

Enantiomerenreine Kohlenhydratmimetika durch Lewis-Säure-induzierte Umlagerung von 1,3-dioxolansubstituierten 1,2-Oxazinen**

Ahmed Al-Harrasi und Hans-Ulrich Reißig*

Professor Helmut Vorbrüggen zum 75. Geburtstag gewidmet

Enantiomerenreine 3,6-Dihydro-2*H*-1,2-oxazinderivate, die durch [3+3]-Cyclisierung von lithiierten Alkoxyallenen mit Aldonitronen leicht zugänglich sind,^[1] haben sich als vielseitige Zwischenprodukte für die stereoselektive Synthese einer ganzen Reihe hochfunktionalisierter Verbindungen erwiesen. Zu erwähnen sind hier vor allem mehrfach hydroxylierte Pyrrolidinderivate, stereodefinierte Aminopolyole und substituierte Tetrahydrofuranderivate.^[2] Alle Produkte sind wegen ihrer möglichen biologischen Aktivität, z.B. als Glycosidaseinhibitoren, interessant.^[3] Beim Versuch, das 1,2-Oxazin *syn*-3 mit Lewis-Säuren zu entschützen, fanden wir, dass in mäßiger Ausbeute eine Umlagerung in das von einem Tetrahydropyranring überspannte, bicyclische 1,2-Oxazin 4 eintritt (siehe Schema 1).^[2b] Die als Schutzgruppe fungierende Acetonideinheit von *syn*-3 wird demnach in das Produkt 4 eingebaut. Wir zeigen nun, dass

- diese Reaktion relativ allgemein mit geeigneten substituierten 3,6-Dihydro-2*H*-1,2-oxazinderivaten durchgeführt werden kann,
- die enantiomerenrein erhaltenen Bicylen stereokontrolliert in zahlreiche polyhydroxylierte aminosubstituierte Tetrahydropyranerivate umgewandelt werden können und
- in ähnlicher Weise sogar hochfunktionalisierte Oxepanderivate zugänglich sind.

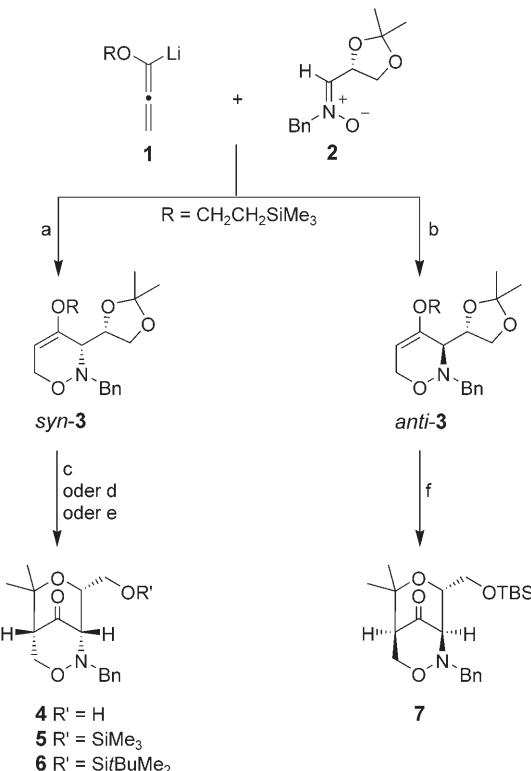
Die Produkte können als neuartige Kohlenhydratmimetika^[4] aufgefasst werden, womit ihnen erhebliche Bedeutung als Bausteine zur Synthese biologisch aktiver Verbindungen, z.B. von Oligosaccharidanaloga, zukommen sollte.

