

SYNTHESE EINES 4-DESOXY-4-FLUOR-GLUCOSYL-DERIVATS DES
PHENOLISCHEN GLYCOLIPIDS I VON *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

UND

SYNTHESE VON C-GLYCOSIDEN DURCH GOLD-KATALYSIERTE
OXIDATIVE CYCLISIERUNG-ARYLIERUNG VON HEX-5-EN-2-OLEN

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

vorgelegt der

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie

Technische Universität Dortmund

von

Dipl.-Chem. Daniel Kmoch

aus Recklinghausen

Dortmund, Juni 2013

Die vorliegende Arbeit wurde im Lehrbereich Organische Chemie der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund unter der Betreuung von Frau Dr. Alexandra Hölemann angefertigt.

Erstgutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Zweitgutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

Eingereicht am: 17. Juni 2013

Mündliche Prüfung am: 17. Juli 2013

DANKSAGUNG

Im Folgenden möchte ich den Menschen danken, durch deren Unterstützung die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht wurde.

Bei Herrn Prof. Dr. Norbert Krause bedanke ich mich für die Möglichkeit, die Arbeit in seinem Arbeitskreis durchführen zu können. Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Ein besonderer Dank geht an Frau Dr. Alexandra Hölemann für die ausgezeichnete Betreuung der vergangenen Jahre.

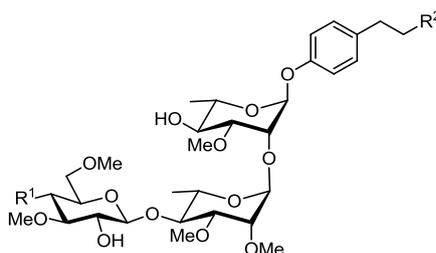
Für die sehr gute Arbeitsatmosphäre möchte ich Frau Jennifer Hesse und Herrn Dr. Matthias Tokarski im Besonderen sowie allen anderen Mitarbeitern der Arbeitskreise Krause, Christmann und Hiersemann danken.

Darüber hinaus möchte ich mich beim NMR-Team von Herrn Dr. Wolf Hiller für die zuverlässige Durchführung der NMR-spektroskopischen Messungen und im Besonderen bei Herrn Dr. Matthias Hehn für die hervorragende persönliche Betreuung bedanken. Frau Sylvia Marzian und der HRMS-Abteilung danke ich für die Durchführung der ESI-MS-Messungen.

KURZFASSUNG

*Synthese eines 4-Desoxy-fluor-glucosyl-Derivats des Phenolischen Glycolipids I von *Mycobacterium leprae**

In den letzten Jahrzehnten sind durch die Weltgesundheitsorganisation weltweit zahlreiche Anstrengungen unternommen worden, die Neuinfektionsraten der Krankheit Lepra einzudämmen. Neuere Studien über die Entstehung und die Entwicklung dieser Infektionskrankheit ergaben, dass besondere Glycolipide auf der Zelloberfläche des seit langer Zeit als Erreger bekannten *Mycobacterium leprae* in der Pathogenese der Lepra von zentraler Bedeutung sind. Es zeigte sich, dass das Bakterium in der Lage ist, über eine charakteristische Trisaccharid-Einheit des sogenannten Phenolischen Glycolipids I (PGL-I) (**1**) an einen spezifischen Rezeptor der Schwann-Zellen im menschlichen Körper zu binden und dabei einen Mechanismus in Gang zu setzen, durch den das *Mycobacterium leprae* in die Zellen eindringen kann. Innerhalb der Schwann-Zellen inhibiert das Bakterium die Bildung der elektrisch isolierenden Myelinschicht und führt damit zur Schädigung der Nervenbahnen.



- 1: R¹ = OH, R² = Lipid-Rest
2: R¹ = F, R² = CO₂Me

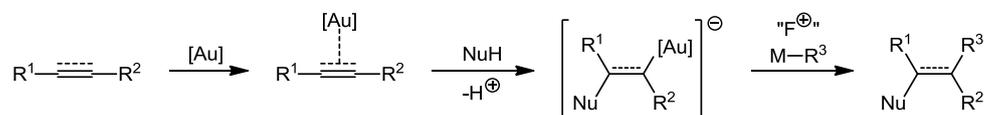
Die Details der Abläufe und des Mechanismus des Angriffs des *Mycobacterium leprae* auf die Schwann-Zellen sind noch immer nicht vollständig bekannt. Daher wurde in dieser Arbeit ein vielversprechender Ansatz für weitergehende Untersuchungen verfolgt. Das Ziel war die Darstellung des mono-fluorierten PGL-I-Derivats **2**, bei dem eine der freien Hydroxylgruppen am Glucosyl-Baustein durch ein Fluoratom substituiert ist. Dazu wurde zunächst in einer mehrstufigen Synthesefolge ein fluoriertes Glucosyl-Baustein hergestellt. Dieser wurde anschließend in einer Blocksynthese mit den weiteren verwendeten Monosaccharid-Bausteinen zum mono-fluorierten PGL-I-Derivat **2** verknüpft. Damit wurde ein Testsubstrat geschaffen, das in zukünftigen Arbeiten für vergleichende Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung zusammen mit dem natürlichen PGL-I eingesetzt werden kann. Dadurch könnten neue Informationen über die Wechselwirkungen des PGL-I mit dem Rezeptor erhalten werden, die zum weiteren Verständnis der Mechanismen bei der Pathogenese der Lepra beitragen.

