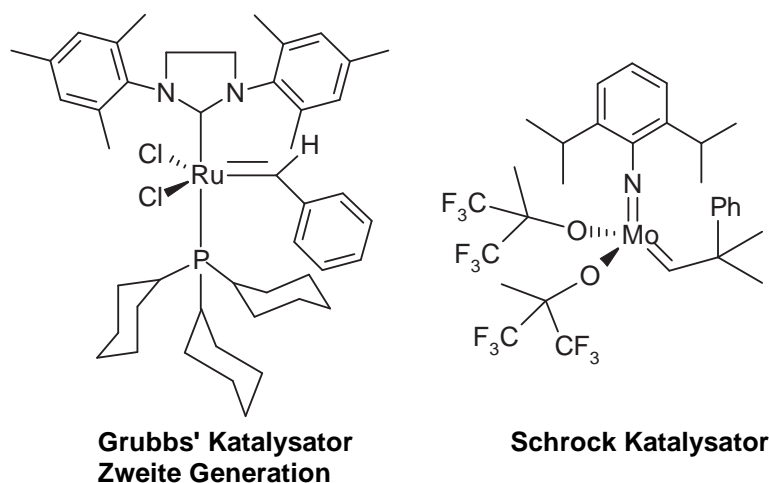


Abbildung 47: Olefinmetathesekatalysatoren des GRUBBS- und des SCHROCK-Typs

Allerdings vermögen GRUBBS' Katalysatoren trotz ihrer umfassenden Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen keine Diene mit primären oder sekundären Aminen umzusetzen^[2]. Deshalb ist die Überführung der sekundären Amine in ein Amid oder in ein tertiäres Amin unerlässlich.

Der Mechanismus der Olefinmetathesen scheint unabhängig vom Katalysatoraufbau und der Substratstruktur für alle erwähnten Katalysatoren identisch zu sein^[63] und beruht auf einer Abfolge der Bildung von Metallacyclobutanen und Carbenkomplexen durch [2+2]-Cycloadditionen und Cycloreversionen. Er wurde 1971 erstmals von CHAUVIN und HERISSON formuliert^[67].

Die Triebkraft der Ringschlussmetathese ist neben entropischen Effekten die Bildung von Ethylen, welches gasförmig aus der Reaktionslösung entweicht und somit eine Verschiebung des chemischen Gleichgewichts zur Folge hat (Abb. 48).

Alternativ zum allgemeinen postulierten Mechanismus über 16 Elektronenspezies ist eine 14 Elektronen Komplexvariante, welche durch den anfänglichen Verlust des Phosphinliganden entstehen würde, denkbar. Die resultierende Katalysesequenz ist allerdings mit der 16 Elektronenvariante identisch.

Die Metathesen verlaufen bei einer Katalysatorkonzentration von 3-5 mol% innerhalb

von 48 h bei Raumtemperatur nahezu quantitativ.

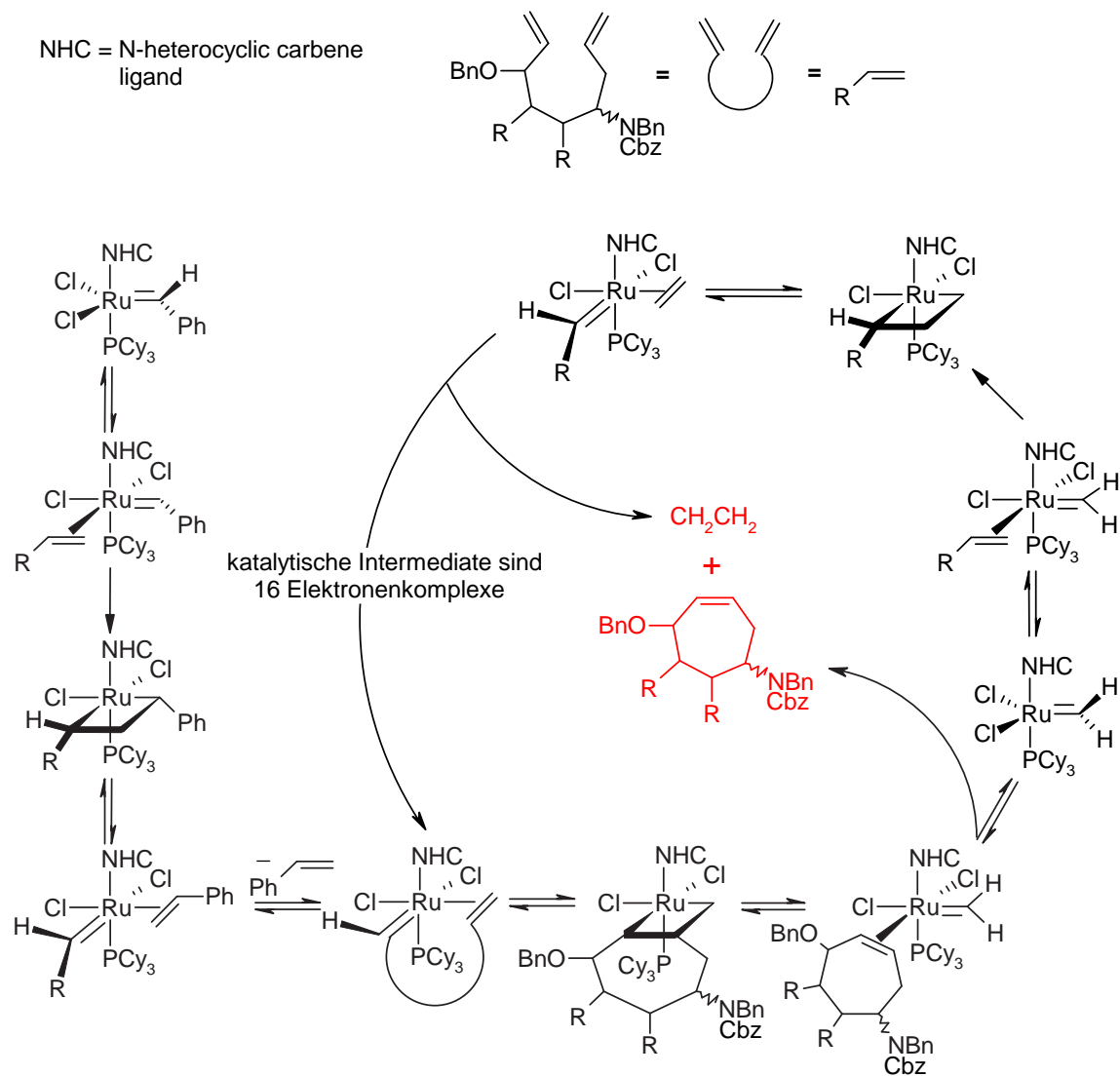


Abbildung 48: Katalysezyklus der GRUBBS' katalysierten RCM

7 HT-NMR-Experimente und CD-Messungen

7.1 Rotamerengleichgewichte der Cbz-geschützten Verbindungen in der NMR-Spektroskopie

Alle synthetisierten Cbz-geschützten Verbindungen zeigen sowohl im ^1H -NMR- als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum ein Gemisch von Rotameren. Diese Beobachtung ist auf einen partiellen Doppelbindungscharakter der amidischen N-C-Bindung zurückzuführen, welcher eine freie Rotation um die C-N-Einfachbindung behindert (Abb. 49). Ähnliche Effekte sind auch bei BOC-geschützten Aminen bekannt.

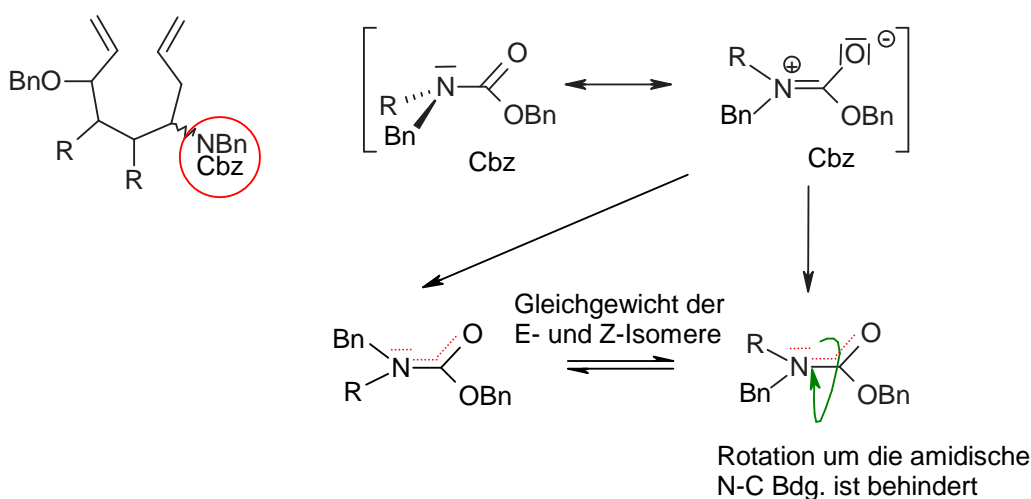


Abbildung 49: Rotameren-Gleichgewicht der Cbz-geschützten Verbindungen

Im Protonenspektrum manifestiert sich dieses Gleichgewicht in sehr breiten Signalen, so dass Kopplungskonstanten weitgehend unzugänglich sind und eine Zuordnung der Signale nur sehr schwer möglich ist. Der Bereich zwischen 5-3 ppm stellt sich in der Regel als ein kaum differenziertes Multiplett dar.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum dieser Verbindungen ist gleichfalls schwer auszuwerten. Die Signale sind schwach, breit, teilweise nicht vorhanden und erscheinen mitunter doppelt, was auf die Präsenz des korrespondierenden Rotamers zurückzuführen ist. Hinweise auf die Identität der NMR-Signale kann ein zweidimensionales $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HETCOR-Spektrum liefern.

Um dennoch ein auswertbares NMR-Spektrum eines Cycloheptenderivates zu erhalten, wurde an der sekundären Aminogruppe des Diens **3** eine Benzyl- statt einer

Cbz-Gruppe eingeführt. Die resultierende Verbindung **17** kann problemlos durch den GRUBBS' Katalysator cyclisiert werden und ergibt das Cyclohepten **18**, dessen ^1H - und ^{13}C -Spektrum scharfe Signale und gut evaluierbare Kopplungskonstanten aufweist. Desweiteren wurden von den Verbindungen **6**, **7**, **10**, **64**, **68**, **69** und **76** ^1H -NMR Spektren in deuteriertem DMSO bei 120°C aufgenommen (Abb. 50-56). Diese bei 500 MHz gemessenen Spektren weisen eine wesentlich höhere Signalschärfe auf, als ihre bei 27°C gemessenen Pendanten in deuteriertem Chloroform. Bei diesen hohen Temperaturen wird die Rotationsbarriere offensichtlich gebrochen und die freie Drehbarkeit der amidischen N-C-Bindung wiederhergestellt.

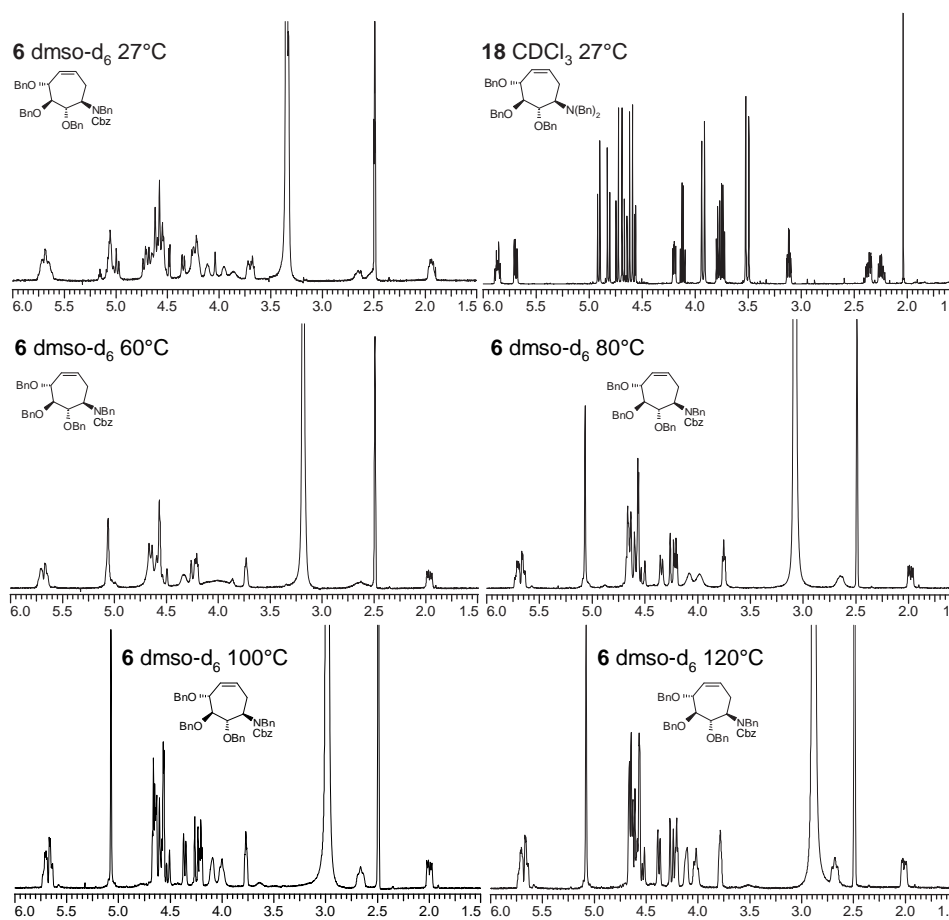
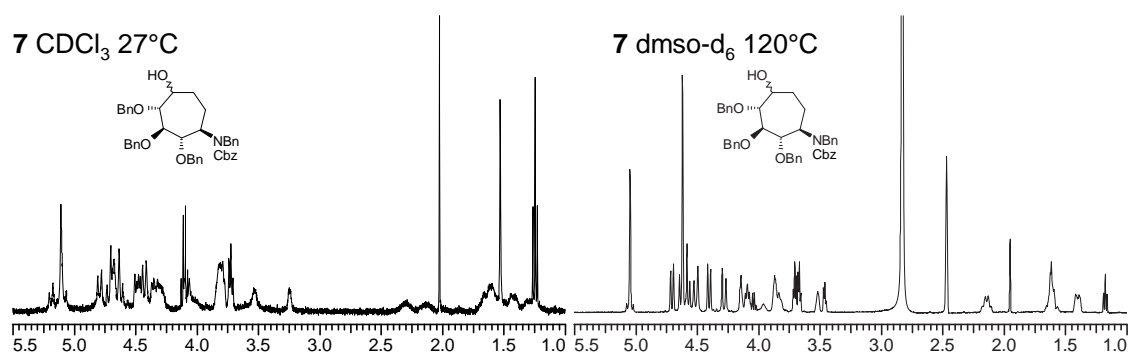
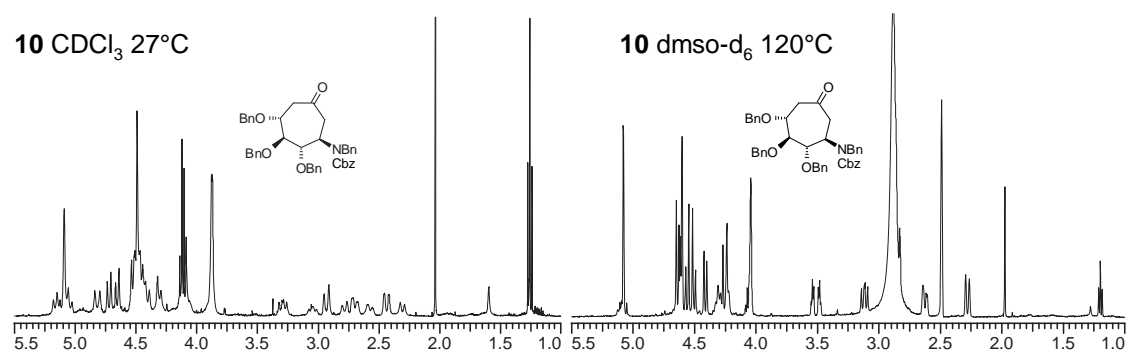
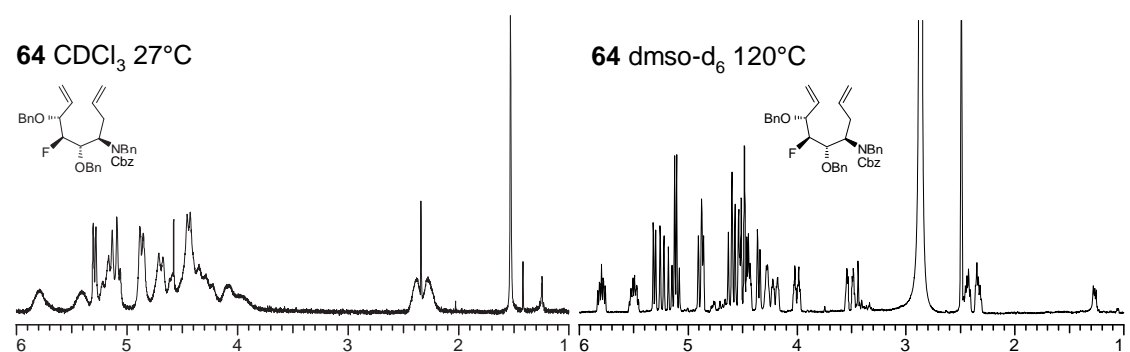
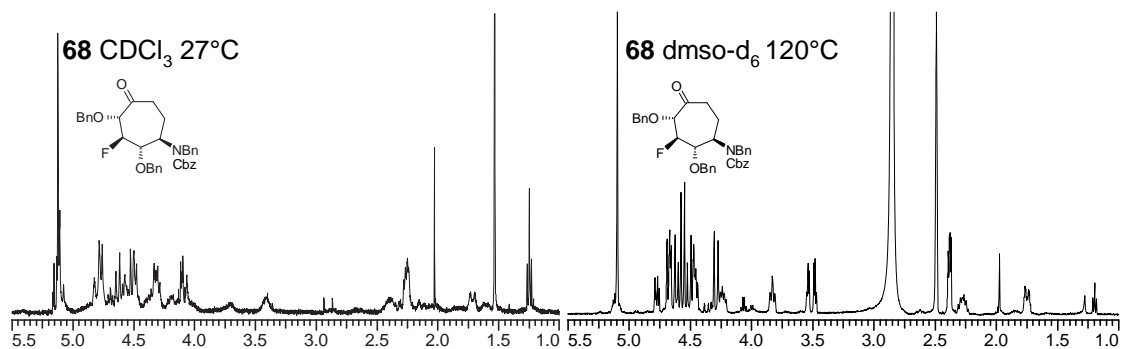
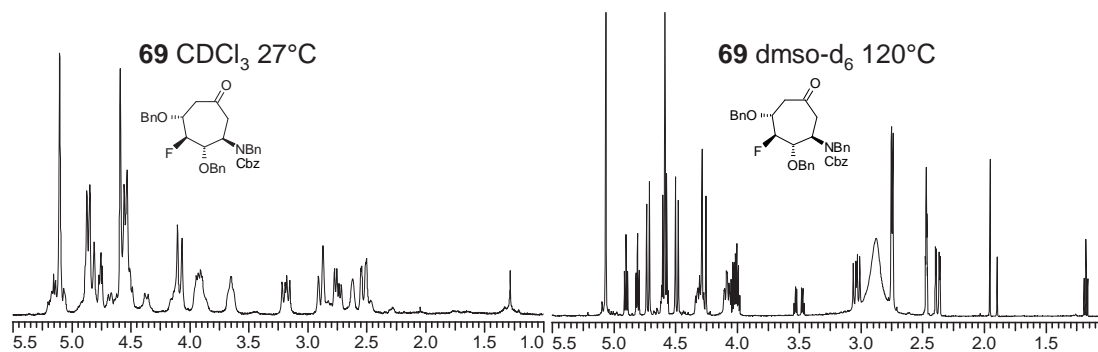
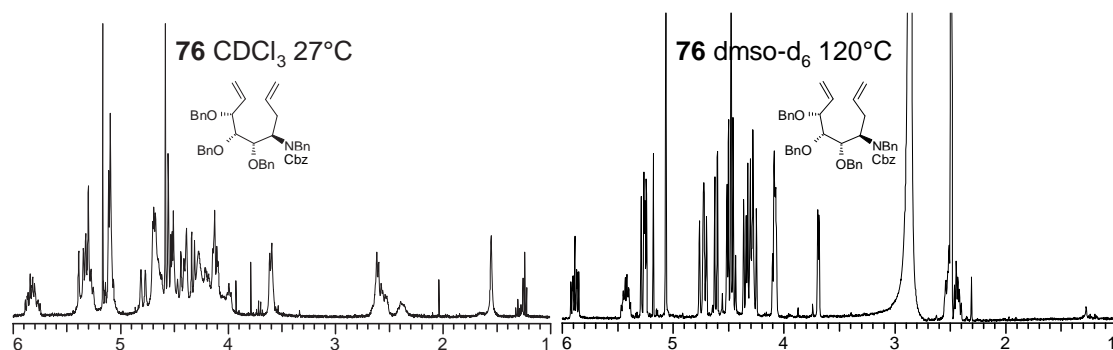


Abbildung 50: Vergleich der ^1H -NMR Spektren von Verbindung **6** und **18**

Das bei 120°C aufgenommene ^1H -NMR Spektrum von Verbindung **7** bestätigt die Hypothese der diastereomerenreinen Hydroborierung des Cycloheptens (Abb. 51). Es handelt sich bei Verbindung **7** definitiv um eine diastereomerenreine Verbindung.

Abbildung 51: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung **7** bei 27°C und 120°C Abbildung 52: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung **10** bei 27°C und 120°C Abbildung 53: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung **64** bei 27°C und 120°C

Abbildung 54: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung **68** bei 27°C und 120°C Abbildung 55: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung **69** bei 27°C und 120°C Abbildung 56: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung **76** bei 27°C und 120°C

7.2 CD-Messungen der Cycloheptanone **9** und **68**

Beide Verbindungen besitzen bei gleicher Molekülgeometrie eine identische absolute Konfiguration. Zudem weichen die Polarität und Länge der C-F bzw. C-OR Bindung nur geringfügig voneinander ab (Abb. 57; Tab. 14).

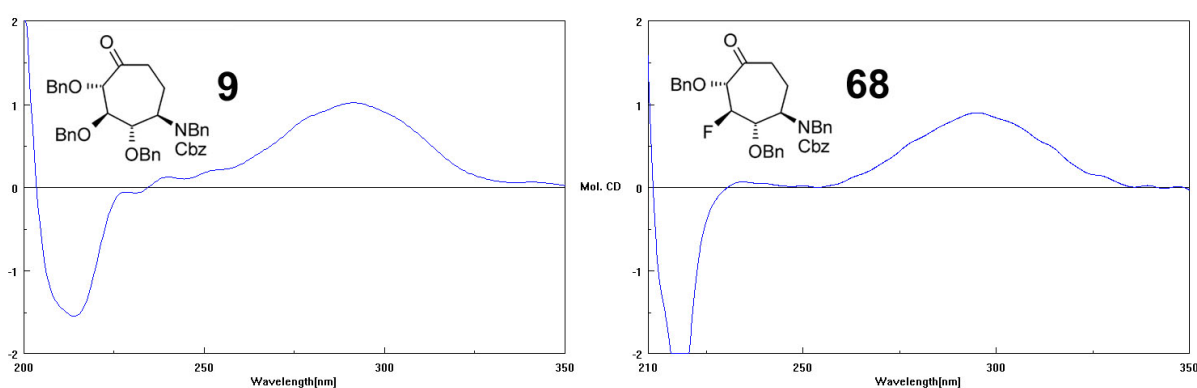


Abbildung 57: Vergleich der CD-Spektren von Verbindung **9** und Verbindung **68**

Folglich sollten die CD-Spektren einander ähnlich sein. Die ORD-Spektren (optische Rotationsdispersion) beider Substanzen zeigen einen nicht monotonen Kurvenverlauf. Im Bereich von Absorptionsbanden überlagert sich der normalen ORD-Kurve ein S-förmiger Anteil (CD; Circular dichroismus) zur sogenannten anomalen ORD-Kurve und ergibt einen COTTON-Effekt.

	Daten für 9	Daten für 68
Spezifischer Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = -8.7$ ($c = 0.7$, CDCl_3)	$[\alpha]_D^{20} = -37.0$ ($c = 0.5$, CDCl_3)
Molare Elliptizität	$[\Theta]^{20} = 1.01$ (291 nm) ($c = 7.1\text{E-}005$ M, MeOH)	$[\Theta]^{20} = 0.89$ (295 nm) ($c = 1.4\text{E-}004$ M, MeOH)

Tabelle 14: Vergleich der chiroptischen Daten der Cycloheptanone **9** und **68**

8 Glycosidaseinhibierung durch Calystegine

Ihrer geringen Verfügbarkeit geschuldet, sind reproduzierbare kinetische Werte und Inhibierungskonstanten der Calystegine kaum publiziert worden.

Einzig die Gruppe um ASANO veröffentlichte einige K_i -Werte^[5, 9] und vermutete anhand ihren kinetischen Daten für die Calystegine der A-, B- und C-Gruppe einen kompetitiven Hemmmechanismus (Tab. 15).

Die überwiegende Anzahl der Autoren beschränkte sich bei der Quantifizierung der Hemmwirkung auf IC_{50} -Werte, die bei kompetitiver Hemmung jedoch abhängig von der Substratkonzentration sind, oder auf eine subjektive Kategorisierung in schwach, mittel und stark.

Allerdings handelt es sich bei den getesteten Calysteginen um aus natürlichem Gewebe isoliertes Material. Arbeitsgruppen, denen erstmals enantioselektive Synthesen der Calystegine in hinreichender Ausbeute gelangen, nahmen keine kinetischen Untersuchungen der Glycosidaseinhibition vor^[25, 143, 145].

inhibiertes Enzym	K_i (in μm) für Calystegin							
	A ₃	A ₅	A ₇	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	C ₁
β -Glucosidase								
Mandel	20 ^[5]	k.I. ^[9]	n.p.	1.8 ^[5]	1.2 ^[5]	200 ^[5]	7.3 ^[9]	0.45 ^[5]
<i>Caldocellum</i>								
<i>saccarolyticum</i>	12 ^[5]	k.I. ^[9]	n.p.	0.43 ^[5]	0.55 ^[5]	85 ^[5]	n.p.	0.29 ^[5]
α -Galactosidase								
grüne Kaffeebohne	20 ^[5]	k.I. ^[9]	n.p.	k.I. ^[5]	0.86 ^[5]	k.I. ^[5]	n.p.	90 ^[5]
<i>Aspergillus niger</i>	30 ^[5]	k.I. ^[9]	n.p.	k.I. ^[5]	2.3 ^[5]	33 ^[5]	n.p.	14 ^[5]
β -Galactosidase								
Rinderleber	30 ^[5]	k.I. ^[9]	n.p.	1.6 ^[5]	46 ^[5]	k.I. ^[5]	k.I. ^[9]	3.6 ^[5]
Trehalase								
Schweineniere	5.3 ^[9]	k.I. ^[9]	22 ^[9]	k.I. ^[9]	5.3 ^[9]	25 ^[9]	1.2 ^[9]	16.0 ^[9]

Tabelle 15: Publierte kinetische Konstanten für die kompetitive Hemmung von Glycosidasen

Werte durch Hydrolyse der *p*-Nitrophenylglycoside, n.p.=nicht publiziert, k.I.=keine Inhibierung

8.1 Mikrotiterplattenassay

Glycosidasen beschränken ihre katalytische Wirkung nicht ausschließlich auf natürliche Glycoside^[141, 32, 92]. Synthetische, kommerziell erhältliche Glycoside, deren Aglycon im UV/VIS-Bereich absorbiert, eignen sich für eine photometrische Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Glycosidasen.

Durch enzymatische Hydrolyse von 4-Nitrophenyl-glycosiden entstehendes 4-Nitrophenol absorbiert im Bereich von 400-415 nm und kann photometrisch gut quantitativ bestimmt werden (Abb. 59). Bei Annahme einer einfachen MICHAELIS-MENTEN-Kinetik können die K_M -Konstanten der Glycosidasen auf diese Weise einfach bestimmt werden (Abb. 58). Mit dieser Methode lassen sich natürlich auch Hemmwirkungen kompetitiver Inhibitoren auf die enzymatische Aktivität der Glycosidasen quantifizieren.

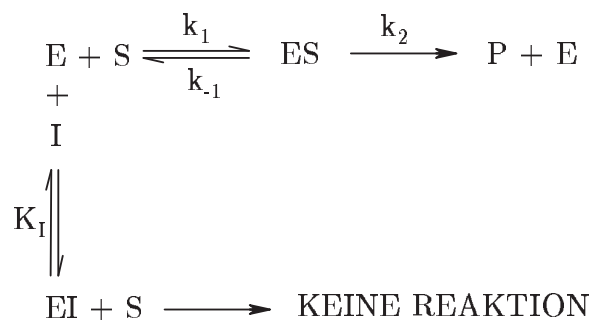


Abbildung 58: Reaktionsschema des MICHAELIS-MENTEN-Modells einer kompetitiven Hemmung; $K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$ und $K_M = \frac{k_{-1}}{k_1} + \frac{k_2}{k_1} = K_S + \frac{k_2}{k_1}$

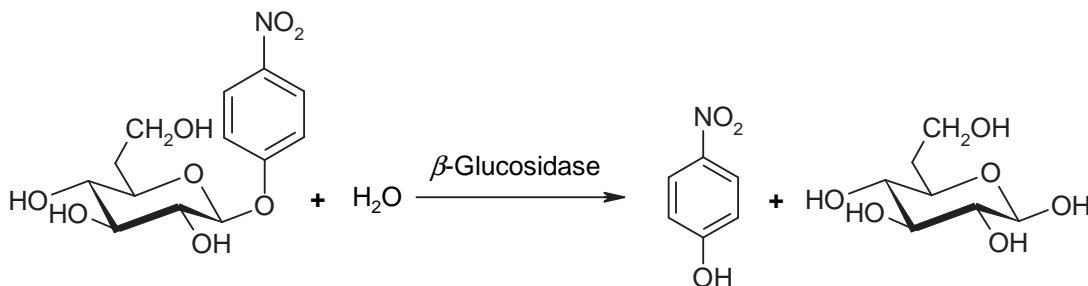


Abbildung 59: Enzymatische Hydrolyse von *p*-Nitrophenyl- β -D-glucosid durch β -Glucosidase

Das in unserer Arbeitsgruppe entwickelte High Throughput Screening - System (HTS-System) ist ein vielseitig einsetzbarer Absorptionsassay für Mikrotiterplatten mit 96 Kavitäten, der eine schnelle Optimierung der Hydrolysebedingungen (pH-Wert, Konzentration, Temperatur usw.) ermöglicht. Mit Hilfe dieses Assays wird die enzymatische Hydrolyse von 4-Nitrophenyl-glucosiden mit β -Glucosidase bzw. α -Glucosidase im Natriumacetatpuffer (50 mM) bei $\lambda=415$ nm in Anwesenheit der Calystegine photometrisch verfolgt.

Die Bestimmung des Extinktionsmaximums des 4-Nitrophenols erfolgt bei einem pH-Wert von 6, um optimale Bedingungen für die enzymatische Umsetzung zu gewährleisten. Da sowohl Substrat als auch Aglycon im UV-Bereich absorbieren, kann eine Quantifizierung über das 4-Nitrophenol nur im UV/VIS-Spektrum erfolgen (Abb. 60).

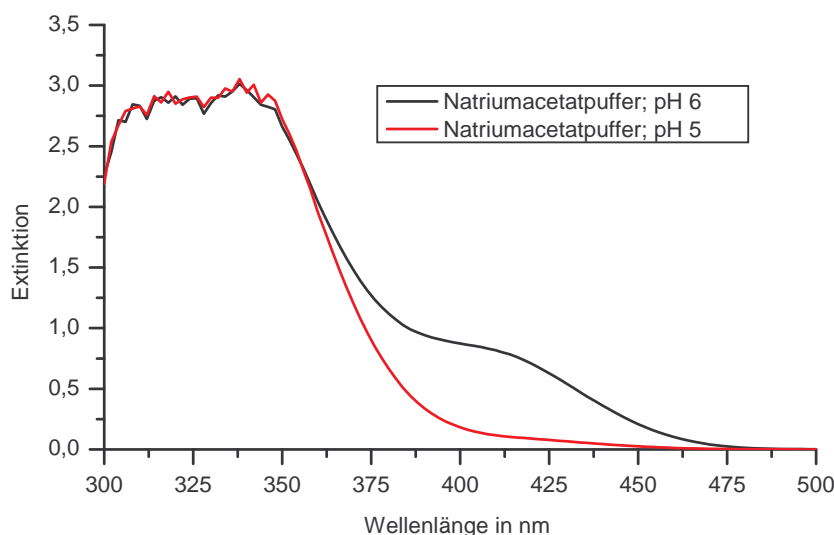


Abbildung 60: UV/VIS-Spektrum von 4-Nitrophenol im Natriumacetatpuffer

Um die Inhibitoraktivitäten der Calystegine quantifizieren zu können, werden vier oder mehr Substratkonzentrationen (0,5 mM, 0,67 mM, 1,0 mM und 2,0 mM; 4-Nitrophenyl-glucosid) mit jeweils vier verschiedenen Inhibitorkonzentrationen vermessen. Die Konzentrationen der Calystegine wurde abhängig von ihrer Aktivität variiert. Aus den gemessenen Zeit-Umsatz-Kurven können die Inhibitor konstanten (K_i) der Calystegine durch LINEWEAVER-BURK- bzw. DIXON-Auftragungen ermittelt werden. Diese K_i -Werte weisen gegenüber häufig publizierten IC_{50} -Werten den Vorteil der Substratkonzentrationsunabhängigkeit auf.

8.2 Kompetitive Hemmung der Mandel- β -Glucosidase

Bei dem verwendeten Enzym handelt es sich um die β -Glucosidase der Mandel (14.3 U/mg; EC 3.2.1.21). Die MICHAELIS-Konstante der β -Glucosidase unter den genannten Bedingungen beträgt $K_M=2.5$ mM. In der Literatur wurden bislang Werte von 2.5 mM^[35] und 3.6 mM^[5, 9] veröffentlicht.

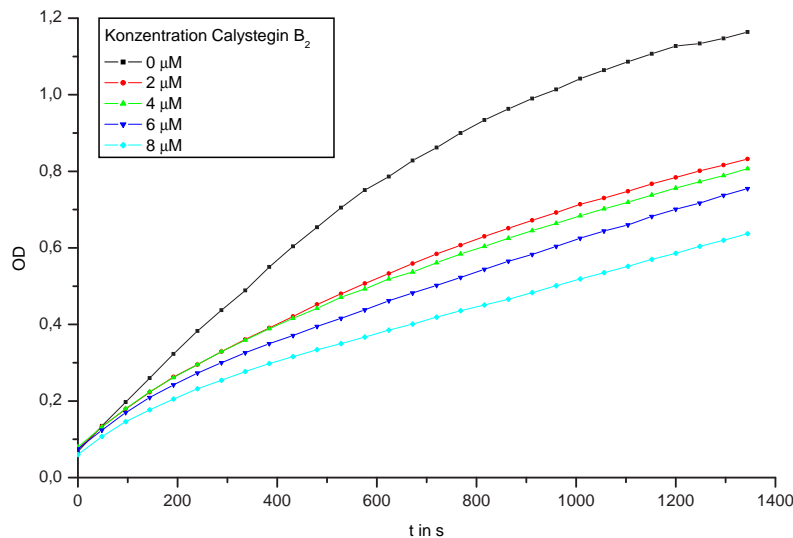


Abbildung 61: Enzymatische Hydrolyse einer 2 mM 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosidlösung bei verschiedenen Calystegin B₂ Konzentrationen durch β -Glucosidase der Mandel

Alle sechs synthetisierten Calystegine wurden auf ihre Hemmaktivitäten bezüglich der Mandel- β -Glucosidase untersucht, um die jeweilige Inhibitorkonstante K_i zu bestimmen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 16 aufgeführt.

In Abb. 61 wird die exzellente Hemmwirkung des Calystegins B₂ auf die β -Glucosidase schon bei sehr geringen Konzentrationen im mikromolekularen Bereich veranschaulicht.

Calystegin B₂ ist der potenteste Hemmer der Mandel- β -Glucosidase unter den hier vermessenen Calysteginen mit einem K_i -Wert von 5.9 μ M. Es gehört folglich zu den stärksten bekannten β -Glucosidase-Hemmern, da bisher noch keine K_i -Werte < 1 μ M veröffentlicht wurden.

Calystegin B₄ und das fluorierte Calystegin B₂ sind ebenfalls gute β -Glucosidase-Inhibitoren mit K_i -Werten im unteren mikromolekularen Bereich.

Calystegin	K_i	Enzymkonz. pro well	Inhibitorkonzentration
B ₂ 19	5.9 μM	0.22165 u/ml	0; 2; 4; 6; 8 μM
B ₄ 38	15.2 μM	0.24525 u/ml	0; 6; 12; 18; 24 μM
3-Desoxy-3-F-B ₂ 70	82 μM	0.24310 u/ml	0; 42; 84; 168; 252; 336 μM
B ₃ 29	320 μM	0.24453 u/ml	0; 0.1; 0.2; 0.4; 0.6 mM
A ₇ 54	2.1 mM	0.22166 u/ml	0; 1.5; 3.0; 4.5; 6.0 mM
3- <i>epi</i> -B ₂ 80	k.I.	0.21879 u/ml	0; 1; 5; 10 mM

Tabelle 16: ermittelte K_i -Werte der Calystegine für Mandel- β -Glucosidase
Werte durch Hydrolyse der *p*-Nitrophenylglycoside, k.I.=keine Inhibierung

Eine mittlere Stellung mit einem K_i -Wert von 320 μM nimmt das Calystegin B₃ ein. Der schlechteste Inhibitor mit einer Inhibierungskonstanten von 2.1 mM ist das Calystegin A₇

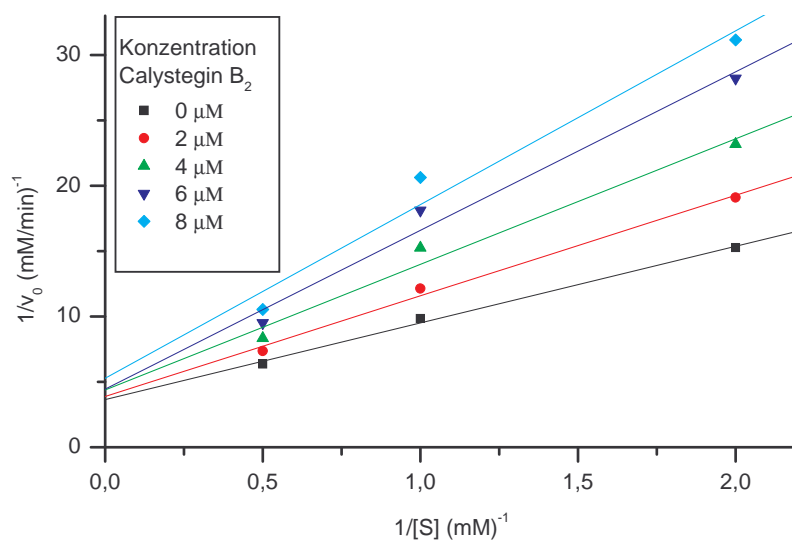


Abbildung 62: LINEWEAVER-BURK-Auftragung der Calystegin B₂-Inhibierung von Mandel- β -Glucosidase

Calystegin 3-*epi*-B₂ verfügt über keinerlei Inhibitor-Aktivitäten (Abb. 64; S.82). Wobei die experimentellen Werte nicht ganz eindeutig sind. So erhöht sich bei einer Inhibitorkonzentration von 1 mM die Umsatzgeschwindigkeit, während bei höheren Konzentrationen die Produktentwicklung leicht gehemmt wird. Eine Erklärung könnte die

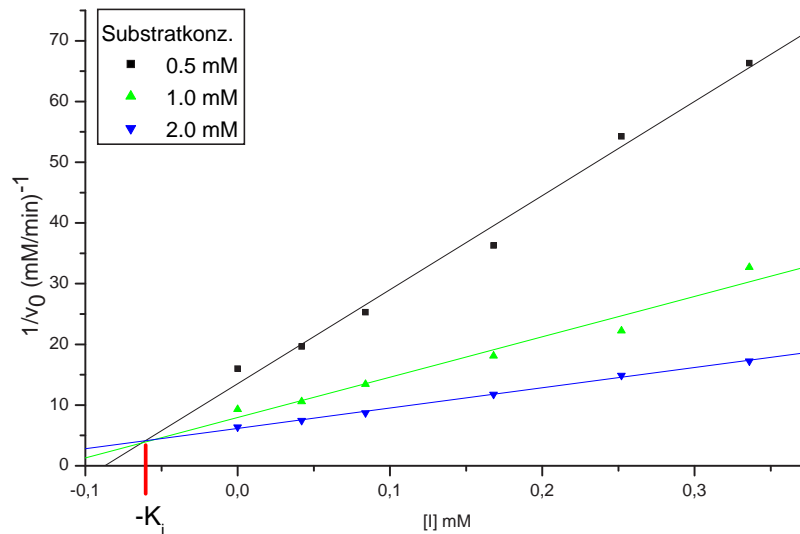


Abbildung 63: DIXON-Auftragung der Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂-Inhibierung von Mandel- β -Glucosidase

ungewöhnliche axiale Stellung der OH-Gruppe an C3 sein, welche eine Bindung an dem aktiven Zentrum des Enzyms erschwert. Die Möglichkeit einer nicht-kompetitiven Hemmung kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Zudem erreicht die Inhibitor-konzentration bei diesem Versuch eine Größenordnung, die trotz eines 50 mM Puffers geringfügig den pH-Wert der Lösung und damit das Absorptionsverhalten des 4-Nitrophenols zu verändern vermag.

Die in dieser Arbeit ermittelten K_i -Werte der bekannten natürlichen Calystegine sind allesamt niedriger als die von ASANO veröffentlichten^[5, 9], bewegen sich aber in einer Größenordnung.

Die Gründe hierfür sind vielfältiger Natur. Zum einen ist der von ASANO publizierte K_M -Wert der Glycosidase von 3.6 mM größer als der hier ermittelte von 2.5 mM. Somit ist die von ASANO verwendete Mandel- β -Glucosidase weniger aktiv bzw. spezifisch. Desweiteren wurden die veröffentlichten K_i -Werte durch Endpunktbestimmungen ermittelt, wodurch Anfangsgeschwindigkeiten nicht direkt aus den Messdaten zugänglich sind und somit die Ergebnisse fehleranfälliger sind.

Zudem handelt es sich bei den Calysteginen um isoliertes Material, welches mit anderen, ebenfalls im Pflanzenextrakt enthaltenen, Substanzen, die über ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften verfügen, verunreinigt sein kann. Diese Verunreinigungen können schon in extrem niedrigen Konzentrationsbereichen über signifikante inhibito-

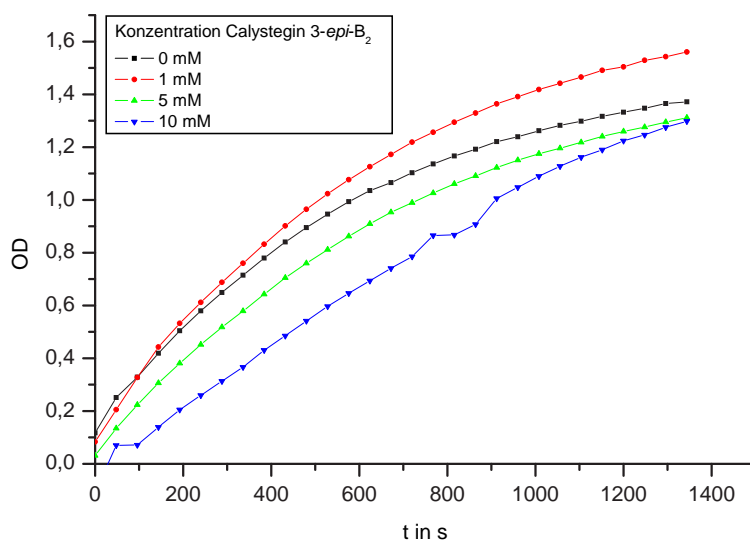


Abbildung 64: Enzymatische Hydrolyse einer 2 mM 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosidlösung bei verschiedenen Calystegin 3-*epi*-B₂ Konzentrationen durch β -Glucosidase der Mandel

rische Aktivitäten verfügen und folglich die Messwerte verfälschen.

8.3 Struktur-Wirkung-Beziehung

Der Wirkmechanismus der β -Glucosidase ist noch unbekannt. Man vermutet allerdings eine saure Katalyse, die von einer aciden Gruppe innerhalb des aktiven Zentrums unterstützt wird.

Es wird gemeinhin angenommen, dass die biologisch aktiven Calystegine deswegen über eine große Affinität zur β -Glucosidase verfügen, weil sie nicht nur an der Stelle, welche die Spezifität für das Glycon festlegt, binden, sondern auch wegen der Säure-Base-Wechselwirkungen der Iminogruppe des Calystegins mit der Säurefunktion innerhalb des aktiven Zentrums.

ASANO et al. nahmen an, dass die äquatoriale Hydroxylgruppe an C4 die Affinität zur Glycosyl-Kationen-Bindungsstelle erhöht und eine äquatoriale OH-Funktion an C2 ein essentielles Merkmal für die Erkennung bzw. starke Bindung an das aktive Zentrum von Glycosidasen sei^[5].

Die hier präsentierten Ergebnisse können nicht auf derartig einfache kausale Zusammenhänge reduziert werden. Offensichtlich tragen eine Vielzahl von strukturellen Merkmalen zur Stärke und Spezifität der Glycosidase-Hemmung durch Calystegine bei.