[*] A. Al-Harrasi, Prof. Dr. H.-U. Reißig
Institut für Chemie und Biochemie
Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-83855367
E-mail: hans.reissig@chemie.fu-berlin.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (Promotionsstipendium für A. A.-H.), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Schering AG gefördert. Wir danken B. Bressel und Dr. R. Zimmer für Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes, W. Münch für HPLC-Trennungen sowie M. Wiecko und J. Gebers für experimentelle Unterstützung.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Die stereodivergente Additionsreaktion von lithiertem Alkoxyallen **1** mit dem aus D-Glycerinaldehyd leicht zugänglichen Nitron **2** liefert entweder *syn*- oder *anti*-konfiguriertes **3** in ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 1).^[1] Die bei *syn*-**3** unter $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ -Einwirkung erstmals in mäßiger Ausbeute



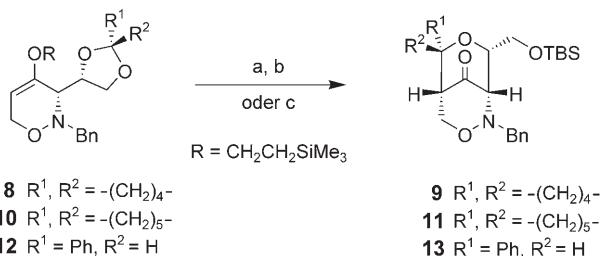
Schema 1. Reaktionsbedingungen: a) THF, -78°C , 2 h (*syn*-3: 76%); b) **2** + Et₂AlCl, Et₂O, dann zu **1**, -78°C , 2 h (*anti*-3: 84%); c) 3 Äquiv. SnCl₄, CH₃CN, $-30^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 6 h (**4**: quant.); d) 0.05 Äquiv. Me₃SiOTf, CH₂Cl₂, $-30^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 6 h (**5**: 79%); e) 3 Äquiv. tBuMe₂SiOTf, CH₂Cl₂, RT, 20 h, dann NEt₃, 0°C, 15 min (**6**: quant.); f) 3 Äquiv. tBuMe₂SiOTf, CH₂Cl₂, RT, 20 h, dann NEt₃, 0°C, 15 min (**7**: 93%). TBS = *tert*-Butyl-dimethylsilyl; Tf = Trifluormethansulfonyl; Bn = Benzyl.

beobachtete, unerwartete Cyclisierung zu **4** wurde durch die Variation von Lewis-Säure und Reaktionsbedingungen optimiert. Die Cyclisierung konnte mit unterschiedlichen Lewis-Säuren ausgelöst werden, allerdings erwiesen sich Dibutylbor triflat, Trimethylsilyltriflat und Zinntetrachlorid als die günstigsten Promotoren.^[5] Mit SnCl₄ in Acetonitril verlief die Umlagerung in das bicyclische **4** sogar quantitativ.

Als Reaktionsmechanismus schlagen wir eine Koordination der Lewis-Säure an das „äußere“ Dioxolansauerstoffatom (O-1) von *syn*-**3** vor, der eine Ringöffnung des Acetonids und ein intramolekularer Angriff des gebildeten stabilisierten Carbeniumions auf die Enoletherseinheit des 1,2-Oxazinrings folgen. Unter Abspaltung des (Trimethylsilyl)ethylrestes – sehr wahrscheinlich in Form von Ethen und Me₃SiX-Spezies^[6] – wird die zentrale Carbonylgruppe des Bicyclus **4** erzeugt. Diese Umlagerung kann als intramolekulare Variante einer Aldoladdition eines Acetals an einen Enolether^[7] oder der Prins-Reaktion^[8] klassifiziert werden.

Die Umlagerung kann auch von katalytischen Mengen Trimethylsilyl(TMS)-Triflat ausgelöst werden.^[9] Nach Einwirkung von 0.05 Äquivalenten dieser milden Lewis-Säure auf *syn*-**3** erhielten wir das TMS-geschützte Derivat **5** in 79 % Ausbeute. Zur Einführung der stabileren *tert*-Butyl-dimethylsilyl-Schutzgruppe wurde *syn*-**3** mit *t*BuMe₂SiOTf (3 Äquivalente) umgesetzt, was nach kurzer Behandlung mit Triethylamin zum gewünschten Bicyclus **6** führte. In ähnlicher Weise lagerte sich das diastereomere 1,2-Oxazin *anti*-**3** in den geschützten Bicyclus **7** um (Schema 1). Diese Verbindung kann auch durch SnCl₄-induzierte Umlagerung und nachfolgende Silylierung in 80 % Ausbeute erhalten werden. Da die beiden diastereomeren Heterocyclen *syn*- und *anti*-**3** enantiomerenrein vorliegen,^[10] sollte dies auch für die daraus resultierenden Bicyclen **4**–**7** gelten.