KURZFASSUNG

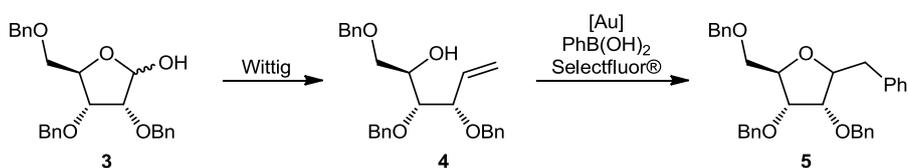
Synthese von C-Glycosiden durch gold-katalysierte oxidative Cyclisierung-Arylierung von Hex-5-en-2-olen

Die Untersuchung der Funktion von Kohlenhydraten in biologischen Prozessen ist ein viel beachtetes Forschungsgebiet. In diesem Zusammenhang hat in den letzten Jahren auch das Interesse an der Erforschung von C-Glycosiden zugenommen. Von großem Interesse sind C-Glycoside aufgrund ihrer im Vergleich zu O-Glycosiden meist höheren chemischen Stabilität. Sie dienen daher als synthetische Ziele für den pharmakologischen Einsatz sowie als Vergleichssubstanzen für Studien über die Rolle von Kohlenhydraten in biologischen Prozessen.

In neuerer Zeit erreichte der Einsatz der homogenen Gold-Katalyse in verschiedenen Bereichen der organischen Chemie vermehrt Aufmerksamkeit. Besonders auf dem Gebiet der nucleophilen Addition an Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen wurden dazu in zahlreichen Studien neue Ergebnisse erzielt. Als eine Anwendungsmöglichkeit wurde die gold-katalysierte oxidative Cyclisierung und Funktionalisierung (z. B. Alkoxylierung, Arylierung) von Alkenolen in Gegenwart eines elektrophilen Fluorierungsreagenzes beschrieben.



In dieser Arbeit war es das Ziel, die Übertragbarkeit dieser Methode auf die Synthese von C-Glycosiden ausgehend von Kohlenhydrat-Derivaten, wie **3**, zu untersuchen.



Aus dem Lactol **3** wurde dazu zunächst durch eine Wittig-Reaktion das geschützte Hex-5-en-2-ol-Derivat **4** hergestellt. Dieses Substrat wurde dann zur Untersuchung der gold-katalysierten oxidativen Cyclisierung-Arylierung eingesetzt. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde das C-Glykosid **5** mit einer Ausbeute von maximal 48% als Diastereomergemisch ($2R/2S \approx 50:50$) erhalten.

ERLÄUTERUNGEN UND ABKÜRZUNGEN

Hochgestellte Zahlen in eckigen Klammern stellen Literaturverweise dar. Beschriebene Verbindungen sind durchnummeriert und im Text sowie in den Schemata und Abbildungen fett gedruckt. Die Versuchsnummerierungen der Form DK-... beziehen sich auf die entsprechenden Aufzeichnungen im Laborjournal.

°C	Grad Celsius
Ø	Durchschnitt
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
Ac	Acetyl
$[\alpha]_D$	spezifischer Drehwinkel
Å	Ångström
aq.	wässrig
Ar	Aryl
BAST	Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid
bek.	bekannt
Bn	Benzyl
br.	breit
BSP	1-(Phenylsulfinyl)piperidin
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
COSY	Korrelationspektroskopie (correlation spectroscopy)
d	Dublett, Tage
δ	chemische Verschiebung
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
E	Elektrophil
ESI	Elektrospray-Ionisation

Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
ges.	gesättigt
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde(n)
H2BC	Heteronuclear two-bond correlation spectroscopy
HEPT	<i>n</i> -Heptan
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie (high performance liquid chromatography)
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution mass spectrometry)
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy
Hz	Hertz
IPA	2-Propanol
IR	Infrarot
IUPAC	Internationale Union für reine und angewandte Chemie (International Union of Pure and Applied Chemistry)
<i>J</i>	Kopplungskonstante
l	Liter
λ	Wellenlänge
LA	Lewis-Säure
Lev	Levulinoyl (4-Oxopentansäure-)
LG	Abgangsgruppe
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
m	Multipllett, Masse
<i>m</i>	meta
M	Mol pro Liter
<i>M.</i>	Mycobacterium
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Min.	Minute(n)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mol	Mol

Morph-DAST	Morpholinoschwefeltrifluorid
MPa	Megapascal
MS	Molekularsieb, Massenspektrometrie
MW	Mikrowellenstrahlung
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
v_{\max}	Absorptionsmaxima
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NfF	Nonafluorbutansulfonylfluorid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	Kernresonanz (nuclear magnetic resonance)
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
Nr.	Nummer
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	ortho
OctF	Perfluorooctansulfonylfluorid
<i>p</i>	para
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PG	Schutzgruppe
PGL	phenolisches Glycolipid
PGL-I	Phenolisches Glycolipid I
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
q	Quartett
qNMR	quantitative NMR-Spektroskopie
quant.	quantitativ
R	Rest
®	Registered Trade Mark
R_f	Retentionsfaktor
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TASF	Tris(dimethylamino)schwefel(trimethylsilyl)difluorid

TES	Triethylsilyl
Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOCSY	Total correlation spectroscopy
Ts	Tosyl (<i>para</i> -Toluolsulfonyl)
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
v/v	Volumenverhältnis
W	Watt
WHO	Weltgesundheitsorganisation

