

# Chemo-enzymatische Synthese von Kohlenhydraten: Die Herstellung von L-Xylose und 2-Desoxy-L-xylo-hexose

Walther Schmid<sup>b</sup>, Jürgen Heidlas<sup>a</sup>, John P. Mathias<sup>a</sup> und George M. Whitesides<sup>\*a</sup>

Department of Chemistry, Harvard University<sup>a</sup>,  
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138, USA

Institut für Organische Chemie, Universität Wien<sup>b</sup>,  
Währingerstraße 38, A-1090 Wien, Österreich

Eingegangen am 17. September 1991

**Key Words:** L-Xylose / 2-Desoxy-L-xylo-hexose / Enzymatic syntheses / Carbohydrates

## Chemo-Enzymatic Synthesis of Carbohydrates: The Preparation of L-Xylose and 2-Desoxy-L-xylo-hexose

A synthetic approach to L-xylose (**6**) and 2-deoxy-L-xylo-hexose (**8**) has been developed. The strategy utilizes achiral starting materials and employs two enzymatic reactions to introduce the desired chiral centers. Rabbit muscle aldolase (RAMA)-catalyzed condensation of (3-phenylthio)propanal (**1**) with dihydroxyacetone phosphate (DHAP) affords the C-6 skeleton **2** with D-threo configuration between C-3 and C-4. Diastereoselective reduction of **2** with sorbitol dehydrogenase

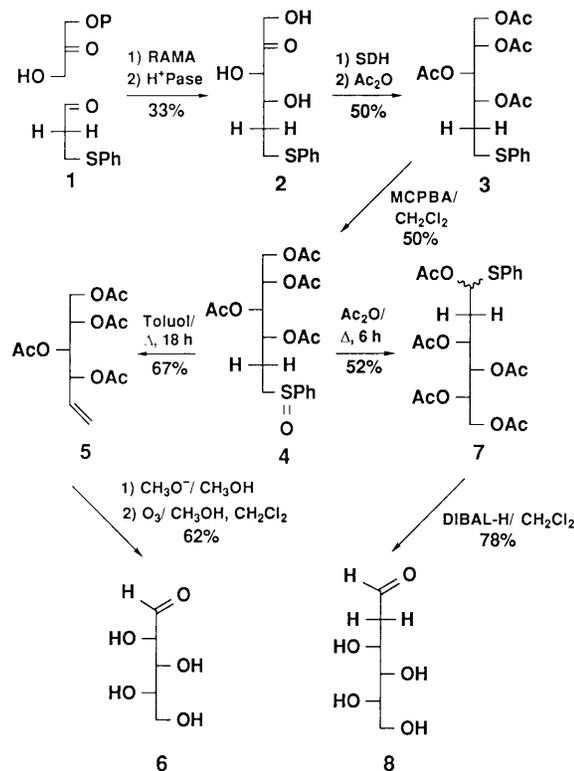
(SDH) introduces the final stereocenter of the tetrahydroxy derivative **3**. After oxidation of sulfide **3** to the corresponding diastereotopic sulfoxides **4**, L-xylose (**6**) is obtained by thermal elimination of phenylsulfenic acid followed by ozonolysis. 2-Desoxy-L-xylo-hexose (**8**) is yielded from **4** by a Pummerer rearrangement and subsequent reductive deprotection (DIBAL-H) of the rearrangement product **7**.

Die Entwicklung und Anwendung neuer Synthesewege stellen auch heute in der Kohlenhydratchemie ein aktuelles und herausforderndes Arbeitsgebiet dar<sup>1</sup>. Pentosen und Hexosen eignen sich besonders als Ziele für neue Synthesestrategien, da alle Stereoisomeren dieser Verbindungsklassen bekannt und charakterisiert sind<sup>2</sup>. Die Synthesen von Monosacchariden können entweder auf einem Aufbau des Polyolgerüsts mit Enzymreaktionen basieren<sup>3,4</sup>, oder es werden funktionalisierte, dann meist geeignet geschützte Synthesebausteine mittels chemischer Methoden zu Polyhydroxysystemen verknüpft<sup>2,5,6</sup>.