Der Einbau der Acetonideinheit in die Produkte **4**–**7** legte nahe, in die Ausgangsmaterialien andere „Schutz“-Gruppen einzuführen, um auf diese Weise unterschiedlich substituierte Bicyclen zu erhalten. Dazu wurden in analogen Reaktionssequenzen^[11] die *syn*-konfigurierten 1,2-Oxazine **8**, **10** und **12** hergestellt, die Cyclopentanon, Cyclohexanon oder Benzaldehyd in Form ihrer Acetale enthalten (Schema 2). Erwar-

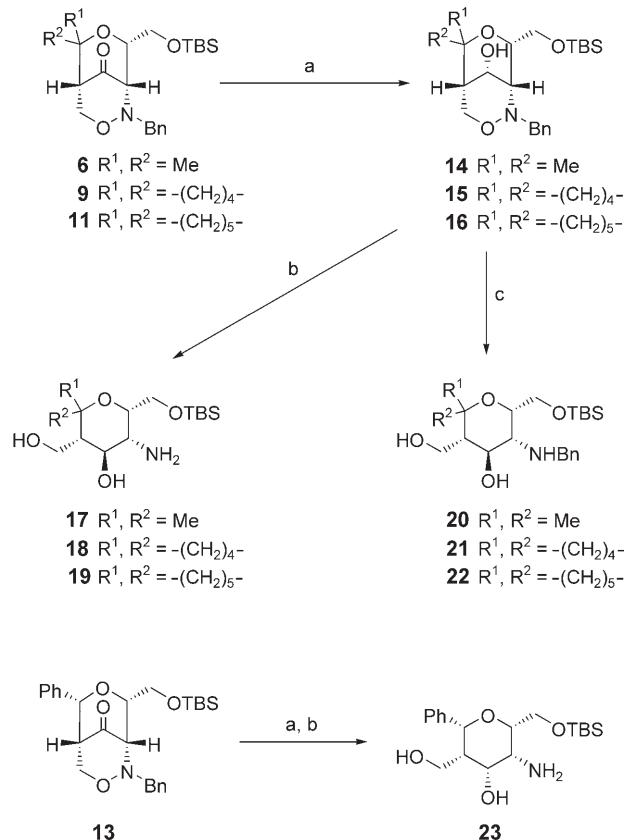


Schema 2. Reaktionsbedingungen: a) 3 Äquiv. SnCl₄, CH₃CN, $-30^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 6 h; b) 3 Äquiv. tBuMe₂SiOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h (Ausbeuten über 2 Stufen: **9**: 86 %, **11**: 70 %, **13**: 77 %); c) 3 Äquiv. tBuMe₂SiOTf, CH₂Cl₂, RT, 20 h, dann NEt₃, 0°C, 15 min (**11**, **13**: quant.).

tungsgemäß lieferte **8** beim Behandeln mit Zinntetrachlorid und anschließender *O*-Silylierung die Spiroverbindung **9** in sehr guter Gesamtausbeute. Bei den 1,2-Oxazinen **10** und **12** wurde die Einstufenvariante mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat als Promotor gewählt, die direkt die geschützten Umlagerungsprodukte **11** und **13** in ausgezeichneten Ausbeuten lieferte. Für die Reaktion von **12** zu **13** spielt die Konfiguration am Acetalkohlenstoffatom keine Rolle: Aus beiden Diastereomeren (oder ihrem Gemisch) ging einheitlich das *R*-konfigurierte bicyclische Produkt **13** hervor.^[12] Dies ist zu erwarten, wenn die Reaktion über ein Carbeniumion mit einer während der Cyclisierung äquatorial positionierten Arylgruppe verläuft. Auch die *anti*-konfigurierten Verbindungen gingen ähnlich effiziente Umlagerungen ein.^[5]

Die vorgestellten Bicyclen enthalten mit der N-O-Bindung eine Sollbruchstelle, deren Spaltung einen Zugang zu hochfunktionalisierten enantiomerenreinen Tetrahydropyranerivaten ermöglichen sollte. Mit den Ketonen gelangen Ringöffnungen in der Regel nicht; wurde jedoch die Carbonylfunktion von **6**, **9** oder **11** zunächst mit NaBH₄ reduziert, so konnten die diastereomerenrein erhaltenen Alkohole **14**–**16**