INHALT

EINFÜHRUNG	1
I. TEIL: SYNTHESE EINES 4-DESOXY-4-FLUOR-GLUCOSYL-DERIVATS DES PHENOLISCHEN GLYCOLIPIDS I VON <i>MYCOBACTERIUM LEPRAE</i>	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 Das Phenolische Glycolipid I.....	7
1.2 Aspekte der präparativen Kohlenhydratchemie	13
1.3 Fluorierte organische Verbindungen.....	18
2 PROBLEMSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG.....	21
3 EIGENE VORARBEITEN	24
4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION	27
4.1 Darstellung von Fluorierungsvorläufer 32	27
4.1.1 Erster Syntheseweg	28
4.1.2 Zweiter Syntheseweg	33
4.2 Darstellung des fluorierten Glucosyl-Bausteins 31	36
4.2.1 Zweistufige Desoxyfluorierung.....	38
4.2.2 Eintopf-Variante der Desoxyfluorierung	40
4.3 Darstellung von Trichloracetimidat 66	56
4.4 Darstellung des phenolischen Linkers 27	61
4.5 Darstellung des Rhamnosyl-Bausteins 38	61
4.5.1 Erster Syntheseweg ausgehend von 28	62
4.5.2 Zweiter Syntheseweg ausgehend von 76	65
4.7 Lineare Synthese von Trisaccharid 78	68
4.7.1 Erster Weg zur Darstellung von Disaccharid 37	69
4.7.2 Zweiter Weg zur Darstellung von Disaccharid α - 37	70
4.8 Blockweise Synthese von Trisaccharid 78	79
4.8.1 Darstellung von Disaccharid 89	80
4.8.2 Verknüpfung von 89 und 38 zu Trisaccharid 78	84
4.9 Darstellung der PGL-I-Derivate 2 und 93	87
5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	91

6 EXPERIMENTELLES.....	96
II. TEIL: SYNTHESE VON C-GLYCOSIDEN DURCH GOLD-KATALYSIERTE OXIDATIVE CYCLISIERUNG-ARYLIERUNG VON HEX-5-EN-2-OLEN.....	171
7 EINLEITUNG	173
7.1 C-Glycoside	173
7.2 Gold in der organischen Katalyse	174
8 PROBLEMSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG.....	178
9 ERGEBNISSE UND DISKUSSION	180
9.1 Synthese der Ribofuranosen 3 , 107 und 108	180
9.2 Wittig-Reaktionen der Ribofuranosen 3 und 107 zu den Alkenolen 4 und 105	182
9.3 Gold-katalysierte oxidative Cyclisierung-Arylierung von 4	188
10 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	197
11 EXPERIMENTELLES.....	199
LITERATUR	217
ANHANG	227

EINFÜHRUNG

Kohlenhydrate

Als die am häufigsten in der Natur vorkommenden organischen Verbindungen bilden Kohlenhydrate eine der wichtigsten Stoffklassen der Chemie. Die umfassende Verbreitung ist durch ihre Vielzahl von biologischen Funktionen begründet. Auf natürlichem Weg werden Kohlenhydrate in Pflanzen, Algen und einigen Bakterien durch Photosynthese hergestellt. Dabei wird die Energie des Sonnenlichts durch die Umsetzung von Kohlendioxid mit Wasser zum Kohlenhydrat gespeichert. Hauptsächlich dienen Kohlenhydrate als Energielieferant zur Ernährung von Tieren und Menschen. Als strukturgebende Komponente stellen sie außerdem einen wesentlichen Bestandteil der Zellwände von Lebewesen dar und bilden das Rückgrat der Nukleinsäuren RNA und DNA. Darüber hinaus kommen Kohlenhydrate auf Zelloberflächen vor und spielen eine wichtige Rolle bei biochemischen Anlagerungs- und Erkennungsprozessen oder bei der Signalübertragung.^[1,2]

Kohlenhydrate, auch Saccharide genannt, kommen in großer Variation vor. Die kleinste Einheit bilden die Monosaccharide. Sie bestehen aus einer Kohlenwasserstoff-Kette von mindestens drei Kohlenstoffatomen, wovon eines eine Aldehyd- oder Ketofunktion trägt. Zusätzlich sind mindestens zwei Hydroxylgruppen enthalten. Man unterscheidet sie als Aldosen bzw. Ketosen. Neben den Hydroxylgruppen können die Kohlenstoffatome auch durch andere (Hetero-)Substituenten funktionalisiert sein, wodurch in der Regel zahlreiche stereogene Zentren entstehen. Kohlenhydrate können in acyclischer Form vorliegen, bilden aber im chemischen Gleichgewicht meist durch einen intramolekularen Ringschluss ein Halbacetal bzw. Halbketal. Am häufigsten sind dabei fünf- oder sechsgliedrige Heterocyclen, die als Furanosen bzw. Pyranosen bezeichnet werden. Durch die Verknüpfung einzelner Monosaccharide (Glycosylierung) entstehen Disaccharide, Oligosaccharide oder Polysaccharide.^[3] Es gibt außerdem eine Reihe sogenannter Kohlenhydrat-Analoga. Sie lassen sich von „echten“ Kohlenhydraten ableiten. Zum einen gibt es Verbindungen, bei denen der Ringsauerstoff durch ein anderes Atom ausgetauscht ist. Am bekanntesten sind Analoga mit einem Schwefelatom (Thiozucker), einem Stickstoffatom (Iminozucker) oder einer CH₂-Gruppe (Carbazucker) im Ring.^[4] Zudem gibt es Analoga, bei denen das Sauerstoffatom der glycosidischen Bindung (*O*-Glycosid) durch ein anderes Atom ausgetauscht ist. Bekannt sind *S*-Glycoside, *N*-Glycoside und

¹ J. F. Robyt, *Essentials of Carbohydrate Chemistry*, Springer-Verlag, New York, **1998**, 1-5.

² J. Lehmann, *Kohlenhydrate. Chemie und Biologie*, Thieme, Stuttgart, **1996**, 155-218.

³ K. P. C. Vollhardt, N. E. Shore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 1257-1298.