In diesem Beitrag möchten wir eine chemo-enzymatische Synthese von L-Xylose und 2-Desoxy-L-xylo-hexose vorstellen, die das breite Anwendungsspektrum der D-Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase aus Kaninchenmuskel (engl. rabbit muscle aldolase, RAMA, EC 4.1.2.13)<sup>3,4</sup> ergänzen soll. Ausgehend von achiralen Verbindungen werden bei der hier verwendeten Strategie die gewünschten Chiralitätszentren ausschließlich über enzymatische Reaktionsschritte eingeführt.

### Ergebnisse und Diskussion

Die vielfältige Verwendbarkeit der RAMA in der chemischen Synthese bei der stereoselektiven Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen wurde bereits an zahlreichen Beispielen enzymkatalysierter Reaktionen aufgezeigt<sup>3,4,7</sup>. Das Enzym akzeptiert ein breites Spektrum von Aldehyden als elektrophile Reaktionspartner. In diesem Beitrag verwendeten wir die RAMA-katalysierte Aldolkondensation zwischen 3-Phenylthiopropional (**1**) und Dihydroxyacetonphosphat (DHAP), das in situ enzymatisch aus Fructose-1,6-diphosphat (FDP) unter Katalyse von Triosephosphat-Isomerase (TIM, EC 5.3.1.1) generiert wurde, zum Aufbau des C-6-Kohlenstoffgerüsts. **1** ist durch Michael-Addition von Thiophenol an Acrolein in Gegenwart von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)<sup>8</sup> leicht zugänglich. Das phosphorylierte Produkt der Aldolreaktion wurde mit saurer Phosphatase (H<sup>+</sup> Pase, EC 3.1.3.2) behandelt, wobei das Polyhydroxyketon **2** erhalten wurde.



Die Ketofunktion in Verbindung **2** wurde diastereoselektiv mit Sorbitoldehydrogenase (SDH, EC 1.1.1.14)<sup>9</sup> in den (S)-Alkohol überführt, wobei NADH in einer gekoppelten Enzymreaktionen mit Formiatdehydrogenase (FDH, EC 1.2.1.2) und Formiat aus NAD<sup>+</sup> regeneriert wurde<sup>10</sup>. Acetylierung unter Standardbedingungen führte zu Verbindung **3**, von der ausgehend durch Oxidation der Thiophenolgruppe mit *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA)<sup>5</sup> das entsprechende Sulfoxid **4** in Form beider Epimere erhalten wurde.

Verbindung **4** wurde anschließend über (i) eine thermische Eliminierung der Phenylsulfinsäure in das ungesättigte Derivat **5** und (ii) über eine Pummerer-Umlagerung ins geschützte Hemithioacetal **7** überführt<sup>11</sup>. Das ungesättigte Polyol **5** wurde mit Natriummethanolat in Methanol entschützt und durch anschließende Ozonolyse in L-Xylose überführt. Bei unseren Versuchen das geschützte Hemithioacetal **7** zu 2-Desoxy-L-xylo-hexose (**8**) umzusetzen, stießen wir auf unerwartete Schwierigkeiten, da sich **7** bei der Verseifung der Acetatgruppen mit katalytischen Mengen Natriummethanolat in Methanol<sup>15</sup> zersetzte, und unter modifizierten Deblockierungsbedingungen [Calciumcarbonat/Quecksilber(II)-chlorid in Acetonitril/Wasser]<sup>12</sup> keine Reaktion beobachtet werden konnte. Die Überführung von **7** und **8** gelang schließlich durch eine reduktive Abspaltung der Acetate mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H)<sup>21</sup> in guter Ausbeute (78%).

Die in diesem Beitrag aufgezeigte Synthese von L-Xylose und 2-Desoxy-L-xylo-hexose verdeutlicht einmal mehr die vielfältigen synthetischen Anwendungsmöglichkeiten der RAMA. Die Verwendung von **1** kann als Variante zu der von unserer Gruppe entwickelten „Inversionsstrategie“<sup>13</sup> betrachtet werden mit der ebenfalls die Reihe der L-Zucker über eine RAMA-Reaktion zugänglich ist. Darüber hinaus kann dieser Aldehyd als „maskiertes Acrolein“ angesehen werden, das in freier, unmaskierter Form von der RAMA nicht als Substrat akzeptiert wird<sup>22</sup>. Die thermische Eliminierung der Phenylsulfinsäure aus **4** führt zum gleichen Reaktionsprodukt wie formal die Aldokondensation zwischen Acrolein und DHAP. Mit dieser Strategie ist die Synthese ungesättigter Polyolsysteme mittels RAMA möglich.