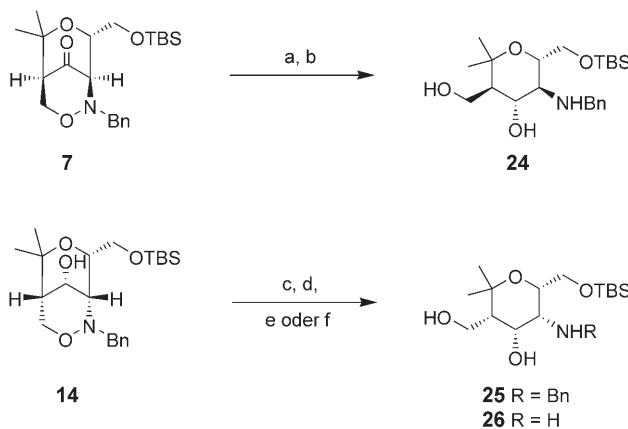
(oder ihre *O*-geschützten Derivate)^[5] sehr glatt geöffnet werden. Hydrogenolyse durch Wasserstoff mit Palladium auf Kohlenstoff als Katalysator öffnete nicht nur den 1,2-Oxazinring, sondern entfernte erwartungsgemäß auch die *N*-Benzylgruppe und führte somit zu den primären Aminen **17**–**19** in guten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 3).^[13] Die Deben-



Schema 3. Reaktionsbedingungen: a) NaBH₄, EtOH, 0°C, 4 h (**14**: 97 %, **15**: 98 %, **16**: 70 %); b) H₂, Pd/C, MeOH, RT, 1 d (**17**: 72 %, **18**: 96 %, **19**: 99 %, **23**: 64 % über 2 Stufen); c) SmI₂, THF, RT (**20**: quant., **21**: 93 %, **22**: 95 %).

zylierung unterblieb dagegen, wenn das mildere Reduktionsmittel Samariumdiiodid^[14] eingesetzt wurde: Nach kurzer Reaktionszeit fielen die sekundären Amine **20**–**22** nahezu quantitativ an. Der phenylsubstituierte Bicyclus **13** wurde durch die beiden Reduktionsschritte in das Tetrahydropyranerivat **23** überführt, in dem fünf stereogene Zentren definiert vorliegen.^[15]

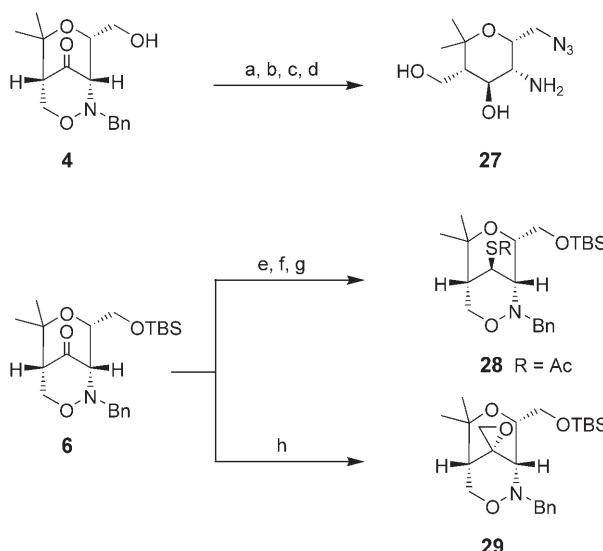
Um anders konfigurierte Tetrahydropyranerivate zu erhalten, gibt es verschiedene Optionen. Das aus *anti*-**3** hervorgegangene, bicyclische 1,2-Oxazin **7** wurde nach Reduktion mit NaBH₄ und Ringöffnung mit Samariumdiiodid in das *trans-trans-trans*-konfigurierte **24** überführt (Schema 4). Die Hydrogenolyse lieferte das erwartete, am Stickstoffatom debenzylisierte Produkt.^[5] Mit Bicyclus **14** wurde beispielhaft demonstriert, dass durch Mitsunobu-Reaktion^[16] eine Konfigurationsumkehr an der sekundären Hydroxygruppe möglich ist, die eine Synthese von all-*cis*-substituierten Kohlenhydratmimetika gestattet. Auch hier ergaben die beiden Redukti-