⁴ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 384-385.

sehr selten C-Glycoside. Kohlenhydrat-Analoga kommen in unterschiedlicher Häufigkeit und Zusammensetzung natürlich vor und besitzen im Vergleich zu „echten“ Kohlenhydraten andere Eigenschaften. Aufgrund der großen Variabilität in der Zusammensetzung von Kohlenhydraten und Kohlenhydrat-Analoga existiert eine Vielzahl von Verbindungen unterschiedlichster Konstitution und Stereoisomerie. Hinzu kommen zahlreiche Verknüpfungsmöglichkeiten einzelner oder mehrerer Bausteine, sodass Kohlenhydrate vielfältige räumliche Strukturen einnehmen können und insgesamt eine sehr heterogene Stoffklasse bilden.^[5]

Entwicklung der Kohlenhydratchemie

Die Gewinnung komplexerer Kohlenhydrate aus Pflanzen und deren Verwendung, wie beispielsweise Rohrzucker (Saccharose) als Süßungs- und Nahrungsmittel oder Stärke und Fasern zur Herstellung von Papier und Textilien, sind bereits seit frühgeschichtlicher Zeit bekannt. Am Übergang vom 18. zum 19. Jahrhundert wurden erstmals im Rahmen wissenschaftlicher Forschung Monosaccharide wie Glucose, Fructose oder Galactose aus Nahrungsmitteln isoliert oder konnten in Experimenten als Hydrolyseprodukte aus bekannten Di- und Polysacchariden wie Saccharose, Lactose (Milchzucker) oder Cellulose dargestellt werden.^[6,7,8] Die Beobachtung der Bildung von Glucose bei der Umsetzung von Stärke mit Säure im Jahr 1811 durch *Kirchhoff* war dazu einer der ersten Beiträge.^[9] In diese Zeit fällt auch die Formulierung des Begriffs „Kohlenhydrat“. 1817 schrieb *Meinecke* in seinen Untersuchungen über organische Naturstoffe „[...] so kann man die Holzfaser für ein Kohlenhydrat ansehen [...]“.^[10] *Geiger* bezog sich auf diese Bezeichnung 1824 in seinem „Handbuch der Pharmacie“.^[11] Schließlich prägte *Schmidt* 1844 den Begriff für „[...] Stoffe [...], die Kohlenstoff plus Wasserstoff und Sauerstoff im Verhältnis wie im Wasser enthalten [...]“.^[12] Im Laufe der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts folgten weitere Arbeiten, um den Aufbau von Kohlenhydraten zu verstehen. Wegweisend waren dabei die Leistungen von *Fischer* über die Strukturaufklärung, Nomenklatur und die chemische Synthese von Kohlenhydraten sowie seine theoretischen Überlegungen zum Einfluss der chemischen Struktur von Zuckern auf deren

⁵ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 90-91.

⁶ J. F. Robyt, *Essentials of Carbohydrate Chemistry*, Springer-Verlag, New York, **1998**, 19-22.

⁷ A. J. Ihde, *The Development of Modern Chemistry*, Dover Publications Inc., New York, **1984**, 344-356.

⁸ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 3-24.

⁹ J. S. C. Schweigger, *Journal für Chemie und Physik* **1815**, *14*, 389-398.

¹⁰ J. L. G. Meinecke, *Die chemische Meßkunst, Zweyter Theil, Erläuterungen zur chemischen Meßkunst*, Ruffsch Verlagshandlung, Halle und Leipzig, **1817**, 150.

¹¹ P. L. Geiger, *Handbuch der Pharmacie, Erster Band*, Verlag von August Osswald's Universitäts-Buchhandlung, Wien, **1824**, 808.

¹² C. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1844**, *51*, 29-62.

physikalisches, chemisches und biologisches Verhalten.^[13,14] Für seine Arbeiten wurde er 1902 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.^[15]

In den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts folgten neue Erkenntnisse zur Ringstruktur von Kohlenhydraten durch *Haworth*.^[16] Aufbauend auf diese grundlegenden Kenntnisse, wurden im Laufe des 20. Jahrhunderts die verbliebenen Fragen zur Struktur der Kohlenhydrate geklärt. Moderne Analysemethoden ermöglichten die Entdeckung neuer Kohlenhydrat-Derivate und komplexer Glycokonjugate (Polysaccharide, Glycoproteine, Glycolipide) in der Natur.^[8] Untersuchungen sprachen den Kohlenhydraten dabei essentielle Funktionen in biologischen Systemen zu.^[17] Im Zuge dessen etablierte sich der Begriff „Glycobiologie“ für das Fachgebiet zur Erforschung der biologischen Aktivität von Kohlenhydraten und ihrer Rolle in biochemischen Prozessen sowie der Biosynthese von Kohlenhydraten in Organismen.^[18] Im Laufe der Zeit entwickelten sich auch die präparativen Möglichkeiten, komplexe Kohlenhydrat-Verbindungen synthetisch herzustellen, da es für die zahlreichen Untersuchungen der biologischen Funktionen der Kohlenhydrate notwendig ist, verlässliche Mengen reiner Testsubstrate zur Verfügung zu stellen. Diese sind, wenn überhaupt, nur sehr aufwendig aus natürlichen Quellen isolierbar. Zudem besteht durch die chemische Synthese die Möglichkeit, Verbindungen so herzustellen, dass damit bestimmte biologische Funktionen gezielt gesteuert werden können.^[5,8] Diese Substanzen können im Zusammenhang mit der weiteren Erforschung der Wirkmechanismen in den Organismen, insbesondere im Bereich der Pathogenese von Krankheiten, dienen. Zudem bietet sich damit die Chance, Zugang zu Diagnosemitteln, Medikamenten oder Impfstoffen auf Basis von Kohlenhydraten zu erhalten, die mit ihren biologischen Eigenschaften neue Wege zur Bekämpfung von Krankheiten eröffnen.^[19]

¹³ F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1541-1556.

¹⁴ a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3189-3232; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993; c) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3479-3483.

¹⁵ F. W. Lichtenthaler, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *24*, 4095-4122.

¹⁶ W. N. Haworth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, A43-A65.

¹⁷ a) M. J. Geisow, *Trends Biotechnol.* **1991**, *9*, 221-225; b) A. Kobata, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 319-324.