Um die strukturellen Anforderungen der Glycosidase-Inhibierung verstehen zu können, müssen weitere Isomere der Calystegine zugänglich gemacht und getestet werden.

8.4 Kompetitive Hemmung der Hefe- α -Glucosidase

Die α -Glucosidase der Hefe (EC 3.2.1.20) ist mit einem gemessenen K_M -Wert von 0.27 mM ein aktiveres und spezifischeres Enzym als die β -Glucosidase der Mandel mit $K_M=2.5$ mM.

Die Affinität der getesteten Calystegine zur α -Glucosidase ist ungleich geringer als zur β -Glucosidase. Weder Calystegin B₂ (Abb. 65), noch sein fluoriertes Analogon Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂ (Abb. 66) sind in der Lage die Hydrolyse der *p*-Nitrophenylglycoside durch die α -Glucosidase der Hefe signifikant zu hemmen.

Die Konzentrationen der Calystegine wurde bei diesen Tests, im Vergleich zur Inhibierung der β -Glucosidase, um den Faktor 10-40 erhöht. Eine Effekt auf die Enzymaktivität blieb allerdings auch bei diesen hohen Konzentrationen aus (Tab. 17).

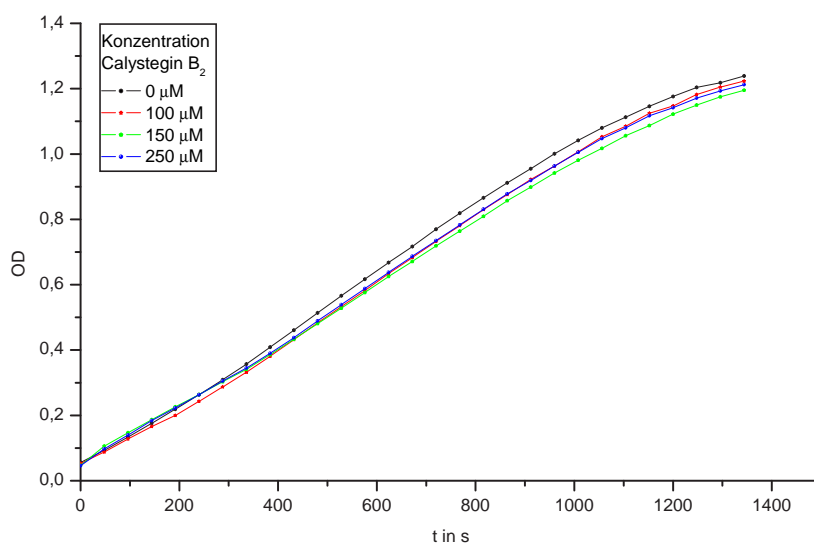


Abbildung 65: Enzymatische Hydrolyse einer 2 mM 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosidlösung bei verschiedenen Calystegin B₂ Konzentrationen durch α -Glucosidase der Hefe

Warum die Calystegine im Gegensatz zu guten α -Glucosidase-Inhibitoren wie 1-Desoxynojirimycin oder Castanospermin nicht in der Lage sind die enzymatische Hydrolyse von α -Glucosiden zu hemmen, bleibt ungeklärt. Sterische Ursachen können ebenso aus-

Calystegin	K_i	Enzymkonz. pro well	Inhibitorkonzentration
B ₂ 19	k.I.	0.22165 u/ml	0; 100; 150; 200; 250 μ M
3-Desoxy-3-fluor-B ₂ 70	k.I.	0.24310 u/ml	0; 0.84; 1.26; 1.68; 2.1 mM

Tabelle 17: Ermittelte K_i -Werte der Calystegine für Hefe- α -Glucosidase Werte durch Hydrolyse der *p*-Nitrophenylglycoside, k.I.=keine Inhibierung

geschlossen werden, wie die räumliche Anordnung der drei benachbarten Hydroxylgruppen, welche bei allen zuvor erwähnten Verbindungen identisch ist. Die Unterschiede in der Affinität zur α -Glucosidase müssen andere, z.Z. noch unbekannte Ursachen haben.

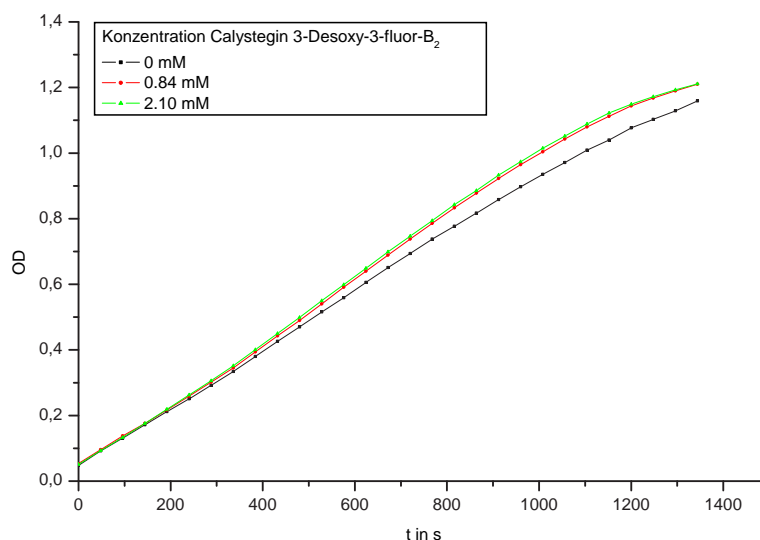


Abbildung 66: Enzymatische Hydrolyse einer 2 mM 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosidlösung bei verschiedenen Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂ Konzentrationen durch α -Glucosidase der Hefe

9 Zusammenfassung

Da Glycosidasen an einer Vielzahl wichtiger biologischer Prozesse, wie der Verdauung, der post-translativen Transformation von Glycoproteinen und dem lysosomalen Katabolismus von Glykokonjugaten, beteiligt sind, verfügen Glycosidase-Inhibitoren über ein enormes therapeutisches Potential bei der Behandlung von Diabetes, Krebs, SL-Speicherkrankheiten und weiteren Krankheiten, bei denen diese Prozesse gestört sind. Somit besteht ein besonderes Interesse an der Entwicklung neuer, nicht-toxischer Glycosidase-Inhibitoren.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die enantioselektive Synthese bekannter und unbekannter Calystegine sowie die Quantifizierung ihrer Fähigkeit Glycosidasen zu inhibieren (Abb. 67). Ausgangspunkt aller Synthesen sind die pyranosiden D-Aldohexosen, welche in die Hydroxyl-geschützten Methyl 6-iod-pyranoside überführt werden. Diese Verbindungen werden durch eine Ultraschall-gestützte Tandemreaktion in die α,ω -Aminodiene transformiert (Abb.68). Eine anschließende Ringschlussmetathese in Anwesenheit eines GRUBBS'-Katalysators und nachfolgende Oxidation der entstehenden Doppelbindung ergeben die Aminocycloheptanone.

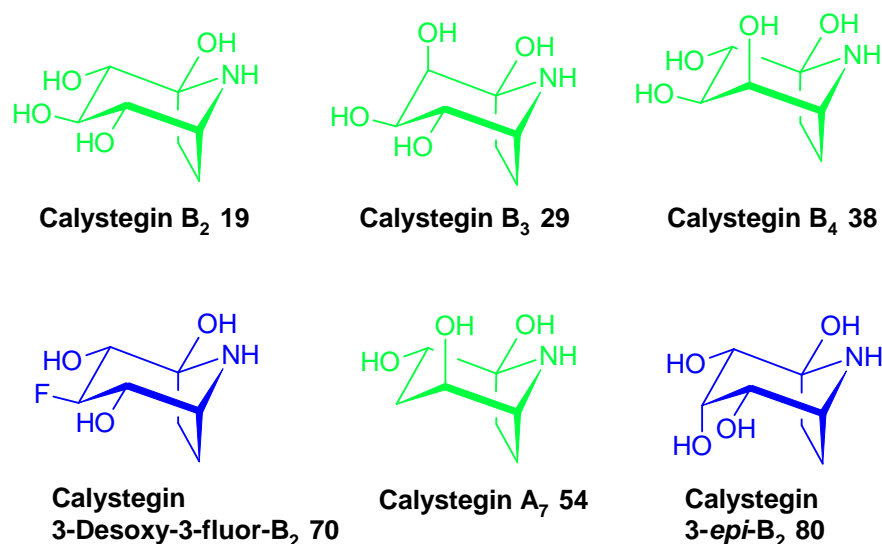


Abbildung 67: Synthetisierte Verbindungen

Die hydrogenolytische Entfernung aller Schutzgruppen führt zur spontanen Bildung der nortropanoiden Calysteginstruktur.

Auf diesem Wege konnten die bekannten, natürlichen Calystegine B₂ **19**, B₃ **29** und

B₄ **38** sowie das bislang noch nicht synthetisierte Calystegin A₇ **54** gewonnen werden. Zudem gelang erstmals die Synthese des fluorierten Calystegins 3-Desoxy-3-fluor-B₂ **70** sowie des, sich von der Allose ableitenden, Calystegins 3-*epi*-B₂ **80**.

Ein in der Arbeitsgruppe CSUK entwickelter High-Throughput-Screening-Absorptionsassay für Mikrotiterplatten ermöglichte erstmals die Quantifizierung der Glycosidase-Inhibitor-Aktivitäten der synthetisierten Calystegine, wobei sich die Calystegine B₂, B₄ und 3-Desoxy-3-fluor-B₂ mit K_i-Werten von 5.9; 15.2 und 82 μM als starke β-Glucosidase-Hemmer erwiesen.

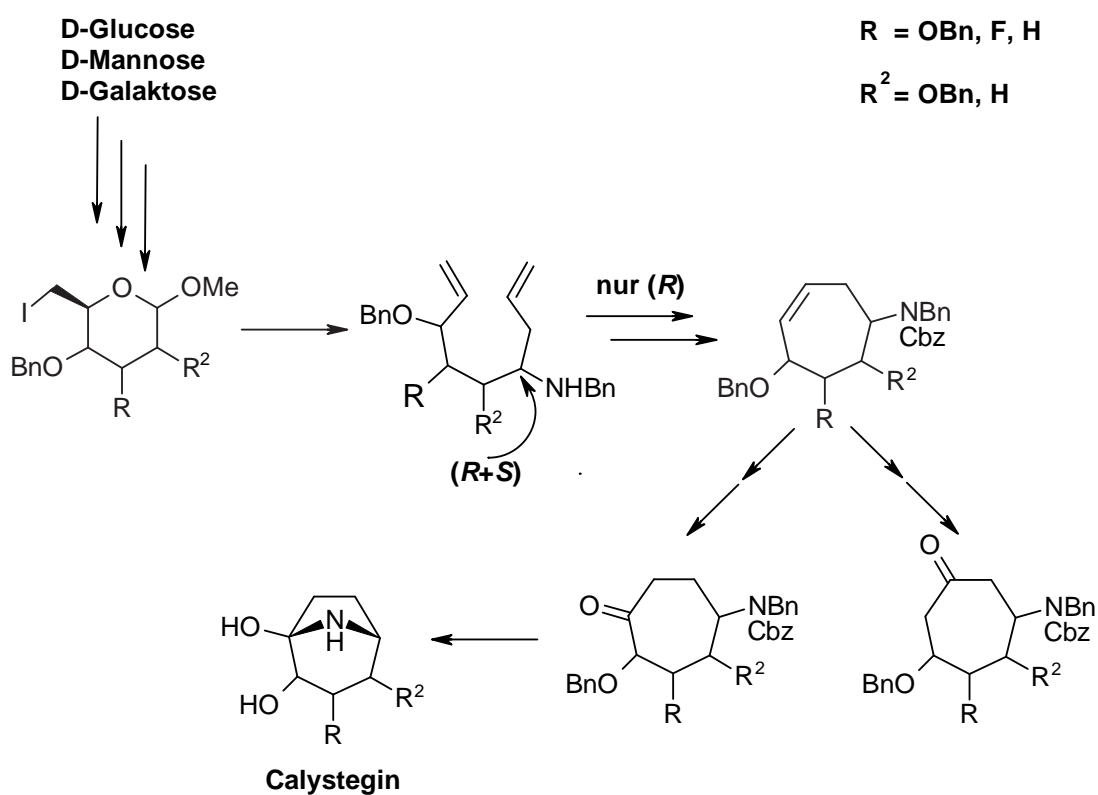


Abbildung 68: Allgemeine Syntheseroute zur Darstellung von Calysteginen

10 EXPERIMENTELLER TEIL

10.1 Allgemeine Bemerkungen

10.1.1 Analytische Verfahren

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Heitztischmikroskop der Fa. Leica (Galen III) gemessen und sind nicht korrigiert. Die Messung der optischen Drehung erfolgte an einem Perkin Elmer 341 Polarimeter (1 cm Mikrozelle). Die UV-Spektren wurden an einem UV-VIS-Spektrometer Lambda 14 von Perkin Elmer aufgenommen. Für die IR-Spektroskopie wurde ein Perkin Elmer FT-IR-Spektrometer Spektrum 1000 genutzt (Probenverarbeitung als Film oder KBr-Pressling).

Die Aufnahme von Massenspektren erfolgte an einem Massenspektrometer AMD 402 Intectra GmbH (Elektronenstoßionisation, 70 eV) oder an einem Finningan MAT TSQ 7000 (Elektronenspray, 4.5 kV, Schutzgas Stickstoff). Die hochaufgelöste Massenspektrometrie wurde an einem MAT 311 A durchgeführt. Die Intensität der Signale wird in Prozent in Relation zum Basispeak angegeben.

Die spezifischen Drehwerte wurden an einem Polarimeter 341 der Fa. Perkin Elmer gemessen. Die CD Spektren wurden an einem Spektropolarimeter J 710 von Jasco aufgenommen.

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an Spektrometern der Fa. Varian: Gemini 200, Gemini 2000 oder Unity 500. Als interne Standards wurden Tetramethylsilan bei ^1H - und ^{13}C -Spektroskopie und für die ^{19}F -Spektren CCl_3F genutzt. Als deuterierte Lösungsmittel kamen CDCl_3 , CD_3OD , D_2O und CD_3SOCD_3 zur Anwendung. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm und die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Die zu höherem Feld verschobenen diastereotopen H-Atome einer Methylengruppe werden durch ein nachgestelltes Apostroph [z.B. H-6 & H-6'] gekennzeichnet.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolie-Fertigplatten (Fa. Merck 5554, Kieselgel 60, F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) genutzt. Die Detektion erfolgte wahlweise durch a) Anfärben in der Iodkammer, b) Bestrahlung durch UV-Licht (254 nm), c) Anfärben durch Besprühen mit einer Lösung von Ammoniummolybdat (20 g), Cer(IV)-Sulfat (400 mg) in 400 ml 10%iger Schwefelsäure und anschließendem gelinden Erwärmen.

Die Reinigung durch Säulenchromatographie wurden an Kieselgel 60 (Korngröße 0.004-0.063 mm) durchgeführt.

10.1.2 Lösungsmittel

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden zur Reinigung destilliert. Zur Trocknung wurden übliche Verfahren eingesetzt:

Dichlormethan	Destillation über Calciumhydrid
Ethanol	Destillation über Natrium/Benzophenon
Methanol	Destillation über Magnesiummethanolat, Aufbewahrung über Molekularsieb 3 A
Pyridin	Trocknung über KOH, Destillation und Auf- bewahrung über Molekularsieb 4 A
Tetrahydrofuran (THF)	Destillation über Natrium/Benzophenon
Toluol	Destillation über Natrium/Benzophenon

10.1.3 Verwendete Abkürzungen in der Analytik

NMR-Spektroskopie:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit, dd = doppeltes Dublett, ddd = doppeltes doppeltes Duplett, dddd = doppeltes doppeltes doppeltes Duplett

IR-Spektroskopie:

s = stark, m = medium, w = schwach

10.1.4 Nomenklatur der Verbindungen

Die Nomenklatur der Verbindungen aller Calysteginvorstufen, beginnend bei den Nornadienen erfolgte nicht IUPAC-konform. Vielmehr wurde das von SKAANDERUP et al. eingeführte Nomenklatursystem^[145] verwendet, da es für diese Substanzklassen eine wesentlich übersichtlichere und effizientere Namensgebung erlaubt. Die oberste Priorität genießt in diesem Fall immer das Kohlenstoffgerüst und nicht wie nach IUPAC-Konvention die hochwertigste funktionelle Gruppe. Zur Veranschaulichung wird dies an einem Beispiel illustriert.

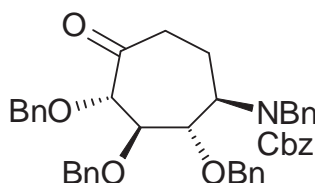


Abbildung 69: Beispielverbindung

Nomenklatur nach Skaanderup:

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-2,3,4-tris(benzyloxy)-cycloheptanon

Nomenklatur nach IUPAC:

N-Benzyl-*N*-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-tris(benzyloxy)-5-ketocycloheptyl]-carbaminsäurebenzylester

10.2 Synthese von Calystegin B₂ 19

Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -*D*-glucopyranosid (1)^[84]

Methyl- α -*D*-glucopyranosid (19.4 g 100 mmol), 35.0 g (125.67 mmol) Tritylchlorid und 2.0 g (16.7 mmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin werden in 200 ml trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wird 16 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 200 ml Diethylether aufgenommen, welcher anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert wird. Die wässrige Phase wird nachfolgend mit 3·100 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte, welche zuvor mit Magnesiumsulfat getrocknet wurden, werden im Vakuum eingengt. Nachfolgend

wird das tritylierte Pyranosid mehrfach in Ethylacetat/n-Hexan umkristallisiert und in quantitativer Ausbeute als weißer Feststoff erhalten (mp: 140°C; Lit.: 156-157°C^[68], 150°C^[15], 97-99°C^[60]).

Zu 15.225 g (34.48 mmol) des tritylierten Methylpyranosids, gelöst in 150 ml absolutem Dimethylformamid, werden bei 0°C 6.95 g (174.39 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 15 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit 23.57 g (137.92 mmol, 16.48 ml) Benzylbromid versetzt. Die Reaktion wird nach drei Stunden durch die Zugabe von 100 ml Methanol beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit 100 ml Wasser extrahiert, welches im Anschluss mit 3·100 ml ausgeethert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen.

Die Tritylschutzgruppe wird durch Rühren über Nacht in 150 ml eines Methylenchlorid/Methanolgemisches (2:1) bei pH=1, welcher durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat eingestellt wird, entfernt. Nach vollendeter Reaktion wird mit Ammoniaklösung oder N-Methylmorpholin neutralisiert. Die extraktive Reinigung nach dem Entfernen der Lösungsmittel erfolgt wie bei dem zuvor beschriebenen Reaktionsschritt. Das Rohprodukt wird einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:3) unterworfen, wobei **1** (14.631 g, 91.3%) als leicht gelblicher Feststoff anfiel.

Daten für **1**: $R_f=0.31$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); mp: 62-65°C [Lit.: 62-65°C^[65], 54-55°C^[151], 53-54°C^[56]]; $[\alpha]_D^{20}=+22.4^\circ$ (c=1.1, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+19.2^\circ$ ^[83], $[\alpha]_D^{20}=+24.7^\circ$ ^[55], $[\alpha]_D^{20}=+22.7^\circ$ ^[65], $[\alpha]_D^{20}=+23.8^\circ$ ^[151], $[\alpha]_D^{20}=+22.5^\circ$ ^[56]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (*m*, 15H, H-ar), 4.97 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.87 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.82 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.78 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.0, H-Bn), 4.65 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.0, H-Bn), 4.64 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.56 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.7, H-1), 3.99 (*dd*, 1H, ³J_{3,2}=9.4 & ³J_{3,4}=9.4, H-3), 3.75 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=11.7 & ³J_{6,5}=2.5, H-6), 3.67 (*dd*, ²J_{6',6}=11.7 & ³J_{6',5}=4.1, H-6'), 3.63 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=2.5 & ³J_{5,6'}=4.1 & ³J_{5,4}=9.4, H-5), 3.51 (*dd*, ³J_{4,3}=9.4 & ³J_{4,5}=9.4, H-4), 3.48 (*dd*, ³J_{2,1}=3.7 & ³J_{2,3}=9.4, H-2), 3.35 (*s*, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (C_{ar}), 138.11 (C_{ar}), 138.08 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.92 (C_{ar}), 127.90 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6

(C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 98.2 (C1), 81.9 (C3), 80.0 (C2), 77.4 (C4), 75.7 (CH₂ – Ph), 75.0 (CH₂ – Ph), 73.4 (CH₂ – Ph), 70.6 (C5), 61.8 (C6), 55.2 (–CH₃)

MS (ESI-MeOH) m/z 487.7 (100 MNa⁺), 951.0 (40 M₂Na⁺)

IR (Film) ν 3474 *w*, 3088 *w*, 3063 *w*, 3030 *w*, 2924 *s*, 1953 *w*, 1724 *w*, 1605 *w*, 1497 *w*, 1454 *s*, 1361 *s*, 1329 *w*, 1209 *w*, 1193 *m*, 1159 *s*, 1072 *s*, 1028 *s*, 911 *w*, 946 *w*, 738 *s*, 697 *s*, 609 *w*.

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6-iod- α -D-glucopyranosid (**2**)^[84]

1 (4.664 g, 10.04 mmol), 5.096 g (20.08 mmol) Triphenylphosphan und 3.115 g (45.7 mmol) Imidazol werden in 100 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 5.80 g (22.88 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95°C erwärmt wird. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierte Verbindung **2** erhält man als weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 3.96 g (68.7%).

Daten für **2**: R_f=0.46 (n-Hexan:EtOAc=85:15); mp: 57.5°C [Lit.: 68-69°C^[99], 61-62°C^[144]]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.3^\circ$ (c=0.8, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.1^\circ$ ^[144], $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.0^\circ$ ^[99], $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.1^\circ$ ^[74]]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (*m*, 15H, H-ar), 4.97 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.79, H-Bn), 4.92 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.78 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.77 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.0, H-Bn), 4.67 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.8, H-Bn), 4.64 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.0, H-Bn), 4.62 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.5, H-1), 4.02 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=9.4 & ³J_{3,2}=9.5, H-3), 3.54 (*dd*, 1H, ³J_{2,1}=3.5 & ³J_{2,3}=9.5, H-2), 3.46 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=10.6 & ³J_{6,5}=2.7, H-6), 3.44 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=2.7 & ³J_{5,6'}=6.2 & ³J_{5,4}=9.4, H-5), 3.42 (*s*, 3H, –CH₃), 3.32 (*dd*, ³J_{4,3}=9.4 & ³J_{4,5}=9.4, H-4), 3.27 (*dd*, ²J_{6',6}=10.6 & ³J_{6',5}=6.2, H-6')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (C_{ar}), 137.93 (C_{ar}), 137.92 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}),

128.3 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.82 (C_{ar}), 127.77 (C_{ar}), 127.75 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 98.1 (C1), 81.5 (C3), 81.5 (C4), 80.2 (C2), 75.7 (CH₂ – Ph), 75.3 (CH₂ – Ph), 73.3 (CH₂ – Ph), 69.4 (C5), 55.5 (–CH₃), 7.64 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 581.3 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3088 *w*, 3063 *w*, 3030 *m*, 2910 *m*, 1605 *w*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1359 *m*, 1310 *w*, 1197 *m*, 1088 *s*, 1049 *s*, 1028 *s*, 1000 *m*, 910 *w*, 737 *s*, 697 *s*, 606 *w*, 538 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(N-Benzyl)amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (3) & (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-[(N-Benzyl)amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (4)^[25]

Aktivierter Zinkstaub:

10 g Zinkstaub werden in 20 ml 1M Salzsäure 15 min lang gerührt, über eine Glasfritte abgetrennt und noch jeweils zweimal mit je 20 ml Wasser bzw. Diethylether gewaschen. Der aktivierte Zinkstaub wird anschließend über Kaliumhydroxid im Exsikator getrocknet.

2 (6.331 g, 11.02 mmol) und 12 g (0.184 mol) aktivierter Zinkstaub werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Anschließend wird die Suspension unter Beschallung im Ultraschallbad auf 40°C erwärmt und innerhalb der folgenden 30 Minuten mit 4.2 ml (44.2 mmol) Benzylamin versetzt. Die Lösung wird nun drei Stunden bei dieser Temperatur einer Ultraschallbehandlung unterzogen. Anschließend werden in 20 min 3.5 ml (40.2 mmol) Allylbromid zugetropft und die Beschallung für weitere vier Stunden fortgesetzt. Nun wird die Reaktion abgebrochen und über 5 cm Kieselgel filtriert, wobei mit 500 ml Essigsäureethylester nachgewaschen wird. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Die diastereomeren Diene werden als farblose Öle mit einer Ausbeute von 2.05 g (**3**, 34.0%) und 667 mg (**4**, 11.1%) erhalten.

Daten für **3**: $R_f=0.35$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-20.9^\circ$ ($c=0.7$, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=-20.0^\circ$ ^[145], $[\alpha]_D^{20}=-19.5^\circ$ ^[25]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.22 (*m*, 20H, H-ar), 5.95 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=7.6 &

³J_{2,1}=10.5 & ³J_{2,1'}=17.4, H-2), 5.63 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7}=6.7 & ³J_{8,7'}=7.9 & ³J_{8,9'}=10.5 & ³J_{8,9}=16.6, H-8), 5.27 (*dd*, 1H, ²J_{1,1'}=1.1 & ³J_{1,2}=10.5, H-1), 5.21 (*d*, 1H, ³J_{1',2}=17.4, H-1'), 5.02 (*d*, 1H, ³J_{9,8}=16.6, H-9), 5.01 (*dd*, 1H, ²J_{9',9}=1.1 & ³J_{9',8}=10.5, H-9'), 4.88 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.75 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.67 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.59 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.53 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 4.11 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 3.97 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=3.2 & ³J_{4,5}=7.6, H-4), 3.85 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 3.80 (*dd*, 1H, ³J_{5,6}=2.5 & ³J_{5,4}=7.6, H-5), 3.74 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=3.2 & ³J_{3,2}=7.6, H-3), 3.48 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 2.47 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=2.5 & ³J_{6,7}=4.9 & ³J_{6,7'}=7.1, H-6), 2.42 (*ddd*, 1H, ²J_{7,7'}=14.3 & ³J_{7,6}=4.9 & ³J_{7,8}=6.7, H-7), 2.24 (*ddd*, 1H, ²J_{7',7}=14.3 & ³J_{7',6}=7.1 & ³J_{7',8}=7.9, H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.9 (C_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 136.2 (C2), 136.1 (C8), 128.41 (C_{ar}), 128.38 (C_{ar}), 128.10 (C_{ar}), 128.09 (C_{ar}), 128.07 (C_{ar}), 128.02 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 118.2 (C1), 116.7 (C9), 83.4 (C4), 80.7 (C5), 79.6 (C3), 75.3 (CH₂ – Ph), 74.63 (CH₂ – Ph), 70.1 (CH₂ – Ph), 56.5 (C6), 50.9 (CH₂ – Ph), 35.2 (C7)

MS (ESI-MeOH) *m/z* 548.5 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3064 *m*, 3029 *m*, 2860 *m*, 1639 *w*, 1605 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1394 *w*, 1344 *w*, 1208 *w*, 1069 *s*, 1028 *s*, 914 *m*, 733 *s*, 698 *s*, 603 *m*.

Daten für 4: R_f=0.33 (n-Hexan:EtOAc=85:15); [α]_D²⁰=-32.1° (c=0.7, CHCl₃) [Lit.: [α]_D²⁰=-31.5°^[145]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.21 (*m*, 20H, H-ar), 5.95 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=7.3 & ³J_{2,1}=10.5 & ³J_{2,1'}=17.7, H-2), 5.79 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7}=6.9 & ³J_{8,7'}=7.1 & ³J_{8,9'}=10.8 & ³J_{8,9}=17.1, H-8), 5.28 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=10.5, H-1), 5.26 (*d*, 1H, ³J_{1',2}=17.7, H-1'), 5.06 (*dd*, 1H, ²J_{9,9'}=1.6 & ³J_{9,8}=17.1, H-9), 5.04 (*dd*, 1H, ²J_{9',9}=1.6 & ³J_{9',8}=10.8, H-9'), 4.77 (*s*, 2H, 2·H-Bn), 4.75 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.71 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.61 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.35 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.02 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=5.3 & ³J_{3,2}=7.3, H-3), 3.81 (*dd*, 1H, ³J_{5,6}=4.4 & ³J_{5,4}=5.5, H-5), 3.76 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=5.3 & ³J_{4,5}=5.5, H-4), 3.66 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.5, H-Bn-NHR), 3.63 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.5, H-Bn-NHR), 2.86 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=4.4 & ³J_{6,7}=4.4 & ³J_{6,7'}=7.6, H-6), 2.39-2.30 (*m*, 2H, H-7 & H-7')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.8 (C_{ar}), 139.0 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 136.3 (C8), 135.5 (C2), 128.4 (C_{ar}), 128.16 (C_{ar}), 128.14 (C_{ar}), 128.08 (C_{ar}), 128.06 (C_{ar}), 127.98 (C_{ar}), 127.97 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.24 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 118.5 (C1), 116.6 (C9), 82.4 (C4), 81.0 (C3), 79.3 (C5), 74.9 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.8 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 57.7 (C6), 51.5 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 34.9 (C7)

MS (ESI-MeOH) m/z 548.5 (100 MH^+)

IR (Film) ν 3064 *m*, 3029 *m*, 1864 *m*, 2360 *w*, 1649 *w*, 1605 *w*, 1496 *m*, 1454 *m*, 1355 *w*, 1208 *w*, 1068 *s*, 1028 *s*, 998 *w*, 912 *m*, 733 *s*, 697 *s*, 603 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (5)^[25]

3 (2.182 g, 3.99 mmol) wird in 100 ml eines Methylenchlorid/Wassergemisches (9:1) gelöst und mit 3.35 g Natriumhydrogencarbonat (40.0 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren werden 2.04 g (11.97 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 20 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle verifiziert worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 85:15). **5** wird als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (2,71 g) erhalten.

Daten für **5**: $R_f=0.53$ (*n*-Hexan:EtOAc=85:15), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-5.3^\circ$ ($c=0.7$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-8.2^\circ$ ^[145]]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.01 (*m*, 25H, H-ar), 5.82 (*m*, 1H, H-2), 5.48 (*m*, 1H, H-8), 5.21-5.14 (*m*, 3H, H-1 & H-1' & H-Bn-Cbz), 5.06 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.3$, H-Bn-Cbz), 4.93-4.31 (*m*, 10H, 8-H-Bn & H-9 & H-9'), 4.19 (*m*, 1H, H-3), 3.97 (*m*, 1H, H-5), 3.84 (*m*, 1H, H-4), 3.42 (*m*, 1H, H-6), 2.37 (*m*, 1H, H-7), 2.16 (*m*, 1H, H-7')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.2 (C=O, Cbz), 142.0 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 138.42 (C_{ar}), 138.37 (C_{ar}), 136.44 (C2), 135.85 (C_{ar}), 135.1 (C8), 134.9 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 130.7 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 128.73 (C_{ar}), 128.70 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.45 (C_{ar}), 128.42

(C_{ar}), 128.38 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.16 (C_{ar}), 128.14 (C_{ar}), 128.08 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.92 (C_{ar}), 127.85 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 118.3 (C1), 117.2 (C9), 81.8 (C3), 81.7 (C4), 80.8 (C5), 75.0 (CH₂ – Ph), 73.4 (CH₂ – Ph), 73.2 (CH₂ – Ph), 68.2 (CH₂ – Cbz), 55.3 (C6), 46.3 (CH₂ – Ph), 34.9 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 688.6 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3064 *w*, 3031 *w*, 2929 *w*, 1951 *w*, 1808 *w*, 1745 *m*, 1694 *s*, 1642 *w*, 1605.7 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1554 *s*, 1410 *m*, 1362 *m*, 1224 *m*, 1251 *s*, 1176 *w*, 1093 *s*, 1066 *s*, 1028 *s*, 996 *m*, 918 *m*, 969 *m*, 735 *s*, 698 *s*, 656 *w*, 598 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cyclohepten (6)^[25]

5 (347 mg, 0.508 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 13 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). **6** wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 321 mg (96.7%) erhalten.

Daten für **6**: R_f=0.41 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.9^{\circ}$ (c=0.5, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.4^{\circ}$ ^[145]]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.15 (*m*, 25H, H-ar), 5.65-5.62 (*m*, 2H, H-1 & H-2), 5.17 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.2, H-Bn-Cbz), 5.06 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.2, H-Bn-Cbz), 4.86 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.8, H-Bn), 4.82 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.8, H-Bn), 4.70 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.66-4.38 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.40 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.32 (*m*, 1H, H-Bn), 4.18 (*d*, 1H, ³J_{H,H}=6.6, H-3), 4.08-4.05 (*m*, 2H, H-4 & H-5), 3.53 (*dd*, 1H, ³J_{H,H}=7.9 & ³J_{H,H}=8.2, H-6), 2.87 (*dd*, 1H, ²J_{7,7'}=9.1 & ³J_{7,H}=8.6, H-7), 1.95-1.90 (*m*, 1H, H-7')

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 120.0°C) δ 7.35-7.10 (*m*, 25H, H-ar), 5.71 (*m*, 1H, H-2), 5.67 (*m*, 1H, H-1), 5.08 (*s*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.66-4.52 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 4.38 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 4.26 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.8, H-Bn), 4.21 (*dd*, 1H, ³J_{H,H}=5.5 &

$^3J_{\text{H,H}}=5.7$, H-3), 4.10 (*s*, 1H, H-4), 4.02 (*m*, 1H, H-5), 3.79 (*s*, 1H, H-6), 2.68 (*dd*, 1H, $^3J_{\text{H,H}}=11.4$ & $^3J_{\text{H,H}}=13.0$, H-7), 2.02 (*dd*, 1H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ & $^3J_{\text{H,H}}=16.1$, H-7')

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 120.0 °C) δ 158.2 (C=O, Cbz), 138.2 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 136.3 (C_{ar}), 129.7 (C1), 128.6 (C2), 127.54 (C_{ar}), 127.49 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.33 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.98 (C_{ar}), 126.84 (C_{ar}), 126.75 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 126.67 (C_{ar}), 126.55 (C_{ar}), 126.47 (C_{ar}), 126.42 (C_{ar}), 126.2 (C_{ar}), 82.1 (C4), 81.3 (C5), 75.9 (C3), 72.5 (CH₂–Ph), 72.2 (CH₂–Ph), 70.6 (CH₂–Ph), 65.8 (CH₂–Cbz), 59.3 (C6), 50.9 (CH₂–Ph), 30.4 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 660.5 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3063 *w*, 3030 *w*, 2962 *w*, 1697 *s*, 1605 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1353 *m*, 1261 *s*, 1228 *m*, 1071 *s*, 1028 *s*, 913 *w*, 804 *s*, 735 *s*, 698 *s*, 602 *w*.

(1*RS*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl))amino]-2,3,4-tris(benzyloxy)-cycloheptanol (7) & **(1*RS*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cycloheptanol (8)**

6 (4.98 g, 7.6 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 10 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wird unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion verifiziert worden ist, kann durch Zugabe von 15 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 3 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfstündigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt die beiden möglichen regioisomeren Alkohole **7** (3.34 g) und **8** (1.213 g) als jeweilige diastereoisomerenreine, farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 88.0%.

Daten für **7**: $R_f=0.53$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=-24.1^\circ$ (c=1.5, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.15 (*m*, 25H, H-ar), 5.21-5.11 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.81-4.61 (*m*, 4H, 4·H-Bn), 4.57-4.32 (*m*, 4H, 4·H-Bn), 4.10-4.07 (*m*, 1H, H-3), 3.82-3.79 (*m*, 2H, H-2 & H-4), 3.74-3.71 (*m*, 1H, H-5), 3.54 (*m*, 1H, H-1), 2.29-2.11 (*m*, 1H, H-6), 1.60-1.53 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 1.43 (*m*, 1H, H-6')

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 120.0°C) δ 7.29-7.17 (*m*, 25H, H-ar), 5.05 (*s*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.70 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.64-4.62 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.57 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.51 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.6, H-Bn), 4.40 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.28 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.6, H-Bn), 4.09 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=7.0 & ³J_{H,H}=7.9, H-3), 3.87-3.83 (*m*, 1H, H-2), 3.71 (*dd*, 1H, ³J_{4,5}=5.8 & ³J_{4,3}=7.0, H-4), 3.67 (*dd*, 1H, ³J_{5,4}=5.8 & ³J_{H,H}=11.1, H-5), 3.52 (*m*, 1H, H-1), 2.14 (*m*, 1H, H-6), 1.62-1.59 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 1.40 (*m*, 1H, H-6')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (C=O, Cbz), 138.5 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 137.1 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 83.2 (C2), 82.6 (C3), 81.7 (C4), 71.1 (C1), 74.1 (CH₂ – Ph), 73.9 (CH₂ – Ph), 73.2 (CH₂ – Ph), 67.2 (CH₂ – Cbz), 58.1 (C5), 47.8 (CH₂ – Ph), 30.8 (C7), 25.5 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 678.5 (100 MLi⁺), 1349.1 (25 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3474 *w*, 3063 *w*, 3030 *m*, 2926 *m*, 1694 *s*, 1605 *w*, 1496 *w*, 1454 *s*, 1355 *w*, 1260 *s*, 1095 *s*, 1028 *s*, 801 *s*, 735 *s*, 698 *s*, 656 *m*.

Daten für **8**: R_f=0.38 (n-Hexan:EtOAc=5:3); [α]_D²⁰=-32.0° (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.10 (*m*, 25H, H-ar), 5.23 (*dd*, 1H, ³J_{4,H}=11.6 & ³J_{4,H}=13.7, H-4), 5.10 (*s*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.99 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.63-4.20 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 4.08-4.06 (*m*, 1H, H-5), 3.93 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.2, H-Bn), 3.84-3.82 (*m*, 2H, H-1 & H-3), 3.66-3.64 (*m*, 1H, H-6), 2.21-1.73 (*m*, 4H, H-2 & H-2' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (C=O, Cbz), 138.6 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.44 (C_{ar}), 127.35 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 82.0 (C5), 81.3 (C4), 75.7 (C3), 73.1 (CH₂ – Ph), 72.5 (CH₂ – Ph), 71.4 (CH₂ – Ph), 67.7 (C1), 66.7 (CH₂ – Cbz), 57.0 (C6),

40.6 (CH₂ – Ph), 36.1 (C7), 35.8 (C2)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 678.9 (100 MLi⁺), 1350.0 (30 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3490 *w*, 3088 *w*, 3063 *m*, 3030 *m*, 2927 *m*, 1952 *w*, 1736 *m*, 1695 *s*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1356 *m*, 1240 *s*, 1177 *m*, 1072 *s*, 1028 *s*, 913 *w*, 820 *w*, 736 *s*, 697 *s*, 609 *w*.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-2,3,4-tris(benzyloxy)-cycloheptanon (9)^[25]

7 (1.10 g, 1.64 mmol) wird in 200 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 1.763 g (8.2 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nach DC-Kontrolle nochmals 200 mg PCC zugegeben und weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden 50 ml Methylenchlorid im Vakuum entfernt und die restliche Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt, welche dann über 5 cm Kieselgel filtriert und mit weiterem Essigsäureethylester eluiert wurde. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **9** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 886 mg (80.5%) erhalten.

Daten für **9**: R_f=0.25 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.7^{\circ}$ (c=0.7, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.1^{\circ}$ ^[145]]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.05 (*m*, 25H, H-ar), 5.13 (*s*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.67 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.65 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.64 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.54 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.49 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.47-4.43 (*m*, 2H, 2·H-Bn), 4.36 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.29-4.24 (*m*, 1H, H-3), 4.18 (*m*, 1H, H-2), 3.99-3.77 (*m*, 2H, H-4 & H-5), 2.42-2.10 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 1.69-1.61 (*m*, 1H, H-6), 1.52-1.43 (*m*, 1H, H-6')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 208.0 (C=O), 157.3 (C=O, Cbz), 138.5 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 137.3 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.38 (C_{ar}), 128.29 (C_{ar}), 128.2

(C_{ar}), 127.92 (C_{ar}), 127.87 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 85.3 (C4), 85.1 (C3), 81.6 (C2), 73.6 (CH₂ – Ph), 72.7 (CH₂ – Ph), 72.5 (CH₂ – Ph), 67.5 (CH₂ – Cbz), 61.0 (C5), 45.3 (CH₂ – Ph), 39.3 (C7), 25.5 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 676.9 (100 MLi⁺), 782.3 (6 MLi₂ClO₄⁺), 1345.0 (30 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3088 *w*, 3064 *w*, 3030 *m*, 2941 *w*, 2869 *w*, 1952 *w*, 1877 *w*, 1810 *w*, 1695 *s*, 1605 *w*, 1585 *w*, 1496 *m*, 1454 *m*, 1415 *w*, 1355 *m*, 1289 *w*, 1218 *s*, 1179 *w*, 1074 *s*, 1028 *m*, 915 *w*, 753 *s*, 698 *s*, 666 *w*, 610 *s*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cycloheptanon (10)^[25]

8 (380 mg, 0.566 mmol) wird in 100 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 608 mg (2.8 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nach DC-Kontrolle nochmals 100 mg PCC zugegeben und weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden 50 ml Methylenchlorid im Vakuum entfernt und die restliche Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt, welche dann über 5 cm Kieselgel filtriert und mit weiterem Essigsäureethylester eluiert wird. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **10** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 300 mg (78.9%) erhalten.

Daten für **10**: R_f=0.19 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-31.3^{\circ}$ (*c*=0.7, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-41.7^{\circ}$ ^[145]]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.10 (*m*, 25H, H-ar), 5.18-5.03 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.82 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.8, H-Bn), 4.72 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.66 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.53-4.39 (*m*, 4H, 4·H-Bn), 4.31 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.14-4.08 (*m*, 2H, H-4 & H-6), 3.88 (*m*, 2H, H-3 & H-5), 3.09-2.90 (*m*, 1H, H-7), 2.81-2.54 (*m*, 2H, H-2 & H-2'), 2.47-2.27 (*m*, 1H, H-7'),

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 120.0°C) δ 7.33-7.16 (*m*, 25H, H-ar), 5.08 (*s*, 2H, H-Bn-Cbz), 4.64 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.0$, H-Bn), 4.62-4.60 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.56 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.51 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.41 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.5$, H-Bn), 4.33-4.21 (*m*, 2H, H-4 & H-6), (4.25 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=15.6$, H-Bn), 4.04 (*m*, 2H, H-3 & H-5), 3.12 (*dd*, 1H, $^2J_{7,7'}=14.7$ & $^3J_{7,6}=11.1$, H-7), 2.84 (*m*, 1H, H-2), 2.63 (*m*, 1H, H-2'), 2.28 (*d*, 1H, $^2J_{7',7}=14.7$, H-7')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 206.6 (C=O), 155.2 (C=O, Cbz), 138.4 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 137.6 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 136.4 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.45 (C_{ar}), 128.36 (C_{ar}), 128.24 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 82.5 (C4), 80.8 (C3), 75.3 (C5), 74.2 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 72.9 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.0 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 60.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 57.3 (C6), 46.5 (C7), 44.1 (C2)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 676.5 (100 MLi^+), 1345.1 (25 M_2Li^+)

IR (Film) ν 3391 *w*, 3088 *w*, 3063 *w*, 3031 *w*, 2926 *w*, 1954 *w*, 1878 *w*, 1809 *w*, 1698 *s*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1392 *w*, 1356 *m*, 1320 *w*, 1231 *s*, 1176 *w*, 1101 *s*, 1073 *s*, 1028 *m*, 913 *w*, 808 *w*, 737 *s*, 699 *s*, 610 *w*, 542 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (11)^[25]

4 (400 mg, 0.731 mmol) wird in 20 ml Methylenchlorid und 10 ml Wasser gelöst und mit 0.61 g Natriumhydrogencarbonat (7.3 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren werden 393 mg (2.2 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 20 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle verifiziert worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). **11** wird als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (495 mg) erhalten.

Daten für **11**: $R_f=0.44$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-11.0^\circ$ ($c=0.6$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.07 (*m*, 25H, H-ar), 5.70 (*m*, 1H, H-2), 5.54 (*m*,

1H, H-8), 5.41 (*m*, 1H, H-1), 5.30-5.12 (*m*, 5H, H-1' & H-9 & H-9' & 2·H-Bn-Cbz), 5.0-4.35 (*m*, 8H, 8·H-Bn), 4.24-4.21 (*m*, 1H, H-3), 4.14-4.08 (*m*, 1H, H-5), 4.02-3.97 (*m*, 1H, H-4), 3.57-3.52 (*m*, 1H, H-6), 2.58-2.37 (*m*, 2H, H-7 & H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.4 (C=O, Cbz), 138.8 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 136.2 (C_{ar}), 135.7 (C2), 135.1 (C2), 134.8 (C_{ar}), 130.8 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.23 (C_{ar}), 128.17 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 119.3 (C1), 116.8 (C9), 82.1 (C3), 81.5 (C4), 80.2 (C5), 73.6 (CH₂ – Ph), 73.4 (CH₂ – Ph), 70.6 (CH₂ – Ph), 67.6 (CH₂ – Cbz), 55.5 (C6), 46.2 (CH₂ – Ph), 32.8 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 688.5 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3370 *w*, 3064 *m*, 3031 *m*, 2868 *m*, 2336 *w*, 1952 *w*, 1874 *w*, 1809 *w*, 1748 *m*, 1697 *s*, 1642 *w*, 1606 *w*, 1586 *w*, 1539 *w*, 1496 *s*, 1454 *s*, 1413 *s*, 1334 *s*, 1238 *s*, 1069 *s*, 1028 *s*, 996 *s*, 914 *m*, 847 *w*, 790 *w*, 734 *s*, 697 *s*, 598 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cyclohepten (12)^[25]

11 (910 mg, 1.39 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 20 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). **12** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 800 mg (91.7%) erhalten.