## Experimenteller Teil

Chemikalien wurden in p.a.-Qualität von der Fa. Aldrich bezogen. Biochemikalien und die Enzyme Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase aus Kaninchenmuskel (RAMA, EC 4.1.2.13), Triosephosphat-Isomerase (TIM, EC 5.3.1.1), saure Phosphatase (H<sup>+</sup>-Pase, EC 3.1.1.3.2) und Sorbitol-Dehydrogenase (SDH, EC 1.1.1.14) waren von der Fa. Sigma. Das Enzym Formiat-Dehydrogenase (FDH, EC 1.2.1.2) wurde von der Fa. Boehringer Mannheim geliefert. Zur analytischen Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Glasplatten mit Kieselgel 60 F-254 (Schichtdicke 0.25 mm) von der Fa. Merck verwendet. Neben UV-Detektion wurde in der DC mit einer 3proz. Lösung von Cer(IV)-sulfat in 2 N Schwefelsäure mit anschließender Erwärmung auf 200 C angefärbt. Präparative Säulenchromatographie (SC) wurde mit Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm) der Fa. Merck durchgeführt.

<sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker-AM-400-Kernresonanzspektrometer bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten angegeben. Bei <sup>1</sup>H-NMR-Messungen in D<sub>2</sub>O wurden die  $\delta$ -Werte intern auf HOD ( $\delta = 4.8$ ) und in CDCl<sub>3</sub> auf TMS ( $\delta = 0.0$ ) bezogen. Die <sup>13</sup>C-NMR-Signale wurden in CDCl<sub>3</sub> intern auf CDCl<sub>3</sub> ( $\delta = 77.0$ ) und in D<sub>2</sub>O extern auf Dioxan ( $\delta = 66.7$ ) kalibriert.

**3-Phenylthiopropenal (1):** Zu einer Lösung von 3.75 g (34 mmol) Thiophenol und 1.87 g (34 mmol) Acolein in 50 ml Aceton wurden 400  $\mu$ l (0.4 mmol, 1 M in THF) Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) gegeben und für 3 h bei 0 C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. (Rotationsverdampfer) wurde das Rohprodukt über Kieselgel mit Hexan/Essigester (10/1) gereinigt; Ausb. 4.93 g (87%). — <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.70$  (d, 1H,  $J = 0.7$  Hz), 7.35–7.15 (m, 5H), 3.15 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 2.70 (dt, 2H).

**5-Desoxy-6-S-phenyl-6-thiofructose (2):** Eine Lösung von 346 mg (2.08 mmol) **1** und 487 mg (1.2 mmol) Fructose-1,6-diphosphat (Trinatriumsalz, FDP) in 140 ml entgastem, bidest. Wasser wurde mit

1 N Natronlauge auf pH 7.0 eingestellt. RAMA (150 U) und TIM (200 U) wurden zugegeben, und die Lösung bei Raumtemp. langsam gerührt. Nach 1 und 2 d wurde nochmals 487 mg (1.2 mmol) FDP, RAMA (100 U) und TIM (150 U) der Reaktion zugegeben. Nach 3 d wurde die Lösung mit 1 N Salzsäure auf pH 5.2 gebracht und mit H<sup>+</sup>-Pase (250 U) behandelt. Nach 2 d wurde der pH-Wert der Lösung mit 1 N NaOH auf 7.0 eingestellt und anschließend 5 mal mit je 60 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (93/7) chromatographiert; Ausb. 173 mg (33%). — <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 7.50$ –7.21 (m, 5H, arom.), 4.53 (m, 2H, 1a, 1b-H), 4.28 (d, 1H, 3-H), 4.18 (m, 1H, 4-H), 3.25–2.95 (m, 2H, 6a, 6b-H), 2.05–1.75 (m, 2H, 5a, 5b-H). — <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 129.47, 126.75, 77.61, 70.46, 66.10, 32.00, 29.34$ .