Schema 4. Reaktionsbedingungen: a) NaBH_4 , EtOH, 0°C , 4 h (82%); b) SmI_2 , THF (72%); c) Diethylazodicarboxylat (DEAD), PPh_3 , *para*-Nitrobenzoic acid, Benzol, RT, 6 h (81%); d) NaN_3 , MeOH, 55°C , 2 d (78%); e) SmI_2 , THF, RT (25: 81%); f) H_2 , Pd/C, MeOH, RT (26: quant.).

onsmethoden die erwarteten Produkte **25** und **26** in guter Ausbeute.

Weitere stereodefinierte Tetrahydropyranerivate, die ausgehend von den Bicyclen **4** oder **6** durch Standardreaktionen synthetisiert wurden, sind in Schema 5 gezeigt. Mesy-

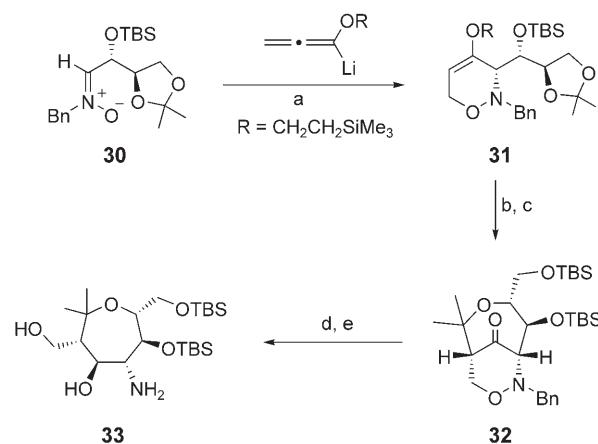


Schema 5. Reaktionsbedingungen: a) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 4 h (quant.); b) NaBH_4 , EtOH, RT, 3 h (85%); c) NaN_3 , DMF, 90°C , 6 h (73%); d) H_2 , Pd/C, MeOH, RT, 3 d (**27**: 81%); e) NaBH_4 , EtOH, 0°C , 4 h (97%); f) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 4 h (quant.); g) KSAc, DMF/Toluol, 60°C , 6 h (**28**: 64%); h) $\text{Me}_3\text{SO}^{+/-}$, $n\text{BuLi}$, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h (**29**: 70%). $\text{Ms} = \text{Mesyl}$.

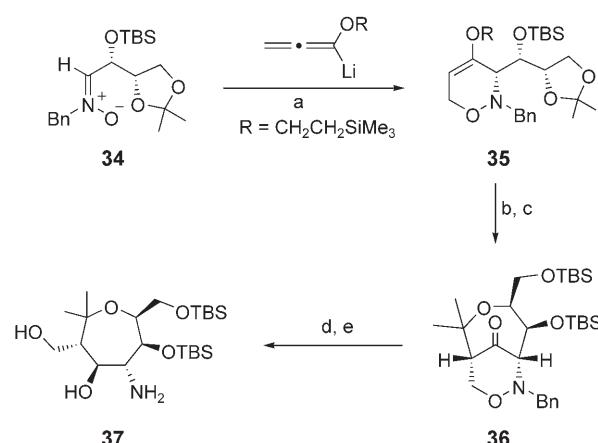
lierung der primären Hydroxygruppe von **4**, gefolgt von Reduktion der Carbonylgruppe mit NaBH_4 sowie Einführung einer Azidogruppe lieferte eine neue Vorstufe für die reduktive Ringöffnung. Die Hydrogenolyse ergab das Tetrahydropyranerivat **27** unter Erhaltung der Azidfunktion, die für weitere Umsetzungen zur Verfügung steht.^[17] Die Einführung

einer Thioacetatfunktion durch nucleophile Substitution über ein Mesylat war ausgehend von **6** möglich, und das bicyclische 1,2-Oxazin **28** fiel in guter Gesamtausbeute an. Aus **6** und Trimethylsulfoxoniumiodid ging stereoselektiv das tricyclische **29** mit einer Epoxideinheit hervor. Die zusätzlichen Möglichkeiten zur Synthese neuer hochfunktionalisierter enantiomerenreiner Tetrahydropyranerivate als Kohlenhydratmimetika über die Produkte **27–29** oder über die ihnen vorangehenden Zwischenstufen sind offensichtlich.