Daten für **12**: R_f=0.37 (n-Hexan:EtOAc=85:15); [α]_D²⁰=-50.6° (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.05 (*m*, 25H, H-ar), 5.57 (*s*, 2H, H-1 & H-2), 5.20-5.09 (*d*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.92-4.32 (*m*, 8H, 8·H-Bn), 4.14-3.99 (*m*, 3H, H-3 & H-4 & H-5), 3.73 (*dd*, 1H, ³J_{6,H}=3.8 & ³J_{6,H}=9.2, H-6), 2.60 (*m*, 1H, H-7), 2.15 (*m*, 1H, H-7')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.1 (C=O, Cbz), 139.8 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 130.1 (C1), 128.5 (C2), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.22 (C_{ar}), 128.19 (C_{ar}), 128.15 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 125.7 (C_{ar}), 84.4 (C4), 83.4 (C5), 78.8 (C3), 73.8 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.1 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 69.7 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.2 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 55.5 (C6), 47.3 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 29.0 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 660.6 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3391 *w*, 3088 *w*, 3063 *m*, 3031 *m*, 2897 *m*, 1953 *w*, 1698 *s*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *s*, 1454 *s*, 1413 *m*, 1362 *m*, 1262 *s*, 1209 *s*, 1176 *w*, 1072 *s*, 1028 *s*, 960 *m*, 914 *w*, 734 *s*, 697 *s*, 601 *m*.

(1*RS*,2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl))amino]-2,3,4-tris(benzyloxy)-cycloheptanol (13) & **(1*RS*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cycloheptanol (14)**

12 (800 mg, 1.22 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 2 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wird unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion festgestellt worden ist, kann durch Zugabe von 3 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 0.6 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfstündigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt die beiden möglichen regioisomeren Alkohole **13** (445 mg) und **14** (137 mg) in einer Gesamtausbeute von 71.1%.

Daten für **13**: $R_f=0.56$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-13.4^\circ$ ($c=0.6$, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.03 (*m*, 25H, H-ar), 5.19-5.12 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.69-4.49 (*m*, 8H, 8·H-Bn), 4.14-3.87 (*m*, 4H, H-1 & H-2 & H-3 & H-4), 3.49 (*m*,

1H, H-5), 2.09 (*d*, 1H, $^2J_{6,H}=11.2$, H-6), 1.88 (*d*, 1H, $^2J_{7,H}=13.9$, H-7), 1.70-1.51 (*m*, 2H, H-6' & H-7')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.3 (C=O, Cbz), 139.9 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 128.47 (C_{ar}), 128.42 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.82 (C_{ar}), 127.76 (C_{ar}), 127.67 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 89.4 (C4), 81.6 (C3), 78.6 (C2), 73.7 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 72.0 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.8 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.3 (C1), 67.2 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 54.7 (C5), 47.0 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 30.9 (C7), 24.5 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 678.6 (100 MLi^+), 1349.2 (22 M_2Li^+)

IR (Film) ν 3475 *w*, 3036 *w*, 3030 *w*, 2937 *w*, 2870 *w*, 1952 *w*, 1694 *s*, 1606 *w*, 1548 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1415 *m*, 1366 *m*, 1325 *w*, 1259 *m*, 1211 *m*, 1116 *s*, 1072 *s*, 1028 *s*, 956 *w*, 915 *w*, 736 *s*, 698 *s*, 599 *s*.

Daten für 14: $R_f=0.48$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-19.6^\circ$ (c=0.4, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.04 (*m*, 25H, H-ar), 5.25-5.1 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.99 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.8$, H-Bn), 4.83 (*m*, 1H, H-Bn) 4.68-4.54 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 4.41 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 4.11 (*m*, 1H, H-4), 3.81-3.72 (*m*, 4H, H-1 & H-3 & H-5 & H-6), 2.06-2.04 (*m*, 1H, H-7), 1.68-1.52 (*m*, 3H, H-7' & H-2 & H-2')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.2 (C=O, Cbz), 139.6 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 128.29 (C_{ar}), 128.26 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.53 (C_{ar}), 127.45 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 82.1 (C4), 80.1 (C5), 77.6 (C3), 72.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.9 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.7 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.2 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 65.1 (C1), 50.6 (C6), 47.1 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 36.5 (C2), 35.5 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 678.6 (100 MLi^+), 1349.3 (50 M_2Li^+)

IR (Film) ν 3450 *w*, 3063 *w*, 3030 *m*, 2929 *m*, 1697 *s*, 1605 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1417 *m*, 1368 *m*, 1350 *m*, 1245 *s*, 1207 *m*, 1112 *s*, 1070 *s*, 1028 *s*, 954 *w*, 805 *w*, 736 *s*, 697 *s*, 602 *w*

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-2,3,4-tris(benzyloxy)-cycloheptanon (15)^[25]

13 (445 mg, 0.66 mmol) wird in 100 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 0.43 g (2 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nach DC-Kontrolle nochmals 200 mg PCC zugegeben und weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden 50 ml Methylenchlorid im Vakuum entfernt und die restliche Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt, welche über 5 cm Kieselgel filtriert und mit weiterem Essigsäureethylester eluiert wird. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **15** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 350 mg (78.6%) erhalten.

Daten für **15**: $R_f=0.80$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=-41.4^\circ$ (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.02 (*m*, 25H, H-ar), 5.25-5.01 (*m*, 3H, 2·H-Bn-Cbz & H-Bn), 4.82 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 4.61 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.59-4.52 (*m*, 2H, 2·H-Bn), 4.48-4.37 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.08-3.96 (*m*, 3H, H-2 & H-3 & H-4), 3.85 (*m*, 1H, H-5), 2.60-2.52 (*m*, 1H, H-7), 2.40-2.30 (*m*, 1H, H-7'), 2.08-1.95 (*m*, 1H, H-6), 1.64-1.52 (*m*, 1H, H-6')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 208.7 (C=O), 156.3 (C=O, Cbz), 139.7 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 137.4 (C_{ar}), 134.4 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.04 (C_{ar}), 127.98 (C_{ar}), 127.82 (C_{ar}), 127.76 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 85.2 (C2), 80.1 (C4), 78.3 (C3), 72.7 (CH₂ – Ph), 72.3 (CH₂ – Ph), 71.9 (CH₂ – Ph), 67.2 (CH₂ – Cbz), 54.0 (C6), 47.1 (CH₂ – Ph), 37.6 (C7), 23.3 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 676.9 (100 MLi⁺), 782.3 (6 MLi₂ClO₄⁺)

IR (Film) ν 3428 *w*, 3063 *w*, 3031 *w*, 2935 *w*, 1725 *s*, 1697 *s*, 1605 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1415 *m*, 1360 *w*, 1260 *m*, 1215 *m*, 1093 *s*, 1028 *m*, 920 *w*, 736 *s*, 698 *s*, 601 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cycloheptanon (16)^[25]

14 (137 mg, 0.204 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 132 mg (0.61 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nach DC-Kontrolle nochmals 100 mg PCC zugegeben und weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden 50 ml Methylenchlorid im Vakuum entfernt und die restliche Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt, welche über 5 cm Kieselgel filtriert und mit weiterem Essigsäureethylester eluiert wird. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **16** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 98 mg (71.5 %) erhalten.

Daten für **16**: R_f=0.59 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.7^\circ$ (c=0.4 CDCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.01 (*m*, 25H, H-ar), 5.36 (*m*, 1H, H-Bn), 5.17-5.12 (*m*, 2H, 2-H-Bn-Cbz), 4.69-4.45 (*m*, 6H, 6-H-Bn), 4.37 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 3.93-3.79 (*m*, 4H, H-2 & H-3 & H-4 & H-5), 3.19-3.05 (*m*, 1H, H-7), 2.83 (*dd*, 1H, ²J_{2,2'}=14.3 & ³J_{2,3}=7.6, H-2), 2.46-2.35 (*m*, 1H, H-2'), 1.99-1.92 (*m*, 1H, H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.8 (C=O), 156.2 (C=O, Cbz), 139.2 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.28 (C_{ar}), 128.26 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 81.6 (C4), 75.8 (C3), 74.4 (C5), 72.5 (CH₂ - Ph), 71.3 (CH₂ - Ph), 67.4 (CH₂ - Cbz), 47.1 (CH₂ - Ph), 50.2 (C6), 45.4 (C7), 42.5 (C2)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 676.5 (100 MLi⁺), 1345.1 (20 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3392 *w*, 3064 *w*, 3031 *w*, 2926 *w*, 1698 *s*, 1605 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1418 *m*, 1341 *m*, 1256 *s*, 1207 *s*, 1179 *m*, 1129 *s*, 1096 *s*, 1072 *s*, 1028 *s*, 953 *w*, 914 *w*, 736 *s*, 698 *s*, 600 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[di-(*N*-Benzyl)amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (17)

Zu 150 mg (0.274 mmol) **3** gelöst in 50 ml absolutem Dimethylformamid, werden

bei 0°C 35.78 mg (0.82 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) zugeben. Nach 15 minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit 117 mg (0.685 mmol) Benzylbromid versetzt. Die Reaktion wird nach drei Stunden durch die Zugabe von 10 ml Methanol beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 100 ml Diethylether aufgenommen und mit 100 ml Wasser extrahiert, welches im Anschluss mit 3·100 ml ausgeethert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 90:10) gereinigt. **17** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 100 mg (57.3%) erhalten.

Daten für **17**: $R_f=0.60$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+31.4^\circ$ (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.12 (*m*, 25H, H-ar), 5.95 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=7.6 & ³J_{2,1}=10.8 & ³J_{2,1'}=17.3, H-2), 5.63 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7}=6.3 & ³J_{8,7'}=7.8 & ³J_{8,9'}=10.1 & ³J_{8,9}=17.1, H-8), 5.15 (*dd*, 1H, ²J_{1,1'}=1.2 & ³J_{1,2}=10.8, H-1), 5.14 (*d*, 1H, ³J_{1',2}=17.3, H-1'), 5.07 (*dd*, 1H, ²J_{9,9'}=1.2 & ³J_{9,8}=17.1, H-9), 5.02 (*d*, 1H, ³J_{9',8}=10.1, H-9'), 4.96 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.72 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.56 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.54 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.25 (*bs*, 2H, 2·H-Bn), 4.13 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.07 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=2.2 & ³J_{4,5}=9.1, H-4), 4.0 (*dd*, 1H, ³J_{5,6}=3.2 & ³J_{5,4}=9.11, H-5), 3.38 (*d*, 2H, ²J_{H,H}=13.5, 2·H-Bn-NR), 3.29 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 3.18 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=2.2 & ³J_{3,2}=7.6, H-3), 2.74 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=3.2 & ³J_{6,7}=3.2 & ³J_{6,7'}=10.3, H-6), 2.66-2.56 (*m*, 2H, H-7 & H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.1 (C_{ar}), 139.5 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 136.7 (C2), 136.6 (C8), 129.4 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.91 (C_{ar}), 127.85 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 117.4 (C1), 116.7 (C9), 83.6 (C4), 81.1 (C5), 79.3 (C3), 75.7 (CH₂ – Ph), 75.6 (CH₂ – Ph), 72.1 (CH₂ – Ph), 70.3 (CH₂ – Ph), 57.9 (C6), 55.5 (CH₂ – Ph), 27.0 (C7)

MS (ESI-MeOH) *m/z* 638.5 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3063 *m*, 3029 *s*, 2928 *m*, 2856 *m*, 2359 *w*, 1948 *w*, 1808 *w*, 1638 *w*, 1603 *w*, 1586 *w*, 1496 *s*, 1453 *s*, 1394 *w*, 1363 *w*, 1305 *w*, 1209 *w*, 1124 *w*, 1094 *s*, 1065 *s*, 1027 *s*, 1002 *m*, 913 *s*, 776 *m*, 734 *s*, 697 *s*, 602 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[di-(*N*-Benzyl) amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cyclohepten (18)

17 (100 mg, 0.157 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 10 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). **18** wird als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (95 mg) erhalten.

Daten für **18**: R_f=0.58 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+13.9^{\circ}$ (c=0.6, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.11 (*m*, 25H, H-ar), 5.87 (*dddd*, 1H, ³J_{1,7'}=6.0 & ³J_{1,7}=7.6 & ³J_{1,2}=10.9 & ⁴J_{1,3}=1.1, H-1), 5.69 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=5.0 & ³J_{2,1}=10.9 & ⁴J_{2,7'}=1.1, H-1), 4.91 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.82 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.73 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.68 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.63 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.58 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.19 (*ddd*, 1H, ³J_{3,2}=5.0 & ³J_{3,4}=7.7 & ⁴J_{3,1}=1.1, H-3), 3.93 (*d*, 2H, ²J_{H,H}=14.3, 2·H-Bn-NR), 3.79 (*dd*, 1H, ³J_{5,4}=7.0 & ³J_{5,6}=8.8, H-5), 3.74 (*dd*, 1H, ³J_{4,5}=7.0 & ³J_{4,3}=7.7, H-4), 3.51 (*d*, 2H, ²J_{H,H}=13.3, 2·H-Bn-NR), 3.12 (*ddd*, 1H, ³J_{6,7}=3.1 & ³J_{6,7'}=8.7 & ³J_{6,5}=8.8, H-6), 2.36 (*ddd*, 1H, ²J_{7,7'}=15.1 & ³J_{7,6}=3.1 & ³J_{7,1}=7.6, H-7), 2.24 (*dddd*, 1H, ²J_{7',7}=15.1 & ³J_{7',1}=6.0 & ³J_{7',6}=8.7 & ⁴J_{7',2}=1.1, H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.8 (C_{ar}), 139.5 (C_{ar}), 138.72 (C_{ar}), 136.69 (C_{ar}), 130.4 (C1), 130.0 (C2), 128.6 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.13 (C_{ar}), 128.10 (C_{ar}), 127.98 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 83.3 (C5), 83.1 (C4), 78.6 (C3), 74.8 (CH₂ – Ph), 74.2 (CH₂ – Ph), 72.2 (CH₂ – Ph), 61.3 (C6), 54.3 (CH₂ – Ph), 24.5 (C7)

MS (ESI-MeOH) *m/z* 610.5 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3062 *m*, 3028 *s*, 2856 *m*, 1737 *w*, 1603 *w*, 1495 *s*, 1374 *w*, 1261 *w*, 1207 *w*, 1071 *s*, 1028 *s*, 908 *w*, 804 *w*, 735 *s*, 697 *s*.

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-1,2,3,4-tetraol - (+)-Calystegin B₂ (19)^[25]

9 (897 mg, 1.32 mmol) wird in 20 ml Essigsäureethylester (HPLC-Grade) gelöst und mit 200 mg Pd/C (10%ig) in 80 ml 66%iger Essigsäure suspendiert. Die Lösung wird nun fünf Tage bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffpartialdruck von 35 psi geschüttelt. Der Katalysator wird anschließend abfiltriert und das Calystegin durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methanol:Wasser:Ammoniak=95:5:1) gereinigt. Verbindung **19** wird als glasartiger Feststoff mit einer Ausbeute von 210 mg (89.8%) erhalten.

Daten für **19**: $R_f=0.52$ (MeOH:EtOAc:Ammoniak=95:5:1); $[\alpha]_D^{20}=+28.8^\circ$ ($c=0.5$, H₂O) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+28.1^\circ$ ^[145], $[\alpha]_D^{20}=+23.8^\circ$ ^[143], $[\alpha]_D^{20}=+24.0^\circ$ ^[25], $[\alpha]_D^{20}=+17.1^\circ$ ^[24], $[\alpha]_D^{20}=+27.2^\circ$ ^[4], $[\alpha]_D^{20}=+12.0^\circ$ ^[46]]

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.57 (*dd*, 1H, ³J_{4,5}=4.0 & ³J_{4,3}=8.5, H-4), 3.47 (*dd*, 1H, ³J_{2,3}=8.5 & ⁴J_{2,7'}=1.8, H-2), 3.34 (*dd*, 1H, ³J_{5,4}=4.0 & ³J_{5,6}=7.0, H-5), 3.24 (*dd*, 1H, ³J_{3,2}=8.5 & ³J_{3,4}=8.5, H-3), 2.08 (*ddd*, 1H, ²J_{7,7'}=13.0 & ³J_{7,6}=4.8 & ³J_{7,6'}=10.0, H-7), 1.97 (*dddd*, 1H, ²J_{6,6'}=13.5 & ³J_{6,7}=4.8 & ³J_{6,5}=7.0 & ³J_{6,7'}=12.8, H-6), 1.88 (*ddd*, 1H, ²J_{6',6}=13.5 & ³J_{6',7'}=5.1 & ³J_{6',7}=10.0, H-6'), 1.59 (*dddd*, 1H, ²J_{7',7}=13.0 & ³J_{7',6'}=5.1 & ³J_{7',6}=12.8 & ⁴J_{7',2}=1.8, H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 91.7 (C1), 77.0 (C2), 75.2 (C3), 73.8 (C4), 56.3 (C5), 28.1 (C7), 21.4 (C6)

MS (ESI-MeOH) m/z 176.1 (100 MH⁺)

IR (KBr) ν 3382 *s*, 2518 *m*, 1633 *w*, 1470 *m*, 1416 *m*, 1114 *s*, 820 *w*, 665 *s*, 617 *s*.

10.3 Synthese von Calystegin B₃ 29

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-galactopyranosid (20)

^[84]

2.5 g (12.87 mmol) Methyl- α -D-galactopyranosid, 4.48 g (16.09 mmol) Tritylchlorid und 0.26 g (2.15 mmol) 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin werden in 20 ml trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel

wird entfernt, der Rückstand in 100 ml Diethylether aufgenommen, welcher anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert wird. Die wässrige Phase wird nachfolgend mit 3·100 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte, welche zuvor mit Magnesiumsulfat getrocknet worden sind, im Vakuum eingeeengt. Nachfolgend wird das tritylierte Pyranosid **20** durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt und als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (5.6 g) erhalten.

Daten für **20**: $R_f=0.63$ (Methanol:Ethylacetat=1:8); $[\alpha]_D^{20}=+32.2^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3); [Lit.: $[\alpha]_D^{18}=+30.0^\circ$ ^[146]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.22 (*m*, 15H, H-ar), 4.80 (*d*, 1H, $^3J_{1,2}=3.8$, H-1), 4.01 (*d*, 1H, $^3J_{3,4}=3.3$, H-3), 3.79 (*ddd*, 1H, $^3J_{5,6'}=5.8$ & $^3J_{5,6}=5.9$ & $^3J_{5,4}=9.6$, H-5), 3.78 (*d*, 1H, $^3J_{2,1}=3.8$, H-2), 3.70 (*dd*, 1H, $^3J_{4,3}=3.3$ & $^3J_{4,5}=9.6$, H-4) 3.42 (*dd*, 1H, $^2J_{6,6'}=9.5$ & $^3J_{6,5}=5.9$, H-6), 3.42 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.36 (*dd*, $^2J_{6',6}=9.5$ & $^3J_{6',5}=5.8$, H-6')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.7 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 99.4 (C1), 87.1 (C-Ph₃), 71.3 (C4), 69.9 (C2), 69.6 (C3), 69.0 (C5), 63.2 (C6), 55.4 ($-\text{CH}_3$)

MS (EI, 70 eV) m/z 436 (8), 404 (11), 359 (22), 259 (14), 243 (100), 228 (5), 215 (3), 183 (13), 165 (53), 105 (24), 85 (5), 77 (19)

IR (Film) ν 3386 *s*, 3058 *m*, 2929 *m*, 2874 *m*, 1655 *w*, 1597 *w*, 1490 *m*, 1448 *s*, 1382 *w*, 1342 *w*, 1272 *w*, 1207 *w*, 1126 *s*, 1043 *s*, 1004 *w*, 988 *w*, 970 *w*, 953 *w*, 899 *w*, 878 *w*, 834 *w*, 768 *w*, 749 *m*, 708 *s*, 701 *s*, 643 *w*, 633 *w*.

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-galactopyranosid (**21**)^[84]

Zu 3.833 g (8 mmol) des Methylpyranosids **20**, gelöst in 100 ml absolutem Dimethylformamid, werden bei 0°C 2.0 g (45.8 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit 2.797 g (16.37 mmol, 4.0 ml) Benzylbromid versetzt. Die Reaktion wird nach drei Stunden durch die Zugabe von 100 ml Methanol beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 150 ml Diethylether aufgenommen

und mit 100 ml Wasser extrahiert, welches im Anschluss mit 3·100 ml ausgeethert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 100 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die Tritylschutzgruppe wird durch Rühren über Nacht in 150 ml eines 2:1 Methylenchlorid/Methanolgemisches bei pH=1, welcher durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat eingestellt worden ist, entfernt. Nach vollendeter Reaktion wird mit Ammoniaklösung oder N-Methylmorpholin neutralisiert. Die extractive Reinigung nach dem Entfernen der Lösungsmittel erfolgt wie bei dem zuvor beschriebenen Reaktionsschritt. Das Rohprodukt wird einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:3) unterworfen, wobei **21** (1.89 g, 50.9%) als leicht gelbliches Öl anfällt.

Daten für **21**: ($R_f=0.40$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+55.1^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.26 (*m*, 15H, H-ar), 4.96 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.7$, H-Bn), 4.88 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.83 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.74 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.69 (*d*, 1H, $^3J_{1,2}=3.7$, H-1), 4.67 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.62 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.7$, H-Bn), 4.04 (*dd*, 1H, $^3J_{2,1}=3.7$ & $^3J_{2,3}=10.1$, H-2), 3.93 (*dd*, 1H, $^3J_{3,4}=2.9$ & $^3J_{3,2}=10.1$, H-3), 3.86 (*d*, 1H, $^3J_{4,3}=2.9$, H-4), 3.73-3.67 (*m*, 2H, H-5 & H-6), 3.47 (*dd*, $^2J_{6',6}=9.4$ & $^3J_{6',5}=3.0$, H-6'), 3.35 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.7 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.43 (C_{ar}), 128.39 (C_{ar}), 128.35 (C_{ar}), 128.15 (C_{ar}), 128.08 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.74 (C_{ar}), 127.70 (C_{ar}), 127.60 (C_{ar}), 127.56 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 98.8 (C1), 79.1 (C3), 76.5 (C2), 75.1 (C4), 74.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.62 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.58 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.2 (C5), 62.4 (C6), 55.3 ($-\text{CH}_3$)

MS (ESI-MeOH) m/z 487.4 (80 MNa^+), 951.5 (100 M_2Na^+)

IR (Film) ν 3476 *w*, 3090 *w*, 3065 *w*, 3031 *w*, 2923 *s*, 1953 *w*, 1724 *w*, 1605 *w*, 1497 *w*, 1454 *s*, 1361 *s*, 1329 *w*, 1209 *w*, 1193 *m*, 1161 *s*, 1072 *s*, 1028 *s*, 911 *w*, 946 *w*, 738 *s*, 699 *s*, 609 *w*.

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6-iod- α -D-galactopyranosid (22)

21 (1.89 g, 4.07 mmol), 2.35 g (8.95 mmol) Triphenylphosphan und 1.25 g (18.3 mmol) Imidazol werden in 100 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 2.07 g (8.14 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95°C erwärmt worden ist. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierte Verbindung **22** erhält man als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 1.50 g (64.2%).

Daten für **22**: $R_f=0.30$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+23.1^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3); [Lit.: $[\alpha]_D^{208}=+23.1^\circ$ ^[144], $[\alpha]_D^{20}=+23.0^\circ$ ^[39]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.27 (*m*, 15H, H-ar), 5.05 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.3$, H-Bn), 4.91 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.85 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.78 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.70 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.9$, H-Bn), 4.67 (*d*, 1H, $^3J_{1,2}=3.7$, H-1), 4.65 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.3$, H-Bn), 4.04 (*dd*, 1H, $^3J_{2,1}=3.7$ & $^3J_{2,3}=10.1$, H-2), 4.03 (*d*, 1H, $^3J_{4,3}=2.9$, H-4), 3.95 (*dd*, 1H, $^3J_{3,4}=2.9$ & $^3J_{3,2}=10.1$, H-3), 3.87 (*dd*, 1H, $^3J_{5,6'}=6.6$ & $^3J_{5,6}=7.5$, H-5), 3.44 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.24 (*dd*, $^2J_{6,6'}=10.1$ & $^3J_{6,5}=7.5$, H-6), (*dd*, $^2J_{6',6}=$ & $^3J_{6',5}=6.6$, H-6')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.7 (C_{ar}), 137.4 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 128.42 (C_{ar}), 128.36 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.80 (C_{ar}), 127.76 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 98.9 (C1), 79.1 (C3), 76.0 (C2), 75.8 (C4), 75.0 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.60 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.61 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.3 (C5), 55.7 ($-\text{CH}_3$), 3.5 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 581.3 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3088 *w*, 3063 *w*, 3031 *m*, 2910 *m*, 1607 *w*, 1496 *w*, 1451 *m*, 1355 *m*, 1310 *w*, 1199 *m*, 1085 *s*, 1043 *s*, 1023 *s*, 1000 *m*, 910 *w*, 737 *s*, 697 *s*, 606 *w*, 536 *w*.

(3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(N-Benzyl)amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (23)
& **(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-[(N-Benzyl)amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (24)**^[25]

22 (1.50 g, 2.6 mmol) und 2.3 g (35.2 mmol) aktivierter Zinkstaub werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und im Ultraschallbad auf 40°C erwärmt. Innerhalb der folgenden 30 min werden 0.88 ml (8.06 mmol) Benzylamin zugegeben. Die Suspension wird nun drei Stunden bei dieser Temperatur einer Ultraschallbehandlung unterzogen. Anschließend werden in 20 min 2.5 ml (11.7 mmol) Allylbromid zugetropft und die Beschallung für weitere vier Stunden fortgesetzt. Nachfolgend wird die Reaktion abgebrochen und über 5 cm Kieselgel filtriert, wobei mit 500 ml Essigsäureethylester nachgewaschen wird. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Die diastereomeren Diene werden als farblose Öle mit einer Ausbeute von 566 mg (**23**, 39.8%) und 233 mg (**24**, 16.4%) erhalten.

Daten für **23**: $R_f=0.48$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-3.2^\circ$ ($c=0.6$ CDCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+1.2^\circ$ [145]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.23 (*m*, 20H, H-ar), 5.98 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=8.2 & ³J_{2,1}=10.4 & ³J_{2,1'}=17.5, H-2), 5.66 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7}=6.6 & ³J_{8,7'}=7.8 & ³J_{8,9'}=10.4 & ³J_{8,9}=16.7, H-8), 5.32 (*dd*, 1H, ²J_{1,1'}=1.8 & ³J_{1,2}=10.4, H-1), 5.15 (*dd*, 1H, ²J_{1',1}=1.8 & ³J_{1',2}=17.5, H-1'), 5.02-4.98 (*m*, 2H, H-9 & H-9'), 4.93 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.86 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.73 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.56 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.2, H-Bn), 4.53 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.29 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.2, H-Bn), 4.20 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=3.5 & ³J_{4,5}=7.3, H-4), 3.90 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.0, H-Bn-NHR), 3.83 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=3.5 & ³J_{3,2}=8.2, H-3), 3.67 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.0, H-Bn-NHR), 3.54 (*dd*, 1H, ³J_{5,6}=3.1 & ³J_{5,4}=7.3, H-5), 2.66 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=3.1 & ³J_{6,7}=4.6 & ³J_{6,7'}=8.5, H-6), 2.45 (*m*, 1H, H-7), 2,27 (*m*, 1H, H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.8 (C_{ar}), 139.31 (C_{ar}), 139.25 (C_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 136.0 (C2), 135.3 (C8), 128.5 (C_{ar}), 128.24 (C_{ar}), 128.22 (C_{ar}), 128.18 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 119.2 (C1), 116.9 (C9), 82.8 (C4), 81.7 (C3), 80.4 (C5), 74.9 (CH₂-Ph), 74.7 (CH₂-Ph), 69.9 (CH₂-Ph), 56.9 (C6), 50.9 (CH₂-Ph), 34.7 (C7)

MS (ESI-MeOH) m/z 548.3 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3346 *w*, 3064 *m*, 3029 *m*, 2976 *w*, 2922 *m*, 2864 *m*, 1950 *w*, 1872 *w*, 1809 *w*, 1639 *w*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1391 *w*, 1028 *s*, 998 *m*, 915 *m*, 734 *s*, 697 *s*, 596 *w*.

Daten für **24**: $R_f=0.38$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+5.0^\circ$ ($c=0.9$ CDCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=-5.2^\circ$ ^[145]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.17 (*m*, 20H, H-ar), 5.95 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=7.8 & ³J_{2,1}=10.4 & ³J_{2,1'}=17.4, H-2), 5.78 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7}=7.0 & ³J_{8,7'}=7.2 & ³J_{8,9'}=11.1 & ³J_{8,9}=16.3, H-8), 5.33 (*dd*, 1H, ²J_{1,1'}=1.7 & ³J_{1,2}=10.4, H-1), 5.24 (*dd*, 1H, ²J_{1',1}=1.7 & ³J_{1',2}=17.4, H-1'), 5.02 (*d*, 1H, ³J_{9,8}=16.3, H-9), 5.02 (*d*, 1H, ³J_{9',8}=11.1, H-9'), 4.76 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.70 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.68 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.60 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.57 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.21 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 3.90 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=5.5 & ³J_{3,2}=7.8, H-3), 3.85 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=5.5 & ³J_{4,5}=5.2, H-4), 3.73 (*dd*, 1H, ³J_{5,6}=4.8 & ³J_{5,4}=5.2, H-5), 3.64 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 3.60 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 2.78 (*m*, 1H, H-6), 2.31 (*m*, 2H, H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.7 (C_{ar}), 139.1 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 136.3 (C8), 135.5 (C2), 128.5 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.25 (C_{ar}), 128.19 (C_{ar}), 128.15 (C_{ar}), 128.07 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.42 (C_{ar}), 127.37 (C_{ar}), 127.35 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 119.5 (C1), 116.8 (C9), 82.3 (C4), 81.0 (C3), 79.2 (C5), 74.5 (CH₂ – Ph), 74.2 (CH₂ – Ph), 70.0 (CH₂ – Ph), 57.5 (C6), 51.2 (CH₂ – Ph), 34.6 (C7)

MS (ESI-MeOH) m/z 548.3 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3345 *w*, 3064 *m*, 3029 *m*, 2976 *w*, 2922 *m*, 2864 *w*, 1950 *w*, 1872 *w*, 1809 *w*, 1704 *w*, 1639 *w*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1390 *w*, 1358 *m*, 1305 *w*, 1208 *m*, 1067 *s*, 1028 *s*, 998 *m*, 915 *m*, 804 *w*, 734 *s*, 697 *s*, 596 *w*.

(3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (25)^[25]

23 (610 mg, 1.12 mmol) wird in 60 ml eines Methylenchlorid/Wassergemisches (5:1) gelöst und mit 769 mg Natriumhydrogencarbonat (11.15 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren werden 380 mg (2.23 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 20 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle verifiziert worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Me-

thylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). **25** wird als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (760 mg) erhalten.

Daten für **25**: $R_f=0.54$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+20.7^\circ$ ($c=0.4$ CDCl_3) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+2.1^\circ$ ^[145]]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.14 (*m*, 25H, H-ar), 6.02 (*m*, 1H, H-2), 5.95 (*m*, 1H, H-8), 5.46-5.39 (*m*, 2H, H-1 & H-1'), 5.08 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.86-4.30 (*m*, 10H, 8·H-Bn & H-9 & H-9'), 4.15-3.77 (*m*, 4H, H-3 & H-4 & H-5 & H-6), 2.35-2.24 (*m*, 2H, H-7 & H-7')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.5 (C=O, Cbz), 140.9 (C_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 136.4 (C_{ar}), 138.37 (C_{ar}), 135.0 (C2), 134.9 (C8), 128.6 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 119.9 (C1 & C9), 82.4 (C4), 81.3 (C3), 80.7 (C5), 75.5 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 74.5 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.0 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.2 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 57.3 (C6), 48.7 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 34.6 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 688.3 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3456 *w*, 3064 *m*, 3031 *m*, 2925 *m*, 1693 *s*, 1604 *w*, 1496 *m*, 1454 *m*, 1414 *m*, 1327 *m*, 1244 *m*, 1069 *s*, 1027 *m*, 917 *w*, 734 *s*, 697 *s*, 596 *w*.

(3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cyclohepten (26)^[25]

25 (610 mg, 0.895 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 20 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). **26** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 505 mg (86.3%) erhalten.

Daten für **26**: $R_f=0.40$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+33.5^\circ$ ($c=0.6$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+27.2^\circ$ ^[145]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.06 (*m*, 25H, H-ar), 5.62 (*m*, 1H, H-1), 5.52 (*m*, 1H, H-2), 5.03 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.1, H-Bn-Cbz), 5.00 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.1, H-Bn-Cbz), 4.64-3.79 (*m*, 12H, 8·H-Bn & H-3 & H-4 & H-5 & H-6), 3.0 (*m*, 1H, H-7), 1.96 (*m*, 1H, H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.4 (C=O, Cbz), 140.9 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 128.7 (C1), 128.5 (C2), 128.33 (C_{ar}), 128.28 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.82 (C_{ar}), 127.75 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.44 (C_{ar}), 127.37 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 80.8 (C4), 79.1 (C5), 79.0 (C3), 72.2 (CH₂ – Ph), 71.2 (CH₂ – Ph), 67.3 (CH₂ – Cbz), 65.4 (C6), 52.6 (CH₂ – Ph), 31.0 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 660.5 (100 MLi⁺), 1312.9 (40 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3455 *w*, 3036 *w*, 3030 *m*, 2925 *w*, 1695 *s*, 1496 *w*, 1454 *s*, 1242 *m*, 1099 *s*, 1028 *m*, 913 *w*, 803 *w*, 736 *m*, 697 *s*, 596 *w*.

(1*RS*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)amino]-2,3,4-tris-(benzyloxy)-cycloheptanol (27)

26 (470 mg, 0.72 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 2 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wird unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, währenddessen sie sich auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion verifiziert worden ist, kann durch Zugabe von 3 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 0.6 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfstündigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt den Alkohol **27** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 340 mg (69.4%).

Daten für **27**: R_f=0.6 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-43.8^{\circ}$ (c=0.5, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.08 (*m*, 25H, H-ar), 5.14 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.2$, H-Bn-Cbz), 5.06 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.2$, H-Bn-Cbz), 4.68-4.24 (*m*, 8H, 8·H-Bn), 4.13-3.82 (*m*, 4H, H-1 & H-2 & H-3 & H-4), 3.44 (*m*, 1H, H-5), 2.25-2.03 (*m*, 1H, H-7), 1.76-1.40 (*m*, 3H, H-6 & H-6' & H-7')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.3 (C=O, Cbz), 140.9 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 128.53 (C_{ar}), 128.49 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 83.5 (C2), 83.2 (C3), 78.8 (C4), 72.23 (C1), 72.15 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 69.5 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.3 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.0 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 57.1 (C5), 46.8 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 29.4 (C7), 25.7 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 672.3 (12 MH^+), 678.4 (100 MLi^+), 1349 (80 M_2Li^+)

IR (Film) ν 3343 *s*, 3030 *m*, 2928 *s*, 1694 *s*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1238 *w*, 1072 *s*, 736 *w*, 698 *w*.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)) amino]-2,3,4-tris(benzyloxy)-cycloheptanon (28)

Zu einer gerührten Lösung von DESS-MARTIN Periodinan (0.450 g, 1.06 mmol) in 20 ml trockenem Methylenchlorid werden 240 mg (0.35 mmol) **27**, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugegeben und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Die Lösung wird nachfolgend mit 30 ml Diethylether versetzt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die milchig, weiße Lösung filtriert, mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2·10ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **28** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 210 mg (87.8%) erhalten.

Daten für **28**: $R_f=0.19$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-4.3^\circ$ ($c=0.3$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-3.3^\circ$ ^[145]]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.09 (*m*, 25H, H-ar), 5.09 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.72-3.83 (*m*, 12H, 8·H-Bn & H-1 & H-2 & H-3 & H-4 & H-5), 2.50-2.46 (*m*, 2H, H-7

& H-7'), 1.54 (*m*, 2H, H-6 & H-6')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 208.0 (C=O), 157.3 (C=O, Cbz), 138.5 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.35 (C_{ar}), 128.29 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 84.4 (C2), 84.1 (C3), 79.3 (C4), 72.9 (CH₂ – Ph), 72.5 (CH₂ – Ph), 67.4 (CH₂ – Ph), 67.1 (CH₂ – Cbz), 60.4 (C5), 47.8 (CH₂ – Ph), 41.9 (C7), 25.3 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 676.6 (100 MLi⁺), 1345.0 (40 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3428 *w*, 3031 *w*, 2926 *m*, 1694 *s*, 1496 *w*, 1454 *w*, 1239 *w*, 1098 *m*, 735 *w*, 697 *w*.

(1*R*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-1,2,3,4-tetraol - (+)-Calystegin B₃ (29**)**

28 (210 mg, 0.313 mmol) wird in 20 ml Essigsäureethylester (HPLC-Grade) gelöst und mit 150 mg Pd/C (10%ig) in 80 ml 66%iger Essigsäure suspendiert. Die Lösung wird nun fünf Tage bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffpartialdruck von 35 psi geschüttelt. Der Katalysator wird anschließend abfiltriert und das Calystegin durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methanol:Wasser:Ammoniak=95:5:1) gereinigt. Verbindung **29** wird als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 45 mg (81.9%) erhalten. Daten für **29**: R_f=0.12 (MeOH:EtOAc:Ammoniak=95:5:1); [α]_D²⁰=+53.3° (c=0.2, H₂O) [Lit.: [α]_D²⁰= +75.6°^[143], [α]_D²⁰= +76.8°^[145]]

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.81 (*d*, 1H, ³J_{2,3}=3.8, H-2), 3.75 (*dd*, 1H, ³J_{3,2}=3.8 & ³J_{3,4}=9.0, H-3), 3.52 (*dd*, 1H, ³J_{4,5}=4.0 & ³J_{4,3}=9.0, H-4), 3.46 (*dd*, 1H, ³J_{5,4}=4.0 & ³J_{5,H}=5.4, H-5), 2.07-1.60 (*m*, 4H, H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.88 (*bs*, 1H, H-2), 3.72 (*dd*, 1H, ³J_{3,2}=3.7 & ³J_{3,4}=9.5, H-3), 3.66 (*dd*, 1H, ³J_{5,4}=3.9 & ³J_{5,H}=6.6, H-5), 3.61 (*dd*, 1H, ³J_{4,5}=3.9 & ³J_{4,3}=9.5, H-4), 2.12-1.90 (*m*, 4H, H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) δ 94.4 (C1), 72.8 (C2), 69.1 (C3), 68.9 (C4), 55.5 (C5),

28.7 (C7), 19.6 (C6)

MS (ESI-MeOH) m/z 176.1 (100 MH⁺)

IR (KBr) ν 3384 *s*, 2516 *m*, 1634 *w*, 1475 *m*, 1414 *m*, 1111 *s*, 827 *w*, 660 *s*, 613 *s*.

10.4 Synthese von Calystegin B₄ 38

Methyl 6-O-trityl- α -D-mannopyranosid (30)^[84]

19.4 g (100 mmol) Methyl- α -D-glucopyranosid, 35.0 g (125.67 mmol) Tritylchlorid und 2.0 g (16.7 mmol) 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin werden in 200 ml trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird nachfolgend entfernt, der Rückstand in 200 ml Diethylether aufgenommen, welcher anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert wird. Die wässrige Phase wird nachfolgend mit 3·100 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte, welche zuvor mit Magnesiumsulfat getrocknet worden sind, werden im Vakuum eingengt. Nachfolgend wird das tritylierte Pyranosid durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt und als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (47,3 g) erhalten.

Daten für **30**: (R_f =0.80 (Methanol:EtOAc=1:8); $[\alpha]_D^{20}$ =+19.3° (c =1.0, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ =+20.8°^[152]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.21 (*m*, 15H, H-ar), 4.70 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=1.5, H-1), 3.89 (*dd*, 1H, ³J_{2,1}=1.5 & ³J_{2,3}=3.4, H-2), 3.77 (*dd*, 1H, ³J_{3,2}=3.4 & ³J_{3,4}=8.9, H-3), 3.70 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=8.9 & ³J_{4,5}=9.4, H-4), 3.65 (*m*, 1H, H-5), 3.44 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=9.9 & ³J_{6,5}=5.0, H-6), 3.40 (*dd*, ²J_{6',6}=9.9 & ³J_{6',5}=5.3, H-6'), 3.36 (*s*, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 100.6 (C1), 87.3 (C-Ph₃), 71.6 (C3), 70.3 (C2), 70.2 (C4), 69.9 (C5), 64.8 (C6), 54.9 (-CH₃)

MS (EI, 70 eV) m/z 436 (8), 404 (11), 359 (22), 259 (14), 243 (100), 228 (5), 215 (3), 183 (13), 165 (53), 105 (24), 85 (5), 77 (19)

IR (Film) ν 1961 *w*, 1820 *w*, 1738 *m*, 1593 *m*, 1245 *m*, 1152 *m*, 900 *w*, 845 *w*, 809 *w*, 744 *w*, 720 *m*, 633 *w*.

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosid (31)^[84]

Zu 10.91 g (25 mmol) des Methylpyranosids **30**, gelöst in 150 ml absolutem Dimethylformamid, werden bei 0°C 5.45 g (125 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit 17.09 g (100 mmol, 11.95 ml) Benzylbromid versetzt. Die Reaktion wird nach drei Stunden durch die Zugabe von 100 ml Methanol beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit 100 ml Wasser extrahiert, welches im Anschluss mit 3·100 ml ausgeethert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Tritylschutzgruppe wird durch Rühren über Nacht in 150 ml eines 2:1 Methylenchlorid/Methanolgemisches bei pH=1, welcher durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat eingestellt worden ist, entfernt. Nach vollendeter Reaktion wird mit Ammoniaklösung oder N-Methylmorpholin neutralisiert. Die extraktive Reinigung nach dem Entfernen der Lösungsmittel erfolgt wie bei dem zuvor beschriebenen Reaktionsschritt. Das Rohprodukt wird einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:3) unterworfen, wobei **31** (10.5 g, 90.0%) als leicht gelbliches Öl anfällt.

Daten für **31**: ($R_f=0.45$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+35.5^\circ$ ($c=0.6$, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+34.8^\circ$ ^[101], $[\alpha]_D^{20}=+22.9^\circ$ ^[40], $[\alpha]_D^{20}=+29.0^\circ$ ^[17], $[\alpha]_D^{20}=+29.5^\circ$ ^[149]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.24 (*m*, 15H, H-ar), 4.93 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.77 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.2, H-Bn), 4.69-4.62 (*m*, 5H, 4-H-Bn & H-1), 3.95 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=9.4 & ³J_{4,5}=9.4, H-4), 3.87 (*dd*, 1H, ³J_{3,2}=3.4 & ³J_{3,4}=9.4, H-3), 3.83 (*m*, 1H, H-6), 3.79-3.73 (*m*, 2H, H-2 & H-6'), (*ddd*, ³J_{5,6}=2.7 & ³J_{5,6'}=4.0 & ³J_{5,4}=9.4, H-5), 3.29 (*s*, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 128.39 (C_{ar}), 128.37 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 99.3 (C1), 80.2 (C3), 80.0 (C2), 75.2 CH₂ - Ph), 74.9 (C4), 74.7 (C2), 74.8 (CH₂ - Ph), 72.9 (CH₂ - Ph), 72.0 (C5), 62.4 (C6), 54.7 (-CH₃)

MS (ESI-MeOH) m/z 487.4 (80 MNa⁺), 951.5 (100 M₂Na⁺)

IR (Film) ν 3477 *w*, 3063 *w*, 3030 *m*, 2911 *m*, 1736 *m*, 1605 *w*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1364 *m*, 1322 *w*, 1243 *m*, 1208 *m*, 1072 *s*, 1028 *s*, 970 *m*, 912 *w*, 800 *w*, 737 *s*, 698 *s*, 606 *w*.

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6-iod- α -D-mannopyranosid (**32**)

31 (4.64 g, 10 mmol), 5.764 g (22 mmol) Triphenylphosphan und 3.06 g (45 mmol) Imidazol werden in 100 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 5.076 g (20 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95°C erwärmt wird. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierter Verbindung **32** erhält man als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 4.62 g (80.6%).

Daten für **32**: $R_f=0.53$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+31.5^\circ$ ($c=0.1$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+23.0^\circ$ ^[39], $[\alpha]_D^{20}=+23.1^\circ$ ^[144]]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.24 (*m*, 15H, H-ar), 4.97 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.0$, H-Bn), 4.75-4.55 (*m*, 6H, 5-H-Bn & H-1), 3.88 (*dd*, 1H, $^3J_{3,2}=3.2$ & $^3J_{3,4}=9.6$, H-3), 3.78-3.74 (*m*, 2H, H-2 & H-4), 3.55 (*dd*, 1H, $^2J_{6,6'}=10.3$ & $^3J_{6,5}=2.3$, H-6), 3.50 (*ddd*, 1H, $^3J_{5,6}=2.3$ & $^3J_{5,6'}=7.8$ & $^3J_{5,4}=9.2$, H-5), 3.36 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.31 (*dd*, $^2J_{6',6}=10.3$ & $^3J_{6',5}=7.8$, H-6')

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.28 (C_{ar}), 137.25 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}), 128.43 (C_{ar}), 128.39 (C_{ar}), 128.38 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.79 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.65 (C_{ar}), 127.61 (C_{ar}), 99.1 (C1), 79.9 (C3), 78.6 (C2), 75.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 74.6 (C4), 72.7 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 72.1 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.4 (C5), 55.0 ($-\text{CH}_3$), 7.0 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 581.3 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3063 *w*, 3030 *w*, 2912 *w*, 1736 *w*, 1605 *w*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1365 *m*, 1316 *w*, 1241 *w*, 1202 *m*, 1123 *s*, 1066 *s*, 1028 *m*, 966 *m*, 912 *w*, 802 *w*, 737 *m*, 698 *s*, 607 *w*.