¹⁸ T. W. Rademacher, R. B. Parekh, R. A. Dwek, *Ann. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 785-838.

¹⁹ a) K.-A. Karlsson, *Trends Pharmacol. Sci.* **1991**, *12*, 265-272; b) M. C. Galan, D. Benito-Alifonso, G. M. Watt, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3598-3610.

In **Abbildung 1** sind drei Beispiele für biologisch aktive Kohlenhydrat-Verbindungen gezeigt.

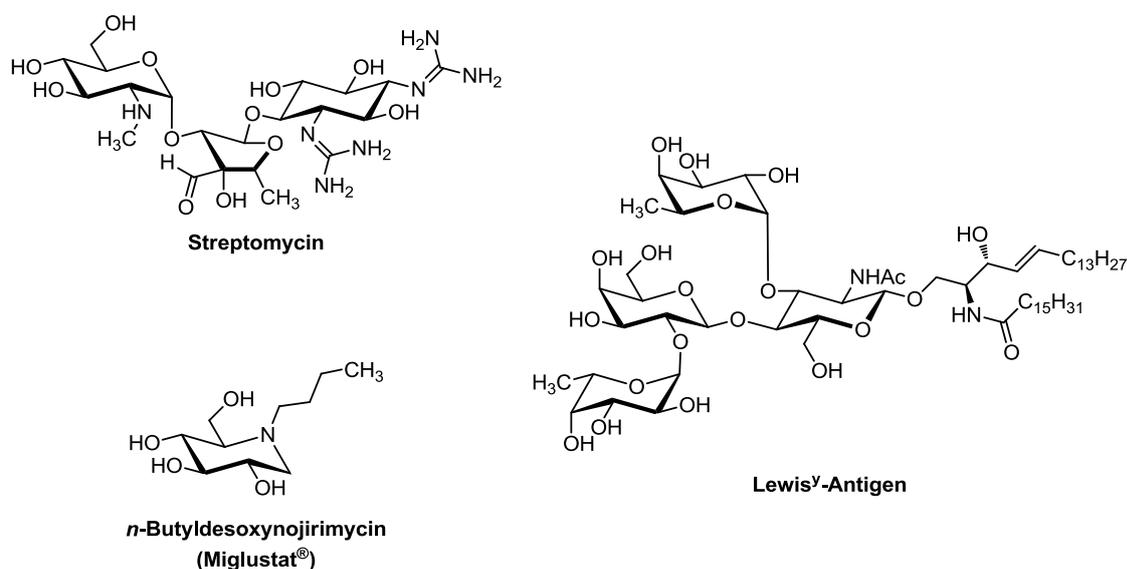


Abbildung 1: Beispiele für biologisch aktive Kohlenhydrat-Verbindungen.^[20,21,22]

Eine der bekanntesten natürlich vorkommenden, biologisch aktiven Kohlenhydrat-Verbindungen ist das von *Schatz* und *Waksman* erstmals aus Bakterien isolierte Streptomycin, das als erstes Antibiotikum gegen Tuberkulose eingesetzt wurde.^[20,23] *n*-Butyldesoxynojirimycin ist ein Iminozucker und stellt einen Vertreter der Gruppe der Kohlenhydrat-Analoga dar.^[24] Der synthetische Wirkstoff wird als Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Stoffwechselerkrankungen verwendet.^[21] Das Lewis^x-Antigen ist ein Beispiel für die Darstellung eines synthetischen Glycolipids zur möglichen Verwendung als Impfstoff gegen Krebserkrankungen.^[22]

Auf diesem Hintergrund wird in dieser Arbeit im ersten Teil die Synthese eines modifizierten natürlichen Kohlenhydrats als Substrat zur weiteren Erforschung der Infektionskrankheit Lepra behandelt. Im zweiten Teil Untersuchungen zur Synthese von C-Glycosiden durch gold-katalysierte Cyclisierung-Arylierung von Hex-5-en-2-olen vorgestellt.

²⁰ A. Schatz, E. Bugie, S. Waksman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1944**, 55, 66-69.

²¹ O. Abian, P. Alfonso, A. Velazquez-Campoy, P. Giraldo, M. Pocovi, J. Sancho, *Mol. Pharmaceutics* **2011**, 8, 2390-2397.

²² S. J. Danishefsky, J. R. Allen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 836-863.

²³ W. H. Feldman, H. C. Hinshaw, F. C. Mann, *American Review of Tuberculosis* **1945**, 52, 269-298.

²⁴ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 384-385.

I. TEIL:
SYNTHESE EINES 4-DESOXY-4-FLUOR-GLUCOSYL-DERIVATS DES
PHENOLISCHEN GLYCOLIPIDS I VON *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

1 EINLEITUNG

1.1 Das Phenolische Glycolipid I

Eine wichtige Klasse der Glykokonjugate stellen die Glycolipide dar. Sie befinden sich auf der Zellmembran eukaryotischer Zellen und bestehen aus einem Lipidanker, mit dem sie in der Membran befestigt sind sowie aus einem Glykan (Oligo- oder Polysaccharid), das aus der Membran zur Außenseite der Zelle ragt. Glycolipide besitzen im Allgemeinen bedeutende Funktionen bei der Bindung und Erkennung anderer Zellen oder von Pathogenen. Darüber hinaus sind sie an Prozessen der Signalweiterleitung in die Zelle beteiligt.^[25]