Schließlich wurde in ersten Versuchen geprüft, ob auch größere Ringe als der Tetrahydropyranring durch die hier vorgestellte Cyclisierung zugänglich werden. Die Schemata 6 und 7 zeigen die Reaktionswege, die überraschend effektiv



Schema 6. Reaktionsbedingungen: a) THF, -78°C , 2 h (31: 49%, *syn/anti* = 97:3); b) 3 Äquiv. SnCl_4 , CH_3CN , $-30^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 6 h (76%); c) 3 Äquiv. $t\text{BuMe}_2\text{SiOTf}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h (32: 92%); d) NaBH_4 , EtOH, 0°C , 4 h (71%); e) H_2 , Pd/C, MeOH, RT, 1 d (33: 82%).



Schema 7. Reaktionsbedingungen: a) THF, -78°C , 2 h (35: 71%, *syn/anti* > 97:3); b) 3 Äquiv. SnCl_4 , CH_3CN , $-30^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 6 h (55%); c) 3 Äquiv. $t\text{BuMe}_2\text{SiOTf}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h (36: 97%); d) NaBH_4 , EtOH, 0°C , 4 h (93%); e) H_2 , Pd/C, MeOH, 1 d (37: 70%).

und hoch diastereoselektiv zu enantiomerenreinen Oxepanderivaten führen. Das aus D-Isoascorbinsäure über wenige Stufen zugängliche Nitron **30**^[18] wurde mit dem lithiierten Alkoxyallen **1** mit sehr guter *syn/anti*-Selektivität zu **31**

verknüpft, das mit SnCl_4 in Acetonitril das gewünschte Umlagerungsprodukt lieferte. Durch Schützen der primären Hydroxygruppe wurde der Bicyclus **32** in guter Gesamtausbeute erhalten. Reduktion mit NaBH_4 und nachfolgende Hydrogenolyse führten zum Oxepanderivat **33**, dessen Konstitution und Konfiguration durch eine Einkristall-Strukturanalyse eindeutig festgestellt wurden. In analoger Weise ging aus dem diastereomeren Nitron **34** (hergestellt aus L-Ascorbinsäure)^[18] über die Zwischenprodukte **35** und **36** das stereoisomere Oxepanderivat **37** hervor.^[19] Erste Versuche zeigten, dass aus entsprechend substituierten 1,2-Oxazinen in mäßiger Ausbeute selbst Oxacyclooctanderivate (Oxocane) synthetisiert werden können.^[5]

Die hier vorgestellten Resultate machen deutlich, dass die Lewis-Säure-induzierten Umlagerungen von 3,6-Dihydro-2H-1,2-oxazinderivaten mit 1,3-Dioxolanylsubstituenten und die daran anschließenden Reaktionen effizient und stereo-kontrolliert zu einer Vielzahl von polyhydroxylierten, aminosubstituierten Tetrahydropyran- und Oxepanderivaten führen.^[20] Die erhaltenen enantiomerenreinen Sauerstoffheterocyclen können ohne Schwierigkeiten selektiv (und orthogonal) geschützt werden und sollten deshalb als Analoga von Aminodesoxyzuckern für den Einbau in Oligosaccharide von Interesse sein.^[4,21] Über die Natur der Alkylgruppen R^1 und R^2 (Schema 2) sollte sich die Lipophilie dieser Analoga stark beeinflussen lassen. Die Verbindungen bieten sich jedoch auch als Ausgangsmaterialien für die Synthese kohlenhydratähnlicher β - oder γ -Aminosäuren und somit von neuartigen Peptidanalogen an.^[22] Die Tetrahydropyanderivate **6** und **7** lassen sich ohne weiteres im Gramm-Maßstab herstellen, sodass sie auch als stereodefinierte Gerüste für die Synthese polyfunktioneller Verbindungskollektionen fungieren könnten. Dieses Konzept wurde bereits erfolgreich für einige Kohlenhydratderivate umgesetzt.^[23]