(3R,4S,5R,6R)-6-[(N-Benzyl)amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (33)^[25]

32 (6.0 g, 10.4 mmol) und 9 g (138 mmol) aktivierter Zinkstaub werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und im Ultraschallbad auf 40°C erwärmt. Innerhalb der folgenden 30 min werden 3.5 ml (32 mmol) Benzylamin zugegeben. Die Suspension wird nun drei Stunden bei dieser Temperatur einer Ultraschallbehandlung unterzogen. Anschließend werden in 20 min 4.2 ml (48.5 mmol) Allylbromid zugetropft und die Beschallung für weitere vier Stunden fortgesetzt. Nachfolgend wird die Reaktion abgebrochen und über 5 cm Kieselgel filtriert, wobei mit 500 ml Essigsäureethylester nachgewaschen wird. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). **33** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 2.1 g (36.9%) erhalten.

Daten für **33**: $R_f=0.50$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+4.8^\circ$ (c=0.7, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+4.9^\circ$ ^[145]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.18 (*m*, 20H, H-ar), 5.93 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=7.3 & ³J_{2,1}=10.3 & ³J_{2,1'}=17.6, H-2), 5.71 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7'}=7.8 & ³J_{8,9'}=9.6 & ³J_{8,7}=10.5 & ³J_{8,9}=17.0, H-8), 5.33 (*dd*, 1H, ²J_{1,1'}=0.9 & ³J_{1,2}=17.6, H-1), 5.26 (*dd*, 1H, ²J_{1',1}=0.9 & ³J_{1',2}=10.3, H-1'), 5.03 (*d*, 1H, ³J_{9,8}=17.0, H-9), 5.01 (*d*, 1H, ³J_{9',8}=9.6, H-9'), 4.75 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.68-4.63 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.49 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.36 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 4.22 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=5.0 & ³J_{3,2}=7.3, H-3), 3.81 (*dd*, 1H, ³J_{5,6}=3.7 & ³J_{5,4}=6.0, H-5), 3.76 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.0, H-Bn-NHR), 3.80 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=5.0 & ³J_{4,5}=6.0, H-4), 3.68 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.0, H-Bn-NHR), 3.0 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=3.7 & ³J_{6,7}=4.2 & ³J_{6,7'}=8.1, H-6), 2.45-2.40 (*m*, 1H, H-7), 2.24 (*ddd*, 1H, ²J_{7',7}=14.3 & ³J_{7',8}=7.8 & ³J_{7',6}=8.1, H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.9 (C_{ar}), 139.0 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 136.5 (C2), 136.4 (C8), 128.24 (C_{ar}), 128.21 (C_{ar}), 128.20 (C_{ar}), 128.16 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 118.2 (C1), 117.1 (C9), 82.3 (C4), 81.1 (C3), 79.4 (C5), 74.5 (CH₂ – Ph), 73.2 (CH₂ – Ph), 70.5 (CH₂ – Ph), 57.2 (C6), 51.9 (CH₂ – Ph), 34.7 (C7)

MS (ESI-MeOH) m/z 548.5 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3333 *w*, 3064 *s*, 3030 *s*, 2976 *m*, 2865 *s*, 1950 *w*, 1870 *w*, 1810 *w*, 1718 *w*, 1639 *w*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *s*, 1454 *s*, 1392 *m*, 1360 *m*, 1330 *m*, 1208 *m*, 1066 *s*, 1028 *s*, 998 *s*, 916 *s*, 820 *w*, 735 *s*, 697 *s*, 600 *w*.

(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (34)^[25]

33 (2.1 g, 3.65 mmol) wird in 60 ml eines Methylenchlorid/Wassergemisches (5:1) gelöst und mit 3.217 g Natriumhydrogencarbonat (38.3 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren werden 0.853 g (5 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 20 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle festgestellt worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). **34** wird als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (2.58 g) erhalten.

Daten für **34**: $R_f=0.48$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+5.0^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+3.6^\circ$ ^[145]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.00 (*m*, 25H, H-ar), 5.82 (*ddd*, 1H, $^3J_{2,3}=7.6$ & $^3J_{2,1'}=10.1$ & $^3J_{2,1}=17.3$, H-2), 5.65 (*m*, 1H, H-8), 5.35 (*d*, 1H, $^3J_{1,2}=17.3$, H-1), 5.29 (*d*, 1H, $^3J_{1',2}=10.1$, H-1'), 5.22-5.06 (*m*, 4H, H-9 & H-9' & 2·H-Bn-Cbz), 4.84-4.17 (*m*, 8H, 8·H-Bn), 4.05-3.67 (*m*, 4H, H-3 & H-4 & H-5 & H-6), 2.60-2.51 (*m*, 2H, H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.9 (C=O, Cbz), 139.0 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 136.2 (C2), 135.2 (C8), 128.57 (C_{ar}), 128.55 (C_{ar}), 128.52 (C_{ar}), 128.47 (C_{ar}), 128.73 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 119.3 (C1), 116.1 (C9), 81.9 (C3), 81.7 (C4), 81.3 (C5), 74.9 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.8 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 69.7 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 66.9 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 65.4 (C6), 33.4 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 688.5 (100 M Li^+)

IR (Film) ν 3064 *w*, 3029 *m*, 2856 *w*, 1747 *w*, 1681 *s*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1409 *m*, 1365 *m*,

1344 *m*, 1304 *m*, 1283 *w*, 1257 *m*, 1219 *m*, 1162 *w*, 1128 *m*, 1098 *m*, 1058 *s*, 1028 *m*, 1001 *w*, 953 *m*, 936 *w*, 923 *w*, 809 *w*, 758 *m*, 743 *s*, 697 *s*, 650 *w*, 613 *w*, 601 *w*.

(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cyclohepten (35)^[25]

34 (1.0 g, 1.47 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 20 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). **35** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 890 mg (92.8%) erhalten.

Daten für **35**: $R_f=0.38$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+46.2^\circ$ ($c=0.7$, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+59.5^\circ$ ^[145]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.01 (*m*, 25H, H-ar), 5.68 (*m*, 1H, H-1), 5.57 (*m*, 1H, H-2) 5.15-5.02 (*m*, 2H, 2-H-Bn-Cbz), 4.91 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.75-4.37 (*m*, 8H, 8-H-Bn), 4.35-4.10 (*m*, 3H, H-3 & H-4 & H-5), 3.64 (*m*, 1H, H-6), 2.66 (*m*, 1H, H-7), 1.81 (*dd*, 1H, ²J_{7',7}=12.3 & ³J_{7',1}=9.2, H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C=O, Cbz), 139.9 (C_{ar}), 139.1 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 129.0 (C1), 128.5 (C2), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 84.8 (C4), 82.8 (C5), 77.0 (C3), 74.4 (CH₂ – Ph), 74.2 (CH₂ – Ph), 73.1 (CH₂ – Ph), 67.4 (CH₂ – Cbz), 56.5 (C6), 47.5 (CH₂ – Ph), 31.6 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 660.5 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3088 *w*, 3064 *w*, 3030 *m*, 2908 *w*, 1951 *w*, 1695 *s*, 1606 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1410 *m*, 1362 *m*, 1255 *m*, 1216 *m*, 1175 *w*, 1067 *s*, 1028 *s*, 974 *w*, 912 *w*, 800 *w*, 753 *s*, 697 *s*, 667 *w*, 595 *w*.

(1*RS*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-2,3,4-tris-

(benzyloxy)-cycloheptanol (36)

35 (1.275 g, 1.95 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 5 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wird unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion verifiziert worden ist, kann durch Zugabe von 7.5 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 1.5 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfstündigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt den Alkohol **36** in einer Ausbeute von 1.052 g (80.3%).

Daten für **36**: $R_f=0.58$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+32.4^{\circ}$ ($c=0.6$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.03 (*m*, 25H, H-ar), 5.23-5.02 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.98 (*d*, $^2J_{\text{H,H}}=11.1$, H-Bn), 4.86-4.18 (*m*, 7H, 7·H-Bn), 3.90-3.51 (*m*, 5H, H-1 & H-2 & H-3 & H-4 & H-5), 2.02-1.39 (*m*, 4H, H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 156.2 (C=O, Cbz), 140.9 (C_{ar}), 139.7 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 136.4 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.65 (C_{ar}), 127.59 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 87.2 (C2), 86.8 (C3), 83.3 (C4), 74.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 68.9 (C1), 67.3 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 65.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 57.7 (C5), 47.1 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 36.6 (C7), 34.9 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 678.5 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3443 *m*, 3088 *w*, 3063 *w*, 3031 *m*, 2934 *m*, 1953 *w*, 1693 *s*, 1605 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1414 *m*, 1365 *m*, 1258 *m*, 1212 *m*, 1072 *s*, 1028 *s*, 751 *s*, 698 *s*, 632 *w*, 597 *w*.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl))amino]-2,3,4-tris(benzyloxy)-cycloheptanon (37)^[25]

36 (1.052 g, 1.566 mmol) wird in 100 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 441 mg (2.05 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nach DC-Kontrolle nochmals 200 mg PCC zugegeben und weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden 50 ml Methylenchlorid im Vakuum entfernt und die restliche Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt, welche über 5 cm Kieselgel filtriert und mit weiterem Essigsäureethylester eluiert wird. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **37** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 530 mg (50.5%) erhalten.

Daten für **37**: R_f=0.7 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.0^{\circ}$ (c=0.5, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.9^{\circ}$ ^[145]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-6.94 (*m*, 25H, H-ar), 5.09 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn-Cbz), 5.05 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn-Cbz), 4.88 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 4.73 (*s*, 2H, 2·H-Bn), 4.59-4.50 (*m*, 2H, 2·H-Bn), 4.47 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.40 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=17.0, H-Bn), 4.24 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 4.19 (*s*, 1H, H-2), 4.00 (*m*, 1H, H-3), 3.92 (*m*, 1H, H-4), 3.80 (*m*, 1H, H-5), 2.68 (*m*, 1H, H-7), 2.27 (*m*, 1H, H-7'), 2.16-2.06 (*m*, 1H, H-6), 1.70-1.62 (*m*, 1H, H-6')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.5 (C=O), 156.6 (C=O, Cbz), 139.5 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 137.4 (C_{ar}), 136.3 (C_{ar}), 128.32 (C_{ar}), 128.26 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 85.8 (C4), 84.9 (C3), 82.8 (C2), 73.4 (CH₂ – Ph), 72.4 (CH₂ – Ph), 67.3 (CH₂ – Cbz), 58.3 (C5), 46.9 (CH₂ – Ph), 36.8 (C7), 25.8 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 676.5 (100 MLi⁺), 782.4 (20 MLi₂ClO₄⁺), 1345.0 (19 M₂Li⁺), 1451.3 (45 M₂Li₂ClO₄⁺)

IR (Film) ν 3063 *w*, 3031 *w*, 2961 *w*, 2927 *w*, 1694 *s*, 1606 *w*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1414 *w*, 1365 *w*, 1347 *w*, 1260 *s*, 1210 *m*, 1070 *s*, 1028 *s*, 795 *w*, 737 *m*, 697 *s*.

(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-1,2,3,4-tetraol - (-)-Calystegin B₄ (38)^[25]

530 mg (0.791 mmol) **37** werden in 20 ml Essigsäureethylester (HPLC-Grade) gelöst und mit 200 mg Pd/C (10%ig) in 80 ml 66%iger Essigsäure suspendiert. Die Lösung wird nun fünf Tage bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffpartialdruck von 35 psi geschüttelt. Der Katalysator wird anschließend abfiltriert und das Calystegin durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methanol:Wasser:Ammoniak=95:5:1) gereinigt. Verbindung **38** wird als glasartiger Feststoff mit einer Ausbeute von 48 mg (34.7%) erhalten.

Daten für **38**: $R_f=0.14$ (MeOH:EtOAc:Ammoniak=95:5:1); $[\alpha]_D^{20}=-27.3^\circ$ ($c=0.5$, H₂O) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=-63.0^\circ$ ^[145], $[\alpha]_D^{20}=-46.4^\circ$ ^[143], $[\alpha]_D^{20}=-63.0^\circ$ ^[7]]

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.65 (*dd*, 1H, ³J_{4,5}=3.2 & ³J_{4,3}=4.1, H-4), 3.55 (*dd*, 1H, ³J_{2,3}=8.9 & ⁴J_{2,7'}=1.3, H-2), 3.46 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=4.1 & ³J_{3,2}=8.9, H-3), 3.38 (*dd*, 1H, ³J_{5,4}=3.2 & ³J_{5,6}=7.6, H-5), 2.13-2.03 (*m*, 2H, H-6 & H-7), 1.54 (*dddd*, 1H, ²J_{7',7}=13.0 & ³J_{7',6'}=6.4 & ³J_{7',6}=12.8 & ⁴J_{7',2}=1.3, H-7'), 1.49-1.42 (*m*, 1H, H-6')

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 91.7 (C1), 78.3 (C2), 73.1 (C4), 72.6 (C3), 58.3 (C5), 28.1 (C7), 23.6 (C6)

MS (ESI-MeOH) m/z 176.2 (100 MH⁺)

IR (KBr) ν 3418 *s*, 1644 *s*, 1074 *s*.

10.5 Synthese von Calystegin A₇ 54

Methyl (*R*)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-tosyl- α -D-arabino-hexopyranosid (**39**)^[28]

Methyl (*R*)-4,6-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (10 g, 38 mmol) wird in 75 ml Methylenchlorid gelöst, mit 9.05 g (0.226 mol) pulverförmigen Natriumhydroxid und 31.23 g (0.226 mol) Kaliumcarbonat versetzt und auf 0°C abgekühlt. Nun werden 7.24 g (38 mmol) *p*-Toluensulfonsäurechlorid langsam zugetropft und die Suspension wird nach erfolgter Zugabe noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Die Lösung wird anschließend filtriert, der Filtrerrückstand mit Methylenchlorid gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Rekristallisation aus Methanol und ergibt **39** als farblosen, kristallinen Feststoff in quantitativer Ausbeute (15.8 g).

Daten für **39**: $R_f=0.14$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); mp: 99-100°C; [Lit.: 95-119°C^[104]]; $[\alpha]_D^{20}=+49.3^\circ$ (c=0.4, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.03 (*m*, 9H, H-ar), 5.39 (*s*, 1H, H-Benzyliden), 4.82 (*ddd*, 1H, ³J_{3,2}=5.3 & ³J_{3,4}=9.6 & ³J_{3,2'}=11.3, H-3), 4.78 (*d*, 1H, ³J_{1,2'}=3.3, H-1), 4.18 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=9.7 & ³J_{6,5}=4.4, H-6), 3.71 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=4.4 & ³J_{5,4}=8.9 & ³J_{5,6'}=10.2, H-5), 3.69 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=9.7 & ³J_{6',5}=10.2, H-6'), 3.60 (*dd*, 1H, ³J_{4,5}=8.9 & ³J_{4,3}=9.6, H-4), 3.30 (*s*, 3H, -OCH₃), 2.48 (*dd*, 1H, ²J_{2,2'}=13.2 & ³J_{2,3}=5.3, H-2), 2.30 (*s*, 3H, -CH₃), 2.01 (*ddd*, 1H, ²J_{2',2}=13.2 & ³J_{2',1}=3.3 & ³J_{2',3}=11.3, H-2')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.5 (C_{ar}), 137.2 (C_{ar}), 133.7 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 101.8 (C-Benzyliden), 98.9 (C1), 80.1 (C4), 76.1 (C3), 69.1 (C6), 63.2 (C5), 55.1 (-OCH₃), 37.2 (C2), 21.9 (-CH₃)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 428.0 (63 MLi⁺), 847.2 (100 M₂Li⁺), 953.0 (15 M₂Li₂ClO₄⁺)

IR (KBr) ν 3441 *m*, 3033 *w*, 2976 *m*, 2956 *m*, 2899 *m*, 2843 *m*, 1596 *m*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1414 *m*, 1377 *s*, 1359 *s*, 1308 *m*, 1276 *m*, 1210 *s*, 1190 *s*, 1178 *s*, 1135 *s*, 1099 *s*, 1078 *m*, 1052 *s*, 1016 *s*, 977 *s*, 916 *s*, 889 *s*, 846 *s*, 818 *s*, 758 *s*, 743 *m*, 699 *s*, 669 *s*, 608 *w*, 590 *m*.

Methyl (*R*)-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (40)

39 (21.62 g, 52 mmol) wird in 100 ml DMF gelöst und auf 110 °C erwärmt. Nachfolgend werden 20.0 g (0.5 mol) pulverförmiges Natriumhydroxid portionsweise über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben. Die sich gelb-braun färbende Suspension wird eine weitere Stunde bei 110°C gerührt und nach dem Abkühlen auf Raumtem-

peratur mit jeweils 100 ml Wasser bzw. Methylenchlorid versetzt. Die wässrige Phase wird nach der Separation nochmals mit 3·100 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. **40** (8.02 g, 62.7%) wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Zusätzlich wird nicht umgesetztes **39** (4.90 g, 20 mmol) isoliert.

Daten für **40**: $R_f=0.40$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); mp: 121-122°C; [Lit.: 121-122°C^[71]]; $[\alpha]_D^{20}=+131.0^\circ$ (c=0.6, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+129^\circ$ ^[113]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.32 (*m*, 5H, H-ar), 6.11 (*d*, 1H, ³J_{2,3}=10.3, H-2), 5.72 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=2.4 & ³J_{3,2}=10.3, H-3), 5.57 (*s*, 1H, H-Benzyliden), 4.89 (*s*, 1H, H-1), 4.28 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=9.8 & ³J_{6,5}=4.3, H-6), 4.14 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=2.4 & ³J_{4,5}=8.8, H-4), 3.85 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=4.3 & ³J_{5,4}=8.8 & ³J_{5,6'}=10.3, H-5), 3.81 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=9.8 & ³J_{6',5}=10.3, H-6'), 3.44 (*s*, 3H, -OCH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.4 (C_{ar}), 130.8 (C2), 129.2 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 126.6 (C3), 126.3 (C_{ar}), 102.2 (C-Benzyliden), 96.1 (C1), 75.3 (C4), 69.6 (C6), 63.9 (C5), 56.0 (-OCH₃)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 248 (4), 217 (4), 171 (6), 149 (100), 143 (4), 121 (3), 111 (6), 105 (20), 99 (61), 91 (56), 83 (8), 77 (14), 71 (21)

IR (KBr) ν 3448 *m*, 3061 *m*, 2984 *m*, 2959 *m*, 2935 *m*, 2875 *m*, 2828 *m*, 1653 *w*, 1498 *w*, 1465 *m*, 1450 *m*, 1415 *w*, 1384 *s*, 1346 *w*, 1316 *m*, 1284 *w*, 1230 *m*, 1220 *m*, 1190 *m*, 1136 *m*, 1107 *s*, 1078 *s*, 1045 *m*, 1026 *m*, 1001 *s*, 964 *s*, 940 *m*, 92 *m*, 892 *m*, 810 *w*, 746 *s*, 720 *m*, 695 *s*, 673 *w*, 652 *m*.

Methyl 2,3-anhydro-(*R*)-4,6-O-benzyliden- α -D-mannopyranosid (**41**)^[114]

40 (12.53 g, 50 mmol) und 17.98 g (0.101 mol) N-Bromsuccinimid werden in 100 ml Dimethoxyethan/Wasser (3:1) gelöst und 24 Stunden in der Dunkelheit bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wird die Lösung mit 100 ml Diethylether versetzt und anschließend mit jeweils 100 ml einer 5%igen Natriumthiosulfat-Lösung bzw. Wasser

gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der feste Rückstand in 100 ml DMF aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Nun werden portionsweise 9.69 g (0.404 mol, 55%ig in Paraffin) Natriumhydrid zugegeben. Die entstandene Suspension wird zunächst 20 min bei 0°C und anschließend 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wird durch Zugabe von 50 g Eis vernichtet. Nach der Zugabe von jeweils 200 ml Wasser bzw. Methylenchlorid werden die Phasen separiert, die organische nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 95:5) wird **41** (8.45 g, 63.3%) als weißer Feststoff erhalten.

Daten für **41**: $R_f=0.34$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); mp: 148-149°C; [Lit.: 149-150°C^[12]]; $[\alpha]_D^{20}=+102.6^\circ$ (c=0.6, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+100.0^\circ$ ^[131]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.29 (*m*, 5H, H-ar), 5.50 (*s*, 1H, H-Benzyliden), 4.83 (*s*, 1H, H-1), 4.19 (*m*, 1H, H-6), 3.68 (*m*, 1H, H-4), 3.65 (*m*, 1H, H-6') 3.60 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=2.0 & ³J_{5,4}=7.6 & ³J_{5,6'}=9.5, H-5), 3.40 (*m*, 1H, H-3), 3.40 (*s*, 3H, -OCH₃), 3.10 (*d*, 1H, ³J_{2,3}=3.6, H-2)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 126.1 (C_{ar}), 102.4 (C-Benzyliden), 96.9 (C1), 74.9 (C5), 71.7 (C6), 69.5 (C4), 55.8 (-OCH₃), 53.9 (C3), 50.6 (C2)

MS (EI, 70 eV) m/z 264 (4), 221 (20), 149 (5), 127 (3), 115 (100), 105 (16), 91 (21), 85 (5), 77 (12)

IR (KBr) ν 3028 *m*, 2936 *m*, 1500 *w*, 1468 *w*, 1454 *m*, 1388 *m*, 1376 *m*, 1364 *m*, 1334 *w*, 1294 *w*, 1284 *w*, 1242 *m*, 1228 *m*, 1219 *m*, 1193 *m*, 1150 *m*, 1125 *s*, 1101 *s*, 1083 *s*, 1049 *m*, 1031 *m*, 1018 *m*, 1010 *m*, 969 *s*, 956 *m*, 920 *m*, 877 *w*, 850 *m*, 814 *m*, 788 *m*, 746 *m*, 693 *m*, 648 *m*, 610 *w*.

Methyl (R)-4,6-O-benzyliden-3-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (42)^[28]

41 (15.63 g, 59 mmol) wird unter Argon in 150 ml absolutem Diethylether gelöst und

auf 0°C gekühlt. Nun werden portionsweise 8.98 g (0.237 mol) pulverförmiges Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das überschüssige Hydrid wird durch Zugabe von 40 ml einer gesättigten Magnesiumsulfatlösung vernichtet und die Lösung nachfolgend filtriert. Der Filtrerrückstand wird dreimal mit je 100 ml siedendem Ethylacetat gewaschen und mit der organischen Phase vereinigt. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 1:1). **42** (15.18 g, 96.4%) wird als farblos, kristalliner Feststoff erhalten.

Daten für **42**: $R_f=0.42$ (n-Hexan:EtOAc=1:1); mp: 109°C; [Lit.: 108-110°C^[64]]; $[\alpha]_D^{20}=+88.3^\circ$ (c=0.8, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+95.5^\circ$ ^[126]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.16 (*m*, 5H, H-ar), 5.48 (*s*, 1H, H-Benzyliden), 4.47 (*s*, 1H, H-1), 4.14 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=9.4 & ³J_{6,5}=3.9, H-6), 3.90 (*dd*, 1H, ³J_{2,3'}=3.1 & ³J_{2,3}=4.2, H-2), 3.86 (*ddd*, 1H, ³J_{4,3}=3.6 & ³J_{4,5}=4.3 & ³J_{4,3'}=12.4, H-4), 3.74 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=3.9 & ³J_{5,4}=4.3 & ³J_{5,6'}=10.2, H-5), 3.70 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=9.4 & ³J_{6',5}=10.2, H-6'), 3.32 (*s*, 3H, -OCH₃), 2.01 (*ddd*, 1H, ²J_{3,3'}=12.9 & ³J_{3,4}=3.6 & ³J_{3,2}=4.2, H-3), 1.97 (*ddd*, 1H, ²J_{3',3}=12.9 & ³J_{3',2}=3.1 & ³J_{3',4}=12.4, H-3')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.8 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 102.4 (C-Benzyliden), 101.1 (C1), 74.2 (C4), 69.6 (C6), 68.1 (C2), 65.2 (C5), 55.2 (-OCH₃), 32.2 (C3)

MS (ESI-MeOH) m/z 266.9 (100 MH⁺), 289.1 (55 MNa⁺), 554.9 (40 M₂Na⁺)

IR (KBr) ν 3406 *s*, 3007 *m*, 2937 *s*, 2859 *m*, 1624 *w*, 1462 *m*, 1452 *m*, 1385 *s*, 1368 *m*, 1336 *m*, 1320 *m*, 1294 *m*, 1242 *m*, 1194 *m*, 1133 *s*, 1101 *s*, 1060 *s*, 1043 *s*, 1016 *s*, 1002 *s*, 966 *s*, 938 *m*, 919 *s*, 874 *m*, 846 *m*, 793 *m*, 764 *s*, 756 *s*, 700 *s*, 670 *m*, 656 *m*, 627 *m*.

Methyl 3-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (**43**)^[66]

Eine Suspension von **42** (15.18 g, 57 mmol) in 100 ml Wasser wird auf 60°C erwärmt und mit 10 ml 0.1 M Schwefelsäure versetzt. Die Suspension wird vier Stunden bei

dieser Temperatur gerührt und die entstandene homogene Lösung nach dem Abkühlen mit 0.16 g (1.044 mmol) Bariumoxid neutralisiert. Nach Filtration der Lösung und anschließender Extraktion mit 50 ml Ethylacetat wird das Wasser im Vakuum entfernt und **43** in quantitativer Ausbeute (10.1 g) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Daten für **43**: mp: 122-123°C; [Lit.: 123.5-124°C^[135]]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +108.0^\circ$ (c=0.5, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +126.5^\circ$ ^[98]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 4.51 (s, 1H, H-1), 3.84 (dd, 1H, ³J_{2,3}=3.0 & ³J_{2,3'}=3.9, H-2), 3.78 (dd, 1H, ²J_{6,6'}=12.1 & ³J_{6,5}=2.3, H-6), 3.70 (ddd, 1H, ³J_{4,3}=4.8 & ³J_{4,5}=10.1 & ³J_{4,3'}=11.1, H-4), 3.70 (dd, 1H, ²J_{6',6}=12.1 & ³J_{6',5}=6.5, H-6'), 3.52 (ddd, 1H, ³J_{5,6}=2.3 & ³J_{5,6'}=6.5 & ³J_{5,4}=10.1, H-5), 3.34 (s, 3H, -OCH₃), 1.98 (ddd, 1H, ²J_{3,3'}=13.6 & ³J_{3,2}=3.0 & ³J_{3,4}=4.8, H-3), 1.71 (ddd, 1H, ²J_{3',3}=13.6 & ³J_{3',2}=3.9 & ³J_{3',4}=11.1, H-3')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 99.5 (C1), 73.6 (C5), 67.1 (C2), 61.5 (C4), 61.1 (C6), 54.6 (-OCH₃), 33.6 (C3)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 185.5 (100 MLi⁺), 217.5 (10 M(MeOH)Li⁺)

IR (KBr) ν 3382 s, 3002 s, 2981 s, 2966 s, 2939 s, 2903 s, 2880 s, 2842 m, 2509 s, 1560 s, 1454 s, 1414 s, 1391 s, 1366 m, 1348 s, 1292 s, 1256 m, 1195 s, 1140 s, 1124 s, 1104 s, 1046 s, 1021 s, 973 s, 936 s, 848 s, 837 m, 808 m, 656 m, 613 s.

Methyl 3-desoxy-6-O-trityl-α-D-arabino-hexopyranosid (**44**)^[19]

43 (11.10 g, 62 mmol), 21.92 g (78.6 mmol) Tritylchlorid und 1.28 g (10.5 mmol) 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin werden in 200 ml trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 200 ml Diethylether aufgenommen, welcher anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert wird. Die wässrige Phase wird nachfolgend mit 3·100 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte, welche zuvor mit Magnesiumsulfat getrocknet worden sind, werden im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 1:1). **44** wird als weißer Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten (26.5 g).

Daten für **44**: ($R_f=0.26$ (Methanol:EtOAc=1:8); mp: 84-85°C $[\alpha]_D^{20}=+23.5^\circ$ ($c=0.7$, CHCl_3))

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.48-7.25 (*m*, 15H, H-ar), 4.51 (*s*, 1H, H-1), 3.85 (*m*, 2H, H-2 & H-4), 3.69 (*m*, 1H, H-5), 3.48 *dd*, 1H, $^2J_{6,6'}=9.8$ & $^3J_{6,5}=4.8$, H-6), 3.40 (*s*, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.38 (*dd*, 1H, $^2J_{6',6}=9.8$ & $^3J_{6',5}=6.4$, H-6'), 2.60 (*d*, 1H, $^3J_{\text{OH,H}}=2.9$, OH), 2.06 (*m*, 1H, H-3), 1.83 (*m*, 1H, H-3'), 1.77 (*d*, 1H, $^3J_{\text{OH,H}}=7.0$, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 100.0 (C1), 87.6 ($-\text{CPh}_3$), 71.0 (C5), 68.0 (C4), 65.7 (C6), 65.2 (C2), 54.9 ($-\text{OCH}_3$), 34.2 (C3)

MS (ESI-MeOH) m/z 443.3 (100 MNa^+), 862.9 (30 M_2Na^+)

IR (KBr) ν 3425 *s*, 3058 *m*, 3032 *m*, 2932 *s*, 1962 *w*, 1718 *w*, 1596 *m*, 1490 *s*, 1448 *s*, 1374 *m*, 1326 *m*, 1222 *s*, 1188 *s*, 1132 *s*, 1055 *s*, 983 *s*, 958 *s*, 901 *m*, 877 *m*, 845 *m*, 819 *m*, 764 *s*, 748 *s*, 708 *s*, 654 *m*, 643 *m*, 633 *s*.

Methyl 2,4-di-O-benzyl-3-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (**45**)^[18]

Zu 6.97 g (16.57 mmol) **44**, gelöst in 150 ml absolutem Dimethylformamid, werden bei 0°C 4.77 g (99.43 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit 8.50 g (49.7 mmol, 5.95 ml) Benzylbromid versetzt. Die Reaktion wird nach drei Stunden durch die Zugabe von 100 ml Methanol beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit 100 ml Wasser extrahiert, welches im Anschluss mit 3·100 ml ausgeethert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Tritylschutzgruppe wird durch Rühren über Nacht in 150 ml eines 2:1 Methylenchlorid/Methanolgemisches bei pH=1, welcher durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat eingestellt worden ist, entfernt. Nach vollendeter Reaktion wird mit Ammoniaklösung oder N-Methylmorpholin neutralisiert. Die extractive Reinigung nach dem Entfernen der Lösungsmittel erfolgt wie bei dem zuvor

beschriebenen Reaktionsschritt. Das Rohprodukt wurde einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:3) unterworfen, wobei **45** (5.94 g, 99.9%) als farbloses, viskoses Öl anfiel.

Daten für **45**: ($R_f=0.38$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+70.1^\circ$ ($c=0.6$, CHCl_3))

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (*m*, 10H, H-ar), 4.61 (*s*, 1H, H-1), 4.55 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.5$, H-Bn), 4.52 (*s*, 2H, 2·H-Bn), 4.46 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.5$, H-Bn), 3.83 (*dd*, 1H, $^2J_{6,6'}=7.4$ & $^3J_{6,5}=4.0$, H-6), 3.76 (*ddd*, 1H, $^3J_{4,3}=3.8$ & $^3J_{4,5}=9.7$ & $^3J_{4,3'}=10.6$, H-4), 3.69 (*dd*, 1H, $^3J_{2,3'}=2.9$ & $^3J_{2,3}=3.8$, H-2), 3.67 (*dd*, 1H, $^2J_{6',6}=7.4$ & $^3J_{6',5}=3.7$, H-6'), 3.58 (*ddd*, 1H, $^3J_{5,6'}=3.7$ & $^3J_{5,6}=4.0$ & $^3J_{5,4}=9.7$, H-5), 3.35 (*s*, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.23 (*ddd*, 1H, $^2J_{3,3'}=13.2$ & $^3J_{3,2}=3.8$ & $^3J_{3,4}=3.8$, H-3), 1.74 (*ddd*, 1H, $^2J_{3',3}=13.2$ & $^3J_{3',2}=2.9$ & $^3J_{3',4}=10.6$, H-3')

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.2 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 98.3 (C1), 74.8 (C5), 71.8 (C2), 71.1 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.0 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.2 (C2), 62.9 (C6), 54.6 ($-\text{CH}_3$), 29.0 (C3)

MS (ESI-MeOH) m/z 381.4 (100, MNa^+), 739.0 (5 M_2Na^+)

IR (Film) ν 3474 *m*, 3063 *m*, 3030 *m*, 2930 *s*, 1605 *w*, 1497 *m*, 1455 *s*, 1371 *s*, 1317 *m*, 1186 *s*, 1145 *s*, 1050 *s*, 981 *s*, 909 *w*, 834 *w*, 739 *s*, 699 *s*, 613 *w*.

Methyl 2,4-di-O-benzyl-3,6-di-desoxy-6-iod- α -D-arabino-hexopyranosid (**46**)^[57]

45 (5.90 g, 16.46 mmol), 9.83 g (37.5 mmol) Triphenylphosphan und 5.22 g (76.7 mmol) Imidazol werden in 150 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 8.65 g (34.1 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95°C erwärmt wird. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. **46** fällt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 7.52 g (97.5%) an.

Daten für **46**: $R_f=0.40$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+81.9^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.24 (*m*, 10H, H-ar), 4.67 (*s*, 1H, H-1), 4.58 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.8$, H-Bn), 4.57 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.8$, H-Bn), 4.53 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 4.45 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 3.62 (*m*, 1H, H-6), 3.59 (*m*, 3H, H-2 & H-4 & H-5), 3.44 (*s*, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.30 (*dd*, 1H, $^2J_{6',6}=10.2$ & $^3J_{6',5}=7.5$, H-6'), 2.25 (*ddd*, 1H, $^2J_{3,3'}=13.0$ & $^3J_{3,2}=3.4$ & $^3J_{3,4}=3.4$, H-3), 1.75 (*ddd*, 1H, $^2J_{3',3}=13.0$ & $^3J_{3',2}=2.9$ & $^3J_{3',4}=10.5$, H-3')

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.2 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 126 (C_{ar}), 98.3 (C1), 74.9 (C2), 73.6 (C4), 71.6 (C5), 71.1 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.0 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 55.0 ($-\text{CH}_3$), 29.3 (C3), 7.7 (C6)

MS (ESI-MeOH) m/z 486.6 (45 MNH_4^+), 491.5 (100 MNa^+)

IR (Film) ν 3446 *m*, 3028 *m*, 2928 *m*, 2869 *m*, 1498 *w*, 1454 *m*, 1389 *w*, 1354 *w*, 1340 *w*, 1316 *w*, 1245 *w*, 1228 *w*, 1201 *m*, 1184 *m*, 1174 *m*, 1143 *m*, 1105 *m*, 1069 *m*, 1035 *m*, 972 *m*, 924 *w*, 890 *w*, 867 *w*, 768 *w*, 751 *m*, 739 *m*, 696 *m*, 622 *w*, 609 *w*.

(3*S*,5*S*,6*R*)-6-[(N-Benzyl)amino]-3,5-bis(benzyloxy)-1,8-nonadien (47) & **(3*S*,5*S*,6*S*)-6-[(N-Benzyl)amino]-3,5-bis(benzyloxy)-1,8-nonadien (48)**^[80, 145]

46 (2.32 g, 4.95 mmol) und 4.50 g (68.82 mmol) aktivierter Zinkstaub werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Anschließend wird die Suspension unter Beschallung im Ultraschallbad auf 40°C erwärmt und innerhalb der folgenden 30 Minuten mit 2.71 ml (24.8 mmol) Benzylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird nun sechs Stunden bei dieser Temperatur einer Ultraschallbehandlung unterworfen. Anschließend werden in 20 min 1.28 ml (1.78 g, 14.90 mmol) Allylbromid zugetropft und die Beschallung für weitere vier Stunden fortgesetzt. Nun wird die Reaktion abgebrochen und die Lösung über 5 cm Kieselgel filtriert, wobei mit 500 ml Essigsäureethylester nachgewaschen wird. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Die diastereomeren Diene werden als farblose Öle mit einer Ausbeute von 1.79 g (**47**, 81.8%) und 210 mg (**48**, 9.6%) erhalten.

Daten für **47**: R_f=0.20 (n-Hexan:EtOAc=85:15); [α]_D²⁰=-33.7° (c=1.0, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.18 (*m*, 15H, H-ar), 5.76 (*m*, 2H, H-8 & H-2), 5.21 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=10.2, H-1), 5.20 (*d*, 1H, ³J_{1',2}=18.7 H-1'), 5.07 (*d*, 1H, ³J_{9,8}=10.2 H-9), 5.06 (*d*, 1H, ³J_{9',8}=14.3 H-9'), 4.53 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.42 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 4.21 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 4.18 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 3.95 (*m*, 1H, H-3), 3.82 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.4, H-Bn-NHR), 3.79 (*m*, 1H, H-5), 3.79 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.4, H-Bn-NHR), 2.90 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=4.0 & ³J_{6,7}=6.5 & ³J_{6,7'}=6.7, H-6), 2.28 (*m*, 1H, H-7), 2.18 (*m*, 1H, H-7'), 1.77 (*m*, 2H, H-4 & H-4')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.1 (C2), 138.8 (3·C_{ar}), 135.9 (C8), 128.5 (C_{ar}), 128.33 (C_{ar}), 128.28 (C_{ar}), 128.27 (C_{ar}), 128.18 (C_{ar}), 127.84 (C_{ar}), 127.82 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 117.2 (C9), 116.6 (C1), 77.3 (C3), 77.1 (C5), 71.9 (CH₂ - Ph), 70.1 (CH₂ - Ph), 57.8 (C6), 51.9 (CH₂ - Ph), 36.7 (C7), 35.3 (C4)

MS (ESI-MeOH) *m/z* 442.4 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3321 *m*, 3064 *m*, 3029 *m*, 1949 *w*, 1640 *m*, 1605 *m*, 1496 *m*, 1454 *m*, 1360 *m*, 1206 *m*, 1068 *m*, 1028 *m*, 995 *m*, 919 *m*, 735 *m*, 697 *m*, 608 *w*.

Daten für **48**: R_f=0.16 (n-Hexan:EtOAc=85:15); [α]_D²⁰=-34.4° (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.17 (*m*, 15H, H-ar), 5.75 (*m*, 2H, H-8 & H-2), 5.17 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=11.2, H-1), 5.16 (*d*, 1H, ³J_{1',2}=19.3 H-1'), 5.11 (*d*, 1H, ³J_{9,8}=10.5 H-9), 5.10 (*d*, 1H, ³J_{9',8}=17.0 H-9'), 4.52 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 4.40 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.17 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.17 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 3.95 (*m*, 1H, H-3), 3.81 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.4, H-Bn-NHR), 3.79 *m*, 1H, H-5), 3.79 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.4, H-Bn-NHR), 2.89 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=2.9 & ³J_{6,7}=6.5 & ³J_{6,7'}=6.8, H-6), 2.27 (*m*, 1H, H-7), 2.17 (*m*, 1H, H-7'), 1.80 (*m*, 2H, H-4 & H-4')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.6 (C_{ar}), 139.8 (C_{ar}), 139.0 (C8), 138.7 (C_{ar}), 135.8 (C2), 128.5 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.23 (C_{ar}), 128.17 (C_{ar}), 128.14 (C_{ar}), 128.08 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 117.0 (C9), 116.5 (C1), 77.2 (C3), 77.0 (C5), 71.9 (CH₂ - Ph), 70.1 (CH₂ - Ph), 53.1 (C6), 52.0 (CH₂ - Ph), 36.8 (C7), 35.4 (C4)

MS (ESI-MeOH) m/z 442.2 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3317 *w*, 3064 *m*, 3029 *m*, 2927 *m*, 1640 *w*, 1604 *w*, 1496 *m*, 1454 *m*, 1360 *m*, 1206 *m*, 1065 *s*, 1028 *m*, 994 *m*, 920 *m*, 735 *m*, 698 *s*, 618 *w*.

(3*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl)-*N*-(benzyloxycarbonyl)amino]-3,5-bis(benzyloxy)-1,8-nonadien (49)^[145]

47 (2.16 g, 4.88 mmol) wird in 100 ml eines Methylenchlorid/Wassergemisches (9:1) gelöst und mit 4.10 g Natriumhydrogencarbonat (48.8 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren werden 2.08 g (12.2 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 20 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle verifiziert worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). **49** wird als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (2.81 g) erhalten.

Daten für **49**: $R_f=0.48$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-16.7^\circ$ ($c=0.6$, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.07 (*m*, 20H, H-ar), 5.56 (*m*, 2H, H-2 & H-8), 5.03-4.77 (*m*, 6H, H-1 & H-1' & H-9 & H-9' & 2·H-Bn-Cbz) 4.42 (*m*, 2H, 2·H-Bn), 4.24 (*m*, 1H, H-6), 4.16 (*m*, 4H, 4·H-Bn), 3.75 (*m*, 2H, H-3 & H-5), 2.44 (*m*, 1H, H-7), 2.30 (*m*, 1H, H-7'), 1.77 (*m*, 1H, H-4), 1.68 (*m*, 1H, H-4')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C=O, Cbz), 138.8 (C2), 138.6 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 137.6 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 135.6 (C8), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.73 (C_{ar}), 127.67 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 117.1 (C9), 117.0 (C1), 78.0 (C3), 77.8 (C5), 73.1 (CH₂ – Ph), 72.4 (CH₂ – Ph), 69.9 (CH₂ – Ph), 60.5 (C6), 49.1 (CH₂ – Ph), 38.8 (C4), 32.9 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 582.7 (100 MLi⁺), 1157.3 (3 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3065 *m*, 3031 *s*, 2929 *m*, 1951 *w*, 1702 *s*, 1643 *m*, 1606 *m*, 1586 *m*, 1496 *s*, 1454 *s*, 1415 *s*, 1366 *s*, 1236 *s*, 1178 *m*, 1097 *s*, 1028 *s*, 920 *s*, 821 *m*, 769 *s*, 735 *s*, 697

s, 598 m.

(3*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl)-*N*-(benzyloxycarbonyl)amino]-3,5-bis(benzyloxy)-cyclohepten (50)^[145]

49 (757 mg, 1.30 mmol) werden in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 20 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). Verbindung **50** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 680 mg (95.5%) erhalten.

Daten für **50**: R_f=0.26 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+60.3^{\circ}$ (c=0.9, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.06 (*m*, 20H, H-ar), 5.91 (*m*, 1H, H-1), 5.64 (*m*, 1H, H-2), 5.06 (*m*, 1H, 2-H-Bn-Cbz), 4.63 (*m*, 1H, H-Bn), 4.52 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.0, H-Bn), 4.47 (*m*, 2H, 2-H-Bn), 4.41 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.0, H-Bn), 4.26 (*m*, 1H, H-Bn), 4.21-4.06 (*m*, 2H, H-3 & H-5), 3.90 (*m*, 1H, H-6), 2.82 (*m*, 1H, H-7), 2.33 (*m*, 2H, H-4 & H-4'), 1.83 (*m*, 1H, H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C=O, Cbz), 140.2 (C_{ar}), 140.0 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}), 128.4 (C2), 128.3 (C1), 128.2 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 126.1 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 79.1 (C5), 72.1 (C3), 70.8 (CH₂-Ph), 70.7 (CH₂-Ph), 67.1 (CH₂-Cbz), 57.2 (C6), 47.7 (CH₂-Ph), 35.9 (C7), 26.0 (C4)

MS (ESI-MeOH) *m/z* 548.5 (30 MH⁺), 570.5 (100 MNa⁺)

IR (Film) ν 3366 *m*, 3031 *m*, 2934 *m*, 1694 *s*, 1606 *m*, 1496 *m*, 1455 *s*, 1411 *m*, 1358 *m*, 1254 *s*, 1206 *m*, 1175 *m*, 1101 *s*, 1028 *m*, 772 *m*, 735 *m*, 697 *s*, 600 *w*.

(1*RS*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-[(*N*-Benzyl)-*N*-(benzyloxycarbonyl)amino]-2,4-bis(benzyloxy)-cycloheptanol (51) & (1*RS*,3*R*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl)-*N*-(benzyloxycarbonyl)amino]-3,5-bis(benzyloxy)-cycloheptanol (52)

50 (804 mg, 1.47 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf

-78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 3 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wird unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion verifiziert worden ist, kann durch Zugabe von 3 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 0.6 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfstündigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt die beiden möglichen regioisomeren Alkohole **51** (370 mg) und **52** (220 mg) als jeweilige diastereoisomerenreine Verbindungen in einer Gesamtausbeute von 71.3%.