Eine Untergruppe der Glycolipide sind die phenolischen Glycolipide (PGL). Sie befinden sich auf einigen Mykobakterien und bestehen charakteristischerweise aus einer Oligosaccharid-Einheit, die *O*-glycosidisch über ein Phenol-Molekül als Linker in *para*-Position mit einem Lipidanker verbunden ist. Je nach Mykobakterium gibt es mehrere verschiedene PGL, die sich vor allem in ihrer Oligosaccharid-Einheit unterscheiden.^[26] Von besonderem Interesse ist das Phenolische Glycolipid I (PGL-I), das auf der Zelloberfläche des *Mycobacterium leprae*, dem Erreger der Lepra, vorkommt. Es wurde Anfang der 1980er Jahre erstmals beschrieben.^[27] Spätere Untersuchungen belegten eine wichtige Rolle des PGL-I bei der Pathogenese der Lepra durch das *Mycobacterium leprae*.^[28]

Die Erforschung und Bekämpfung der Lepra ist noch heute von großer Bedeutung. Es handelt sich bei der Lepra um eine chronische Infektionskrankheit, die vor allem dermatologische und neurologische Schäden hervorruft. Jahrhunderte lang konnte der Mensch der Lepra nichts entgegensetzen, bis mit der Entdeckung des *Mycobacterium leprae* im Jahr 1873 durch *Hansen* der Erreger erstmals identifiziert wurde und die medizinische Erforschung und Bekämpfung der Krankheit begann.^[29] Laut aktueller Statistik der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gab es im Jahr 2011 weltweit noch etwa 219.000 gemeldete Neuinfektionen. Hauptinfektionsgebiete sind Südostasien, Afrika und Südamerika. Durch internationale Zusammenarbeit ist es im Laufe der Zeit gelungen, Methoden zur Diagnose und Therapie der Lepra zu entwickeln, durch die die Anzahl der

²⁵ B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, U. Schäfer (Hrsg.), *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 706-708.

²⁶ C. A. Bewley (Hrsg.), *Protein-Carbohydrate Interactions in Infectious Diseases*, The Royal Chemical Society of Chemistry, Cambridge, **2006**, 6-20.

²⁷ J. S. Spencer, P. J. Brennan, *Lepr. Rev.* **2011**, 82, 344-357.

²⁸ V. Ng, G. Zanazzi, R. Timpl, J. F. Talts, J. L. Salzer, P. J. Brennan, A. Rambukkana, *Cell* **2000**, 103, 511-524.

²⁹ E. Nunzi, C. Massone (Hrsg.), *Leprosy: A Practical Guide*, Springer-Verlag, Milan, **2012**, 3-5.

Neuinfektionen stetig auf zuletzt konstante Raten herabgesetzt werden konnte. Zudem können Patienten heute wirksam behandelt und geheilt werden. Dennoch sind noch immer nicht alle Einzelheiten der Übertragung und der Pathogenese der Lepra bekannt. Ein großes Problem besteht außerdem darin, den Zugang zu Diagnose- und Therapiemitteln in den betroffenen Ländern zu verbessern. Die WHO hat sich daher zum Ziel gesetzt, weitere Anstrengungen zur Eindämmung der Krankheit voranzutreiben, um eine weltweite Ausrottung der Lepra zu erreichen.^[30,31]

Nach der Entdeckung der phenolischen Glycolipide auf dem *Mycobacterium leprae* wurde in weiteren Arbeiten für das PGL-I die in **Abbildung 2** dargestellte Struktur beschrieben.^[28,32]

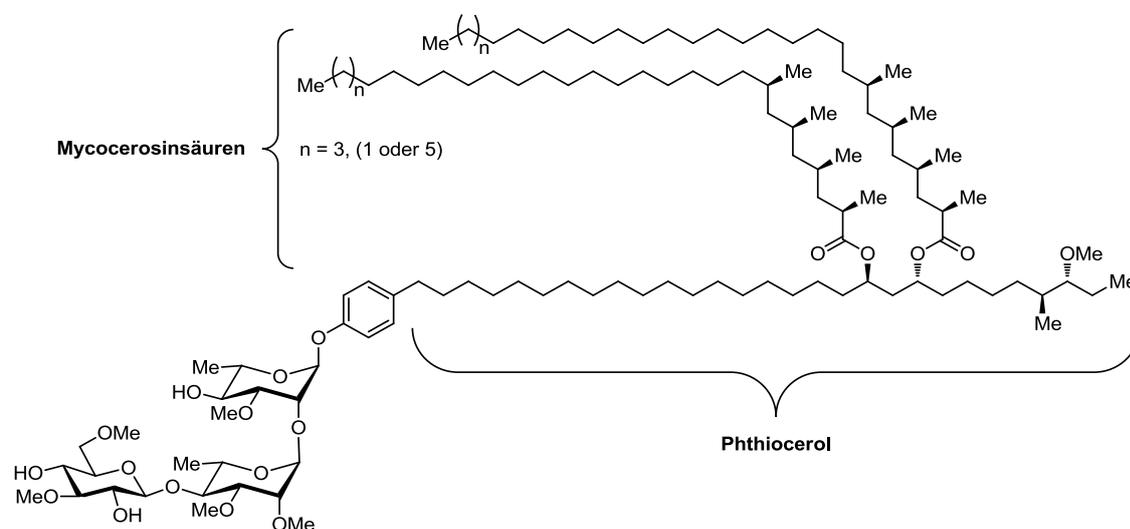


Abbildung 2: Phenolisches Glycolipid I (PGL-I) von *Mycobacterium leprae*.^[27,32]

Das Glykan des PGL-I ist ein Trisaccharid aus D-Glucose sowie zwei Bausteinen L-Rhamnose, das mit insgesamt fünf Methylethern funktionalisiert ist. Sie bilden eine 3,6-Di-O-methyl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3- α -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-3-O-methyl- α -L-rhamnopyranosyloxy-Einheit. Diese Trisaccharid-Einheit ist über den phenolischen Linker in *para*-Position an den Lipidanker gebunden. Er besteht aus einem langkettigen Diol, dem Phthiocerol ((3*R*,4*S*,9*R*,11*R*)-3-Methoxy-4-methylnonacosan-9,11-diol), das mit zwei Mycocerosinsäuren ((2*R*,4*R*,6*R*,8*R*)-2,4,6,8-Tetramethyloctacosansäure, C₃₂-Fettsäure, n = 3) verestert ist. Als mögliche Fettsäureester wurden beim PGL-I auch Mycocerosinsäuren der Kettenlänge C₃₀ oder C₃₄ (n = 1 oder 5) beobachtet.^[27,32]

³⁰ World Health Organization, *Weekly Epidemiological Record* **2012**, 87, 317-328.