**1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-5-desoxy-6-S-phenyl-6-thio-D-xylo-hexitol (3):** Eine Lösung von 125 mg (0.5 mmol) **2** und 68 mg (1 mmol) Natriumformiat in 50 ml entgastem, bidest. Wasser wurde mit 0.01 N NaOH auf pH = 7.0 eingestellt. 6 mg (0.008 mmol) NADH (Dinatriumsalz), SDH (40 U) und FDH (2 U) wurden der Lösung zugegeben, und bei Raumtemp. wurde unter sorgfältigem Sauerstoffausschluß langsam gerührt. Eine weitere Zugabe von NADH, SDH und FDH erfolgte in entsprechend gleichen Mengen nach 1 d. Nach insgesamt 4 d Inkubationszeit wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid aufgenommen. Nach der Zugabe von 10 mg 4-Dimethylamino)pyridin (DMAP) wurde die Lösung für 18 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, und das Rohprodukt über Kieselgel mit Dichlormethan/Essigester (95/5) chromatographiert; Ausb. 102 mg (50%). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.35$ –7.16 (m, 5H, arom.), 5.30–5.17 (m, 5H, 2,3,4-H), 4.35 (dd, 1H,  $J_1 = 13.0$  Hz,  $J_2 = 3.0$  Hz, 1a-H), 3.96 (dd, 1H,  $J = 5.0$  Hz, 1b-H), 2.91–2.82 (m, 2H, CH-S), 2.09, 2.08, 2.04, 2.03 (4s, 12H, 4 Ac), 1.95–1.79 (m, 2H, CH-O). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 169.63, 129.76, 128.89, 126.34, 70.94, 70.32, 69.43, 67.95, 30.56, 29.74, 20.87, 20.70, 20.64, 20.52$ .

**1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-5,6-dideoxy-6-phenyl-6-thio-D-xylo-hexitol (4):** Zu einer auf –5 C gekühlten Lösung von 200 mg (0.47 mmol) **3** in 20 ml Dichlormethan wurden 105 mg (0.61 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) gegeben, und die Lösung wurde 1 h bei –5 C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann innerhalb 30 min auf Raumtemp. erwärmt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. SC des Rohproduktes über Kieselgel mit Dichlormethan/Essigester (7/3) lieferte nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. Verbindung **4** (172 mg, 83% Ausb.) als Gemisch der beiden Epimere, wie aus der DC-Analyse und dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ersichtlich war. Die Resonanz von C-6 in **4** war im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum im Vergleich zu **3** zu tieferem Feld verschoben ( $\delta = 52.63$  bzw. 51.87); die Resonanz von C-5 dagegen war im Vergleich zu **3** bei einem höheren Feld zu beobachten ( $\delta = 23.78$  bzw. 22.94, jeweils für beide Epimere).

**1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-D-xylo-5,6-hexenitol (5):** Eine Lösung von 65 mg (0.15 mmol) **4** in 20 ml Toluol wurde für 18 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt mittels SC über Kieselgel mit Dichlormethan/Essigester (95/5) gereinigt; Ausb. 25 mg (67%). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.72$  (m, 1H, 5-H), 5.41 (m, 1H, 6a-H), 5.32–5.21 (m, 4H, 2, 3, 4, 6b-H), 4.28 (dd, 1H,  $J_1 = 4.7$  Hz,  $J_2 = 11.8$  Hz, 1a-H), 3.93 (dd, 1H,  $J = 6.0$  Hz, 1b-H), 2.07, 2.06, 2.05, 2.01 (4s, 12H, 4 Ac). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.36, 169.85, 169.79, 169.72, 132.29, 120.11, 72.57, 71.10, 69.05, 61.75, 20.87, 20.73, 20.62, 20.57$ .