Daten für **51**: $R_f=0.44$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+45.8^\circ$ (c=0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.08 (*m*, 20H, H-ar), 5.07 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn-Cbz), 5.05 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn-Cbz), 4.54 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.50 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.46 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.44 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.27 (*m*, 1H, H-5), 4.22 (*m*, 2H, 2·H-Bn), 4.00 (*m*, 1H, H-2), 3.82 (*m*, 1H, H-1), 3.66 (*m*, 1H, H-4), 2.93 (*s*, 1H, OH), 2.01 (*m*, 1H, H-7), 2.00 (*m*, 1H, H-7'), 1.83 (*m*, 2H, H-3 & H-3'), 1.61 (*m*, 1H, H-6), 1.53 (*m*, 1H, H-6')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C=O, Cbz), 140.0 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.79 (C_{ar}), 127.75 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 79.8 (C4), 78.0 (C2), 73.1 (C1), 71.7 (CH₂ – Ph), 71.5 (CH₂ – Ph), 67.1 (CH₂ – Cbz), 60.5 (C5), 47.6 (CH₂ – Ph), 32.2 (C7), 29.4 (C3), 21.7 (C6)

MS (ESI-MeOH) m/z 567.4 (10 MH⁺), 589.6 (100 MNa⁺), 1153.5 (55 M₂Na⁺)

IR (Film) ν 3440 *m*, 3100 *m*, 3030 *m*, 2980 *m*, 2860 *m*, 1570 *s*, 1500 *m*, 1455 *s*, 1410 *m*, 1245 *m*, 1200 *s*, 1140 *m*, 1100 *s*, 1080 *s*, 1070 *s*, 1030 *s*, 990 *m*, 980 *m*, 920 *w*, 805 *w*, 760 *s*, 745 *s*, 690 *s*, 630 *w*, 610 *w*.

Daten für **52**: $R_f=0.22$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+32.8^\circ$ (c=0.7, CDCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.08 (*m*, 20H, H-ar), 5.05 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.55 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn), 4.52 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.8, H-Bn), 4.39 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn), 4.38 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.8, H-Bn), 4.26 (*m*, 1H, H-6), 4.22 (*m*, 2H, 2·H-Bn), 4.09 (*m*, 1H, H-3), 3.93 (*m*, 1H, H-1), 3.80 (*m*, 1H, H-5), 2.45 (*m*, 1H, H-2), 2.09 (*m*, 1H, H-2'), 1.94 (*m*, 2H, H-4 & H-4'), 1.74 (*m*, 1H, H-7), 1.65 (*m*, 1H, H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (C=O, Cbz), 141.2 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 136.9 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.64 (C_{ar}), 127.57 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 78.7 (C5), 77.7 (C3), 71.2 (C1), 70.5 (CH₂ – Ph), 70.3 (CH₂ – Ph), 67.3 (CH₂ – Cbz), 65.8 (C6), 41.2 (CH₂ – Ph), 36.5 (C2), 29.1 (C4), 21.9 (C7)

MS (ESI-MeOH *m/z*) 566.7 (10 MH⁺), 589.4 (15 MNa⁺), 1153.6 (100 M₂Na⁺)

IR (Film) ν 3446 *s*, 3088 *m*, 3063 *s*, 3030 *s*, 2935 *s*, 1953 *m*, 1694 *s*, 1606 *m*, 1586 *m*, 1496 *s*, 1455 *s*, 1415 *s*, 1254 *s*, 1207 *s*, 1111 *s*, 914 *m*, 845 *m*, 772 *s*, 735 *s*, 596 *m*.

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)amino]-2,4-bis(benzyloxy)-cycloheptanon (53)^[25]

51 (330 mg, 0.59 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 0.19 g (0.88 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nach DC-Kontrolle nochmals 200 mg PCC zugegeben und weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden 25 ml Methylenchlorid im Vakuum entfernt und die restliche Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt, welche dann über 5 cm Kieselgel filtriert und mit weiterem Essigsäureethylester eluiert wird. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Das Keton **53** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 195 mg (59.0%) erhalten.

Daten für **53**: R_f=0.58 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+1.7^{\circ}$ (c=0.3, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-6.98 (*m*, 20H, H-ar), 5.00 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.0$, H-Bn-Cbz), 4.97 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.0$, H-Bn-Cbz), 4.59 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.8$, H-Bn), 4.49 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=10.6$, H-Bn), 4.43 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.2$, H-Bn), 4.33 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=10.6$, H-Bn), 4.33 (*m*, 1H, H-4), 4.27 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.8$, H-Bn), 4.17 (*m*, 1H, H-5), 4.13 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.2$, H-Bn), 3.97 (*m*, 1H, H-2), 2.48 (*m*, 1H, H-7), 2.38 (*m*, 1H, H-7'), 2.25 (*m*, 1H, H-6), 1.83 (*m*, 1H, H-6'), 1.49 (*m*, 2H, H-3 & H-3')

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 209.3 (C=O), 155.5 (C=O, Cbz), 139.9 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 136.4 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.91 (C_{ar}), 127.86 (C_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 79.4 (C4), 77.6 (C2), 71.9 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.2 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.3 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 60.5 (C5), 47.8 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 39.0 (C6), 33.7 (C7), 21.2 (C3)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 587.0 (10 MNa^+), 1149.1 (100 M_2Na^+)

IR (Film) ν 3418 *m*, 2926 *m*, 1694 *m*, 1496 *m*, 1456 *m*, 1260 *m*, 1111 *m*, 736 *m*, 699 *m*.

(1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-1,2,4-triol - Calystegin A₇ (54)

53 (183 mg, 0.32 mmol) wird in 20 ml Essigsäureethylester (HPLC-Grade) gelöst und mit 200 mg Pd/C (10%ig) in 80 ml 66%iger Essigsäure suspendiert. Die Lösung wird nun fünf Tage bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffpartialdruck von 35 psi geschüttelt. Der Katalysator wird anschließend abfiltriert und das Calystegin durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methanol:Wasser:Ammoniak=95:5:1) gereinigt. Verbindung **54** wird als farbloses, viskoses Öl mit einer Ausbeute von 47 mg (92.1%) erhalten.

Daten für **54**: $R_f=0.20$ (MeOH:EtOAc:Ammoniak=95:5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-1.9^\circ$ ($c=1.0$, MeOH) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-10.8^\circ$ ^[9]]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 3.74 (*m*, 1H, H-2), 3.63 (*m*, 1H, H-4), 3.22 (*m*, 1H, H-5), 2.06 (*m*, 1H, H-6), 2.05 (*m*, 1H, H-7), 1.92 (*m*, 1H, H-3), 1.52 (*m*, 1H, H-3'), 1.50 (*m*, 1H, H-6'), 1.37 (*m*, 1H, H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 92.0 (C1), 72.5 (C4), 71.6 (C2), 60.0 (C5), 35.8 (C3), 27.6 (C6), 25.0 (C7)

MS (ESI-MeOH) m/z 160.4 (100 MH⁺), 182.3 (8 MNa⁺)

IR (KBr) ν 3355 *s*, 2926 *s*, 2498 *m*, 1652 *m*, 1085 *m*.

10.6 Synthese von Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂ 70

1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-ribo-3-hexulo-furanose (55)^[78]

Zu einer Lösung von 17 g (65 mmol) DAG in 150 ml trockenem Methylenchlorid werden unter Rühren 14.5 g (39.2 mmol) PDC portionsweise zugegeben. Anschließend tropft man 20 ml Acetanhydrid zu. Die sich schnell schwarz färbende Lösung wird nachfolgend eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Nach vollendeter Reaktion werden 100 ml Methylenchlorid abrotiert und der Rückstand mit 180 ml Essigsäureethylester versetzt. Die nun entstandene schwarzbraune inhomogene Lösung wird anschließend über eine 20 cm Kieselgelsäule filtriert und diese mit reinem Essigsäureethylester gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel erhält man die Ulose **55** als farbloses, leicht viskoses Öl in quantitativer Ausbeute (17.5 g).

Daten für **55**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.09 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=4.6, H-1), 4.36-4.30 (*m*, 2H, H-4 & H-5), 4.35 (*d*, 1H, ³J_{2,1}=4.6, H-2), 4.00-3.97 (*m*, 2H, H-6 & H-6'), 1.42 (*s*, 3H, -CH₃), 1.39 (*s*, 3H, -CH₃), 1.30 (*s*, 6H, 2·-CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 208.5 (C=O), 114.2 (C_{i(1,2)}), 110.3 (C_{i(5,6)}), 103.1 (C1), 78.9 (C4), 77.2 (C5), 76.3 (C2), 64.3 (C6), 27.5 (-CH₃), 27.1 (-CH₃), 25.9 (-CH₃), 25.3 (-CH₃)

1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-allofuranose (56)^[47]

Die Ulose **55** 17 g (65 mmol) wird in 100 ml Ethanol gelöst auf -15°C gekühlt und

tropfenweise mit einer Lösung von 3.738 g (100 mmol) Natriumborhydrid in 100 ml 80%igen wässrigem Ethanol versetzt. Nach dreistündigem Rühren, währenddessen sich die Lösung auf +5°C erwärmt, wird überschüssiges Natriumborhydrid durch die Zugabe von 3.5 g Ammoniumchlorid vernichtet. Das Lösungsmittel wird anschließend abrotiert, der Rückstand in 200 ml Ethylacetat aufgenommen, filtriert und nochmals einrotiert. Das weiße, kristalline Rohprodukt, welches ebenfalls entstandene DAG enthält, wird einer Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) unterworfen. **56** wird als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 11.0 g (65.0%) erhalten.

Daten für **55**: $R_f = 0.44$ (n-Hexan:EtOAc=1:1); mp: 71-75°C; [Lit.: 70-72°C^[47], 72-75°C^[129], 74.5-75.5°C^[73], 70-71°C^[150]]; $[\alpha]_D^{20} = +35.4^\circ$ ($c=0.8$, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +34.6^\circ$ ^[47], $[\alpha]_D^{25} = +27.0^\circ$ ^[150], $[\alpha]_D^{25} = +38.0^\circ$ ^[73]]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.9, H-1), 4.59 (*dd*, 1H, ³J_{2,1}=3.9 & ³J_{2,3}=5.2, H-2), 4.28 (*ddd*, 1H, ³J_{5,4}=4.8 & ³J_{5,6}=6.4 & ³J_{5,6'}=6.6, H-5), 4.06 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=8.5 & ³J_{6,5}=6.4, H-6), 4.03 (*ddd*, 1H, ³J_{3,2}=5.2 & ³J_{3,OH}=8.3 & ³J_{3,4}=8.5, H-3), 3.98 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=8.5 & ³J_{6',5}=6.6, H-6'), 3.79 (*dd*, 1H, ³J_{4,5}=4.8 & ³J_{4,3}=8.5, H-4), 2.52 (*d*, 1H, ³J_{OH,3}=8.3, OH), 1.56 (*s*, 3H, -CH₃), 1.44 (*s*, 3H, -CH₃), 1.36 (*s*, 3H, -CH₃), 1.35 (*s*, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 112.8 (C_{i(1,2)}), 109.8 (C_{i(5,6)}), 103.8 (C1), 79.7 (C4), 79.0 (C2), 75.5 (C5), 72.4 (C3), 65.8 (C6), 26.5 (-CH₃), 26.5 (-CH₃), 26.2 (-CH₃), 25.2 (-CH₃)

MS (ESI MeOH + LiClO₄) m/z 267.5 (10, MLi⁺), 285.2 (35, MLi⁺·H₂O), 299 (100, MLi⁺·MeOH), 527.2 (95, M₂Li⁺), 633.1 (15, M₂Li⁺·LiClO₄)

IR (KBr) ν 3474 *s*, 2994 *s*, 2950 *s*, 2918 *m*, 2892 *m*, 2874 *m*, 1752 *w*, 1630 *w*, 1489 *m*, 1456 *m*, 1436 *w*, 1409 *s*, 1378 *s*, 1339 *m*, 1320 *w*, 1282 *m*, 1250 *s*, 1217 *s*, 1163 *s*, 1131 *s*, 1114 *s*, 1096 *s*, 1068 *s*, 1052 *s*, 1023 *s*, 999 *s*, 971 *s*, 924 *m*, 902 *w*, 873 *s*, 853 *s*, 839 *s*, 803 *w*, 792 *w*, 740 *w*.

1,2;5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-trifluormethansulfonyl- α -D-allofuranose (57)^[154]

56 (1.739 g 6.85 mmol) wird in 100 ml trockenem Methylenchlorid gelöst mit 5 ml Pyridin versetzt und auf -15°C gekühlt. 2.22 g (7.87 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid werden nun in 20 ml Methylenchlorid innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nach 90 Minuten wird die Reaktion abgebrochen und das Methylenchlorid mit gesättigter Sodalösung gewaschen. Nach anschließender Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) erhält man **57** als klares, farbloses Öl in einer Ausbeute von 2.46 g (95.4%), welches bei -4°C in einen glasartigen Zustand übergeht.

Daten für **57**: $R_f=0.45$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); mp: 43-46°C [Lit.: 46-47°C^[154], 45-46°C^[1]]; $[\alpha]_D^{20}=+67.3^\circ$ ($c=0.8$, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{25}=+69.1^\circ$ ^[94]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (*d*, 1H, ³J_{1,2}= 3.8, H-1), 4.89 (*dd*, 1H, ³J_{3,2}=5.2 & ³J_{3,4}=6.9, H-3), 4.76 (*dd*, 1H, ³J_{2,1}=3.8 & ³J_{2,3}= 5.2, H-2), 4.17 (*m*, 2H, H-4 & H-5), 4.09 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=8.7 & ³J_{6,5}=6.2, H-6) 3.8 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=8.7 & ³J_{6',5}=4.6, H-6'), 1.57 (*s*, 3H, -CH₃), 1.43 (*s*, 3H, -CH₃), 1.37 (*s*, 3H, -CH₃), 1.33 (*s*, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 118.0 (*q*, ¹J_{C,F}=319.4, -CF₃), 114.4 (C_{i(1,2)}), 110.3 (C_{i(5,6)}), 104.2 (C1), 82.9 (C3), 77.867 (C4), 77.695 (C2), 75.2 (C5), 66.3 (C6), 26.9 (-CH₃), 26.5 (-CH₃), 26.2 (-CH₃), 24.8 (-CH₃)

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -75.64 (*s*, 3F, -CF₃)

MS (EI, 70 eV) m/z 377 (25), 259 (3), 167 (6), 149 (4), 142 (5), 127 (15), 113 (11), 101 (22), 85 (6), 81 (5), 69 (9), 59 (23), 55 (21)

IR (Film) ν 3439 *w*, 2980 *w*, 2912 *w*, 2886 *w*, 1630 *w*, 1493 *w*, 1462 *w*, 1419 *s*, 1382 *s*, 1344 *w*, 1316 *w*, 1268 *s*, 1249 *s*, 1203 *s*, 1165 *s*, 1148 *s*, 1118 *s*, 1078 *m*, 1031 *s*, 1010 *s*, 996 *s*, 934 *m*, 900 *w*, 875 *s*, 848 *s*, 804 *w*, 767 *w*, 704 *w*, 613 *s*.

3-Desoxy-3-fluor-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**58**)^[154]

57 (7.6 g, 18.9 mmol) und 2.86 g (18.9 mmol) Cäsiumfluorid werden in 100 ml Dimethylformamid suspendiert. Die Lösung wird in 60 Minuten auf 100°C erwärmt, 90

min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend innerhalb von 20 Minuten auf 150°C erhitzt. Nach weiteren 10 Minuten wird die Wärmezufuhr unterbrochen, auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung in 200 ml Wasser gegeben. Nachfolgend wird mit 3·100 ml Methylenchlorid extrahiert, einrotiert und säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Verbindung **58** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 4.1 g (84.7%) erhalten.

Daten für **58**: $R_f=0.52$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-11.5^\circ$ (c=0.5, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{25}=-20^\circ$ ^[93], $[\alpha]_D^{27}=-21^\circ$ ^[133], $[\alpha]_D^{20}=-21.5^\circ$ ^[31], $[\alpha]_D^{23}=-21.3^\circ$ ^[119]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.7, H-1), 4.97 (*dd*, 1H, ²J_{3,F}=49.7 & ³J_{3,4}=2.3, H-3), 4.66 (*dd*, 1H, ²J_{2,F}=10.7 & ³J_{2,1}=3.7, H-2), 4.25 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6'}=4.9 & ³J_{5,6}=6.2 & ³J_{5,4}=8.5, H-5), 4.08 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=8.7 & ³J_{6,5}=6.2, H-6), 4.07 (*ddd*, 1H, ³J_{4,3}=2.3 & ³J_{4,5}=8.5 & ³J_{4,F}=29.0, H-4), 3.99 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=8.7 & ³J_{6',5}=4.9, H-6'), 1.47 (*s*, 3H, -CH₃), 1.41 (*s*, 3H, -CH₃), 1.33 (*s*, 3H, -CH₃), 1.29 (*s*, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 112.3 (C_{i(1,2)}), 109.4 (C_{i(5,6)}), 105.1 (C1), 93.8 (*d*, ¹J_{C,F}=183.4, C3), 82.6 (*d*, ²J_{C,F}=32.6, C2), 80.7 (*d*, ²J_{C,F}=18.8, C4), 71.9 (*d*, ³J_{C,F}=6.9, C5), 67.2 (*d*, ⁴J_{C,F}=1.2, C6), 26.9 (-CH₃), 26.8 (-CH₃), 26.3 (-CH₃), 25.2 (-CH₃)

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -207.4 (*ddd*, 1F, ²J_{F,3}=49.7 & ³J_{F,2}=10.7 & ³J_{F,4}=29.0, -F)

MS (EI, 70 eV) *m/z* 247 (71), 189 (12), 167 (5), 129 (23), 113 (9), 101 (100), 85 (5), 72 (15), 59 (37), 55 (34)

IR (Film) ν 3416 *s*, 2935 *m*, 1636 *s*, 1591 *s*, 1536 *m*, 1473 *m*, 1399 *m*, 1341 *m*, 1273 *m*, 1171 *w*, 1147 *w*, 1036 *w*, 856 *w*, 754 *m*, 662 *w*, 551 *w*.

Methyl 2,4-di-O-benzyl-3-desoxy-3-fluor- α -D-glucoopyranosid (**59**) & Methyl 2,4-di-O-benzyl-3-desoxy-3-fluor- β -D-glucoopyranosid (**60**)

58 (3.856 g, 14.7 mmol) wird in 25 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Anschließend wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt

und nach, durch DC-Kontrolle verifizierter, vollendeter Reaktion mit 6.06 g festem Natriumhydrogencarbonat vorsichtig neutralisiert. Nach dem Entfernen des Wassers wird der Rückstand in absolutem Methanol aufgenommen, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt.

Der nun α - und β -Pyranose enthaltende weiße Feststoff wird in trockenem Methanol gelöst und nach tropfenweiser Zugabe, von zuvor bei 0°C hergestellter HCl-haltiger Methanollösung (5 ml Methanol + 0.5 ml Acetylchlorid), acht Stunden unter Rückfluss gekocht.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und nachfolgender Trocknung über Kaliumhydroxid im Excikator wird der Rückstand in 50 ml Pyridin gelöst. Anschließend wird die Lösung mit 6 g (21.5 mmol) Tritylchlorid und 0.4 g (3.3 mmol) 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin versetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 100 ml Diethylether aufgenommen, welcher anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert wird. Die wässrige Phase wird nachfolgend mit 3·100 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 50:50), wobei die α - und β -Methylglycoside nicht voneinander separiert werden konnten und als Gemisch beider Epimere erhalten worden sind. ($R_f=0.56$ (n-Hexan:EtOAc=1:1))

Zu 1.4 g (3.2 mmol) des Methylglycosidgemisches, gelöst in 50 ml absolutem Dimethylformamid, werden bei 0°C 700 mg (16 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit 2.74 g (19 mmol) Benzylbromid versetzt. Die Reaktion wird nach drei Stunden durch die Zugabe von 30 ml Methanol beendet. Die Lösungsmittel werden entfernt und der Rückstand in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit 100 ml Wasser extrahiert, welches im Anschluss mit 3·100 ml ausgeethert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und im Vakuum eingengt.

Die Tritylschutzgruppe wird durch Rühren über Nacht in 100 ml eines Methylenchlorid/Methanolgemisches (2:1) bei pH=1, welcher durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat eingestellt worden ist, entfernt. Nach vollendeter Reaktion wird mit Ammoniaklösung oder N-Methylmorpholin neutralisiert. Die extraktive Reinigung nach

dem Entfernen der Lösungsmittel erfolgt wie bei dem zuvor beschriebenen Reaktionsschritt. Das Rohprodukt wird einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:3) unterworfen, wobei das α -Glycosid **59** (380 mg) und das β -Glycosid **60** (548 mg) als farblose Öle getrennt in einer Gesamtausbeute von 16.8% (bezogen auf **58**) anfallen.

Daten für **59**: ($R_f=0.38$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+58.9^\circ$ (c=0.3, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+66.2^\circ$ ^[110]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.16 (*m*, 10H, H-ar), 4.98 (*ddd*, 1H, ²J_{3,F}=53.9 & ³J_{3,2}=8.2 & ³J_{3,4}=9.2, H-3), 4.88 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.83 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.3, H-Bn), 4.65 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.3, H-Bn), 4.62 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.62 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.8, H-1), 3.77 (*d*, 1H, ²J_{6,6'}=11.7, H-6), 3.70 (*d*, 1H, ²J_{6',6}=11.7, H-6'), 3.65-3.60 (*m*, 2H, H-4 & H-5), 3.54 (*ddd*, 1H, ³J_{2,1}=3.8 & ³J_{2,3}=8.2 & ³J_{2,F}=13.0, H-2), 3.33 (*s*, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.81 (C_{ar}), 131.77 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.10(C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 98.5 (*d*, ³J_{C,F}=10.0, C1), 96.3 (*d*, ¹J_{C,F}=182.4, C3), 77.1 (C2), 75.7 (*d*, ²J_{C,F}=16.8, C4), 74.3 (*d*, ⁴J_{C,F}=3.2, CH₂ - Ph), 73.3 (*d*, ⁴J_{C,F}=1.6, CH₂ - Ph), 69.8 (*d*, ³J_{C,F}=8.4, C5), 61.7 (C6), 55.3 (-CH₃)

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -192.66 (*ddd*, 1F, ²J_{F,3}=53.9 & ³J_{F,4}= 9.3 & ³J_{F,2}=13.0, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 383.7 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3475 *m*, 3064 *m*, 2919 *m*, 1692 *w*, 1572 *w*, 1497 *m*, 1454 *m*, 1369 *m*, 1327 *w*, 1195 *m*, 1074 *s*, 1027 *s*, 905 *m*, 738 *s*, 698 *s*, 606 *m*.

Daten für **60**: ($R_f= 0.14$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+22.0^\circ$ (c=0.4, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (*m*, 10H, H-ar), 4.86 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.84 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.74 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.66 (*ddd*, 1H, ²J_{3,F}=51.9 & ³J_{3,2}=8.7 & ³J_{3,4}=8.7, H-3), 4.62 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.31 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=7.8, H-1), 3.88 (*d*, 1H, ²J_{6,6'}=11.9, H-6), 3.74 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=11.9 &

$^3J_{6',5}=4.1$, H-6'), 3.67 (*ddd*, 1H, $^3J_{4,3}=8.7$ & $^3J_{4,5}=9.6$ & $^3J_{4,F}=13.3$, H-4), 3.55 (*s*, 3H, -CH₃), 3.42 (*ddd*, 1H, $^3J_{2,1}=7.8$ & $^3J_{2,3}=8.7$ & $^3J_{2,F}=13.7$, H-2), 3.13-3.04 (*m*, 1H, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C_{ar}), 137.6 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 103.7 (*d*, $^3J_{C,F}=12.3$, C1), 97.8 (*d*, $^1J_{C,F}=184.5$, C3), 79.7 (*d*, $^2J_{C,F}=18.0$, C2), 75.6 (*d*, $^2J_{C,F}=17.3$, C4), 74.4 (CH₂ - Ph), 74.4 (*d*, $^4J_{C,F}=3.1$, CH₂ - Ph), 73.6 (*d*, $^3J_{C,F}=9.2$, C5), 61.7 (C6), 57.4 (-CH₃)

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl₃) δ -188.94 (*ddd*, 1F, $^2J_{F,3}=51.9$ & $^3J_{F,4}=13.3$ & $^3J_{F,2}=13.7$, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 383.7 (100 MLi⁺), 759.1 (70 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3473, *m* 3089 *w*, 3064 *w*, 3032 *m*, 2932 *m*, 2877 *m*, 1606 *w*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1391 *m*, 1309 *w*, 1214 *m*, 1074 *s*, 1027 *s*, 893 *w*, 738 *s*, 698 *s*.

Methyl 2,4-di-O-benzyl-3,6-di-desoxy-3-fluor-6-iod- α -D-glucopyranosid (61)

59 (950 mg, 2.52 mmol), 1.44 g (5.55 mmol) Triphenylphosphan und 768 mg (11.3 mmol) Imidazol werden in 50 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 1.27 g (5.04 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95°C erwärmt wird. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierte Verbindung **61** erhält man als weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 995 mg (81.0%).

Daten für **61**: $R_f=0.41$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); mp: 67-71°C; $[\alpha]_D^{20}=+61.5^\circ$ (c=0.5, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.29 (*m*, 10H, H-ar), 5.02 (*ddd*, 1H, $^2J_{3,F}=55.0$ & $^3J_{3,4}=8.3$ & $^3J_{3,2}=8.7$, H-3), 4.91 (*d*, 1H, $^2J_{H,H}=10.8$, H-Bn), 4.83 (*d*, 1H, $^2J_{H,H}=12.4$,

H-Bn), 4.65 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.4$, H-Bn), 4.65 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=10.8$, H-Bn), 4.65 (*d*, 1H, $^3J_{1,2}=3.6$, H-1), 3.56 (*ddd*, 1H, $^3J_{2,1}=3.6$ & $^3J_{2,3}=8.7$ & $^3J_{2,\text{F}}=12.9$, H-2), 3.48 (*d*, 1H, $^2J_{6,6'}=10.5$, H-6), 3.49-3.41 (*m*, 2H, H-4 & H-5), 3.37 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.29 (*dd*, 1H, $^2J_{6',6}=10.5$ & $^3J_{6',5}=3.3$, H-6')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.7 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 128.41 (C_{ar}), 128.37 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.94 (C_{ar}), 127.89 (C_{ar}), 127.87 (C_{ar}), 98.3 (*d*, $^3J_{\text{C,F}}=11.1$, C1), 95.8 (*d*, $^1J_{\text{C,F}}=182.6$, C3), 79.9 (*d*, $^2J_{\text{C,F}}=16.9$, C2), 77.1 (*d*, $^2J_{\text{C,F}}=16.1$, C4), 74.6 (*d*, $^4J_{\text{C,F}}=3.5$, $\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.3 (*d*, $^4J_{\text{C,F}}=1.9$, $\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 68.2 (*d*, $^3J_{\text{C,F}}=8.8$, C5), 55.6 ($-\text{CH}_3$), 7.2 (C6)

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -192.50 (*ddd*, 1F, $^2J_{\text{F},3}=55.0$ & $^3J_{\text{F},4}=10.7$ & $^3J_{\text{F},2}=12.9$, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 493.7 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3442 *m*, 3089 *w*, 3066 *w*, 3031 *w*, 2991 *w*, 2914, *m*, 2833 *w*, 1629 *w*, 1497 *w*, 1454 *m*, 1410 *w*, 1372 *m*, 1329 *w*, 1274 *w*, 1198 *m*, 1153 *m*, 1133 *s*, 1103 *s*, 1065 *s*, 1030 *s*, 993 *s*, 944 *m*, 910 *w*, 892 *w*, 745 *s*, 697 *s*, 635 *w*.

Methyl 2,4-di-O-benzyl-3,6-di-desoxy-3-fluor-6-iod- β -D-glucopyranosid (**62**)

60 (1.37 g, 3.72 mmol), 2.14 g (8.32 mmol) Triphenylphosphan und 1.14 g (16.68 mmol) Imidazol werden in 50 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolge die portionsweise Zugabe von 1.89 g (7.44 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95°C erwärmt worden ist. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierte Verbindung **62** erhält man als weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 1.72 g (95.0%).

Daten für **62**: $R_f=0.51$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); mp: 52-58°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+29.5^\circ$ ($c=0.5$, CHCl_3)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (*m*, 10H, H-ar), 4.89 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.8, H-Bn), 4.85 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.74 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.66 (*ddd*, 1H, ²J_{3,F}=51.5 & ³J_{3,H}=7.5 & ³J_{3,H}=8.7, H-3), 4.63 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.8, H-Bn), 4.32 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=7.5, H-1), 3.58 (*s*, 3H, -CH₃), 3.52 (*d*, 1H, ²J_{6,6'}=10.8 & ³J_{6,5}=2.1, H-6), 3.48-3.44 (*m*, 2H, H-2 & H-4), 3.27 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=10.8 & ³J_{6',5}=7.1, H-6'), 3.12 (*m*, 1H, H-5)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C_{ar}), 137.4 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.34 (C_{ar}), 128.29 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 103.3 (*d*, ³J_{C,F}=12.5, C1), 97.5 (*d*, ¹J_{C,F}=185.2, C3), 79.80-79.44 (2·*d*, ²J_{C,F}=17.8, C2 & ²J_{C,F}=17.3, C4), 74.6 (*d*, ⁴J_{C,F}=3.4, CH₂ - Ph), 74.4 (CH₂ - Ph), 72.3 (*d*, ³J_{C,F}=10.6, C5), 57.3 (-CH₃), 5.8 (C6)

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -188.93 (*ddd*, 1F, ²J_{F,3}=51.5 & ³J_{F,4}=13.7 & ³J_{F,2}=13.7, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 493.6 (40 MLi⁺)

IR (Film) ν 3441 *m*, 3088 *w*, 3064 *w*, 3032 *w*, 2941 *w*, 2920 *m*, 2880 *w*, 1630 *w*, 1497 *w*, 1454 *m*, 1403 *w*, 1391 *w*, 1370 *w*, 1319 *w*, 1266 *w*, 1246 *w*, 1213 *w*, 1200 *m*, 1173 *m*, 1117 *s*, 1081 *s*, 1040 *m*, 1028 *m*, 1012 *m*, 992 *m*, 912 *w*, 816 *w*, 755 *m*, 736 *m*, 699 *s*, 660 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl) amino]-3,5-bis(benzyloxy)-4-fluor-1,8-nonadien (63)

62 (1.51 g, 3.11 mmol) und 2.03 g (31.1 mmol) aktivierter Zinkstaub werden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und im Ultraschallbad auf 40°C erwärmt. Innerhalb der folgenden 30 min werden 1.66 g (15.6 mmol, 1.7 ml) Benzylamin zugegeben. Die Suspension wird nun acht Stunden bei dieser Temperatur einer Ultraschallbehandlung unterworfen. Anschließend werden in 20 min 1.13 g (9.33 mmol, 0.81 ml) Allylbromid zugetropft und die Beschallung für weitere vier Stunden fortgesetzt. Nachfolgend wird die Reaktion abgebrochen und die Lösung über 5 cm Kieselgel filtriert, wobei mit 500 ml Essigsäureethylester nachgewaschen wird. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Verbindung **63** wird

als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 819 mg (57.0%) erhalten.

Verbindung **61** (920 mg, 1.89 mmol) ergibt in einem equivalenten Ansatz Verbindung **63** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 350 mg (40.3%).

Daten für **63**: $R_f=0.55$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-33.3^\circ$ (c=0.6, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.24 (*m*, 15H, H-ar), 5.94 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=8.1 & ³J_{2,1}=10.4 & ³J_{2,1'}=17.2, H-2), 5.67 (*m*, 1H, H-8), 5.39 (*dd*, 1H, ³J_{1,2}=10.4 & ²J_{1,1'}=1.3, H-1), 5.26 (*d*, 1H, ³J_{1',2}=17.2, H-1'), 5.08 (*d*, 1H, ³J_{9,8}=17.1, H-9), 5.06 (*dd*, 1H, ³J_{9',8}=9.1 & ²J_{9',9}=1.3, H-9'), 4.92 (*ddd*, 1H, ²J_{4,F}=47.9 & ³J_{4,3}=2.7 & ³J_{4,5}=6.9, H-4), 4.85 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 4.56 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 4.51 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.03 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 3.90 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=2.3 & ³J_{5,4}=6.9 & ³J_{5,F}=16.2, H-5), 3.83 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 3.76 (*ddd*, 1H, ³J_{3,4}=2.7 & ³J_{3,2}=8.1 & ³J_{3,F}=29.7, H-3), 3.44 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 2.54 (*m*, 1H, H-7), 2.49 (*m*, 1H, H-6), 2.34 (*m*, 1H, H-7'), 1.50 (*bs*, 1H, HN)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.6 (C_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 135.8 (C8), 134.5 (*d*, ³J_{C,F}=7.1, C2), 128.5 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.203 (C_{ar}), 128.195 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 119.4 (C1), 117.1 (C9), 98.2 (*d*, ¹J_{C,F}=177.4, C4), 79.2 (*d*, ²J_{C,F}=18.2, C5), 78.4 (*d*, ²J_{C,F}=18.2, C3), 74.0 (*d*, ⁴J_{C,F}=4.1, CH₂ – Ph), 70.2 (CH₂ – Ph), 56.1 (*d*, ³J_{C,F}=7.9, C6), 50.6 (CH₂ – Ph), 34.6 (C7)

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -206.61 (*ddd*, 1F, ²J_{F,4}=47.9 & ³J_{F,5}= 16.2 & ³J_{F,3}=29.7, -F)

MS (ESI-MeOH) *m/z* 460.6 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3064 *w*, 3029 *m*, 2964 *m*, 1638 *w*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1262 *s*, 1208 *w*, 1089 *s*, 1028 *s*, 914 *m*, 873 *m*, 805 *s*, 735 *m*, 699 *s*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl) amino]-3,5-bis(benzyl-oxy)-4-fluor-1,8-nonadien (64)

63 (1.1 g, 2.4 mmol) wird in 60 ml eines Methylenchlorid/Wassergemisches (5:1) gelöst und mit 1.2 g Natriumhydrogencarbonat (17.6 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren wird 1.21 g (7.09 mmol, 1 ml) Chlorameisensäurebenzylester in 10 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle verifiziert worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Verbindung **64** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 1.35 g (99.6%) erhalten.

Daten für **64**: $R_f=0.60$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-1.5^\circ$ (c=0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.17 (m, 20H, H-ar), 5.79 (m, 1H, H-2), 5.42 (m, 1H, H-8), 5.29 (d, 1H, ³J_{H,H}=10.2, H-1), 5.23-5.07 (m, 3H, H-1' & 2·H-Bn-Cbz), 4.87 (m, 2H, H-9 & H-9'), 4.70 (m, 2H, 2·H-Bn), 4.59 (m, 1H, H-Bn), 4.45 (m, 2H, 2·H-Bn), 4.43-4.07 (m, 5H, H-3 & H-4 & H-5 & H-6 & H-Bn), 2.38 (m, 1H, H-7), 2.28 (m, 1H, H-7')

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 120.0°C) δ 7.41-7.24 (m, 20H, H-ar), 5.80 (ddd, 1H, ³J_{2,3}=7.6 & ³J_{2,1}=10.2 & ³J_{2,1'}=17.4, H-2), 5.50 (ddd, 1H, ³J_{8,7}=7.0 & ³J_{8,9'}=8.7 & ³J_{8,9}=16.4, H-8), 5.31 (d, 1H, ³J_{1,2}=10.2, H-1), 5.24 (d, 1H, ³J_{1',2}=17.4, H-1'), 5.13 (d, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn-Cbz), 5.09 (d, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn-Cbz), 4.81 (d, 1H, ³J_{9,8}=16.4, H-9), 4.87 (d, 1H, ³J_{9',8}=8.7, H-9'), 4.61 (d, 1H, ²J_{H,H}=16.0, H-Bn), 4.58 (d, 1H, ²J_{H,H}=14.5, H-Bn), 4.52 (d, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.45 (m, 2H, 2·H-Bn), 4.35 (d, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.28 (dd, 1H, ³J_{6,H}=6.2 & ³J_{6,H}=12.2, H-6), 4.20 (ddd, 1H, ²J_{4,F}=21.3 & ³J_{4,5}=5.3 & ³J_{4,3}=5.6, H-4), 4.00 (ddd, 1H, ³J_{5,H}=5.3 & ³J_{5,4}=5.3 & ³J_{5,F}=18.2, H-5), 3.51 (ddd, 1H, ³J_{3,4}=5.6 & ³J_{3,2}=7.6 & ³J_{3,F}=29.2, H-3), 2.43 (m, 1H, H-7), 2.34 (m, 1H, H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.0 (C=O, Cbz), 138.4 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 137.4 (C_{ar}), 136.30 (C_{ar}), 134.5 (C8), 133.9 (C2), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.28 (C_{ar}), 128.23 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.53 (C_{ar}), 127.46 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 119.8 (C1), 117.5 (C9), 79.3 (d, ²J_{C,F}=18.1, C3 oder C5), 79.0 (d, ²J_{C,F}=18.1, C3 oder C5), 75.2 (CH₂ – Ph), 70.9 (CH₂ – Ph), 67.4 (CH₂ – Cbz), 56.8 (C6), 46.2 (CH₂ – Ph), 34.9 (C7)

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -207.37 (m, 1F, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 601.0 (100 MLi⁺), 1193.1 (5 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3065 *w*, 3032 *m*, 2942 *w*, 1747 *w*, 1694 *s*, 1642 *w*, 1606 *w*, 1497 *m*, 1455 *s*, 1415 *m*, 1370 *w*, 1327 *m*, 1250 *s*, 1102 *s*, 1028 *m*, 995 *m*, 920 *w*, 771 *m*, 735 *s*, 698 *s*, 597 *w*, 458 *w*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,5-bis(benzyloxy)-4-fluor-cyclohepten (65)

64 (1.02 g, 1.72 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 20 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). Verbindung **65** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 910 mg (94.0%) erhalten.

Daten für **65**: $R_f=0.38$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-2.4^\circ$ ($c=0.6$, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.16 (*m*, 20H, H-ar), 5.66 (*m*, 2H, H-1 & H-2), 5.20 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.2, H-Bn-Cbz), 5.10 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.2, H-Bn-Cbz), 4.90 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.6, H-Bn-NR₂), 4.85 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.6, H-Bn), 4.73 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.66 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.49-4.28 (*m*, 4H, H-3 & H-4 & H-5 & H-Bn), 4.02 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.6, H-Bn-NR₂), 3.08 (*m*, 1H, H-6), 2.84 (*m*, 1H, H-7), 1.92 (*m*, 1H, H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.2 (C=O, Cbz), 138.3 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 131.4 (C1), 129.1 (C2), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 96.5 (*d*, ¹J_{C,F}=184.1, C4), 82.7 (*d*, ²J_{C,F}=18.5, C5), 75.8 (CH₂ - Ph), 75.6 (*d*, ²J_{C,F}=17.5, C3), 72.7 (CH₂ - Ph), 67.0 (CH₂ - Cbz), 61.0 (*d*, ³J_{C,F}=9.1, C6), 54.1 (CH₂ - Ph), 29.7 (C7)

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -181.68 (*m*, 1F, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 572.5 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3088 *w*, 3064 *w*, 3032 *m*, 2937 *w*, 2869 *w*, 1953 *w*, 1698 *s*, 1606 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1455 *s*, 1357 *m*, 1315 *m*, 1230 *s*, 1121 *s*, 1073 *s*, 1028 *m*, 1000 *m*, 942 *w*, 914 *w*, 821 *w*, 736 *s*, 698 *s*.

(**1*RS*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R***)-5-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)) amino]-2,4-bis-(benzyloxy)-3-fluor-cycloheptanol (**66**) & (**1*RS*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R***)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,5-bis(benzyloxy)-4-fluor-cycloheptanol (**67**)

65 (910 mg, 1.57 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 5 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wird unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion verifiziert worden ist, kann durch Zugabe von 7.5 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 1.5 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfstündigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt die beiden möglichen regioisomeren Alkohole **66** (472 mg) und **67** (200 mg) als diastereoisomerenreine, farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 71.5%.

Daten für **66**: $R_f=0.46$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=-12.5^\circ$ ($c=0.8$, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.18 (*m*, 20H, H-ar), 5.08 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.88 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 4.80 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.75 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.8, H-Bn-NR₂), 4.66 (*m*, 1H, H-3), 4.52 (*d*, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.43 (*d*, ²J_{H,H}=10.9, H-Bn), 4.33 (*m*, 1H, H-2), 3.99 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.8, H-Bn-NR₂), 3.53 (*m*, 2H, H-1 & H-4), 3.13 (*m*, 1H, H-5), 1.59-1.25 (*m*, 4H, H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.4 (C=O, Cbz), 138.3 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 136.4 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 98.7 (*d*, ¹J_{C,F}=176.1, C3), 83.0 (*d*, ²J_{C,F}=16.5, C4), 79.9 (*d*, ²J_{C,F}=16.5, C2), 75.3 (CH₂-Ph), 75.0 (CH₂-Ph), 69.2 (C1), 67.0 (CH₂-Cbz), 60.2 (C5), 53.5 (CH₂-Ph),

28.3 (C7), 25.3 (C6)

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -184.60 (*m*, 1F, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 590.5 (100 MLi^+), 696.4 (10 $\text{MLi}^+\cdot\text{LiClO}_4$), 1173.3 (22 M_2Li^+)

IR (Film) ν 3455 *m*, 3064 *w*, 3031 *m*, 2933 *m*, 1694 *s*, 1606 *w*, 1496 *m*, 1455 *s*, 1360 *m*, 1309 *m*, 1235 *s*, 1113 *s*, 1028 *m*, 1004 *m*, 913 *w*, 736 *s*, 698 *s*.

Daten für **67**: $R_f=0.30$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=-42.1^\circ$ (c=0.5 CDCl_3)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.13 (*m*, 20H, H-ar), 5.11 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.70 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 4.65 (*m*, 1H, H-4), 4.63-4.38 (*m*, 4H, 4·H-Bn), 4.24 (*m*, 1H, H-3), 3.97 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=16.0$, H-Bn-NR₂), 3.85 (*m*, 1H, H-5), 3.66 (*m*, 1H, H-1), 3.36 (*m*, 1H, H-6), 2.10-1.51 (*m*, 4H, H-2 & H-2' & H-7 & H-7')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.6 (C=O, Cbz), 138.3 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.63 (C_{ar}), 127.57 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 97.0 (*d*, $^1J_{\text{C,F}}=178.2$, C4), 81.4 (*d*, $^2J_{\text{C,F}}=22.5$, C5), 74.5 (*d*, $^2J_{\text{C,F}}=24.9$, C3), 74.3 (C1), 72.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.9 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 66.9 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 65.7 (C6), 40.2 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 35.9 (C2), 35.5 (C7)

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -176.94 (*m*, 1F, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 590.9 (100 MLi^+), 1173.2 (15 M_2Li^+)

IR (Film) ν 3444 *m*, 3030 *m*, 2927 *m*, 1694 *s*, 1496 *m*, 1455 *s*, 1233 *m*, 1071 *s*, 735 *m*, 697 *s*.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)amino]-2,4-bis(benzyloxy)-3-fluor-cycloheptanon (68)

66 (472 mg, 0.81 mmol) wird in 100 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 200 mg (0.93 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nach DC-Kontrolle nochmals 200 mg PCC zugegeben und weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden 50 ml Methylenchlorid im Vakuum entfernt und die restliche Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt, welche dann über 5 cm Kieselgel filtriert und mit weiterem Essigsäureethylester eluiert worden ist. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **68** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 360 mg (77.0%) erhalten.

Daten für **68**: $R_f=0.69$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=-8.6^\circ$ ($c=0.8$, CHCl_3)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.11 (*m*, 20H, H-ar), 5.12 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.77 (*m*, 2H, 2·H-Bn), 4.67 (*m*, 1H, H-3), 4.62-4.48 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.38-4.29 (*m*, 2H, H-2 & H-4), 4.07 (*m*, 1H, H-Bn-NR₂), 3.42 (*m*, 1H, H-5), 2.39-2.11 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 1.74-1.59 (*m*, 2H, H-6 & H-6')

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , 120.0°C) δ 7.35-7.20 (*m*, 20H, H-ar), 5.10 (*s*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.72 (*ddd*, 1H, ²J_{3,F}=50.0 & ³J_{3,H}=4.0 & ³J_{3,H}=4.0, H-3), 4.67 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.64 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.9, H-Bn), 4.59 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.54 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.50-4.44 (*m*, 1H, H-Bn), 4.29 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.9, H-Bn), 4.24 (*dd*, 1H, ³J_{5,H}=6.7 & ³J_{5,H}=15.9, H-5), 3.83 (*dd*, 1H, ³J_{4,H}=9.2 & ³J_{4,H}=9.4, H-4), 3.51 (*ddd*, 1H, ³J_{2,H}=5.2 & ³J_{2,H}=5.5 & ³J_{2,F}=28.7, H-2), 3.37 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 2.28 (*m*, 1H, H-6), 1.75 (*m*, 1H, H-6')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.9 (C=O), 155.3 (C=O, Cbz), 137.8 (C_{ar}), 136.8 (C_{ar}), 136.3 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 95.1 (*d*, ¹J_{C,F}=183.1, C3), 82.6 (*d*, ²J_{C,F}=20.1, C4), 80.7 (*d*, ²J_{C,F}=21.1, C2), 74.6 (CH₂ – Ph), 72.7 (CH₂ – Ph), 67.2 (CH₂ – Cbz), 59.8 (C5), 53.1 (CH₂ – Ph), 39.0 (C7), 26.3 (C6)

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -182.91 (*m*, 1F, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 588.5 (100 MLi⁺), 694.6 (24 MLi⁺·LiClO₄), 1168.8

(10 M₂Li⁺)

IR (KBr) ν 3064 *m*, 3031 *m*, 2942 *m*, 1694 *s*, 1496 *m*, 1455 *s*, 1360 *m*, 1227 *s*, 1115 *s*, 1028 *m*, 736 *s*, 698 *s*.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,5-bis(benzyl-oxy)-4-fluor-cycloheptanon (69)

67 (200 mg, 0.34 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 100 mg (0.47 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nach DC-Kontrolle nochmals 50 mg PCC zugegeben und weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden 25 ml Methylenchlorid im Vakuum entfernt und die restliche Lösung mit 50 ml Essigsäureethylester versetzt, welche dann über 5 cm Kieselgel filtriert und mit weiterem Essigsäureethylester eluiert wurde. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **69** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 140 mg (70.0%) erhalten.