Eingegangen am 30. März 2005

Stichwörter: Heterocyclen · Kohlenhydrate · Reduktionen · Umlagerungen

- [1] a) W. Schade, H.-U. Reiβig, *Synlett* **1999**, 632–634; b) M. Helms, W. Schade, R. Pulz, T. Watanabe, A. Al-Harrasi, L. Fisera, I. Hlobilová, G. Zahn, H.-U. Reiβig, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1003–1019.
 [2] a) R. Pulz, T. Watanabe, W. Schade, H.-U. Reiβig, *Synlett* **2000**, 983–986; b) R. Pulz, A. Al-Harrasi, H.-U. Reiβig, *Synlett* **2002**, 817–819; c) R. Pulz, A. Al-Harrasi, H.-U. Reiβig, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2353–2355; d) R. Pulz, W. Schade, H.-U. Reiβig, *Synlett* **2003**, 405–407; e) R. Pulz, S. Cicchi, A. Brandi, H.-U. Reiβig, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1153–1156; f) M. Helms, H.-U. Reiβig, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 998–1001.
 [3] Ausgewählte Publikationen: a) *Ininosugars as Glycosidase Inhibitors* (Hrsg.: A. E. Stütz), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; b) T. D. Heightman, A. T. Vasella, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 794–815; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 750–770; c) V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 515–553; d) S. Gerber-Lemaire, F. Popowycz, E. Rodríguez-García, A. T. C. Asenjo, I. Robina, P. Vogel, *ChemBioChem* **2002**, 3, 466–470.

- [4] Übersichtsarbeiten: *Carbohydrate Mimics—Concepts and Methods* (Hrsg.: Y. Chapleur), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2446–2471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2301–2324; C.-H. Wong, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 376–385; B. Werschkun, J. Thiem, *Top. Curr. Chem.* **2001**, 215, 293–325; M. H. D. Postema, J. L. Piper, R. L. Betts, *Synlett* **2005**, 1345–1358. Ausgewählte neuere Originalarbeiten: C. Kieburg, K. Sadalapure, T. K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2035–2040; E. R. Palmacci, P. H. Seeger, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1547–1550; P. Compain, O. R. Martin, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 3077–3092; G. Hummel, L. Jobron, O. Hindsgaul, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, 22, 781–800; R. B. Hossany, M. A. Johnson, A. A. Eniade, B. M. Pinto, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3743–3754; P. Wipf, J. G. Pierce, N. Zhuang, *Org. Lett.* **2005**, 7, 483–485, zit. Lit.
 [5] A. Al-Harrasi, H.-U. Reiβig, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [6] Ethen konnte bei diesen Umsetzungen tatsächlich durch Abfangen mit Brom nachgewiesen werden.^[5] Die rasche Fragmentierung des Restes R scheint eine große Rolle für den glatten Ablauf der Cyclisierung zu **4–7** zu spielen. Mit den 4-methoxy-substituierten Analoga von *syn*-**3** ergaben sich ähnliche Reaktionen, die jedoch wegen Nichtabspaltung der Methylgruppe einen deutlich komplizierteren Verlauf nahmen. Details sollen in einer zukünftigen, ausführlichen Publikation vorgestellt werden.
 [7] Übersichtsarbeiten: F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 374–391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 295–312; T. H. Chan in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 595–628. Neuere Originalarbeiten über intramolekulare Reaktionen unter Bildung von Pyranderivaten: S. Das, L.-S. Li, S. C. Sinha, *Org. Lett.* **2004**, 6, 123–126; X. Gao, P. P. Seth, J. K. Bitok, N. I. Totah, *Synlett* **2005**, 819–823; K. N. Cossey, R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12216–12217.
 [8] Übersicht zur Prins-Reaktion: B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 527–561. Neuere Arbeiten zu intramolekularen Prins-Reaktionen, die zu bicyclischen Pyranderivaten führen: Y. S. Cho, H. Y. Kim, J. H. Cha, A. N. Pae, H. Y. Koh, J. H. Choi, M. H. Chang, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2025–2028; V. K. Yadav, N. V. Kumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8652–8653; R. Jasti, J. Vitale, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9904–9905.
 [9] H. Vorbrüggen, *Silicon-mediated Transformations of Functional Groups*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
 [10] Die Enantiomerenreinheit von *syn*-**3** wurde in früheren Untersuchungen nachgewiesen. R. Pulz, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2002**.
 [11] Die entsprechenden Nitrone wurden analog zu **2** ausgehend von Mannit hergestellt: A. Dondoni, S. Franco, F. Merchán, P. Merino, R. Tejero, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2537–2550.
 [12] Die Konstitutionen und Konfigurationen der hier vorgestellten Produkte wurden durch 2D-NMR-Spektren in Verbindung mit NOE-Studien gesichert; es liegen zudem Einkristall-Strukturanalysen von den Schlüsselverbindungen **23**, **33**, **35** sowie der bicyclischen Vorstufe des Ringöffnungsproduktes **27** vor. Details sollen in einer ausführlichen Publikation vorgestellt werden.
 [13] In detaillierten Untersuchungen ergab sich, dass bei der Hydrogenolyse von 1,2-Oxazinen, die *syn*- oder *anti*-**3** sehr ähnlich sind, zunächst sehr rasch die *N*-Benzylgruppe abgespalten wird. Erst danach erfolgt die *N*-O-Spaltung. Siehe Lit. [10] sowie M. Helms, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2005**.
 [14] Zur Spaltung von N-O-Bindungen durch SmI_2 siehe: G. E. Keck, S. F. McHardy, T. T. Wager, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7419–7422; J. L. Chiara, C. Destabel, P. Gallego, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 359–360. Siehe auch Lit. [2c].