³¹ Robert-Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin* **2013**, 3, 23-30.

³² K. C. Onwueme, C. J. Vos, J. Zurita, J. A. Ferreras, L. E. N. Quadri, *Prog. Lipid Res.* **2005**, 44, 259-302.

Zur Pathogenese der Lepra fand man heraus, dass das *Mycobacterium leprae* die Schwann-Zellen im peripheren Nervensystem des Menschen angreift.^[33] Schwann-Zellen befinden sich um das Axon der Nervenzellen und bilden durch mehrfache Umhüllung des Axons eine elektrisch isolierende Myelinhülle aus.^[34] Bei einem Angriff bindet das *Mycobacterium leprae* über das PGL-I an ein spezifisches Glycoprotein (Laminin-2) in der Basallamina der Schwann-Zelle und kann in die Zelle eindringen. Es zeigte sich, dass das charakteristische Trisaccharid, genauer die 3,6-Di-O-Methyl- β -D-glucosyl-Einheit, das entscheidende Strukturmerkmal (Epitop) des PGL-I für die Bindung an Laminin-2 darstellt.^[27] Nach der Invasion in die Schwann-Zelle führen verschiedene Folgereaktionen unter Beteiligung des PGL-I dazu, dass das Bakterium sich dort vermehrt. Die Bakterien breiten sich weiter aus und bewirken unter anderem den Abbau der Myelinhülle am Axon.^[35] Der Körper reagiert auf die Infektion mit unterschiedlich ausgeprägten Immunantworten, allerdings besitzt das *Mycobacterium leprae* die Fähigkeit, diese abzuschwächen oder gar auszuschalten, sodass sich Krankheitsbilder schwerster Art entwickeln können (u. a. Sensibilitätsstörungen, Entzündungen, Nervenschäden).^[27,36] Viele Einzelheiten dieser Abläufe, insbesondere die genaue Rolle des PGL-I beim Eindringen in die Zelle, sind bis heute noch immer nicht vollständig geklärt und es bedarf weiterer Anstrengungen, die genauen Mechanismen bei der Pathogenese der Lepra zu beleuchten.

Am Beginn seiner Erforschung wurde das PGL-I aus Gewebe von mit *Mycobacterium leprae* infizierten Gürteltieren und später auch aus Gewebe von Leprapatienten gewonnen.^[37] Die Entwicklung synthetischer Darstellungsmethoden des PGL-I, insbesondere der charakteristischen Kohlenhydrat-Einheit, leistete einen wichtigen Beitrag, um die biologisch aktiven Strukturmerkmale des PGL-I gezielt zu untersuchen und Erkenntnisse über deren Funktionen zu gewinnen. Darüber hinaus halfen synthetisch hergestellte PGL-I-Neoglycokonjugate bei der Entwicklung serodiagnostischer Verfahren zur Diagnose der Lepra beim Menschen.^[27]

Die ersten Arbeiten zur Synthese der charakteristischen Trisaccharid-Einheit des PGL-I von *Mycobacterium leprae* wurden von Fujiwara und Brennan^[38] im Laufe der 1980er-

³³ a) A. Rambukkana, *Trends Microbiol.* **2000**, 8, 23-28; b) A. Rambukkana, *Curr. Op. Microbiol.* **2001**, 4, 21-27.

³⁴ B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, U. Schäfer (Hrsg.), *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 766.

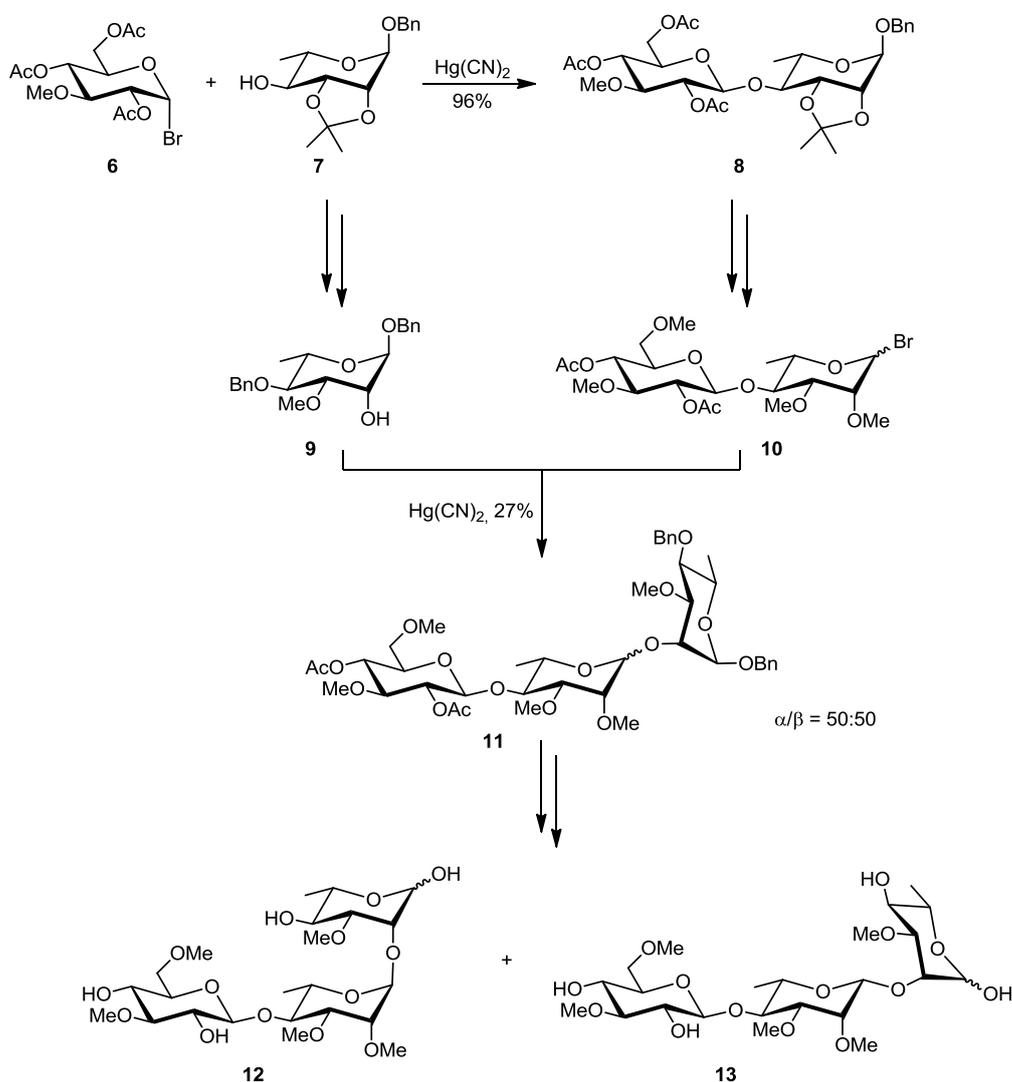
³⁵ W.W. Ooi, J. Srinivasan, *Muscle Nerve* **2004**, 30, 393-409.