Daten für **69**: R_f=0.73 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-37.0^{\circ}$ (c=0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.10 (*m*, 20H, H-ar), 5.09 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.87-4.80 (*m*, 2H, 2·H-Bn) 4.75 (*m*, 1H, H-4), 4.58 (*s*, 2H, 2·H-Bn), 4.54-4.47 (*m*, 2H, H-5 & H-Bn), 4.07 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=16.2, H-Bn-NR₂), 3.91 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=5.2 & ³J_{3,2'}=7.5, H-3), 3.63 (*m*, 1H, H-6), 3.16 (*dd*, 1H, ²J_{7,7'}=16.0 & ³J_{7,6}=9.5, H-7), 2.87 (*d*, 1H, ²J_{2,2'}=15.7, H-2), 2.73 (*dd*, 1H, ²J_{2',2}=15.7 & ³J_{2',3}=7.5, H-2'), 2.51 (*dd*, 1H, ²J_{7',7}=16.0 & ³J_{7',6}=3.5, H-7')

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 120.0°C) δ 7.31-7.17 (*m*, 20H, H-ar), 5.06 (*s*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.85 (*ddd*, 1H, ²J_{3,F}=46.7 & ³J_{4,H}=6.4 & ³J_{4,H}=6.4, H-4), 4.73 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.61-4.56 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.49 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.34-4.27 (*m*, 1H, H-5), 4.27 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.9, H-Bn), 4.08 (*ddd*, 1H, ³J_{6,7'}=3.4 & ³J_{6,5}=10.3 & ³J_{6,7}=10.7, H-6), 4.01 (*ddd*, 1H, ³J_{3,H}=5.8 & ³J_{3,H}=11.6 & ³J_{3,F}=25.4, H-3), 3.03 (*dd*,

¹H, ²J_{7,7'}=15.6 & ³J_{7,6}=10.7, H-7), 2.75 (*m*, 2H, H-2 & H-2'), 2.37 (*dd*, 1H, ²J_{7',7}=15.6 & ³J_{7',6}=3.4, H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.2 (C=O), 155.5 (C=O, Cbz), 138.1 (C_{ar}), 137.1 (C_{ar}), 136.3 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 97.6 (*d*, ¹J_{C,F}=178.6, C4), 80.3 (*d*, ²J_{C,F}=21.2, C5), 74.9 (CH₂ – Ph), 74.6 (*d*, ²J_{C,F}=29.4, C3), 71.9 (CH₂ – Ph), 67.1 (CH₂ – Cbz), 55.9 (C6), 54.2 (CH₂ – Ph), 46.5 (C7), 43.4 (C2)

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -178.04 (*m*, 1F, -F)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 589.1 (100 MLi⁺), 1169.5 (10 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3089 *w*, 3064 *m*, 3032 *m*, 2942 *m*, 1955 *w*, 1879 *w*, 1811 *w*, 1694 *s*, 1606 *w*, 1586 *w*, 1497 *s*, 1471 *s*, 1455 *s*, 1359 *s*, 1239 *s*, 1178 *m*, 1157 *m*, 1112 *s*, 1028 *s*, 947 *m*, 914 *m*, 847 *w*, 815 *w*, 737 *s*, 699 *s*.

(1*R*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-fluor-1,2,4-triol-(+) Calystegin 3-Desoxy-3-fluor-B₂ (70**)**

68 (300 mg, 0.52 mmol) wird in 20 ml Essigsäureethylester (HPLC-Grade) gelöst und mit 200 mg Pd/C (10%ig) in 80 ml 66%iger Essigsäure suspendiert. Die Lösung wird nun fünf Tage bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffpartialdruck von 35 psi geschüttelt. Der Katalysator wird anschließend abfiltriert und das Calystegin **70** durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methanol:Wasser:Amoniak=95:5:1) gereinigt. Verbindung **70** wird in einer Ausbeute von 35 mg (37.6%) als farbloses Glas erhalten.

Daten für **70**: R_f=0.45 (Methanol:Ethylacetat=1:1); [α]_D²⁰=+65.4° (c=0.2, H₂O)

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 4.12 (*ddd*, 1H, ²J_{3,F}=51.9 & ³J_{3,4}=7.9 & ³J_{3,2}=8.2, H-3), 3.75 (*dddd*, 1H, ³J_{4,H}=0.9 & ³J_{4,5}=4.3 & ³J_{4,3}=7.9 & ³J_{4,F}=16.5, H-4), 3.61 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=8.2 & ³J_{2,F}=16.8 & ⁴J_{2,7'}=1.9, H-2), 3.28 (*ddd*, 1H, ³J_{5,4}=4.3 & ³J_{5,6}=5.0 & ⁴J_{5,F}=4.5, H-5), 2.04 (*ddd*, 1H, ²J_{7,7'}=13.2 & ³J_{7,6'}=4.9 & ³J_{7,6}=9.8, H-7), 1.91 (*dddd*,

^1H , $^2\text{J}_{6,6'}=13.9$ & $^3\text{J}_{6,5}=5.0$ & $^3\text{J}_{6,7'}=5.1$ & $^3\text{J}_{6,7}=9.8$, H-6), 1.85 (*ddd*, ^1H , $^2\text{J}_{6',6}=13.9$ & $^3\text{J}_{6',7}=4.9$ & $^3\text{J}_{6',7'}=12.8$, H-6'), 1.52 (*dddd*, $^2\text{J}_{7',7}=13.2$ & $^3\text{J}_{7',6}=5.1$ & $^3\text{J}_{7',6'}=12.8$ & $^4\text{J}_{7',2}=1.9$, H-7')

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 98.6 (*d*, $^1\text{J}_{\text{C,F}}=180.9$, C3), 92.0 (*d*, $^3\text{J}_{\text{C,F}}=11.1$, C1), 77.5 (*d*, $^2\text{J}_{\text{C,F}}=17.3$, C2), 74.5 (*d*, $^2\text{J}_{\text{C,F}}=17.5$, C4), 57.4 (*d*, $^3\text{J}_{\text{C,F}}=10.1$, C5), 30.1 (C7), 23.2 (C6)

^{19}F -NMR (188 MHz, CD_3OD) δ -198.41 (*dddd*, ^1F , $^2\text{J}_{\text{F,3}}=51.9$ & $^3\text{J}_{\text{F,4}}=16.5$ & $^3\text{J}_{\text{F,2}}=16.8$ & $^4\text{J}_{\text{F,5}}=4.5$, -F)

MS (ESI-MeOH) m/z 178.2 (100 MH^+)

IR (KBr) ν 3441 *s*, 2925 *m*, 2851 *m*, 1717 *w*, 1570 *w*, 1405 *w*, 1340 *w*, 1295 *w*, 1265 *w*, 1020 *w*, 810 *w*, 657 *w*.

10.7 Synthese von Calystegin 3-*epi*-B₂ 80

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-allopyranosid (71) & Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-allopyranosid (72)

Verbindung **56** (6.0 g, 23.1 mmol) wird in 50 ml Wasser suspendiert und mit 1 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Anschließend wird die Suspension 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach, durch DC-Kontrolle verifizierter, vollendeter Reaktion mit 3.03 g festem Natriumhydrogencarbonat vorsichtig neutralisiert. Nach dem Entfernen des Wassers wird der Rückstand in absolutem Methanol aufgenommen, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt.

Der nun α -, β -Pyranose und Furanose enthaltende weiße Feststoff wird in trockenem Methanol gelöst und nach tropfenweiser Zugabe von, zuvor bei 0°C hergestellter HCl-haltiger Methanollösung (5 ml Methanol + 0.5 ml Acetylchlorid), acht Stunden unter Rückfluss gekocht. Im Anschluss wird die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und nachfolgender Trocknung über Kaliumhydroxid im Excikator wird der Rückstand in 50 ml Pyridin gelöst.

Die Lösung wird mit 9.63 g (34.6 mmol) Tritylchlorid und 0.4 g (3.3 mmol) 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin versetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 100 ml Diethylether aufgenommen, welcher anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert worden ist. Die wässrige Phase wird nachfolgend mit 3·100 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methanol/Ethylacetat 5:95). Das Methylfuranosid SR1641 (850 mg, 1.95 mmol) wird als farbloses Öl erhalten ($R_f=0.67$ (EtOAc)). Das β -Methylpyranosid SR1642 ($R_f=0.49$ (EtOAc)) und das α -Methylpyranosid SR1643 ($R_f=0.35$ (EtOAc)) werden als farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 5.6 g (12.8 mmol) erhalten.

Zu 5.6 g (12.8 mmol) des Methylpyranosidgemisches, gelöst in 100 ml absolutem Dimethylformamid, werden bei 0°C 2.79 g (64 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit 9.84 g (57.6 mmol, 6.88 ml) Benzylbromid versetzt und die Reaktion nach drei Stunden durch die Zugabe von 30 ml Methanol beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit 100 ml Wasser extrahiert, welches im Anschluss mit 3·100 ml ausgeethert worden ist. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und im Vakuum eingeeengt.

Die Tritylschutzgruppe wird durch Rühren über Nacht in 100 ml eines Methylenchlorid/Methanolgemisches (2:1) bei pH=1, welcher durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat eingestellt worden ist, entfernt. Nach vollendeter Reaktion wird mit Ammoniaklösung oder N-Methylmorpholin neutralisiert. Die extraktive Reinigung nach dem Entfernen der Lösungsmittel erfolgt wie bei dem zuvor beschriebenen Reaktionsschritt. Das Rohprodukt wird einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:3) unterworfen, wobei das β -Glycosid **72** (2.66 g, 5.7 mmol) und das α -Glycosid **71** (1.02 g, 2.2 mmol) als farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 33.3% (bezogen auf **56**) getrennt anfallen.

Daten für **71**: $R_f=0.12$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+77.6^\circ$ ($c=0.7$, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.20 (*m*, 15H, H-ar), 4.95 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-Bn),

4.85 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.5$, H-Bn), 4.71 (*d*, 1H, $^3J_{1,2}=4.2$, H-1), 4.59 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.5$, H-Bn), 4.54 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.5$, H-Bn), 4.50 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.7$, H-Bn), 4.35 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.7$, H-Bn), 4.16 (*m*, 2H, H-4 & H-5), 3.82 (*dd*, 1H, $^2J_{6,6'}=11.7$ & $^3J_{6,5}=3.1$, H-6), 3.77 (*dd*, 1H, $^2J_{6',6}=11.7$ & $^3J_{6',5}=3.7$, H-6'), 3.42 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.35 (*m*, 2H, H-2 & H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.1 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 137.65 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.83 (C_{ar}), 127.78 (C_{ar}), 127.74 (C_{ar}), 127.66 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 98.3 (C1), 76.2 (C3), 75.0 (C2), 73.5 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.9 (C4), 71.3 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.9 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 66.5 (C5), 62.2 (C6), 56.0 ($-\text{CH}_3$)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 472.1 (100 MLi^+), 503.2 (10 $\text{M}(\text{MeOH})\text{Li}^+$), 935.3 (17 M_2Li^+), 1041.3 (25 $\text{M}_2\text{Li}_2\text{ClO}_4^+$)

IR (Film) ν 3261 *m*, 3088 *m*, 3064 *m*, 3030 *s*, 2929 *s*, 1952 *w*, 1879 *w*, 1808 *w*, 1737 *w*, 1669 *w*, 1606 *w*, 1497 *s*, 1454 *s*, 1396 *m*, 1359 *m*, 1322 *m*, 1244 *m*, 1210 *m*, 1103 *s*, 973 *m*, 912 *w*, 844 *w*, 736 *s*, 697 *s*.

Daten für **72**: $R_f = 0.28$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.2^\circ$ ($c=0.9$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +17.0^\circ$ ^[95]]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.24 (*m*, 15H, H-ar), 4.88 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.0$, H-Bn), 4.84 (*d*, 1H, $^3J_{1,2}=7.9$, H-1), 4.83 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.2$, H-Bn), 4.80 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.0$, H-Bn), 4.62 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.2$, H-Bn), 4.52 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.6$, H-Bn), 4.41 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.6$, H-Bn), 4.11 (*dd*, 1H, $^3J_{3,4}=2.4$ & $^3J_{3,2}=2.6$, H-3), 3.97 (*ddd*, 1H, $^3J_{5,6}=3.1$ & $^3J_{5,6'}=4.1$ & $^3J_{5,4}=9.7$, H-5), 3.87 (*dd*, 1H, $^2J_{6,6'}=11.7$ & $^3J_{6,5}=3.1$, H-6), 3.73 (*dd*, 1H, $^2J_{6',6}=11.7$ & $^3J_{6',5}=4.1$, H-6'), 3.54 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.41 (*dd*, 1H, $^3J_{4,3}=2.4$ & $^3J_{4,5}=9.7$, H-4), 3.17 (*dd*, 1H, $^3J_{2,3}=2.6$ & $^3J_{2,1}=7.9$, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.9 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 137.6 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.81 (C_{ar}), 127.78 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.3, 102.1 (C1), 79.1 (C3), 75.7 (C2), 74.7 (C4), 74.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 72.9 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 72.5 (C5), 71.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 62.3 (C6), 57.0 ($-\text{CH}_3$)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 471.6 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3482 *w*, 3088 *w*, 3063 *w*, 3030 *m*, 2888 *s*, 1954 *w*, 1734 *w*, 1605 *w*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1387 *m*, 1349 *w*, 1307 *w*, 1248 *w*, 1206 *s*, 1126 *s*, 1091 *s*, 1046 *s*, 1028 *s*, 914 *w*, 819 *w*, 736 *s*, 698 *s*.

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6-iod- β -D-allopyranosid (**73**)

72 (2.66 g, 5.7 mmol), 3.3 g (12.54 mmol) Triphenylphosphan und 1.75 g (25.65 mmol) Imidazol werden in 50 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 2.91 g (11.46 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95°C erwärmt worden ist. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierte Verbindung **73** erhält man als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 2.3 g (70.0%).

Daten für **73**: R_f=0.48 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+29.9^\circ$ (c=0.6, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+15.0^\circ$ ^[39]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.23 (*m*, 15H, H-ar), 4.86 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.85 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.1, H-Bn), 4.83 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=7.9, H-1), 4.76 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.61 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.1, H-Bn), 4.51 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.38 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.08 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=2.4 & ³J_{3,2}=2.6, H-3), 3.71 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=2.5 & ³J_{5,6'}=7.1 & ³J_{5,4}=9.3, H-5), 3.56 (*s*, 3H, -CH₃), 3.53 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=10.6 & ³J_{6,5}=2.5, H-6), 3.26 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=10.6 & ³J_{6',5}=7.1, H-6'), 3.22 (*dd*, 1H, ³J_{2,3}=2.6 & ³J_{2,1}=7.9, H-2), 3.18 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=2.4 & ³J_{4,5}=9.3, H-4)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 137.4 (C_{ar}), 133.8 (C_{ar}), 133.6 (C_{ar}), 132.0 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.51 (C_{ar}), 128.47 (C_{ar}), 128.43 (C_{ar}), 128.37 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.51 (C_{ar}), 127.47 (C_{ar}), 101.9 (C1), 79.4 (C4), 79.1 (C2), 74.5 (CH₂ - Ph), 74.2 (C3), 73.0 (CH₂ - Ph), 71.5 (CH₂ - Ph), 71.1 (C5), 56.9 (-CH₃), 8.0 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 581.7 (100 MLi⁺), 1260.7 (25 M₂Li₂ClO₄⁺)

IR (Film) ν 3063 *w*, 3030 *m*, 2895 *m*, 1606 *s*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1346 *w*, 1304 *w*, 1210 *s*, 1091 *s*, 912 *w*, 753 *s*, 697 *s*.

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-desoxy-6-iod- α -D-allopyranosid (**74**)

71 (1.02 g, 2.2 mmol), 1.26 g (4.84 mmol) Triphenylphosphan und 0.67 g (9.9 mmol) Imidazol werden in 50 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 1.11 g (4.4 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95°C erwärmt wird. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gewaschen. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierte Verbindung **74** erhält man als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 0.98 g (78.0%).

Daten für **74**: $R_f=0.30$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+41.2^\circ$ ($c=0.6$, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.17 (*m*, 15H, H-ar), 4.93 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-Bn), 4.82 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-Bn), 4.75 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=4.0, H-1), 4.60 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-Bn), 4.56 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-Bn), 4.50 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.35 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.16 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=2.7 & ³J_{3,2}=2.7, H-3), 3.89 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=2.6 & ³J_{5,6'}=6.0 & ³J_{5,4}=9.0, H-5), 3.52 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=10.6 & ³J_{6,5}=2.6, H-6), 3.47 (*s*, 3H, -CH₃), 3.43 (*dd*, 1H, ³J_{2,3}=2.7 & ³J_{2,1}=4.0, H-2), 3.38 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=10.6 & ³J_{6',5}=6.0, H-6'), 3.18 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=2.7 & ³J_{4,5}=9.0, H-4)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 134.3 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.84 (C_{ar}), 127.76 (C_{ar}), 127.65 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 98.4 (C1), 78.8 (C4), 76.5 (C2), 73.6 (CH₂ - Ph), 71.5 (C3), 71.3 (CH₂ - Ph), 71.1 (CH₂ - Ph), 65.1 (C5), 56.3 (-CH₃), 9.2 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 581.7 (100 MLi⁺), 1260.9 (10 M₂Li₂ClO₄⁺)

IR (Film) ν 3650 *w*, 3510 *w*, 3088 *w*, 3063 *m*, 3030 *s*, 3004 *w*, 2890 *s*, 2244 *w*, 1953 *w*, 1878 *w*, 1813 *w*, 1723 *w*, 1703 *w*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *s*, 1455 *s*, 1360 *m*, 1312 *m*, 1243 *m*, 1199 *s*, 1170 *s*, 1143 *s*, 1097 *s*, 981 *s*, 911 *s*, 735 *s*, 697 *s*.

(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl)amino]-3,5,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (75)

73 (1.52 g, 2.65 mmol) und 1.73 g (26.5 mmol) aktivierter Zinkstaub werden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und im Ultraschallbad auf 40°C erwärmt. Innerhalb der folgenden 30 min werden 0.71 g (6.62 mmol) Benzylamin zugegeben. Die Suspension wird nun drei Stunden bei dieser Temperatur einer Ultraschallbehandlung unterworfen. Anschließend werden in 20 min 0.75 g (6.62 mmol) Allylbromid zuge tropft und die Beschallung für weitere vier Stunden fortgesetzt. Nachfolgend wird die Reaktion abgebrochen und die Lösung über 5 cm Kieselgel filtriert, wobei mit 500 ml Essigsäureethylester nachgewaschen wird. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Verbindung **75** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 819 mg (56.5%) erhalten.

Verbindung **74** (880 mg, 1.53 mmol) ergibt in einem equivalenten Ansatz Verbindung **75** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 350 mg (49.2%).

Daten für **75**: R_f=0.52 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-31.2^{\circ}$ (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.19 (*m*, 20H, H-ar), 5.99 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=8.0 & ³J_{2,1}=10.4 & ³J_{2,1'}=17.4, H-2), 5.70 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7}=6.4 & ³J_{8,7'}=8.0 & ³J_{8,9'}=11.6 & ³J_{8,9}=15.6, H-8), 5.34 (*dd*, 1H, ²J_{1,1'}=1.5 & ³J_{1,2}=10.4, H-1), 5.21 (*dd*, 1H, ²J_{1',1}=1.5 & ³J_{1',2}=17.4, H-1'), 5.022 (*d*, 1H, ³J_{9,8}=15.6, H-9), 5.017 (*d*, 1H, ³J_{9',8}=11.6, H-9'), 4.87 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.80 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.66 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.62 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 4.60 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.37 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 4.24 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=3.4 & ³J_{3,2}=8.0, H-3), 3.92 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=3.4 & ³J_{4,5}=6.9, H-4), 3.78 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.2, H-Bn-NHR), 3.69 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.2, H-Bn-NHR), 3.63 (*dd*, 1H, ³J_{5,6}=3.5 & ³J_{5,4}=6.9, H-5), 3.04 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=3.5 & ³J_{6,7}=4.1 & ³J_{6,7'}=7.6, H-6), 2.37 (*ddd*, 1H, ²J_{7,7'}=14.7 & ³J_{7,6}=4.1 & ³J_{7,8}=6.4, H-7), 2.24 (*ddd*,

^1H , $^2J_{7',7}=14.7$ & $^3J_{7',6}=7.6$ & $^3J_{7',8}=8.0$, H-7')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.9 (C_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 136.5 (C8), 135.5 (C2), 128.21 (C_{ar}), 128.19 (C_{ar}), 128.15 (C_{ar}), 128.12 (C_{ar}), 128.08 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.33 (C_{ar}), 127.29 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 119.1 (C1), 117.0 (C9), 82.0 (C3), 81.2 (C4), 79.6 (C5), 73.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 57.5 (C6), 52.0 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 34.7 (C7)

MS (ESI-MeOH) m/z 548.5 (100 MH^+)

IR (Film) ν 3064 m , 3030 m , 2865 m , 1699 m , 1496 s , 1454 s , 1331 w , 1208 m , 1100 s , 1070 s , 1028 s , 997 m , 735 s , 697 s .

(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-1,8-nonadien (76)

75 (819 mg, 1.50 mmol) wird in 60 ml eines Methylenchlorid/Wassergemisches (5:1) gelöst und mit 1.26 g Natriumhydrogencarbonat (15.0 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren werden 766 mg (4.5 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 10 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle konstatiert worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Verbindung **76** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 890 mg (87.0%) erhalten.

Daten für **76**: $R_f=0.55$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+9.2^\circ$ ($c=0.6$, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , 27.0°C) δ 7.41-6.87 (m , 25H, H-ar), 5.82 (m , 1H, H-2), 5.39-5.26 (m , 3H, H-8 & H-1 & H-1'), 5.10 (m , 2H, 2-H-Bn-Cbz), 4.79 (d , 1H, $^3J_{9,8}=17.0$, H-9), 4.70-3.96 (m , 12H, H-3 & H-4 & H-5 & H-9' & 8-H-Bn), 3.60 (d , 1H, $^3J_{6,H}=7.2$, H-6), 2.68-2.32 (m , 2H, H-7 & H-7')

^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , 120.0°C) δ 7.37-7.08 (m , 25H, H-ar), 5.94 (ddd , 1H,

³J_{2,3}=7.2 & ³J_{2,1'}=10.4 & ³J_{2,1}=17.5, H-2), 5.43 (*ddd*, 1H, ³J_{8,7}=7.4 & ³J_{8,9'}=10.2 & ³J_{8,9}=17.0, H-8), 5.27 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=17.5, H-1), 5.25 (*d*, 1H, ³J_{1',2}=10.4, H-1'), 5.07 (*s*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.74 (*d*, 1H, ³J_{9,8}=17.0, H-9), 4.71 (*d*, 1H, ³J_{9',8}=10.2, H-9'), 4.61 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.48 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.9, H-Bn), 4.49 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.45 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.35 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.33 (*d*, ³J_{3,2}=7.2, H-3), 4.31 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.29 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.1, H-Bn), 4.26 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.9, H-Bn), 4.10 (*d*, 1H, ³J_{4,5}=7.1, H-4), 4.08 (*d*, 1H, ³J_{5,4}=7.1, H-5), 3.69 (*dd*, 1H, ³J_{6,7}=1.9 & ³J_{6,7'}=6.1, H-6), 2.54-2.40 (*m*, 2H, H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 120.0°C) δ 157.0 (C=O, Cbz), 138.1 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 135.7 (C8), 135.5 (C2), 127.7 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.81 (C_{ar}), 126.80 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 126.0 (C_{ar}), 117.2 (C1), 115.0 (C9), 81.2 (C3), 80.9 (C4), 79.9 (C5), 72.2 (CH₂ – Ph), 71.0 (CH₂ – Ph), 69.8 (CH₂ – Ph), 66.0 (CH₂ – Ph), 58.2 (C6), 49.0 (CH₂ – Ph), 32.8 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 688.8 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3453 *w*, 3064 *w*, 3031 *m*, 2894 *w*, 1748 *w*, 1696 *s*, 1642 *w*, 1606 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1233 *s*, 1106 *s*, 1028 *s*, 993 *w*, 914 *w*, 735 *s*, 698 *s*, 599 *w*.

(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl))amino]-3,4,5-tris(benzyloxy)-cyclohepten (77)

76 (890 mg, 1.31 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 20 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). Verbindung **77** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 735 mg (86.1%) erhalten.

Daten für **77**: R_f=0.35 (n-Hexan:EtOAc=85:15); [α]_D²⁰=-77.5° (c=0.5 CDCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.06 (*m*, 25H, H-ar), 5.78-5.61 (*m*, 2H, H-1 & H-2), 5.08 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-Bn-Cbz), 5.02 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-Bn-Cbz), 4.78 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.72 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn), 4.63 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8,

H-Bn), 4.60 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.6$, H-Bn), 4.54 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.8$, H-Bn), 4.55-4.38 (*m*, 3H, 3-H-Bn), 4.31 (*m*, 1H, H-3), 4.17 (*dd*, 1H, $^3J_{\text{H,H}}=3.5$ & $^3J_{\text{H,H}}=3.5$, H-4), 4.06 (*d*, 1H, $^3J_{\text{H,H}}=3.5$, H-5), 3.93 (*m*, 1H, H-6), 2.95 (*dd*, 1H, $^2J_{7,7'}=15.6$ & $^3J_{7,\text{H}}=7.2$, H-7), 1.95 (*dd*, 1H, $^2J_{7',7}=15.6$ & $^3J_{7',\text{H}}=7.3$, H-7')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.4 (C=O, Cbz), 140.3 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 130.2 (C1), 129.1 (C2), 128.1 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.35 (C_{ar}), 127.28 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 126.0 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 78.9 (C4), 78.8 (C5), 77.8 (C3), 72.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 72.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.8 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.1 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 56.6 (C6), 48.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 28.1 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 660.9 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3030 *m*, 2925 *s*, 2854 *m*, 1698 *s*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1412 *m*, 1346 *m*, 1259 *s*, 1206 *s*, 1095 *s*, 1069 *s*, 1028 *s*, 735 *s*, 697 *s*.

(1*RS*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)) amino]-2,3,4-tris-(benzyloxy)-cycloheptanol (78)

77 (735 mg, 1.12 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 3 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wird unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion verifiziert worden ist, kann durch Zugabe von 4.5 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 0.9 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfständigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt den Alkohol **78** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 660 mg (87.7%).

Daten für **78**: $R_f=0.33$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-10.0^\circ$ ($c=0.5$, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-6.80 (*m*, 25H, H-ar), 5.1 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.4$, H-

Bn-Cbz), 5.0 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn-Cbz), 4.77-4.42 (*m*, 8H, 8·H-Bn), 4.05-3.90 (*m*, 4H, H-1 & H-2 & H-3 & H-4), 3.37 (*dd*, 1H, ³J_{5,H}=2.8 & ³J_{5,H}=8.0, H-5), 2.32 (*m*, 1H, H-7), 1.96-1.55 (*m*, 3H, H-6 & H-6' & H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.3 (C=O, Cbz), 140.3 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.11 (C_{ar}), 128.08 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.90 (C_{ar}), 127.86 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 126.0 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 86.3 (C2), 80.6 (C3), 80.5 (C4), 74.0 (C1), 73.9 (CH₂ – Ph), 73.7 (CH₂ – Ph), 73.1 (CH₂ – Ph), 67.2 (CH₂ – Cbz), 58.1 (C5), 47.8 (CH₂ – Ph), 29.5 (C7), 25.9 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 678.6 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3441 *w*, 3088 *w*, 3063 *w*, 3031 *m*, 2935 *m*, 2872 *w*, 1952 *w*, 1809 *w*, 1694 *s*, 1606 *w*, 1594 *w*, 1496 *s*, 1454 *s*, 1417 *m*, 1362 *m*, 1324 *m*, 1261 *s*, 1212 *s*, 1177 *w*, 1112 *s*, 1052 *s*, 1028 *s*, 911 *w*, 813 *w*, 734 *s*, 697 *s*, 598 *w*.

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)) amino]-2,3,4-tris(benzyloxy)-cycloheptanon (79)

78 (660 mg, 0.98 mmol) wird in 100 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 254 mg (1.18 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nach DC-Kontrolle nochmals 200 mg PCC zugegeben und weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden 50 ml Methylenchlorid im Vakuum entfernt und die restliche Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt, welche dann über 5 cm Kieselgel filtriert und mit weiterem Essigsäureethylester eluiert wird. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **79** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 490 mg (74.5%) erhalten.

Daten für **79**: R_f=0.40 (n-Hexan:EtOAc=5:3); [α]_D²⁰=-42.0° (c=0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-6.96 (*m*, 25H, H-ar), 5.09 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-

Bn-Cbz), 5.06 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.5$, H-Bn-Cbz), 4.98 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 4.89 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 4.63 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.6$, H-Bn), 4.56 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.6$, H-Bn), 4.54 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.3$, H-Bn), 4.49-4.13 (*m*, 6H, H-2 & H-3 & H-4 & 3·H-Bn), 2.53 (*m*, 1H, H-5), 2.35 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 1.61 (*m*, 2H, H-6 & H-6')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 208.0 (C=O), 157.3 (C=O, Cbz), 139.8 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 137.6 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.14 (C_{ar}), 128.10 (C_{ar}), 128.07 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 83.6 (C2), 82.0 (C3), 81.1 (C4), 74.0 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 73.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 72.1 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.3 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 58.0 (C5), 47.8 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 38.6 (C7), 24.3 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 676.6 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3088 *w*, 3063 *w*, 3031 *w*, 2943 *w*, 1954 *w*, 1694 *s*, 1604 *w*, 1585 *w*, 1497 *m*, 1454 *s*, 1416 *m*, 1349 *m*, 1254 *s*, 1208 *s*, 1102 *s*, 1028 *s*, 916 *w*, 827 *w*, 772 *w*, 736 *s*, 698 *s*, 650 *w*, 595 *w*.

(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-1,2,3,4-tetraol - (+)-Calystegin 3-*epi*-B₂ (80)

79 450 mg (0.67 mmol) wird in 20 ml Essigsäureethylester (HPLC-Grade) gelöst und mit 200 mg Pd/C (10%ig) in 80 ml 66%iger Essigsäure suspendiert. Die Lösung wird nun 5 Tage bei RT und einem Wasserstoffpartialdruck von 35 psi geschüttelt. Der Katalysator wird anschließend abfiltriert und das Calystegin **80** durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methanol:Wasser:Ammoniak=95:5:1) gereinigt. Verbindung **80** wird als glasartiger Feststoff mit einer Ausbeute von 10 mg (8.5 %) erhalten.

Daten für **80**: $R_f=0.05$ (MeOH:EtOAc:Ammoniak=95:5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+36.4^\circ$ ($c=0.2$, MeOH)

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.71 (*d*, 1H, $^3J_{2,3}=3.9$, H-2), 3.67 (*dd*, 1H, $^3J_{3,2}=3.9$ & $^3J_{3,4}=4.2$, H-3), 3.54 (*dd*, 1H, $^3J_{4,5}=2.8$ & $^3J_{4,3}=4.2$, H-4), 3.35 (*dd*, 1H, $^3J_{5,4}=2.8$ & $^3J_{5,6}=7.7$, H-5), 2.05 (*ddd*, 1H, $^2J_{6,6'}=14.0$ & $^3J_{6,5}=7.7$ & $^3J_{6,7}=10.7$, H-6), 1.74-1.67 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 1.45 (*ddd*, 1H, $^2J_{6',6}=14.0$ & $^3J_{6',7}=5.7$ & $^3J_{6',7'}=8.6$, H-6')

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 91.1 (C1), 76.9 (C2), 72.0 (C4), 66.9 (C3), 58.5 (C5), 31.7 (C7), 23.3 (C6)

MS (ESI-MeOH) m/z 176.1 (100 MH⁺)

IR (KBr) ν 3386 *s*, 2925 *m*, 1566 *m*, 1409 *w*, 1093 *w*, 1049 *w*, 1019 *w*, 655 *w*.

10.8 Versuch der Synthese von Calystegin A₃

Methyl 2-desoxy-6-O-trityl- α -D-arabino-hexopyranosid (81)

10 g (38 mmol) Methyl (*R*)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid werden in 50 ml 1M HCl suspendiert und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verifikation der vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle wird die Lösung durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Nachfolgend wird der Rückstand in Methanol aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Die verbleibenden 6.2 g des so erhaltenen weißen, kristallinen Rückstandes werden in 150 ml Pyridin gelöst, mit 0.5 g (4.1 mmol) DMAP und 15.6 (56 mmol) Tritylchlorid versetzt. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 100 ml Diethylether aufgenommen, welcher anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert wird. Die wässrige Phase wird nachfolgend mit 3·100 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 1:1). Verbindung **81** wird als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 11.5 g (71.9 %, 27.3 mmol) erhalten.

Daten für **81**: $R_f=0.36$ (n-Hexan:EtOAc=1:1); mp: 139-144 °C [Lit.: 142-144 °C^[33], 139-141 °C^[91]]; $[\alpha]_D^{20}=+42.8^\circ$ (c=0.7 CDCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+43.0^\circ$ ^[33]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.20 (*m*, 15H, H-ar), 4.76 (*dd*, 1H, ³J_{1,2}=1.0 & ³J_{1,2'}=3.8, H-1), 3.90 (*ddd*, 1H, ³J_{3,2}=5.1 & ³J_{3,4}=8.7 & ³J_{3,2'}=11.7, H-3), 3.60 (*m*, 1H, H-5), 3.44-3.36 (*m*, 3H, H-4 & H-6 & H-6'), 3.30 (*s*, 3H, -CH₃), 2.10 (*ddd*, 1H, ²J_{2,2'}=12.9 & ³J_{2,1}=1.0 & ³J_{2,3}=5.1, H-2), 1.65 (*ddd*, 1H, ²J_{2',2}=12.9 & ³J_{2',1}=3.8 & ³J_{2',3}=11.7, H-2')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 98.5

(C1), 87.3 (–CPh₃), 74.9 (C4), 69.5 (C5), 68.9 (C3), 64.9 (C6), 54.7 (–CH₃), 36.7 (C2)

MS (ESI MeOH) m/z 443.3 (24, MNa⁺), 863.5 (100, M₂Na⁺)

IR (Film) ν 3386 *s*, 3058 *m*, 2929 *m*, 2874 *m*, 1655 *w*, 1597 *w*, 1490 *m*, 1448 *s*, 1382 *w*, 1342 *w*, 1272 *w*, 1207 *w*, 1126 *s*, 1041 *s*, 1004 *w*, 988 *w*, 972 *w*, 953 *w*, 900 *w*, 878 *w*, 834 *w*, 767 *w*, 749 *m*, 708 *s*, 700 *s*, 643 *w*, 633 *w*.

Methyl 3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (82)

Zu 16.0 g (38 mmol) **81**, gelöst in 150 ml absolutem Dimethylformamid, werden bei 0 °C 4.98 g (114 mmol) Natriumhydrid (55 %ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Nach 15-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit 20.78 g (122 mmol, 14.5 ml) Benzylbromid versetzt. Die Reaktion wird nach drei Stunden durch die Zugabe von 30 ml Methanol beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit 100 ml Wasser extrahiert, welches im Anschluss mit 3·100 ml ausgeethert wurde. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 100 ml Brine gewaschen.

Die Tritylschutzgruppe wird durch Rühren über Nacht in 150 ml eines Methylenchlorid/Methanolgemisches (2:1) bei pH=1, welcher durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat eingestellt worden ist, entfernt. Nach vollendeter Reaktion wird mit Amiaklösung oder N-Methylmorpholin neutralisiert. Die extraktive Reinigung nach dem Entfernen der Lösungsmittel erfolgt wie bei dem zuvor beschriebenen Reaktionsschritt. Das Rohprodukt wird einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:3) unterworfen, wobei **82** (13.5 g, 99.2 %) als farbloses Öl anfällt.

Daten für **82**: $R_f=0.26$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+63.7^\circ$ ($c=0.4$ CDCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{20}=+84.0^\circ$ ^[117]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.24 (*m*, 10H, H-ar), 4.93 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.79 (*dd*, 1H, ³J_{1,2}=1.1 & ³J_{1,2'}=3.7, H-1), 4.68-4.60 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 3.97 (*ddd*,

1H, ³J_{3,2}=4.9 & ³J_{3,4}=8.8 & ³J_{3,2'}=11.5, H-3), 3.80 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=11.7 & ³J_{6,5}=2.9, H-6), 3.74 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=11.7 & ³J_{6',5}=4.4, H-6'), 3.63 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=2.9 & ³J_{5,6'}=4.4 & ³J_{5,4}=9.8, H-5), 3.49 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=8.8 & ³J_{4,5}=9.8, H-4), 3.29 (*s*, 3H, -CH₃), 2.27 (*ddd*, 1H, ²J_{2,2'}=13.3 & ³J_{2,1}=1.1 & ³J_{2,3}=4.9, H-2), 1.64 (*ddd*, 1H, ²J_{2',2}=13.3 & ³J_{2',1}=3.7 & ³J_{2',3}=11.5, H-2')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 128.40 (C_{ar}), 128.36 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 98.5 (C1), 78.2 (C4), 77.4 (C3), 74.9 (CH₂ - Ph), 71.7 (CH₂ - Ph), 71.1 (C5), 62.3 (C6), 54.6 (-CH₃), 35.4 (C2)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 365.3 (100 MLi⁺), 397.3 (15 M(MeOH)Li⁺), 723.4 (3 M₂Li⁺), 829.1 (12 M₂Li₂ClO₄⁺)

IR (Film) ν 3456 *s*, 3063 *m*, 3031 *m*, 2933 *s*, 1722 *w*, 1605 *w*, 1497 *w*, 1454 *s*, 1366 *s*, 1207 *s*, 1182 *w*, 1098 *s*, 1050 *s*, 908 *w*, 841 *w*, 741 *s*, 698 *s*, 621 *w*.

Methyl 3,4-di-O-benzyl-2,6-di-desoxy-6-iod-α-D-arabino-hexopyranosid (**83**)

82 (13.7 g, 38 mmol), 21.9 g (84 mmol) Triphenylphosphan und 11.628 g (0.171 mol) Imidazol werden in 300 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 19.4 g (76 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95 °C erwärmt worden ist. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierte Verbindung **83** erhält man als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 13.6 g (76.1 %).

Daten für **83**: R_f=0.42 (n-Hexan:EtOAc=85:15); [α]_D²⁰=+66.9° (c=0.8 CDCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.26 (*m*, 10H, H-ar), 5.00 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.82 (*dd*, 1H, ³J_{1,2}=1.1 & ³J_{1,2'}=3.7, H-1), 4.72 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.65 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.59 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.00 (*ddd*, 1H, ³J_{3,2}=5.0

& ${}^3J_{3,4}=8.6$ & ${}^3J_{3,2'}=11.5$, H-3), 3.53 (*dd*, 1H, ${}^2J_{6,6'}=10.2$ & ${}^3J_{6,5}=2.1$, H-6), 3.44-3.32 (*m*, 3H, H-4 & H-5 & H-6'), 3.35 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.31 (*ddd*, 1H, ${}^2J_{2,2'}=13.0$ & ${}^3J_{2,1}=1.1$ & ${}^3J_{2,3}=5.0$, H-2), 1.68 (*ddd*, 1H, ${}^2J_{2',2}=13.0$ & ${}^3J_{2',1}=3.7$ & ${}^3J_{2',3}=11.5$, H-3')

${}^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.4 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 128.42 (C_{ar}), 128.39 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 98.4 (C1), 82.1 (C4), 77.2 (C3), 75.2 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 71.7 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 69.8 (C5), 54.9 ($-\text{CH}_3$), 35.4 (C2), 8.5 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 475.2 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3063 *w*, 3030 *w*, 2934 *w*, 2901 *m*, 1606 *w*, 1496 *w*, 1454 *w*, 1366 *m*, 1302 *w*, 1214 *s*, 1191 *w*, 1132 *s*, 1112 *s*, 1048 *s*, 1028 *m*, 954 *m*, 912 *w*, 871 *w*, 737 *s*, 698 *s*, 652 *w*, 625 *w*.

(3*R*,4*R*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl)amino]-3,4-bis(benzyloxy)-1,8-nonadien (84) & (3*R*,4*R*,6*S*)-6-[(*N*-Benzyl)amino]-3,4-bis(benzyloxy)-1,8-nonadien (85)

83 (3.5 g, 7.48 mmol) und 4.8 g (73.4 mol) aktivierter Zinkstaub werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und im Ultraschallbad auf 40 °C erwärmt. Innerhalb der folgenden 30 min werden 4.0 g (37.4 mmol) Benzylamin zugegeben. Die Suspension wird nun drei Stunden bei dieser Temperatur einer Ultraschallbehandlung unterworfen. Anschließend werden in 20 min 2.71 g (22.4 mmol) Allylbromid zuge tropft und die Beschallung für weitere vier Stunden fortgesetzt. Nachfolgend wird die Reaktion abgebrochen und die Lösung über 5 cm Kieselgel filtriert, wobei mit 500 ml Essigsäureethylester nachgewaschen wird. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat 5:3). Die diastereomeren Diene werden als farblose Öle mit einer Ausbeute von 1.25 g (**84**, 37.0%) und 1.08 g (**85**, 32.7%) erhalten.

Daten für **84**: $R_f=0.27$ (*n*-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+23.0^\circ$ ($c=0.6$, CHCl_3)

${}^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.19 (*m*, 15H, H-ar), 5.72 (*ddd*, 1H, ${}^3J_{2,3}=7.3$ & ${}^3J_{2,1}=10.4$ & ${}^3J_{2,1'}=17.4$, H-2), 5.63 (*m*, 1H, H-8), 5.29 (*dd*, 1H, ${}^2J_{1,1'}=1.2$ & ${}^3J_{1,2}=10.4$, H-1), 5.22 (*d*, 1H, ${}^3J_{1',2}=17.4$, H-1'), 5.08 (*dd*, 1H, ${}^2J_{9,9'}=1.2$ & ${}^3J_{9,8}=16.5$, H-9), 5.07

(*d*, 1H, ³J_{9',8}=11.0, H-9'), 4.68 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.57 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 4.49 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.0, H-Bn), 4.33 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 3.94 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 3.80 (*dd*, 1H, ³J_{3,4}=6.4 & ³J_{3,2}=7.3, H-3), 3.77-3.77 (*m*, 1H, H-4), 3.73 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 2.98 (*m*, 1H, H-6), 2.30-2.18 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 1.58-1.54 (*m*, 2H, H-5 & H-5')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.9 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 135.4 (C2), 135.3 (C8), 128.4 (C_{ar}), 128.28 (C_{ar}), 128.27 (C_{ar}), 128.26 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 118.7 (C1), 117.2 (C9), 82.6 (C3), 78.5 (C4), 73.3 (CH₂ – Ph), 70.6 (CH₂ – Ph), 52.9 (C6), 50.5 (CH₂ – Ph), 38.7 (C7), 35.7 (C5)

MS (ESI-MeOH) *m/z* 442.5 (100 MH⁺), 464.4 (4 MNa⁺)

IR (Film) ν 3064 *m*, 3029 *m*, 2921 *m*, 1640 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1206 *w*, 1070 *s*, 1028 *m*, 995 *w*, 917 *w*, 735 *m*, 698 *m*.

Daten für **85**: R_f=0.19 (n-Hexan:EtOAc=5:3); [α]_D²⁰=+0.6° (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.11 (*m*, 15H, H-ar), 5.74 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=7.3 & ³J_{2,1}=10.5 & ³J_{2,1'}=17.4, H-2), 5.62 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7}=6.6 & ³J_{8,7'}=7.7 & ³J_{8,9'}=11.4 & ³J_{8,9}=15.9, H-8), 5.24 (*ddd*, 1H, ²J_{1,1'}=1.8 & ³J_{1,2}=10.5 & ⁴J_{1,3}=0.8, H-1), 5.21 (*ddd*, 1H, ²J_{1',1}=1.8 & ³J_{1',2}=17.4 & ⁴J_{1',3}=1.0, H-1'), 4.99-4.94 (*m*, 2H, H-9 & H-9'), 4.66 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.55 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 4.42 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.30 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.9, H-Bn), 3.83 (*dddd*, 1H, ³J_{3,4}=5.6 & ³J_{3,2}=7.3 & ⁴J_{3,1}=0.8 & ⁴J_{3,1'}=1.0, H-3), 3.63 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 3.60 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 3.55 (*ddd*, 1H, ³J_{4,5}=4.0 & ³J_{4,3}=5.6 & ³J_{4,5'}=9.3, H-4), 2.63 (*m*, 1H, H-6), 2.13 (*ddd*, 1H, ²J_{7,7'}=13.5 & ³J_{7,6}=5.2 & ³J_{7,8}=6.6, H-7), 2.00 (*ddd*, 1H, ²J_{7',7}=13.5 & ³J_{7',6}=6.5 & ³J_{7',8}=7.7, H-7'), 1.64-1.53 (*m*, 2H, H-5 & H-5')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.7 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 135.4 (C8), 135.2 (C2), 128.8 (C_{ar}), 128.27 (C_{ar}), 128.26 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.72 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 118.8 (C1), 117.3 (C9), 82.1 (C3), 78.9 (C4), 72.8 (CH₂ – Ph), 70.5 (CH₂ – Ph), 53.7 (C6), 51.0 (CH₂ – Ph), 38.3 (C7), 35.2 (C5)

MS (ESI-MeOH) m/z 442.3 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3331 *w*, 3064 *w*, 3029 *m*, 2923 *m*, 2861 *m*, 1687 *m*, 1639 *w*, 1605 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1386 *w*, 1206 *w*, 1070 *s*, 1028 *m*, 996 *w*, 917 *w*, 735 *s*, 698 *s*, 601 *w*.