- [15] In diesem Fall greift das Hydridreagens die Carbonylgruppe des Bicyclus **13** von der anderen Seite an, da im Unterschied zu **6**, **9** oder **11** eine abschirmende Alkylgruppe fehlt. Die Konfiguration der Produkte wurde zweifelsfrei auf der Stufe von **23** durch Einkristall-Strukturanalyse bewiesen.
- [16] Übersichtsarbeiten: O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28; B. R. Castro, *Org. React.* **1983**, 29, 1–162. Zur hier angewendeten Variante (Spaltung des Esters mit Natriumazid) siehe: J. A. Gómez-Vidal, M. T. Forrester, R. B. Silverman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2477–2479.
- [17] Diese Azidogruppe sollte z.B. über die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Alkinen hervorragende Möglichkeiten zur Verknüpfung mit anderen Kohlenhydrateinheiten bieten. Siehe z.B. A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Massi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2929–2932.
- [18] Verschiedene bekannte Stufen wurden kombiniert: C. André, J. Bolte, C. Demuyncck, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1359–1367; E. Abushanab, P. Vemishetti, R. W. Leiby, H. K. Singh, A. B. Mikkilineni, D. C.-J. Wu, R. Saibaba, R. P. Panzica, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2598–2602; siehe auch Lit. [11].
- [19] Die Oxepanderivate können als Aminoseptanoseanaloga betrachtet werden. Zu Septanosen siehe: Z. Pakulski, *Pol. J. Chem.* **1996**, 70, 667–707; M. R. DeMatteo, N. L. Snyder, M. Morton, D. M. Baldissari, C. M. Hadad, M. W. Peczu, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 24–38, zit. Lit.
- [20] Kohlenhydratabkömmlinge mit 2,2-Dimethylgruppierung im Pyranring sind auch Bestandteil von Antitumorverbindungen wie Novobiocin. Siehe: X. M. Yu, G. Shen, B. S. J. Blagg, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7375–7378, zit. Lit.
- [21] Aminoglycoside und ihre Analoga sind als Liganden für ribosomale RNA von Interesse: D. M. Ratner, E. W. Adams, M. D. Disney, P. H. Seeberger, *ChemBioChem*, **2004**, 5, 1375–1383.
- [22] Übersichtsarbeiten: S. A. W. Gruner, E. Locardi, E. Lohof, H. Kessler, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 491–514; A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4395–4421. Zur Verwendung von Zuckerdiaminocarbonsäuren siehe: F. Sicherl, V. Wittman, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2133–2136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2096–2099.
- [23] Siehe z.B. U. Hünger, J. Ohnsmann, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1125–1128; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1104–1107.
-