**L-Xylose (6):** Zu einer Lösung von 30 mg (0.12 mmol) **5** in 2 ml absol. Methanol wurde 1 ml (0.1 mmol, 0.1 M in Methanol) Na-

triummethanolat gegeben und bei Raumtemp. gerührt. DC-Analyse des Reaktionsverlaufes zeigte, daß die Reaktion nach 2 h vollständig war. Die Lösung wurde mit Trockeneis neutralisiert und mit 16 ml Methanol und 4 ml Dichlormethan verdünnt. Durch diese Lösung wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  Ozon geleitet (ca. 3 min), bis eine Blaufärbung der Lösung beständig war. Überschüssiges Ozon wurde mit Stickstoff aus der Lösung getrieben, und 100 mg Natriumsulfid wurden zugegeben. Es wurde ca. 12 h gerührt, wobei sich der Ansatz auf Raumtemp. erwärmte. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (4:1) chromatographiert; Ausb. 11 mg (62%). Die NMR-spektroskopischen Daten von **6** waren in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>14)</sup>. —  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.8$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ); dieser Wert korreliert mit Lit.<sup>15)</sup>.

*1,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-2-desoxy-L-gulo-S-phenyl-hemithioacetal* (**7**): Zu einer Lösung von 125 mg (0.28 mmol) **4** in 10 ml Acetanhydrid wurden 150 mg Natriumacetat gegeben und für 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von einem Überschuß an Methanol wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Dichlormethan/Essigester (Gradient von 97:3 bis 95:5) gereinigt; Ausb. 70 mg (52%); Mischung der beiden C-1-Epimere. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46-7.32$  (m, 5H, arom.), 6.06–5.99 (m, 1H, 1-H), 5.30–5.10 (m, 3H, 3, 4, 5-H), 4.30 (dd, 1H,  $J_1 = 4.1$  Hz,  $J_2 = 12.1$  Hz, 6a-H), 3.97 (dd, 1H,  $J = 5.7$  Hz, 6b-H), 2.06, 2.04, 2.02, 2.01, 2.00 (5 s, m, 17H, 2a, 2b-H, 5 Ac). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 134.67$ , 134.11, 129.05, 128.91, 75.14, 70.99, 69.22, 67.75, 61.68, 35.81, 31.22, 20.76, 20.65.

*2-Desoxy-L-xylo-hexose* (**8**): Zu einer Lösung von 51 mg (0.1 mmol) **7** in 10 ml absol. Dichlormethan wurde unter Stickstoff bei  $-78^{\circ}\text{C}$  1 ml (1 mmol, 1 M in Hexan) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. 400  $\mu\text{l}$  wäßrige, ges. Natriumsulfat-Lösung wurden langsam zuge tropft, und die Reaktionslösung wurde innerhalb 1 h auf Raumtemp. erwärmt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wurde der Niederschlag abfiltriert, sorgfältig gewaschen, und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde in 800  $\mu\text{l}$  Dichlormethan und 200  $\mu\text{l}$  Methanol aufgenommen und über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (4:1) chromatographisch gereinigt; Ausb. 13 mg (78%). Die NMR-spektroskopischen Daten waren in Übereinstimmung mit der authentischen Verbindung, die nach Lit.<sup>13)</sup> hergestellt wurde.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Pyranosid-Formen im Verhältnis 1:4.3, wie im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum an den getrennten Signalen der anomeren Protonen ersichtlich wurde; Furanosid-Formen in Spuren. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Signale der beiden Pyranosid-Formen überlagern sich und können nur für das als Hauptprodukt vorliegende  $\beta$ -Pyranosid mittels 2D- $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zugeordnet werden (Ausnahme 1 $\alpha$ -H). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 5.24$  (br.t.,  $J = 3.3$  Hz, 1 $\alpha$ -H), 5.04 (dd,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 3.3$  Hz, 1 $\beta$ -H), 4.04 (dd,  $J_1 = 6.3$  Hz,  $J_2 = 3.2$  Hz, 3-H), 3.96–3.90 (m, 5-H), 3.76–3.63 (m, 6a, 6b-H), 3.51 (dd,  $J_1 =$