(3*R*,4*R*,6*R*)-6-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,4-bis(benzyl-oxy)-1,8-nonadien (86)

84 (1.25 g, 2.834 mmol) wird in 100 ml eines Methylenchlorid/Wassergemisches (9:1) gelöst und mit 2.38 g Natriumhydrogencarbonat (28.3 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren werden 0.965 g (5.66 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 20 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle verifiziert worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Verbindung **86** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.28 g (94.8%) erhalten.

Daten für **86**: $R_f=0.44$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+28.7^\circ$ ($c=0.6$, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.14 (*m*, 20H, H-ar), 5.70-5.41 (*m*, 2H, H-2 & H-8), 5.28-5.02 (*m*, 4H, H-1 & H-1' & 2-H-Bn-Cbz), 4.96-4.73 (*m*, 2H, H-9 & H-9'), 4.69-4.22 (*m*, 7H, 6-H-Bn & H-6), 3.73-3.63 (*m*, 1H, H-3), 3.39 (*m*, 1H, H-4), 2.34-2.05 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 1.82 (*m*, 1H, H-5), 1.57-1.49 (*m*, 1H, H-5')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.3 (C=O, Cbz), 140.8 (C_{ar}), 139.1 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 135.2 (C8), 134.9 (C2), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.30 (C_{ar}), 128.26 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 118.8 (C1), 117.0 (C9), 82.2 (C3), 78.1 (C4), 73.6 (CH₂ - Ph), 70.4 (CH₂ - Ph), 67.2 (CH₂ - Cbz), 54.0 (C6), 43.5 (CH₂ - Ph), 38.8 (C7), 33.9 (C5)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 582.5 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3474 *w*, 3064 *m*, 3031 *s*, 2926 *m*, 1952 *w*, 1748 *w*, 1693 *s*, 1642 *w*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1413 *s*, 1337 *m*, 1237 *s*, 1119 *s*, 1028 *m*, 994 *m*, 919 *w*, 847 *w*,

820 *w*, 768 *w*, 735 *m*, 697 *m*, 602 *w*.

(3*R*,4*R*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)amino]-3,4-bis(benzyloxy)-cyclohepten (87)

86 (1.28 g, 2.22 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 20 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). Verbindung **87** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 1.19 g (98.0%) erhalten.

Daten für **87**: R_f=0.26 (n-Hexan:EtOAc=85:15); [α]_D²⁰=-60.2° (c=0.9, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.13 (*m*, 20H, H-ar), 5.76 (*ddd*, 1H, ³J_{1,7}=4.6 & ³J_{1,7'}=7.8 & ³J_{1,2}=11.6, H-1), 5.63 (*ddd*, 1H, ³J_{2,7}=2.0 & ³J_{2,3}=5.6 & ³J_{2,1}=11.6, H-2), 5.18-5.04 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.54-4.13 (*m*, 7H, H-6 & 6·H-Bn), 3.98 (*m*, 1H, H-3), 3.68 (*m*, 1H, H-4), 2.67-2.59 (*m*, 1H, H-7), 2.40-2.33 (*m*, 1H, H-5), 2.22-2.06 (*m*, 1H, H-7'), 1.95-1.85 (*m*, 1H, H-5')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.0 (C=O, Cbz), 139.0 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 130.5 (C1), 129.6 (C2), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.25 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 76.3 (C3), 76.1 (C4), 70.9 (CH₂ - Ph), 70.8 (CH₂ - Ph), 67.1 (CH₂ - Cbz), 51.1 (C6), 48.9 (CH₂ - Ph), 34.5 (C5), 33.6 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 554.5 (100 MLi⁺), 1101.7 (40 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3367 *w*, 3088 *w*, 3063 *w*, 3030 *m*, 2928 *w*, 2867 *m*, 1952 *w*, 1809 *w*, 1697 *s*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *s*, 1454 *s*, 1415 *m*, 1362 *m*, 1304 *m*, 1235 *s*, 1205 *m*, 1157 *w*, 1098 *s*, 1028 *m*, 1002 *w*, 911 *w*, 802 *w*, 769 *w*, 735 *s*, 697 *s*, 600 *w*.

(1*RS*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-[(*N*-Benzyl)-*N*-(benzyloxycarbonyl)amino]-2,3-bis(benzyloxy)-cycloheptanol (88) & (1*RS*,3*R*,4*R*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl)-*N*-(benzyloxy-

carbonyl)amino]-3,4-bis(benzyloxy)-cycloheptanol (89)

87 (1.32 g, 2.41 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 4 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wurde unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion verifiziert worden ist, kann durch Zugabe von 6 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 1.2 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfständigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt die beiden möglichen regioisomeren Alkohole **88** (915 mg) und **89** (440 mg) als diastereoisomerenreine, farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 99.4%.

Daten für **88**: $R_f=0.48$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=-2.8^{\circ}$ ($c=0.7$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.20 (*m*, 20H, H-ar), 5.19-5.14 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.68-4.15 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 4.04-3.38 (*m*, 4H, H-1 & H-2 & H-3 & H-5), 2.57-1.77 (*m*, 6H, H-4 & H-4' & H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 157.9 (C=O, Cbz), 138.9 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 128.53 (C_{ar}), 128.49 (C_{ar}), 128.46 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 87.8 (C2), 72.9 (C3), 72.7 (CH_2-Ph), 70.2 (CH_2-Ph), 70.0 (C1), 66.9 (CH_2-Cbz), 53.5 (C5), 49.4 (CH_2-Ph), 34.5 (C7), 30.3 (C4), 27.9 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 572.5 (90 MLi^+), 1138.1 (100 M_2Li^+)

IR (Film) ν 3456 *w*, 3088 *w*, 3064 *w*, 3031 *w*, 2932 *m*, 2246 *w*, 1953 *w*, 1694 *s*, 1606 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1455 *s*, 1417 *m*, 1361 *m*, 1241 *s*, 1174 *w*, 1070 *s*, 1028 *s*, 971 *w*, 910 *m*, 809 *w*, 735 *s*, 697 *s*, 648 *w*, 597 *w*.

Daten für **89**: $R_f=0.25$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=-10.5^{\circ}$ ($c=0.9$, CHCl_3)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.15 (*m*, 20H, H-ar), 5.22-5.14 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.67-4.22 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 4.19-4.05 (*m*, 2H, H-1 & H-6), 3.78-3.66 (*m*, 2H, H-3 & H-4), 2.38-1.76 (*m*, 6H, H-2 & H-2' & H-5 & H-5' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 157.6 (C=O, Cbz), 140.9 (C_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 128.53 (C_{ar}), 128.50 (C_{ar}), 128.46 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 87.8 (C3), 77.5 (C4), 73.0 (C1), 72.6 (CH₂ – Ph), 70.3 (CH₂ – Ph), 67.0 (CH₂ – Cbz), 53.5 (C6), 34.8 (C7), 32.6 (C2), 30.3 (C5)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 572.5 (60 MLi⁺), 1137.6 (100 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3446 *w*, 3064 *w*, 3031 *m*, 2933 *m*, 1694 *s*, 1496 *m*, 1455 *s*, 1362 *m*, 1242 *s*, 1097 *s*, 1028 *m*, 911 *w*, 735 *s*, 697 *s*, 600 *w*.

(2*S*,3*R*,5*R*)-5-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl))amino]-2,3-bis(benzyl-oxy)-cycloheptanon (90)

Zu einer gerührten Lösung von DESS-MARTIN Periodinan (0.995 g, 2.34 mmol) in 20 ml trockenem Methylenchlorid werden 650 mg (1.17 mmol) **88**, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugetropft und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Die Lösung wird nachfolgend mit 30 ml Diethylether versetzt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die weiße Suspension filtriert, mit gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (2·10ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **90** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 550 mg (85.1%) erhalten.

Daten für **90**: R_f=0.67 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-25.9^{\circ}$ (*c*=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.11 (*m*, 20H, H-ar), 5.16 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.58-4.28 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 4.00 (*m*, 2H, H-2 & H-5), 3.79-3.74 (*m*, 1H, H-3), 2.53-1.69 (*m*, 6H, H-4 & H-4' & H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 209.4 (C=O), 156.0 (C=O, Cbz), 138.9 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 137.2 (C_{ar}), 136.9 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.63 (C_{ar}), 127.57 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 125.3 (C_{ar}), 85.6 (C2), 74.7 (C3), 72.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.7 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.2 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 53.3 (C6), 48.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 38.4 (C7), 33.4 (C6), 28.2 (C4)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 570.4 (90 MLi^+), 1132.9 (100 M_2Li^+), 1238.9 (60 $\text{M}_2\text{Li}_2\text{ClO}_4^+$)

IR (Film) ν 3381 *w*, 3088 *w*, 3064 *w*, 3031 *m*, 2933 *m*, 2249 *w*, 1954 *w*, 1694 *s*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1416 *m*, 1359 *m*, 1310 *m*, 1238 *s*, 1110 *s*, 1028 *m*, 911 *m*, 823 *w*, 735 *s*, 698 *s*, 648 *w*, 599 *w*.

(3*R*,4*R*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,4-bis(benzyloxy)-cycloheptanon (91)

Zu einer gerührten Lösung von DESS-MARTIN Periodinan (0.667 g, 1.33 mmol) in 20 ml trockenem Methylenchlorid werden 370 mg (0.67 mmol) **89**, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugetropft und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Die Lösung wird nachfolgend mit 30 ml Diethylether versetzt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die weiße Suspension filtriert, mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2·10ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **91** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 220 mg (59.7%) erhalten.

Daten für **91**: $R_f=0.67$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+3.8^\circ$ ($c=0.8$, CHCl_3)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.20 (*m*, 20H, H-ar), 5.19-5.16 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.59-4.22 (*m*, 7H, 6·H-Bn & H-6), 3.73 (*m*, 2H, H-3 & H-4), 3.13-2.05 (*m*, 6H, H-2 & H-2' & H-5 & H-5' & H-7 & H-7')

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.5 (C=O), 155.6 (C=O, Cbz), 138.4 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 137.6 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9

(C_{ar}), 127.72 (C_{ar}), 127.67 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 74.6 (C3), 74.1 (C4), 70.8 (CH₂ – Ph), 70.6 (CH₂ – Ph), 67.3 (CH₂ – Cbz), 49.4 (CH₂ – Ph), 48.4 (C6), 42.5 (C7), 34.5 (C2), 33.9 (C5)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 570.5 (65 MLi⁺), 1133.6 (100 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3384 *w*, 3031 *w*, 2926 *w*, 1698 *s*, 1496 *w*, 1453 *m*, 1109 *s*, 1028 *w*, 736 *w*, 697 *m*, 618 *w*.

(3*R*,4*R*,6*S*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,4-bis(benzyloxy)-1,8-nonadien (92)

85 (1.08 g, 2.45 mmol) wird in 100 ml eines Methylenchlorid/Wassergemisches (9:1) gelöst und mit 2.06 g Natriumhydrogencarbonat (24.5 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren werden 0.669 g (4.9 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 20 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle festgestellt worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Verbindung **92** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.17 g (83.1%) erhalten.

Daten für **92**: R_f=0.39 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.7^\circ$ (c=0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.12 (*m*, 20H, H-ar), 5.80-5.62 (*m*, 1H, H-2), 5.52-5.30 (*m*, 1H, H-8), 5.27-5.05 (*m*, 4H, H-1 & H-1' & 2·H-Bn-Cbz), 4.91-4.74 (*m*, 2H, H-9 & H-9'), 4.63-4.19 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 4.04-3.75 (*m*, 2H, H-3 & H-6), 3.43-3.29 (*m*, 1H, H-4), 2.32-1.60 (*m*, 4H, H-5 & H-5' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.5 (C=O, Cbz), 139.3 (C_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 135.5 (C8), 135.3 (C2), 129.1 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 119.0 (C1), 117.2 (C9), 81.6 (C3), 78.5 (C4), 72.8 (CH₂ – Ph), 70.8 (CH₂ – Ph), 67.3 (CH₂ – Cbz), 55.3 (C6), 44.3 (CH₂ – Ph), 37.9 (C7), 34.8 (C5)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 582.5 (100 MLi⁺), 1157.5 (19 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3064 *w*, 3031 *w*, 2926 *w*, 1747 *w*, 1697 *s*, 1642 *w*, 1606 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1414 *m*, 1338 *m*, 1234 *s*, 1096 *s*, 1071 *s*, 1028 *m*, 994 *w*, 919 *w*, 820 *w*, 768 *w*, 735 *m*, 698 *s*, 602 *w*.

(3*R*,4*R*,6*S*)-6-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,4-bis (benzyl-oxy)-cyclohepten (93)

92 (1.17 g, 2.03 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 20 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). Verbindung **93** wird als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (1.11 g) erhalten.

Daten für **93**: R_f=0.23 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-4.8^{\circ}$ (c=1.0, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (*m*, 20H, H-ar), 5.74-5.70 (*m*, 2H, H-1 & H-2), 5.24-5.16 (*m*, 2H, 2-H-Bn-Cbz), 4.68-4.37 (*m*, 6H, 6-H-Bn), 4.05-3.97 (*m*, 2H, H-3 & H-6), 3.47-3.38 (*m*, 1H, H-4), 2.39-2.34 (*m*, 1H, H-7), 2.23-2.05 (*m*, 3H, H-5 & H-5' & H-7')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (C=O, Cbz), 139.0 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 133.0 (C1), 129.9 (C2), 128.49 (C_{ar}), 128.44 (C_{ar}), 128.40 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.41 (C_{ar}), 127.38 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 81.9 (C3), 79.2 (C4), 72.9 (CH₂ - Ph), 72.5 (CH₂ - Ph), 67.1 (CH₂ - Cbz), 53.9 (C6), 48.1 (CH₂ - Ph), 39.5 (C5), 33.1 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 554.5 (100 MLi⁺), 660.7 (15 MLi₂ClO₄⁺), 1101.7 (40 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3482 *w*, 3088 *w*, 3063 *w*, 3030 *m*, 2939 *w*, 2865 *w*, 1953 *w*, 1875 *w*, 1810 *w*, 1694 *s*, 1606 *w*, 1586 *w*, 1540 *w*, 1496 *s*, 1453 *s*, 1414 *s*, 1358 *m*, 1305 *m*, 1235 *s*, 1174 *w*, 1096 *s*, 1028 *m*, 912 *w*, 846 *w*, 821 *w*, 769 *w*, 735 *s*, 697 *s*, 616 *w*, 599 *w*.

(**1*RS*,2*R*,3*S*,5*S***)-5-[(**N**-Benzyl)-**N**-(benzyloxycarbonyl) amino]-2,3-bis(benzyloxy)-cycloheptanol (**94**) & (**1*RS*,3*R*,4*R*,6*S***)-6-[(**N**-Benzyl)-**N**-(benzyloxycarbonyl)amino]-3,4-bis(benzyloxy)-cycloheptanol (**95**)

93 (1.33 g, 2.43 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 4 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wird unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion verifiziert worden ist, kann durch Zugabe von 6 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 1.2 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfstündigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt die beiden möglichen regioisomeren Alkohole **94** (900 mg) und **95** (390 mg) als farblose, diastereoisomerenreine Öle in einer Gesamtausbeute von 94.0%.

Daten für **94**: $R_f=0.46$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=-5.7^\circ$ (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.23 (*m*, 20H, H-ar), 5.23-5.15 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.91-4.27 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 3.85-3.27 (*m*, 4H, H-1 & H-2 & H-3 & H-5), 2.67-1.67 (*m*, 6H, H-4 & H-4' & H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C=O, Cbz), 140.9 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.44 (C_{ar}), 128.38 (C_{ar}), 127.85 (C_{ar}), 127.82 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 88.6 (C2), 82.3 (C3), 75.1 (CH₂-Ph), 71.8 (CH₂-Ph), 70.3 (C1), 67.1 (CH₂-Cbz), 53.8 (C5), 48.5 (CH₂-Ph), 34.8 (C7), 34.0 (C4), 27.9 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 572.5 (65 MLi⁺), 1137.7 (100 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3450 *w*, 3031 *w*, 2931 *w*, 1694 *s*, 1496 *w*, 1454 *s*, 1418 *w*, 1360 *w*, 1256 *w*, 1098 *m*, 1072 *s*, 1028 *w*, 912 *w*, 734 *s*, 698 *s*.

Daten für **95**: $R_f=0.27$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=-12.1^\circ$ (c=0.4, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.17 (*m*, 20H, H-ar), 5.20-5.14 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.68-4.25 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 3.94-3.34 (*m*, 4H, H-1 & H-3 & H-4 & H-6), 2.07-1.87 (*m*, 6H, H-2 & H-2' & H-5 & H-5' & H-7 & H-7')

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 155.9 (C=O, Cbz), 138.7 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.64 (C_{ar}), 127.56 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 81.5 (C3), 79.5 (C4), 71.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.9 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.1 ($\text{CH}_2 - \text{Cbz}$), 53.0 (C6), 43.1 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 38.6 (C7), 36.6 (C2), 35.7 (C5)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 572.5 (40 MLi^+), 1137.8 (100 M_2Li^+)

IR (Film) ν 3445 *m*, 3088 *w*, 3063 *w*, 3031 *m*, 2935 *m*, 1953 *w*, 1694 *s*, 1606 *w*, 1586 *w*, 1496 *s*, 1455 *s*, 1417 *s*, 1362 *s*, 1250 *s*, 1099 *s*, 1028 *s*, 911 *w*, 820 *w*, 770 *w*, 735 *s*, 699 *s*, 600 *w*.

(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)) amino]-2,3-bis (benzyl-oxy)-cycloheptanon (96)

Zu einer gerührten Lösung von DESS-MARTIN Periodinan (1.05 g, 2.48 mmol) in 20 ml trockenem Methylenchlorid werden 700 mg (1.24 mmol) **94**, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugetropft und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Die Lösung wird nachfolgend mit 30 ml Diethylether versetzt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die weiße Suspension filtriert, mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2·10ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **96** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 630 mg (90.2%) erhalten.

Daten für **96**: $R_f=0.69$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-2.4^\circ$ (c=0.6, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.12 (*m*, 20H, H-ar), 5.20-5.13 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.59-4.27 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 4.10-3.49 (*m*, 3H, H-2 & H-3 & H-5), 2.63-1.80 (*m*, 6H, H-4 & H-4' & H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 209.1 (C=O), 156.2 (C=O, Cbz), 138.6 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 137.1 (C_{ar}), 136.9 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.44 (C_{ar}), 128.38 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 126.24 (C_{ar}), 126.20 (C_{ar}), 88.7 (C2), 79.3 (C3), 72.4 (CH₂ – Ph), 72.1 (CH₂ – Ph), 67.3 (CH₂ – Cbz), 55.4 (C6), 48.3 (CH₂ – Ph), 37.0 (C7), 36.6 (C6), 30.5 (C4)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) m/z 570.6 (90 MLi⁺), 676.9 (15 MLi₂ClO₄⁺), 1134.0 (95 M₂Li⁺), 1239.5 (15 M₂Li₂ClO₄⁺)

IR (Film) ν 3018 *s*, 1694 *s*, 1497 *m*, 1455 *m*, 1418 *m*, 1216 *s*, 1097 *s*, 1028 *m*, 756 *s*, 699 *s*, 668 *m*.

(3*R*,4*R*,6*S*)-6-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,4-bis (benzyloxy)-cycloheptanon (97)

Zu einer gerührten Lösung von DESS-MARTIN Periodinan (0.900 g, 2.12 mmol) in 20 ml trockenem Methylenchlorid werden 600 mg (1.06 mmol) **95**, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugetropft und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Die Lösung wird nachfolgend mit 30 ml Diethylether versetzt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die weiße Suspension filtriert, mit gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (2·10ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **97** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 410 mg (68.7%) erhalten.

Daten für **97**: R_f=0.65 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-9.7^{\circ}$ (c=0.9, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.19 (*m*, 20H, H-ar), 5.16 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.57-4.30 (*m*, 7H, 6·H-Bn & H-6), 3.58-3.57 (*m*, 2H, H-3 & H-4), 2.88-2.03 (*m*, 6H, H-2 & H-2' & H-5 & H-5' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.8 (C=O), 155.5 (C=O, Cbz), 138.2 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 136.4 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.37 (C_{ar}), 128.35

(C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 80.9 (C3), 78.8 (C4), 72.0 (CH₂ – Ph), 70.5 (CH₂ – Ph), 67.3 (CH₂ – Cbz), 50.5 (CH₂ – Ph), 48.0 (C6), 44.6 (C7), 37.4 (C2), 36.6 (C5)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 570.2 (45 MLi⁺), 1133.0 (100 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3386 *w*, 3088 *w*, 3064 *w*, 3031 *m*, 2940 *w*, 2872 *w*, 2249 *w*, 1954 *w*, 1877 *w*, 1811 *w*, 1694 *s*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1540 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1416 *m*, 1384 *m*, 1352 *m*, 1309 *m*, 1250 *s*, 1178 *m*, 1096 *s*, 1028 *m*, 1003 *m*, 941 *w*, 911 *m*, 820 *w*, 734 *s*, 699 *s*, 647 *w*, 617 *w*, 598 *w*.

10.9 Versuch der Synthese von Calystegin 3-Desoxy-B₂

1,2;5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-[(methylthio) thiocarbonyl]- α -D-glucofuranose (**98**)^[14]

10.0 g (38.4 mmol) DAG sowie 10 mg (0.15 mmol) Imidazol werden in 150 ml absolutem THF gelöst und langsam mit 2.51 g (57.6 mmol) Natriumhydrid (55%ig in Paraffin) versetzt. Nachdem eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt worden ist, tropft man 8.8 g (7.0 ml, 115.9 mmol) Dischwefelkohlenstoff zu. Die Lösung wird wiederum eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise mit 9.9 (4.25 ml, 68.4 mmol) Methyljodid versetzt. Nachfolgend wird über Nacht gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen, welches anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert wurde. Die wässrige Phase wird nachfolgend mit 3·100 ml Methylenchlorid gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte, welche zuvor mit Magnesiumsulfat getrocknet worden sind, werden im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) unterworfen, wobei Verbindung **98** (13.0 g, 96.3%) als klares Öl anfiel.

Daten für **98**: R_f=0.45 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-29.5^{\circ}$ (c=0.5, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{24}=-33.0^{\circ}$ ^[100], $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-29.0^{\circ}$ ^[61]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.9, H-1), 5.90 (*d*, 1H, ³J_{3,4}=2.7, H-3), 4.66 (*d*, 1H, ³J_{2,1}=3.9, H-2), 4.32 (*dd*, 1H, ³J_{4,3}=2.7 & ³J_{4,5}=7.6, H-4), 4.29 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6'}=5.1 & ³J_{5,6}=5.7 & ³J_{5,4}=7.6, H-5), 4.10 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=8.6 & ³J_{6,5}=5.7, H-6), 4.04 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=8.6 & ³J_{6',5}=5.1, H-6'), 2.58 (*s*, 3H, –SCH₃), 1.53 (*s*, 3H,

–CH₃), 1.41 (*s*, 3H, –CH₃), 1.316 (*s*, 3H, –CH₃), 1.315 (*s*, 3H, –CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 214.5 (C=S), 112.4 (C_{i(1,2)}), 109.3 (C_{i(5,6)}), 105.0 (C1), 84.2 (C3), 82.8 (C2), 79.8 (C4), 72.4 (C5), 67.0 (C6), 26.9 (–CH₃), 26.8 (–CH₃), 26.3 (–CH₃), 25.3 (–CH₃), 19.4 (–SCH₃)

MS (ESI MeOH + LiClO₄) *m/z* 357.7 (20 MLi⁺), 375.4 (60 MLi⁺·H₂O), 389.3 (100 MLi⁺·MeOH), 707.1 (7 M₂Li⁺), 725.5 (65 M₂Li⁺·H₂O)

IR (KBr) ν 2989 *m*, 1455 *w*, 1374 *m*, 1198 *s*, 1164 *m*, 1077 *s*, 1022 *s*, 844 *w*, 756 *s*, 668 *w*, 511 *w*.

3-Desoxy-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-ribo-hexofuranose (**99**)^[14]

Zu 17.88 g (16.22 ml, 61.4 mmol) Tributylzinnhydrid, gelöst in 30 ml absolutem Toluol, werden innerhalb von 30 Minuten 100 ml trockenes Toluol, worin 13.0 g (37.1 mmol) **98** gelöst worden sind, unter Argon in der Siedehitze zugetropft. Die Lösung wird unter Rückfluss weitere zehn Stunden gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) unterworfen, wobei Verbindung **99** (7.1 g, 78.3%) als klares Öl anfällt.

Daten für **99**: R_f=0.27 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-5.6^{\circ}$ (c=0.9, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-7.5^{\circ}$ ^[14], $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-7.8^{\circ}$ ^[36], $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-6.9^{\circ}$ ^[130], $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-4.9^{\circ}$ ^[69], $[\alpha]_{\text{D}}^{24}=-5.6^{\circ}$ ^[13]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.7, H-1), 4.76 (*dd*, 1H, ³J_{2,1}=3.7 & ³J_{2,3'}=4.8, H-2), 4.17-4.06 (*m*, 3H, H-4 & H-5 & H-6), 3.80 (*m*, 1H, H-6'), 2.16 (*dd*, 1H, ²J_{3,3'}=13.5 & ³J_{3,4}=3.7, H-3), 1.74 (*ddd*, 1H, ²J_{3',3}=13.5 & ³J_{3',2}=4.8 & ³J_{3',4}=10.2, H-3'), 1.49 (*s*, 3H, –CH₃), 1.40 (*s*, 3H, –CH₃), 1.33 (*s*, 3H, –CH₃), 1.30 (*s*, 3H, –CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 111.3 (C_{i(1,2)}), 109.6 (C_{i(5,6)}), 105.6 (C1), 80.4 (C2), 78.7 (C4), 76.9 (C5), 67.2 (C6), 35.3 (C3), 26.8 (–CH₃), 26.5 (–CH₃), 26.2 (–CH₃), 25.2 (–CH₃)

MS (ESI MeOH + LiClO₄) *m/z* 351.5 (10 MLi⁺), 269.5 (15 MLi⁺·H₂O), 283.5 (100

M Li^+ ·MeOH)

IR (KBr) ν 3528 *w*, 2988 *s*, 2937 *m*, 2897 *w*, 1704 *w*, 1634 *w*, 1456 *w*, 1436 *w*, 1372 *s*, 1262 *m*, 1242 *s*, 1215 *s*, 1164 *s*, 1065 *s*, 1023 *s*, 941 *w*, 875 *s*, 794 *w*, 651 *w*, 594 *w*.

Methyl 3-desoxy-6-O-trityl- α -D-ribo-hexofuranosid (**100**) & Methyl 3-desoxy-6-O-trityl- α -D-ribo-hexopyranosid (**101**)

Verbindung **99** (7.1 g, 29.1 mmol) wird in 50 ml Wasser suspendiert und mit 1 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Anschließend wird die Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach, durch DC-Kontrolle verifizierter, vollendeter Reaktion mit 3.03 g festem Natriumhydrogencarbonat vorsichtig neutralisiert. Nach dem Entfernen des Wassers im Vakuum wird der Rückstand in absolutem Methanol aufgenommen, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt.

Der nun α -, β -Pyranose und α -Furanose enthaltende weiße Feststoff wird in trockenem Methanol gelöst und nach tropfenweiser Zugabe von zuvor bei 0°C hergestellter HCl-haltiger Methanollösung (5 ml Methanol + 0.5 ml Acetylchlorid) acht Stunden unter Rückfluss gekocht. Im Anschluss wird die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und filtriert.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und nachfolgender Trocknung über Kaliumhydroxid im Excikator wird der Rückstand in 50 ml Pyridin gelöst. Anschließend wird die Lösung mit 10.8 g (38.8 mmol) Tritylchlorid und 0.4 g (3.3 mmol) 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin versetzt. Nach 16 stündigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 100 ml Diethylether aufgenommen, welcher anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert worden ist. Die wässrige Phase wird nachfolgend mit 3·100 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 1:1). Das α -Methylfuranosid **100** (950 mg) wird als farbloses Öl erhalten. Das β -Methylpyranosid SR1172 ($R_f=0.37$ (n-Hexan:EtOAc=1:1)) und das α -Methylpyranosid **101** werden als farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 4.06 g (9.6 mmol) erhalten, wobei die Fraktion des β -Methylpyranosids nicht gänzlich von Spuren des Furanosids gesäubert werden konnte.

Daten für **100**: $R_f=0.38$ (n-Hexan:EtOAc=1:1); $[\alpha]_D^{20}=-27.4^\circ$ (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.19 (*m*, 15H, H-ar), 4.74 (*s*, 1H, H-1), 4.51 (*ddd*, 1H, ³J_{4,5}=4.7 & ³J_{4,3'}=7.1 & ³J_{4,3}=8.2, H-4), 4.20 (*d*, 1H, ³J_{2,3}=5.1, H-2), 3.92 (*ddd*, 1H, ³J_{5,4}=4.7 & ³J_{5,6'}=5.5 & ³J_{5,6}=5.9, H-5), 3.29 (*s*, 3H, -CH₃), 3.25 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=9.5 & ³J_{6,5}=5.9, H-6), 3.11 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=9.5 & ³J_{6',5}=5.5, H-6'), 2.14 (*ddd*, 1H, ²J_{3,3'}=13.6 & ³J_{3,2}=5.1 & ³J_{3,4}=8.2, H-3), 1.75 (*dd*, 1H, ²J_{3',3}=13.6 & ³J_{3',4}=7.1, H-3')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 109.3 (C1), 86.8 (-CPh₃), 80.7 (C4), 76.0 (C2), 72.2 (C5), 64.5 (C6), 55.0 (-CH₃), 32.4 (C3)

MS (ESI MeOH + LiClO₄) *m/z* 427.6 (100 MLi⁺), 847.2 (40 M₂Li⁺)

IR (Film) ν 3417 *s*, 3058 *w*, 3032 *w*, 2932 *m*, 2833 *w*, 1628 *w*, 1597 *w*, 1490 *m*, 1449 *s*, 1320 *w*, 1261 *w*, 1220 *w*, 1180 *m*, 1155 *w*, 1094 *s*, 1038 *s*, 976 *m*, 940 *m*, 902 *m*, 802 *w*, 776 *m*, 765 *s*, 747 *m*, 707 *s*, 650 *w*, 633 *s*, 536 *w*.

Daten für **101**: $R_f=0.21$ (n-Hexan:EtOAc=1:1); $[\alpha]_D^{20}=+10.5^\circ$ (c=1.1, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.22 (*m*, 15H, H-ar), 4.58 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.8, H-1), 3.65 (*dddd*, 1H, ³J_{2,1}=3.8 & ³J_{2,3}=4.7 & ³J_{2,OH}=10.7 & ³J_{2,3'}=11.9, H-2), 3.59-3.49 (*m*, 2H, H-4 & H-5), 3.42 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=9.7 & ³J_{6,5}=4.5, H-6), 3.40 (*s*, 3H, -CH₃), 3.31 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=9.7 & ³J_{6',5}=5.6, H-6), 2.16 (*ddd*, 1H, ²J_{3,3'}=11.2 & ³J_{3,2}=4.7 & ³J_{3,4}=5.1, H-3), 1.63 (*ddd*, 1H, ²J_{3',3}=11.2 & ³J_{3',4}=11.0 & ³J_{3',2}=11.9, H-3')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 98.2 (C1), 87.5 (-CPh₃), 70.3 (C2), 68.1 (C4), 67.2 (C5), 65.3 (C6), 55.0 (-CH₃), 36.0 (C3)

MS (ESI MeOH) *m/z* 443.3 (24 MNa⁺), 863.3 (100 M₂Na⁺)

IR (Film) ν 3406 *s*, 3060 *w*, 3022 *w*, 2934 *m*, 1597 *w*, 1491 *w*, 1448 *s*, 1377 *w*, 1318 *w*, 1218 *m*, 1152 *w*, 1046 *s*, 991 *w*, 899 *w*, 761 *s*, 707 *s*, 667 *w*, 633 *m*.

Methyl 2,4-di-O-benzyl-3-desoxy-6-O-trityl- β -D-ribo-hexopyranosid (102) & Methyl 2,4-di-O-benzyl-3-desoxy-6-O-trityl- α -D-ribo-hexopyranosid (103)

Zu 4.06 g (9.7 mmol) des Methylpyranosidgemisches, gelöst in 100 ml absolutem Dimethylformamid, werden bei 0°C 1.68 g (38.6 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit 4.96 g (29.0 mmol, 3.46 ml) Benzylbromid versetzt. Die Reaktion wird nach drei Stunden durch die Zugabe von 30 ml Methanol beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 150 ml Diethylether aufgenommen und mit 100 ml Wasser extrahiert, welches im Anschluss mit 3·100 ml ausgeethert worden ist. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 10:90). Das β -Methylpyranosid **102** und das α -Methylpyranosid **103** werden als farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 4.65 g (79.8%, 7.7 mmol) erhalten.

Daten für **102**: $R_f=0.49$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-2.1^\circ$ ($c=0.8$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52-6.99 (*m*, 25H, H-ar), 4.85 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.0$, H-Bn), 4.66 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.0$, H-Bn), 4.45 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 4.35 (*d*, 1H, $^3J_{1,2}=7.4$, H-1), 4.26 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 3.65 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.60 (*ddd*, 1H, $^3J_{4,3}=4.7$ & $^3J_{4,5}=9.3$ & $^3J_{4,3'}=11.2$, H-4), 3.49 (*dd*, 1H, $^2J_{6,6'}=9.9$ & $^3J_{6,5}=1.8$, H-6), 3.45 (*ddd*, 1H, $^3J_{5,6}=1.8$ & $^3J_{5,6'}=4.5$ & $^3J_{5,4}=9.3$, H-5), 3.38 (*ddd*, 1H, $^3J_{2,3}=5.2$ & $^3J_{2,1}=7.4$ & $^3J_{2,3'}=11.7$, H-2), 3.21 (*dd*, 1H, $^2J_{6',6}=9.9$ & $^3J_{6',5}=4.5$, H-6'), 2.50 (*ddd*, 1H, $^2J_{3,3'}=11.7$ & $^3J_{3,4}=4.7$ & $^3J_{3,2}=5.2$, H-3), 1.53 (*ddd*, 1H, $^2J_{3',3}=11.7$ & $^3J_{3',4}=11.2$ & $^3J_{3',2}=11.7$, H-3')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 144.1 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 128.83 (C_{ar}), 128.77 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.70 (C_{ar}), 127.67 (C_{ar}), 127.60 (C_{ar}), 127.56 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 106.0 (C1), 86.3 ($-\text{CPh}_3$), 77.9 (C5), 75.4 (C2), 72.6 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 72.2 (C4), 71.5 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 62.9 (C6), 56.3 ($-\text{CH}_3$), 35.2 (C3)

MS (ESI MeOH + LiClO_4) m/z 608.3 (100 MLi^+), 639.3 (18 $\text{MLi}^+\cdot\text{MeOH}$), 1207.4 (40 M_2Li^+), 1313.3 (22 $\text{M}_2\text{Li}_2\text{ClO}_4^+$)

IR (Film) ν 3448 *w*, 3087 *w*, 3062 *m*, 3031 *m*, 2930 *s*, 2877 *m*, 1958 *w*, 1813 *w*, 1724 *w*, 1597 *w*, 1493 *m*, 1449 *s*, 1391 *w*, 1351 *w*, 1320 *w*, 1274 *w*, 1219 *s*, 1183 *m*, 1155 *m*, 1093 *s*, 1002 *m*, 926 *w*, 899 *w*, 861 *w*, 843 *w*, 748 *s*, 697 *s*, 667 *w*, 645 *w*, 633 *m*, 618 *w*.

Daten für **103**: $R_f=0.38$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=+32.3^\circ$ ($c=0.8$, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-6.99 (*m*, 25H, H-ar), 4.77 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.2, H-1), 4.64 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn), 4.59 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn), 4.46 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 4.23 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.4, H-Bn), 3.78 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=1.5 & ³J_{5,6'}=5.6 & ³J_{5,4}=9.6, H-5), 3.54 (*ddd*, 1H, ³J_{2,1}=3.2 & ³J_{2,3}=4.6 & ³J_{2,3'}=12.2, H-2), 3.49 (*s*, 3H, -CH₃), 3.47-3.40 (*m*, 2H, H-4 & H-6), 3.15 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=9.9 & ³J_{6',5}=5.6, H-6'), 2.32 (*ddd*, 1H, ²J_{3,3'}=10.8 & ³J_{3,2}=4.6 & ³J_{3,4}=4.7, H-3), 1.86 (*ddd*, 1H, ²J_{3',3}=10.8 & ³J_{3',4}=11.7 & ³J_{3',2}=12.2, H-3')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.1 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.44 (C_{ar}), 128.40 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.75 (C_{ar}), 127.73 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 96.8 (C1), 86.3 (-CPh₃), 73.9 (C2), 72.4 (C4), 71.0 (CH₂ - Ph), 70.7 (C5), 70.7 (CH₂ - Ph), 63.1 (C6), 54.6 (-CH₃), 30.2 (C3)

MS (ESI MeOH + LiClO₄) m/z 607.5 (100 MLi⁺), 1207.4 (3 M₂Li⁺), 1313.4 (10 M₂Li₂ClO₄⁺)

IR (Film) ν 3424 *m*, 3031 *m*, 2932 *s*, 1597 *w*, 1491 *m*, 1449 *s*, 1372 *w*, 1326 *w*, 1208 *w*, 1183 *w*, 1156 *m*, 1090 *s*, 1071 *s*, 1028 *s*, 890 *w*, 747 *s*, 697 *s*, 645 *w*, 632 *w*.

Methyl 2,4-di-O-benzyl-3-desoxy- β -D-ribo-hexopyranosid (104) & Methyl 2,4-di-O-benzyl-3-desoxy- α -D-ribo-hexopyranosid (105)

Ein Gemisch von **102** und **103** (4.65, 7.7 mmol) wird in 100 ml eines Methylenchlorid/Methanolgemisches (2:1) bei pH=1, welcher durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat eingestellt worden ist, über Nacht gerührt. Nach vollendeter Reaktion wird mit Ammoniaklösung oder N-Methylmorpholin neutralisiert. Die extractive Rei-

nigung nach dem Entfernen der Lösungsmittel erfolgt wie bei dem zuvor beschriebenen Reaktionsschritt. Das Rohprodukt wird einer Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 5:3) unterworfen, wobei das β -Glycosid **104** (1.08 g, 3.02 mmol) und das α -Glycosid **105** (910 mg, 2.54 mmol) als farblose Öle anfallen.

Daten für **104**: $R_f=0.31$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+16.5^\circ$ (c=1.1, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (*m*, 10H, H-ar), 4.80 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.62 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.60 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.44 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.33 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=7.5, H-1), 3.88 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=11.8 & ³J_{6,5}=3.0, H-6), (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=11.8 & ³J_{6',5}=4.6, H-6'), 3.55 (*s*, 3H, -CH₃), 3.46 (*ddd*, 1H, ³J_{4,3}=4.6 & ³J_{4,5}=9.3 & ³J_{4,3'}=10.6, H-4), 3.41 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=3.0 & ³J_{5,6'}=4.6 & ³J_{5,4}=9.3, H-5), 3.26 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=5.1 & ³J_{2,1}=7.5 & ³J_{2,3'}=11.9, H-2), 2.52 (*ddd*, 1H, ²J_{3,3'}=12.4 & ³J_{3,4}=4.6 & ³J_{3,2}=5.1, H-3), 1.55 (*ddd*, 1H, ²J_{3',3}=12.4 & ³J_{3',4}=10.6 & ³J_{3',2}=11.9, H-3')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.73 (C_{ar}), 127.68 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 106.2 (C1), 78.0 (C5), 75.0 (C2), 72.6 (CH₂ - Ph), 72.4 (C4), 71.2 (CH₂ - Ph), 62.4 (C6), 56.8 (-CH₃), 34.7 (C3)

MS (ESI MeOH + LiClO₄) *m/z* 365.2 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3456 *m*, 3063 *w*, 3031 *w*, 2931 *m*, 2875 *s*, 1722 *w*, 1605 *w*, 1497 *w*, 1455 *s*, 1393 *w*, 1352 *m*, 1288 *m*, 1220 *w*, 1180 *m*, 1092 *s*, 1044 *s*, 903 *w*, 840 *w*, 738 *m*, 699 *s*, 618 *w*.

Daten für **105**: $R_f=0.26$ (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20}=+90.4^\circ$ (c=0.6, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_D^{23}=+71.6^\circ$ ^[53], $[\alpha]_D^{20}=+92.9^\circ$ ^[117]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.24 (*m*, 10H, H-ar), 4.63 (*m*, 2H, 2·H-Bn), 4.61 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.0, H-1), 4.55 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.3, H-Bn), 4.44 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 3.79 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=11.7 & ³J_{6,5}=3.1, H-6), 3.71 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=11.7 & ³J_{6',5}=4.4, H-6'), 3.62 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=3.1 & ³J_{5,6'}=4.4 & ³J_{5,4}=9.4, H-5), 3.46 (*m*, 1H, H-2), 3.43 (*m*, 1H, H-4), 3.40 (*s*, 3H, -CH₃), 2.33 (*ddd*, 1H, ²J_{3,3'}=11.4 & ³J_{3,H}=4.4 & ³J_{3,H}=4.6, H-3), 1.86 (*m*, 1H, H-3')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.81 (C_{ar}), 127.79 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 97.1 (C1), 73.7 (C2), 72.2 (C4), 71.0 (CH₂ – Ph), 70.9 (C5), 70.6 (CH₂ – Ph), 62.3 (C6), 54.9 (–CH₃), 29.7 (C3)

MS (ESI MeOH) m/z 381.3 (100 MNa⁺)

IR (Film) ν 3478 *s*, 3088 *w*, 3063 *m*, 3031 *m*, 2902 *s*, 1955 *w*, 1878 *w*, 1814 *w*, 1721 *w*, 1668 *w*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1497 *s*, 1455 *s*, 1373 *s*, 1327 *m*, 1272 *w*, 1207 *s*, 1179 *s*, 1156 *s*, 1072 *s*, 911 *m*, 845 *w*, 738 *s*, 699 *s*, 610 *w*.

Methyl 2,4-di-O-benzyl-3,6-di-desoxy-6-iod- α -D-ribo-hexopyranosid (106)

Verbindung **105** (910 mg, 2.54 mmol), 1.47 g (5.6 mmol) Triphenylphosphan und 0.77 g (11.4 mmol) Imidazol werden in 50 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 1.29 g (5.08 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95 °C erwärmt worden ist. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierter Verbindung **106** erhält man als farbloses Öl in einer Ausbeute von 0.912 g (76.7%).

Daten für **106**: R_f=0.46 (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+74.8^{\circ}$ (c=0.5, CHCl₃) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}=+77.5^{\circ}$ ^[53]]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.24 (*m*, 10H, H-ar), 4.59 (*d*, 1H, ³J_{1,2}=3.4, H-1), 4.54 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.52 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-Bn), 4.46 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.5, H-Bn), 4.35 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 3.79 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=10.5 & ³J_{6,5}=2.3, H-6), (*ddd*, 1H, ³J_{2,1}=3.4 & ³J_{2,3}=4.6 & ³J_{2,3'}=11.9, H-2), 3.36 (*s*, 3H, –CH₃), 3.36-3.31 (*m*, 1H, H-5), 3.20 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=10.5 & ³J_{6',5}=6.6, H-6'), 3.16 (*ddd*, 1H, ³J_{4,3}=4.6 & ³J_{4,5}=9.0 & ³J_{4,3'}=11.0, H-4), 2.23 (*ddd*, 1H, ²J_{3,3'}=11.6 & ³J_{3,2}=4.6 & ³J_{3,4}=4.6, H-3), 1.79 (*ddd*, 1H, ²J_{3',3}=11.6 & ³J_{3',4}=11.0 & ³J_{3',2}=11.9, H-3')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 128.76 (C_{ar}), 128.73 (C_{ar}),

128.2 (C_{ar}), 128.13 (C_{ar}), 128.11 (C_{ar}), 128.07 (C_{ar}), 97.6 (C1), 76.1 (C4), 74.1 (C2), 71.5 ($CH_2 - Ph$), 71.0 ($CH_2 - Ph$), 70.1 (C5), 55.4 ($-CH_3$), 29.9 (C3), 8.2 (C6)

MS (ESI MeOH + $LiClO_4$) m/z 475.2 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3062 *w*, 2903 *w*, 1676 *w*, 1605 *w*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1373 *w*, 1330 *w*, 1196 *w*, 1166 *m*, 1096 *s*, 1039 *s*, 989 *m*, 910 *w*, 737 *m*, 698 *s*.

Methyl 2,4-di-O-benzyl-3,6-di-desoxy-6-iod- β -D-ribo-hexopyranosid (107)

Verbindung **104** (1.08 g, 3.02 mmol), 1.74 g (6.64 mmol) Triphenylphosphan und 0.92 g (13.6 mmol) Imidazol werden in 50 ml absolutem Toluol unter Argon gelöst. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von 1.531 g (6.04 mmol) Iod, wobei die Lösung zudem auf 95°C erwärmt worden ist. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das heiße Toluol abdekantiert und der verbliebene hochviskose ölige Rückstand noch dreimal mit Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Die iodierte Verbindung **107** erhält man als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.34 g (94.8%).

Daten für **107**: $[\alpha]_D^{20} = +40.1^\circ$ ($c=0.9$, $CHCl_3$)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.26 (*m*, 10H, H-*ar*), 4.81 (*d*, 1H, $^2J_{H,H}=11.9$, H-Bn), 4.62 (*d*, 1H, $^2J_{H,H}=11.9$, H-Bn), 4.60 (*d*, 1H, $^2J_{H,H}=11.2$, H-Bn), 4.42 (*d*, 1H, $^2J_{H,H}=11.2$, H-Bn), 4.33 (*d*, 1H, $^3J_{1,2}=7.6$, H-1), 3.58 (*s*, 3H, $-CH_3$), 3.58-3.55 (*m*, 1H, H-6), 3.32-3.21 (*m*, 4H, H-2 & H-4 & H-5 & H-6'), 2.49 (*ddd*, 1H, $^2J_{3,3'}=12.2$ & $^3J_{3,H}=4.5$ & $^3J_{3,H}=4.6$, H-3), 1.55 (*m*, 1H, H-3')

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.8 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 106.3 (C1), 77.0 (C5), 76.2 (C2), 75.3 (C4), 73.0 ($CH_2 - Ph$), 71.5 ($CH_2 - Ph$), 57.0 ($-CH_3$), 34.8 (C3), 6.8 (C6)

MS (ESI MeOH + $LiClO_4$) m/z 475.2 (100 MLi^+), 1048.9 (20 $M_2Li_2ClO_4^+$)

IR (Film) ν 3063 *w*, 3030 *w*, 2930 *w*, 2871 *m*, 1720 *w*, 1605 *w*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1391 *w*, 1351 *w*, 1326 *w*, 1286 *w*, 1201 *m*, 1176 *w*, 1075 *s*, 1029 *s*, 1006 *m*, 910 *w*, 858 *w*, 735 *s*, 698 *s*, 648 *w*.

Methyl 2,5-di-O-benzyl-3,6-di-desoxy-6-iod- β -D-ribo-hexofuranosid (108)

Daten für **108**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.3^\circ$ ($c=0.8$, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (*m*, 10H, H-ar), 4.93 (*s*, 1H, H-1), 4.74 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.2, H-Bn), 4.54-4.50 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.36 (*ddd*, 1H, ³J_{4,3}=6.6 & ³J_{4,5}=7.4 & ³J_{4,3'}=8.1, H-4), 3.98 (*dd*, 1H, ³J_{2,3}=1.0 & ³J_{2,3'}=5.2, H-2), 3.53 (*dd*, 1H, ²J_{6,6'}=11.0 & ³J_{6,5}=3.7, H-6), 3.49 (*dd*, 1H, ²J_{6',6}=11.0 & ³J_{6',5}=4.4, H-6'), 3.31 (*s*, 3H, -CH₃), 3.12 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=3.7 & ³J_{5,6'}=4.4 & ³J_{5,4}=7.4, H-5), 2.24 (*ddd*, 1H, ²J_{3,3'}=13.7 & ³J_{3,2}=1.0 & ³J_{3,4}=6.6, H-3), 2.04 (*ddd*, 1H, ²J_{3',3}=13.7 & ³J_{3',2}=5.2 & ³J_{3',4}=8.1, H-3')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}), 128.72 (C_{ar}), 128.69 (C_{ar}), 128.66 (C_{ar}), 128.23 (C_{ar}), 128.17 (C_{ar}), 128.15 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 107.9 (C1), 83.1 (C2), 81.0 (C4), 80.9 (C5), 72.4 (CH₂ - Ph), 71.5 (CH₂ - Ph), 55.1 (-CH₃), 33.1 (C3), 8.3 (C6)

MS (ESI MeOH + LiClO₄) m/z 475.2 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3063 *w*, 3030 *w*, 2926 *m*, 1497 *w*, 1454 *m*, 1367 *w*, 1308 *w*, 1248 *w*, 1206 *m*, 1164 *m*, 1103 *s*, 1050 *s*, 949 *m*, 736 *s*, 698 *s*, 608 *w*.

(3*S*,5*R*,6*R*)-6-[(N-Benzyl) amino]-3,5-bis(benzyloxy)-1,8-nonadien (109) & (3*S*,5*R*,6*S*)-6-[(N-Benzyl)amino]-3,5-bis(benzyloxy)-1,8-nonadien (110)

Ein Gemisch von **106** & **107** (2.0 g, 4.5 mmol) und 2.91 g (45 mmol) aktivierter Zinkstaub werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und im Ultraschallbad auf 40°C erwärmt. Innerhalb der folgenden 30 min werden 2.45 ml (22.5 mmol) Benzylamin zugegeben. Die Suspension wird nun drei Stunden bei dieser Temperatur einer Ultraschallbehandlung unterworfen. Anschließend werden innerhalb von 20 min 1.2 ml

(13.5 mmol) Allylbromid zugetropft und die Beschallung wird für weitere vier Stunden fortgesetzt. Nachfolgend wird die Reaktion abgebrochen und die Lösung über 5 cm Kieselgel filtriert, wobei mit 500 ml Essigsäureethylester nachgewaschen worden ist. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Die diastereomeren Diene werden als farblose Öle mit einer Ausbeute von 850 mg (**109**, 42.9%) und 120 mg (**110**, 6.1%) erhalten.

Daten für **109**: $R_f=0.28$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-8.8^\circ$ (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.22 (*m*, 15H, H-ar), 5.71 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7}=6.5 & ³J_{8,7'}=7.7 & ³J_{8,9'}=10.3 & ³J_{8,9}=16.4, H-8), 5.69 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=7.9 & ³J_{2,1}=10.3 & ³J_{2,1'}=17.3, H-2), 5.21 (*dd*, 1H, ²J_{1,1'}=1.7 & ³J_{1,2}=10.3, H-1), 5.09-5.00 (*m*, 3H, H-1' & H-9 & H-9'), 4.53 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 4.46 (*s*, 2H, 2·H-Bn), 4.26 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.8, H-Bn), 3.80 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 3.78 (*ddd*, 1H, ³J_{3,4}=6.8 & ³J_{3,4'}=6.9 & ³J_{3,2}=7.9, H-3), 3.70 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.1, H-Bn-NHR), 3.60 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=4.0 & ³J_{5,4}=5.0 & ³J_{5,4'}=7.0, H-5), 2.71 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=4.0 & ³J_{6,7}=5.3 & ³J_{6,7'}=7.4, H-6), 2.41 (*ddd*, 1H, ²J_{7,7'}=14.0 & ³J_{7,6}=5.3 & ³J_{7,8}=6.5, H-7), 2.24 (*ddd*, 1H, ²J_{7',7}=14.0 & ³J_{7',6}=7.4 & ³J_{7',8}=7.7, H-7'), 2.00 (*ddd*, 1H, ²J_{4,4'}=13.9 & ³J_{4,5}=5.0 & ³J_{4,3}=6.8, H-4), 1.91 (*ddd*, 1H, ²J_{4',4}=13.9 & ³J_{4',3}=6.9 & ³J_{4',5}=7.0, H-4')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (C2), 138.8 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 136.3 (C8), 128.4 (C_{ar}), 128.28 (C_{ar}), 128.26 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 117.6 (C1), 117.0 (C9), 78.1 (C3), 76.4 (C5), 71.4 (CH₂ – Ph), 70.4 (CH₂ – Ph), 57.4 (C6), 51.6 (CH₂ – Ph), 35.7 (C4), 34.5 (C7)

MS (ESI-MeOH) m/z 442.2 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3064 *m*, 3029 *m*, 2924 *m*, 1639 *w*, 1596 *m*, 1454 *s*, 1364 *w*, 1206 *w*, 1071 *s*, 1028 *s*, 994 *m*, 916 *m*, 735 *s*, 698 *s*.

Daten für **110**: $R_f=0.17$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_D^{20}=-1.9^\circ$ (c=0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.23 (*m*, 15H, H-ar), 5.78 (*dddd*, 1H, ³J_{8,7}=7.0 & ³J_{8,7'}=7.2 & ³J_{8,9'}=10.2 & ³J_{8,9}=17.3, H-8), 5.71 (*ddd*, 1H, ³J_{2,3}=8.2 & ³J_{2,1}=10.3 & ³J_{2,1'}=17.4, H-2), 5.24 (*dd*, 1H, ²J_{1,1'}=1.7 & ³J_{1,2}=10.3, H-1), 5.12-5.06 (*m*, 3H,

H-1' & H-9 & H-9'), 4.59 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 4.49 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.40 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.36 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.7, H-Bn), 3.95 (*ddd*, 1H, ³J_{3,4}=5.6 & ³J_{3,4'}=8.0 & ³J_{3,2}=8.2, H-3), 3.81 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.4, H-Bn-NHR), 3.75 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=13.4, H-Bn-NHR), 3.57 (*ddd*, 1H, ³J_{5,6}=3.4 & ³J_{5,4'}=3.6 & ³J_{5,4}=8.3, H-5), 2.89 (*ddd*, 1H, ³J_{6,5}=3.4 & ³J_{6,7'}=6.6 & ³J_{6,7}=6.8, H-6), 2.34 (*ddd*, 1H, ²J_{7,7'}=14.1 & ³J_{7,6}=6.8 & ³J_{7,8}=7.0, H-7), 2.20 (*ddd*, 1H, ²J_{7',7}=14.1 & ³J_{7',6}=6.6 & ³J_{7',8}=7.2, H-7'), 2.14 (*ddd*, 1H, ²J_{4,4'}=14.1 & ³J_{4,3}=5.6 & ³J_{4,5}=8.3, H-4), 1.78 (*ddd*, 1H, ²J_{4',4}=14.1 & ³J_{4',5}=3.6 & ³J_{4',3}=8.0, H-4')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.8 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 138.7 (C8), 138.6 (C_{ar}), 135.8 (C2), 128.9 (C_{ar}), 128.51 (C_{ar}), 128.47 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 118.0 (C1), 117.0 (C9), 78.4 (C3), 77.0 (C5), 71.1 (CH₂ – Ph), 70.0 (CH₂ – Ph), 57.8 (C6), 51.7 (CH₂ – Ph), 35.9 (C4), 35.0 (C7)

MS (ESI-MeOH) *m/z* 442.2 (100 MH⁺)

IR (Film) ν 3064 *m*, 3029 *m*, 2925 *s*, 1640 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1364 *w*, 1206 *w*, 1070 *s*, 1028 *s*, 995 *m*, 918 *m*, 735 *s*, 697 *s*.

(3*S*,5*R*,6*R*)-6-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,5-bis (benzyloxy)-1,8-nonadien (111)

109 (850 mg, 1.93 mmol) wird in 100 ml eines Methylenchlorid/Wassergemisches (9:1) gelöst und mit 1.26 g Natriumhydrogencarbonat (15.0 mmol) versetzt. Unter heftigem Rühren werden 394 mg (2.3 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 10 ml Essigsäureethyl-ester zugetropft. Nachdem die vollständige Umsetzung durch DC-Kontrolle festgestellt worden ist, kann die wässrige Phase nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid verworfen werden. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 85:15). Verbindung **111** wird als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute (1.10 g) erhalten.

Daten für **111**: R_f=0.49 (n-Hexan:EtOAc=85:15); [α]_D²⁰=+1.0° (c=0.7, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.13 (*m*, 20H, H-ar), 5.65 (*m*, 1H, H-2), 5.49 (*m*, 1H, H-8), 5.19-5.07 (*m*, 4H, H-1 & H-9 & 2·H-Bn-cBz) 4.91-4.84 (*m*, 2H, H-1' & H-9'), 4.64 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=16.0$, H-Bn), 4.58-4.43 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.34 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 4.32 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 4.00 (*m*, 1H, H-3), 3.79 (*m*, 1H, H-5), 3.67 (*m*, 1H, H-6), 2.44-2.27 (*m*, 2H, H-7 & H-7'), 1.96 (*m*, 1H, H-4), 1.78 (*ddd*, 1H, $^2J_{4',4}=14.1$ & $^3J_{4',5}=4.7$ & $^3J_{4',3}=7.3$, H-4')

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 157.1 (C=O, cBz), 139.5 (C_{ar}), 139.4 (C_{ar}), 138.7 (C8), 138.6 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 135.3 (C2), 128.7 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 117.2 (C1), 117.0 (C9), 77.7 (C3), 77.3 (C5), 71.8 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 70.4 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 67.1 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 58.6 (C6), 46.2 ($\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 36.9 (C4), 34.3 (C7)

MS (ESI-MeOH + LiClO_4) m/z 582.2 (100 MLi^+)

IR (Film) ν 3065 *w*, 3031 *m*, 2926 *w*, 1694 *s*, 1642 *w*, 1606 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1417 *s*, 1367 *w*, 1331 *m*, 1247 *s*, 1094 *s*, 1028 *s*, 993 *m*, 920 *m*, 820 *w*, 735 *s*, 698 *s*, 600 *w*.

(3*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*N*-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)amino]-3,5-bis(benzyloxy)-cyclohepten (112)

111 (757 mg, 1.30 mmol) wird in 50 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 20 mg GRUBBS' Katalysator (Second Generation) versetzt. Nach 30 Stunden Röhren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig erfolgt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20). Verbindung **112** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 680 mg (95.5%) erhalten.

Daten für **112**: $R_f=0.27$ (n-Hexan:EtOAc=85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-23.8^\circ$ ($c=0.7$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.19 (*m*, 20H, H-ar), 5.88 (*m*, 1H, H-2), 5.56 (*m*, 1H, H-1), 5.14 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.7$, H-Bn-Cbz), 5.12 (*m*, 1H, H-Bn), 5.11 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.7$, H-Bn-Cbz), 4.76 (*m*, 1H, H-Bn), 4.57 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=10.8$, H-Bn), 4.55 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=10.8$, H-Bn), 4.47 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=12.1$, H-Bn), 4.36 (*d*, 1H, $^2J_{\text{H,H}}=11.4$, H-Bn), 4.25-4.08 (*m*, 2H, H-3 & H-5), 3.95 (*m*, 1H, H-6), 2.73 (*m*, 1H, H-7), 2.40 (*m*, 1H,

H-4), 2.03 (*m*, 1H, H-7'), 1.73 (*m*, 1H, H-4')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.5 (C=O, Cbz), 138.5 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}), 137.5 (C1), 137.2 (C2), 136.8 (C_{ar}), 128.41 (C_{ar}), 128.38 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.91 (C_{ar}), 127.86 (C_{ar}), 127.63 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 78.5 (C3), 73.8 (C5), 71.5 (CH₂ – Ph), 70.7 (CH₂ – Ph), 66.8 (CH₂ – Cbz), 62.4 (C6), 49.7 (CH₂ – Ph), 38.8 (C7), 29.9 (C4)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 554.3 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3357 *m*, 3031 *m*, 2926 *m*, 1696 *s*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1384 , 1232 *m*, 1116 *s*, 1028 *w*, 736 *w*, 698 *s*.

(1*RS*,2*S*,4*R*,5*R*)-5-[(N-Benzyl)-N-(benzyloxycarbonyl) amino]-2,4-bis(benzyloxy)-cycloheptanol (113) & (1*RS*,3*R*,5*R*,6*R*)-6-[(N-Benzyl)-N-(benzyloxycarbonyl)amino]-3,5-bis(benzyloxy)-cycloheptanol (114)

112 (650 mg, 1.17 mmol) wird unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20 Minuten 2 ml einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung zugetropft. Die Lösung wird unter Inertgasatmosphäre über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Nachdem durch DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion verifiziert worden ist, kann durch Zugabe von 3 ml 2 N Natriumhydroxidlösung und 0.6 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung bei nachfolgendem fünfstündigen Rühren (RT) die Konversion zum Alkohol herbeigeführt werden. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der organischen Phase und die dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 50 ml Diethylether. Die abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) ergibt die beiden möglichen regioisomeren Alkohole **113** (420 mg) und **114** (110 mg) als jeweilige diastereoisomerenreine, farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 80.0%.

Daten für **113**: R_f=0.27 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-21.7^{\circ}$ (c=0.8, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.17 (*m*, 20H, H-ar), 5.15-5.06 (*m*, 2H, 2·H-Bn-

Cbz), 4.86-4.13 (*m*, 6H, 6·H-Bn), 4.05-3.26 (*m*, 4H, H-2 & H-4 & H-5 & H-1), 2.38-1.42 (*m*, 6H, H-3 & H-3' & H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (C=O, Cbz), 138.1 (C_{ar}), 136.8 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.42 (C_{ar}), 128.39 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.94 (C_{ar}), 127.87 (C_{ar}), 127.74 (C_{ar}), 127.70 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 81.6 (C2), 81.3 (C4), 76.5 (C1), 71.5 (CH₂ – Ph), 70.8 (CH₂ – Ph), 66.8 (CH₂ – Cbz), 57.9 (C5), 47.6 (CH₂ – Ph), 39.0 (C7), 32.8 (C3), 29.4 (C6)

MS (ESI-MeOH) *m/z* 566.1 (45 MH⁺), 588.4 (100 MNa⁺)

IR (Film) ν 3456 *m*, 3063 *m*, 3031 *m*, 2935 *s*, 1694 *s*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *m*, 1454 *s*, 1384 *m*, 1359 *m*, 1237 *s*, 1028 *m*, 911 *w*, 735 *m*, 699 *s*, 617 *w*.

Daten für **114**: R_f=0.17 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_D^{20} = -52.4^\circ$ (c=0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.18 (*m*, 20H, H-ar), 5.15 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn-Cbz), 5.11 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=12.4, H-Bn-Cbz), 4.55 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.48 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.35 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.16 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.8, H-Bn), 3.90-3.57 (*m*, 4H, H-1 & H-3 & H-5 & H-6), 2.30-1.46 (*m*, 6H, H-2 & H-2' & H-4 & H-4' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.5 (C=O, Cbz), 138.7 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.62 (C_{ar}), 127.57 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 76.5 (C3), 72.5 (C5), 71.6 (CH₂ – Ph), 70.8 (CH₂ – Ph), 67.3 (CH₂ – Cbz), 66.7 (C1), 42.3 (C2), 39.4 (C4), 37.2 (C7)

MS (ESI-MeOH *m/z*) 566.1 (100 MH⁺), 583.2 (35 MNH₄⁺), 588.3 (92 MNa⁺)

IR (Film) ν 3440 *m*, 3088 *w*, 3064 *w*, 3030 *m*, 2937 *m*, 2865 *m*, 1952 *w*, 1811 *w*, 1694 *s*, 1605 *w*, 1586 *w*, 1496 *s*, 1454 *s*, 1359 *s*, 1236 *s*, 1113 *s*, 1072 *s*, 1028 *s*, 912 *w*, 820 *w*, 752 *s*, 699 *s*, 667 *w*, 616 *w*, 593 *w*.

(2*S*,4*R*,5*R*)-5-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)) amino]-2,4-bis (benzyl-oxy)-cycloheptanon (115)

Zu einer gerührten Lösung von DESS-MARTIN Periodinan (0.612 g, 1.44 mmol) in 20 ml trockenem Methylenchlorid werden 440 mg (0.78 mmol) **113**, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugetropft und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Die Lösung wird nachfolgend mit 30 ml Diethylether versetzt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die weiße Suspension filtriert, mit gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (2·10ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **115** wird als klares, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 330 mg (75.1%) erhalten.

Daten für **115**: R_f=0.56 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-13.3^{\circ}$ (c=0.6, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.13 (*m*, 20H, H-ar), 5.16-5.08 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.84 (*m*, 1H, H-Bn), 4.68 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.64 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.6, H-Bn), 4.54 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.47 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.34 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.5, H-Bn), 4.29-3.85 (*m*, 3H, H-2 & H-4 & H-5), 2.44-1.57 (*m*, 6H, H-3 & H-3' & H-6 & H-6' & H-7 & H-7')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (C=O), 155.3 (C=O, Cbz), 138.01 (C_{ar}), 137.98 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.55 (C_{ar}), 128.48 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.00 (C_{ar}), 127.96 (C_{ar}), 127.93 (C_{ar}), 127.90 (C_{ar}), 127.83 (C_{ar}), 127.77 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 78.2 (C4), 76.9 (C2), 72.4 (CH₂ – Ph), 72.0 (CH₂ – Ph), 66.9 (CH₂ – Cbz), 65.7 (C5), 49.5 (CH₂ – Ph), 38.9 (C7), 35.9 (C3), 25.6 (C6)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 570.2 (100 MLi⁺), 1132.9 (40 MLi₂⁺)

IR (Film) ν 3031 *m*, 2926 *m*, 1694 *s*, 1496 *w*, 1454 *s*, 1362 *w*, 1240 *m*, 1104 *s*, 1028 *w*, 918 *w*, 736 *s*, 699 *s*.

(3*S*,5*R*,6*R*)-6-[(N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)) amino]-3,5-bis (benzyl-

oxy)-cycloheptanon (116)

Zu einer gerührten Lösung von DESS-MARTIN Periodinan (0.306 g, 0.72 mmol) in 20 ml trockenem Methylenchlorid werden 110 mg (0.19 mmol) **114**, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugetropft und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Die Lösung wird nachfolgend mit 30 ml Diethylether versetzt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die weiße Suspension filtriert, mit gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (2·10ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Keton **116** wird als klares, farbloses Öl in einer Ausbeute von 82 mg (74.8%) erhalten.

Daten für **116**: R_f=0.64 (n-Hexan:EtOAc=5:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-33.3^{\circ}$ (c=0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.11 (*m*, 20H, H-ar), 5.06-5.00 (*m*, 2H, 2·H-Bn-Cbz), 4.75 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.6, H-Bn), 4.46 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=11.3, H-Bn), 4.40-4.27 (*m*, 3H, 3·H-Bn), 4.22 (*m*, 1H, H-5), 4.10 (*d*, 1H, ²J_{H,H}=15.6, H-Bn), 3.80 (*m*, 1H, H-3), 3.30 (*m*, 1H, H-6), 3.19 (*m*, 1H, H-7), 2.81 (*m*, 1H, H-2), 2.44-2.36 (*m*, 2H, H-2' & H-4), 2.26 (*m*, 1H, H-7'), 1.57 (*m*, 1H, H-4')

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 207.2 (C=O), 155.3 (C=O, Cbz), 138.1 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.03 (C_{ar}), 127.97 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 77.1 (C5), 72.0 (CH₂-Ph), 71.3 (C3), 70.6 (CH₂-Ph), 67.0 (CH₂-Cbz), 62.6 (C6), 54.2 (CH₂-Ph), 49.4 (C2), 45.7 (C7), 38.8 (C4)

MS (ESI-MeOH + LiClO₄) *m/z* 570.2 (100 MLi⁺)

IR (Film) ν 3372 *s*, 3064 *w*, 3031 *w*, 2932 *m*, 1701 *s*, 1496 *m*, 1453 *s*, 1363 *m*, 1248 *s*, 1094 *s*, 807 *w*, 736 *m*, 598 *s*, 593 *w*.

11 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
9-BBN	9-Bora-bicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Cbz	Carbonyloxybenzyl
CD	Circulardichroismus
DAA	1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-allofuranose
DAG	1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose
DAST	(N,N)-Diethylaminoschwefeltrifluorid
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DGJ	1-Desoxygalactonojirimycin
DMAP	4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNJ	1-Desoxyno, jirimycin
ee	Enantiomerenüberschuss
Et	Ethyl
GC	Gas-Chromatographie
ges.	gesättigt
GSL	Glucosphingolipide
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR-MS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
HT	Hochtemperatur
IR	Infrarot-Spektroskopie
Lsg.	Lösung
Me	Methyl
mp.	Schmelzpunkt
MS	Massenspektrometrie
NBS	N-Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
ORD	Optische Rotationsdispersion
PCC	Pyridiniumchlorochromat

PDC	Pyridiniumdichromat
p-TSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
p-TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
R	organischer Rest
RCM	Ring Closure Metathesis
RT	Raumtemperatur
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran

Literatur

- [1] Argentini, M.; Weinreich, R.; Oberti, R.; Ungaretti, L.; *J. Fluorine Chem.*, **1986**, 32, 239-254.
- [2] Armstrong, S. K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2, 371-388.
- [3] Asano, N.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Kizu, H.; Matsui, K.; *Carbohydr. Res.*, **1994**, 259, 243-255.
- [4] Asano, N.; Tomioka, E.; Kizu, H.; Matsui, K.; *Carbohydr. Res.*, **1994**, 253, 235-246.
- [5] Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; *Eur. J. Biochem.*, **1995**, 229, 369-376.
- [6] Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; *Phytochemistry*, **1996**, 42, 719-721.
- [7] Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; *Carbohydr. Res.*, **1996**, 293, 195-204.
- [8] Asano, N.; Kato, A.; Yokoyama, Y.; Miyauchi, M.; Yamamoto, M.; Kizu, H.; Matsui, K.; *Carbohydr. Res.*, **1996**, 284, 169-178.
- [9] Asano, N.; Kato, A.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Tomimori, T.; Matsui, K.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; *Eur. J. Biochem.*, **1997**, 248, 296-303.
- [10] Asano, N.; Kato, A.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Tomimori, T.; Matsui, K.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Hackett, L.; Topping, J.; Winchester, B.; *Glycobiology*, **1997**, 7, 1085-1088.
- [11] Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1645-1680.
- [12] Baer, H. H.; Hanna, H. R.; *Carbohydr. Res.*, **1982**, 110, 19-41.
- [13] Barrette, E.-P.; Goodman, L.; *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 176-178.
- [14] Barton, D. H. R.; McCombie, S. W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 16, 1574-1585.
- [15] Bazin, H.; Bouchu, A.; Descotes, G.; *Carbohydr. Chem.*, **1995**, 14, 1187-1208.

- [16] Bernacki, R. J.; Niedbala, M. J.; Korytnyk, W.; *Cancer Metastasis Rev.*, **1985**, 4, 81-101.
- [17] Bernlind, C.; Oscarson, S.; Widmalm, G.; *Carbohydr. Res.*, **1994**, 263, 173-180.
- [18] Bernotas, R. C.; Pezzone, M. A.; Ganem, B.; *Carbohydr. Res.*, **1987**, 167, 305-311.
- [19] Betaneli, V. I.; Ott A. Y.; Brukhanova, O. V.; Kochetkov, N. K.; *Carbohydr. Res.*, **1988**, 179, 37-50.
- [20] Block, T. M.; Lu, X.; Platt, F. M.; Foster, G. R.; Gerlich, W. H.; Blumberg, B. S.; Dwek, R. A.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, 2235-2239.
- [21] Bomhard, E. M.; *Handbook of Experimental Pharmacology*, **1996**, 119, 557-610.
- [22] Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H.; Henryon, V.; Soulié, Lallemand, J.-Y.; *Synlett*, **1992**, 4, 357-359.
- [23] Boyer, F.-D.; Lallemand, J.-Y.; *Synlett*, **1992**, 12, 969-971.
- [24] Boyer, F.-D.; Lallemand, J.-Y.; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10443-10458.
- [25] Boyer, F.-D.; Hanna, I.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1275-1277.
- [26] Cenci di Bello, I.; Dorling, P.; Fellows, L. E.; Winchester, B.; *FEBS Lett.*, **1984**, 176, 61-64.
- [27] Cenci di Bello, I.; Mann, D.; Nash, R. J.; Winchester, B.; *Life Sciences*, **1988**, 150, 635-641.
- [28] Chang, C.-W. T.; Clark, T.; Ngaara, M.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6797-6801.
- [29] Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R.; *Aust. J. Chem.*, **1979**, 32, 2257-2264.
- [30] Collard, J. G.; Van Beek, W. P.; Janssen, J. W. G.; Schijven, J. F.; *Int. J. Cancer*, **1985**, 35, 207-214.
- [31] Colonna, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**; 2248-2252.
- [32] Conchie, J.; Gelman, A. L.; Levvy, G. A.; *Biochem. J.*, **1967**, 103, 609-615.

- [33] Corey, E. J.; Weigel, L. O.; Chamberlin, A. R.; Lipshutz, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1439-1441.
- [34] Csuk, R.; Schäfer, R.; Kluge, R.; Korb, C.; *Ger. Offen.*, **2004**, DE 10317528 A1 20041111.
- [35] Dale, M. P.; Ensley, H. E.; Kern, K.; Sastry, K. A. R.; Byers, L. D.; *Biochemistry*, **1985**, 24, 3530-3539.
- [36] Dang, H.-S.; Roberts, B. P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 9, 1161-1170.
- [37] de Balogh, K. K.; Dimande, A. P.; van der Lugt, J. J.; Molyneux, R. J.; Naude, T. W.; Welman, W. G.; *J. Vet. Diagn. Invest.*, **1999**, 11, 266-273.
- [38] Dennis, J. W.; *Cancer Res.*, **1986**, 46, 5131-5136.
- [39] Desire, J.; Prandi, J.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 17, 3075-3084.
- [40] Ding, X.; Wang, W.; Kong, F.; *Carbohydr. Res.*, **1997**, 303, 445-448.
- [41] Dorling, P. R.; Huxtable, C. R.; Colegate, S. M.; *Biochem. J.*, **1980**, 191, 649-651.
- [42] Dräger, B.; *Phytochem. Anal.*, **1995**, 6, 31-37.
- [43] Dräger, B.; van Almsick, A.; Mrachatz, G.; *Planta Med.*, **1995**, 61, 577-582.
- [44] Dräger, B.; *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, 21, 211-223.
- [45] Duclos, O.; Dureault, A.; Depezay, J. C.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1059-1062.
- [46] Duclos, O.; Mondange, M.; Dureault, A.; Depezay, J. C.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 8061-8064.
- [47] Estevez, J. C.; Fairbanks, A. J.; Fleet, G. W. J.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13591-13620.
- [48] Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6917-6918.
- [49] Faitg, T.; Soulié, J.; Lallemand, J.-Y.; Ricard, L.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2165-2174.
- [50] Fan, J.-Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y.; *Nat. Med.*, **1999**, 5, 112-117.

- [51] Fischer, P. B.; Collin, M.; Karlsson, G. B.; James, W.; Butters, T. D.; Davis, S. J.; Gordon, S.; Dwek, R. A.; Platt, F. M.; *J. Virol.*, **1995**, 69, 5791-5797.
- [52] Fleet, G. W. J.; Smith, P. W.; Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Parekh, R. B.; Rademacher, T. W.; *Chem. Lett.*, **1986**, 7, 1051-1054.
- [53] Fürstner, A.; Baumgartner, J.; *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8541-8560.
- [54] Fu, Y. K.; Hart, T. K.; Jonak, Z. L.; Bugelski, P. J.; *J. Virol.*, **1993**, 67, 3818-3825.
- [55] Gan, L.; Xu, A.; Seib, P. A.; *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16, 155-164.
- [56] Garegg, P. J.; Iversen, T.; Oscarson, S.; *Carbohydr. Res.*, **1976**, 50, C12-C14.
- [57] Garegg, P. J.; Johansson, R.; Ortega, C.; Samuelsson, B. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 681-683.
- [58] Geiger, P. L.; Hesse, K.; *Ann. Pharm.*, **1833**, 5, 43.
- [59] Goldmann, A.; Milat, M.-L.; Ducrot, P.H.; Lallemand, J.-Y.; Maille, M.; Lepingle, A.; Charpin, I.; Tepfer, D.; *Phytochemistry*, **1990**, 29, 2125-2127.
- [60] Goto, J.; Murao, N.; Ohashi, J.; Ikegawa, S.; *Steroids*, **1998**, 63, 180-185.
- [61] Granata, A.; Perlin, A. S.; *Carbohydr. Res.*, **1981**, 94, 165-172.
- [62] Griffiths, R. C.; Watson, A. A.; Kizu, H.; Asano, N.; Sharpo, H. J.; Jones, M. G.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Nash, R. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3207-3208.
- [63] Grubbs, R. H.; Chang, C.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4413-4450.
- [64] Hanessian, S.; Staub, A. P. A.; *Carbohydr. Res.*, **1971**, 16, 419-433.
- [65] Hashimoto, H.; Asano, K.; Fuji, F.; Yoshimura, J.; *Carbohydr. Res.*, **1982**, 104, 87-104.
- [66] Hashimoto, H.; Kawanishi, M.; Yuasa H.; *Carbohydr. Res.*, **1996**, 282, 207-221.
- [67] Herisson, J. L.; Chauvin, Y.; *Makromol. Chem.*, **1971**, 141, 161-176.
- [68] Ho, W. M.; Woang, H. N. C.; Navailles, L.; Destrade, C.; Nguyen, H. T.; Isaert, N.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 7373-7388.

- [69] Hodosi, G.; Galambos, G.; Podanyi, B.; Kuszmann, J.; *Carbohydr. Res.*, **1992**, 225, 269-278.
- [70] Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J.; *Phytochemistry*, **1981**, 20, 811-814.
- [71] Honda, S.; Kakehi, K.; Oguri, S.; *Carbohydr. Res.*, **1978**, 64, 101-108.
- [72] Horii, S.; Fukase, H.; Matsuo, T.; Kameda, Y.; Asano, N.; Matsui, K.; *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1038-1046.
- [73] Horton, T.; *Carbohydr. Res.*, **1970**, 15, 215-230.
- [74] Hosokawa, S.; Isobe, M.; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 37-48.
- [75] Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K.; *Cancer Res.*, **1986**, 46, 5215-5222.
- [76] Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1986**, 83, 1752-1756.
- [77] Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Molyneux, R. J.; Olden, K.; *Cancer Res.*, **1988**, 48, 1410-1415.
- [78] Hung, S.-C.; Wang, C.-C.; Thopate, S. R.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 3119-3122.
- [79] Hyldtoft, L.; Poulsen, C. S.; Madsen, R.; *Chem. Commun.*, **1999**, 20, 2101-2102.
- [80] Hyldtoft, L.; Madsen, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8444-8452.
- [81] Inoue, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T.; *J. Antibiot.*, **1966**, 19, 288-292.
- [82] Inoue, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T.; *Tetrahedron*, **1968**, 24, 2125-2144.
- [83] Ishikawa, T.; Shimizu, Y.; Kudoh, T.; Saito, S.; *Org. Lett.*, 5, **2003**, 3879-3882.
- [84] Jaramillo, C.; Chiara, J.-L.; Martin-Lomas, M.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3135-3141.
- [85] Johnson, C. R.; Bis, S. J.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 615-623.
- [86] Junge, B.; Matzke, M.; Stoltefuss, J.; *Handbook of Experimental Pharmacology*, **1996**, 119, 411-482.

- [87] Karpas, A.; Fleet, G. W.; Dwek, R. A.; Petursson, S.; Namgoong, S. K.; Ramsden, N. G.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1988**, 85, 9229-9233.
- [88] Kato, A.; Asano, N.; Kizu, H.; Matsui, K.; Suzuki, S.; Arisawa, M.; *Phytochemistry*, **1997**, 45, 425-429.
- [89] Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; *Carbohydr. Res.*, **1999**, 316, 95-103.
- [90] Kayakiri, H.; Takase, S.; Setoi, H.; Uchida, I.; Terano, H.; Hashimoto, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1725-1728.
- [91] Keck, G. E.; Kachensky, D. F.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2487-2493.
- [92] Kelemen, M. V.; Whelan, W. J.; *Arch. Biochem. Biophys.*, **1966**, 117, 423-428.
- [93] Kent, P. W.; Dwek, R. A.; Taylor, N. F.; *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3887-3891.
- [94] Kiefel, M. J.; Beisner, B.; Bennett, S.; Holmes, I. D.; Itzstein, M. von; *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1314-1320.
- [95] Kim, M.; Grzeszczyk, B.; Zamojski, A.; *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9319-9338.
- [96] Kite, G. C.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Liu, P. S.; Scofield, A. M.; Smith, N. G.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6483-6486.
- [97] Kite, G. C.; Horn, J. M.; Romeo, J. T.; Fellows, L. E.; Lees, D. C.; Scofield, A. M.; Smith, N. G.; *Phytochemistry*, **1990**, 29, 103-105.
- [98] Klausener, A.; Mueller, E.; Runsink, J.; Scharf, H.-D.; *Carbohydr. Res.*, **1983**, 116, 295-302.
- [99] Kleban, M.; Kautz, U.; Greul, J.; Hilgers, P.; Kugler, R.; Dong, H.-Q.; Jaeger, V.; *Synthesis*, **2000**, 7, 1027-1033.
- [100] Kobayashi, Y.; Ohgami, T.; Ohtsuki, K.; Tsuchiya, T.; *Carbohydr. Res.*, **2000**, 329, 325-340.
- [101] Li, Z.-J.; Li, H.; Cai, M.-S.; *Carbohydr. Res.*, **1999**, 320, 1-7.
- [102] Liu, P. S.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4717-4721.

- [103] Liu, Z.; Classon, B.; Samuelsson, B.; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4273-4275.
- [104] McNally, S.; Overend, W. G.; *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 1978-1980.
- [105] Mein, K.; *Ann. Pharm.*, **1833**, 6, 67.
- [106] Molyneux, R. J.; Roitman, J. N.; Dunnheim, G.; Szumilo, T.; Elbein, A. D.; *Arch. Biochem. Biophys.*, **1986**, 251, 450-457.
- [107] Molyneux, R. J.; Pan, Y. T.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D.; Lawyer, C. H.; Hughes, D. J.; Fleet, G. W. J.; *J. Nat. Prod.*, **1993**, 56, 1356-1364.
- [108] Molyneux, R. J.; McKenzie, R. A.; O'Sullivan, B. M.; Elbein, A. D.; *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 878-886.
- [109] Molyneux, R. J.; Nash, R. J.; Asano, N.; *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, **1996**, 11, 303-343.
- [110] Mori, Y.; Morishima, N.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66, 2061-2067.
- [111] Nash, R. J.; Rothschild, M.; Porter, E.; Watson, A. A.; Waterman, P. G.; *Phytochemistry*, **1993**, 34, 1281-1289.
- [112] Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W.; Wormald, M. R.; Lilley, P. M. de Q.; Watkin, D. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7849-7852.
- [113] Newth, F. H.; *J. Chem. Soc.*, **1956**, 471-472.
- [114] Ojima, I.; Korda, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6283-6286.
- [115] Olden, K.; Breton, P.; Grzegorzewski, K.; Yasuda, Y.; Gause, B. L.; Oredipe, O. A.; Newton, S.; White, S. L.; *Pharmacol. Ther.*, **1991**, 50, 285-290.
- [116] Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D.; *Biochemistry*, **1990**, 29, 1886-1891.
- [117] Petrakova, E.; Kovac, P.; Glaudemans, C. P. J.; *Carbohydr. Res.*, **1992**, 233, 101-112.
- [118] *Pharm. Ztg.*, **2004**, 149, 7-7.
- [119] Picq, D.; Anker, D.; *Carbohydr. Res.*, **1987**, 166, 309-313.

- [120] Pili, R.; Chang, J.; Partis, R. A.; Mueller, R. A.; Chrest, F. J.; Passaniti, A.; *Cancer Res.*, **1995**, 55, 2920-2926.
- [121] Platt, F. M.; Neises, G. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D.; *J. Biol. Chem.*, **1994**, 269, 8362-8365.
- [122] Platt, F. M.; Neises, G. R.; Karlsson, G. B.; Dwek, R. A.; Butters, T. D.; *J. Biol. Chem.*, **1994**, 269, 27108-27115.
- [123] Platt, F. M.; Neises, G. R.; Reinkensmeier, G.; Townsend, M. J.; Perry, V. H.; Proia, R. L.; Winchester, B.; Dwek, R. A.; Butters, T. D.; *Science*, **1997**, 276, 428-431.
- [124] Platt, F. M.; Reinkensmeier, G.; Dwek, R. A.; Butters, T. D.; *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 19365-19372.
- [125] Poulsen, C. S.; Madsen, R.; *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4441-4449.
- [126] Pratt, J. W.; Richmyer, N. K.; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 2597-2600.
- [127] Puls, W.; Keup, U.; Krause, H. P.; Thomas, G.; Hoffmeister, F.; *Naturwissenschaften*, **1977**, 64, 536-537.
- [128] Puls, W.; *Handbook of Experimental Pharmacology*, **1996**, 119, 497-534.
- [129] Ramasamy, K. S.; Bandaru, R.; Averett, D.; *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 2881-2894.
- [130] Rasmussen, J. R.; Slinger, C. J.; Kordish, R. J.; Newman-Evans, D. D.; *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4843-4846.
- [131] Rauter, A. P.; Oliveira, O.; Canda, T.; Leroi, E.; Ferreira, H.; Ferreira, M. J.; Ascenso, J. A.; *J. Carbohydr. Chem.*, **2002**, 21, 257-273.
- [132] Ray, A. B.; Oshima, Y.; Hikino, H.; Kabuto, C.; *Heterocycles*, **1982**, 19, 1233-1236.
- [133] Reichmann, U.; Watanabe, K. A.; Fox, J. J.; *Carbohydr. Res.*, **1975**, 42, 233-237.
- [134] Rhinehart, B. L.; Robinson, K. M.; Liu, P. S.; Payne, A. J.; Wheatley, M. E.; Wagner, S. R.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1987**, 241, 915-920.
- [135] Richards, G. N.; *J. Chem. Soc.*, **1954**, 4511-4515.

- [136] Robinson, K. M.; Begovic, M. E.; Rhinehart, B. L.; Heineke, E. W.; Ducep, J. B.; Kastner, P. R.; Marshall, F. N.; Danzin, C.; *Diabetes*, **1991**, 40, 825-830.
- [137] Samulitis, B. K.; Goda, T.; Lee, S. M.; Koldovsky, O.; *Drugs Exp. Clin. Res.*, **1987**, 13, 517-524.
- [138] Santer, U. V.; Glick, M. C.; *Biochemistry*, **1979**, 18, 2533-2540.
- [139] Saul, R.; Ghidoni, J. J.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, 82, 93-97.
- [140] Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; J. Robbins; DiMAre, M.; O'Regan, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3875-3886.
- [141] Schwartz, J.; Sloan, J.; Lee, Y. C.; *Arch. Biochem. Biophys.*, **1970**, 137, 122-127.
- [142] Shibata, T.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Okuhara, M.; Terano, H.; Kohsaka, M.; *J. Antibiot.*, **1988**, 41, 296-301.
- [143] Skaanderup, P. R.; Madsen, R.; *Chem. Commun.*, **2001**, 12, 1106-1107.
- [144] Skaanderup, P. R.; Poulsen, C. S.; Hyldtoft, L.; Joergensen, M. R.; Madsen, R.; *Synthesis*, **2002**, 12, 1721-1727.
- [145] Skaanderup, P. R.; Madsen, R.; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2115-2122.
- [146] Smith; *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1724-1733.
- [147] Soulié, J.; Faitg, T.; Betzer, J.-F.; Lallemand, J.-Y.; *Tetrahedron*, **1996**, 52, 15137-15146.
- [148] Spearman, M. A.; Ballon, B. C.; Gerrard, J. M.; Greenberg, A. H.; Wright, J. A.; *Cancer Lett.*, **1991**, 60, 185-191.
- [149] Szurmai, Z.; Balatoni, L.; Liptak, A.; *Carbohydr. Res.*, **1994**, 254, 301-310.
- [150] Tadano, K.-I.; Miyazaki, M.; Ogawa, S.; Suami, T.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1574-1577.
- [151] Tatsuta, K.; Fujimoto, K.; Konoshita, M.; Umezawa, S.; *Carbohydr. Res.*, **1977**, 54, 85-104.

-
- [152] Tennant-Eyles, R. J.; Davis, B. J.; Fairbanks, A. J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 231-244.
- [153] Tepfer, D. A.; Goldmann, A.; Pamboukjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Denarie, J.; Rosenberg, C.; *J. Bacteriol.*, **1988**, 170, 1153-1161.
- [154] Tewson, T. J.; Welch, M. J.; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1090-1092.
- [155] Vic, G.; Thomas, D.; *Tetrahedron Letters*, **1992**, 33, 4567-4570.
- [156] Warren, L.; Buck, C. A.; Tuszynski, G. P.; *Bioch. Biophys. Acta*, **1978**, 516, 97-127.
- [157] Welter, A.; Jadot, J.; Dardanne, G.; Marlier, M.; Casimir, J.; *J. Phytochemistry*, **1976**, 15, 747-749.
- [158] Winchester, B. G.; Cenci di Bello, I.; Richardson, A. C.; Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Ramsden, N. G.; Fleet, G. W. J.; *Biochem. J.*, **1990**, 269, 227-231.
- [159] Wormald, M. R.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Bhadoria, B. K.; Langford, R.; Sims, M.; Fleet, G. W. J.; *Carbohydr. Lett.*, **1996**, 2, 169-174.
- [160] Woynarowska, B.; Wikiel, H.; Sharma, M.; Carpenter, N.; Fleet, G. W.; Bernacki, R. J.; *Anticancer Res.*, **1992**, 12, 161-166.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Promotionsarbeit selbstständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet und alle Stellen, die im Wortlaut oder im Sinn nach anderen Werken entnommen sind, mit Quellenangaben kenntlich gemacht habe.

Die Dissertation wurde bisher an keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt.

Halle (Saale), den 29. Mai 2006

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Stefan Reißmann
Geboren am / in: 15.12.1976 in Halle
Familienstand: Lebenspartnerschaft, zwei Kinder

Schulischer Werdegang

1983 - 1991 Polytechnische Oberschule, 21. POS in Halle
1991 - 1995 Georg-Cantor-Gymnasium in Halle; Abschluss mit allgemeiner Hochschulreife (1.0)

Weiterer Werdegang

10/1995 - 09/1996 Studium der Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/1996 - 07/1997 Grundwehrdienst in Frankenberg
07/1997 - 06/2001 Wiederaufnahme und Abschluss des Chemiestudiums mit Diplom (Prädikat „sehr gut“) an der MLU Halle-Wittenberg
05.04.1999 Geburt meines Sohnes Nils Hantke
09/1999 - 06/2001 Förderstipendium der Friedrich-Ebert-Stiftung
08/2001 - 11/2005 Promotion am FB Chemie der MLU Halle-Wittenberg zum Thema „Synthese und Glycosidase-Inhibitoreigenschaften von Callysteginen“ als wissenschaftlicher Mitarbeiter des FB Chemie
17.02.2004 Geburt meines Sohnes Clemens Hantke
seit 12/2005 Angestellter der ChiroBlock GmbH