3.3 Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 4-H), 1.88–1.70 (m, 2a, b-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) für  $\beta$ -Pyranosid:  $\delta = 92.81$ , 74.84, 69.21, 67.35, 62.31, 34.72. — CI-MS ( $\text{NH}_3$ , 200 eV):  $m/z$  (%) = 182.1018 (28) [ $\text{M}^+ + \text{H} + \text{NH}_3$ ], ber. für  $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{NO}_5$ : 182.1028. —  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.4$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

Diese Arbeit wurde durch den *NHI-Fond* GM 30367 finanziell gefördert. W. S. war 1990–1991 Erwin-Schrödinger-Stipendiat des *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich*. J. P. M. ist 1991–1992 post-doctoral-Stipendiat der *NATO* und J. H. wurde 1991 durch ein post-doctoral-Stipendium der *Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)* unterstützt.

## CAS-Registry-Nummern

**1**: 27098-65-3    **2**: 137396-19-1    **3**: 137396-20-4    **4** (R)-Isomer: 137396-21-5    **4** (S)-Isomer: 137491-77-1    **5**: 137491-74-8    **6**: 609-06-3    **7** C<sub>1</sub>-(R)-Isomer: 137396-22-6    **7** C<sub>1</sub>-(S)-Isomer: 137396-23-7    **8**  $\alpha$ -Anomer: 137491-75-9    **8**  $\beta$ -Anomer: 137491-76-0  
DHAP: 57-04-5    E.C. 4.1.2.13: 9024-52-6    Thiophenol: 108-98-5  
Acrolein: 107-02-8    Fructose-1,6-diphosphat (Trinatriumsalz): 38099-82-0

- <sup>14)</sup> Tetrahedron-Symposium-in-print, Serie 40 (S. Hanessian, Ed.), *Tetrahedron* **46** (1990). — <sup>15)</sup> H. Paulsen, *Angew. Chem.* **102** (1990) 851. — <sup>16)</sup> W. Klaffke, J. Thiem, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **39** (1991) 290.  
<sup>2)</sup> S. Y. Ko, A. W. M. Lee, S. Masamune, L. A. Reed III, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *Tetrahedron* **46** (1990) 245.  
<sup>3)</sup> E. J. Toone, E. S. Simon, M. D. Bednarski, G. M. Whitesides, *Tetrahedron* **45** (1989) 5365.  
<sup>4)</sup> D. G. Drueckhammer, W. J. Hennen, R. L. Pederson, C. F. Barbas III, C. M. Gautheron, T. Krach, C.-H. Wong, *Synthesis* **1991** 499.  
<sup>5)</sup> F. S. Gonzales, H. H. Baer, *Carbohydr. Res.* **202** (1990) 33.  
<sup>6)</sup> W. Schmid, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 6674.  
<sup>7)</sup> M. D. Bednarski, E. S. Simon, N. Bischofberger, W.-D. Fessner, M.-J. Kim, W. Lees, T. Saito, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 627.  
<sup>8)</sup> I. Kuwajima, I. Murofushi, E. Nakamura, *Synthesis* **1976**, 602.  
<sup>9)</sup> U. Christensen, F. Tuchsén, B. Andersen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **29** (1975) 81.  
<sup>10)</sup> H. K. Chenault, G. M. Whitesides, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **14** (1987) 147.  
<sup>11a)</sup> P. Welzel, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **11** (1983) 892. — <sup>11b)</sup> J. O. Jones, R. S. McElhinney, *J. Chem. Res. (S)* **1982**, 116. — <sup>11c)</sup> J. O. Jones, R. S. McElhinney, *J. Chem. Res. (M)* **1982**, 1368. — <sup>11d)</sup> T. Katsuki, A. W. M. Lee, P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, D. Tuddenham, F. J. Walker, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 1373. — <sup>11e)</sup> S. Iriuchijima, K. Maniwa, G.-I. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 4280.  
<sup>12)</sup> E. J. Corey, D. J. Hoover, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 3463.  
<sup>13)</sup> C. W. Borysenko, A. Spaltenstein, J. A. Straub, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 9275.  
<sup>14)</sup> K. Bock, C. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **41** (1983) 27.  
<sup>15)</sup> L. Hough, A. C. Richardson, *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* (S. Coffey, Ed.), vol. 1F, p. 232, Elsevier, Amsterdam 1967.

[224 91]