³⁶ W. J. Britton, D. N. J. Lockwood, *Lancet* **2004**, 363, 1209-1219.

³⁷ S. Izumi, K. Sugiyama, T. Fujiwara, S. W. Hunter, P. J. Brennan, *J. Clin. Microbiol.* **1985**, 22, 680-682.

³⁸ a) T. Fujiwara, S. W. Hunter, S.-N. Cho, G. O. Aspinall, P. J. Brennan, *Infect. Immun.* **1984**, 43, 245-252; b) T. Fujiwara, S. W. Hunter, P. J. Brennan, *Carbohydr. Res.* **1986**, 148, 287-298; c) T. Fujiwara, G. O. Aspinall, S. W. Hunter, P. J. Brennan, *Carbohydr. Res.* **1987**, 163, 41-52.

Jahre veröffentlicht. Zusammenfassend lässt sich aus diesen Arbeiten der in **Schema 1** dargestellte Syntheseweg beschreiben.



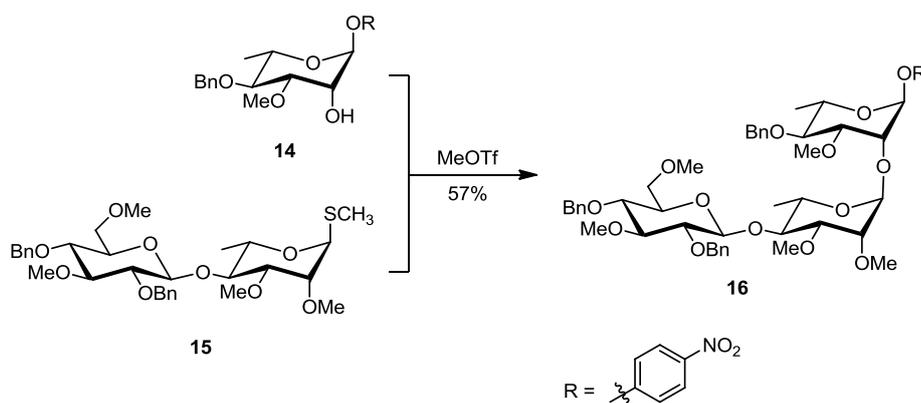
Schema 1

Ausgehend von D-Glucose und L-Rhamnose wurden mithilfe von Standardmethoden der allgemeinen Schutzgruppenchemie die beiden Bausteine **6** und **7** hergestellt. Diese wurden miteinander zum Disaccharid **8** verknüpft. In das Disaccharid **8** wurden anschließend über mehrere Reaktionsschritte die weiteren erforderlichen Methyletherfunktionen sowie eine Abgangsgruppe eingeführt, sodass sich das Disaccharid **10** ergab. Dieses wurde mit dem aus **7** in mehreren Reaktionsschritten zugänglichen zweiten Rhamnosyl-Baustein **9** zum Trisaccharid **11** verknüpft. Bei dieser Glycosylierungsreaktion wurde **11** mit einer Ausbeute von 27% als Anomerengemisch mit einem Verhältnis von $\alpha/\beta = 50:50$ erhalten. Nach der Trennung der beiden Epimere durch präparative Dünnschichtchromatographie und Abspaltung der verbliebenen Schutzgruppen wurden auf diesem Weg die für das PGL-I charakteristische Trisaccharid-

Einheit **12** sowie das entsprechende Epimer **13** erhalten. Im Zuge dieser Arbeiten wurden weitere Di- und Trisaccharide mit unterschiedlicher Anzahl und Verteilung von Methylethern synthetisiert, die als Vergleichssubstanzen für biologische Tests und zur Entwicklung serologischer Testverfahren zum Einsatz kamen.^[38]

Im Zuge weiterer Arbeiten wurde die Trisaccharid-Einheit am oberen Rhamnosyl-Baustein auch mit funktionalisierten phenolischen Linkern versehen. Dadurch entstand die Möglichkeit, sie universal an beliebige andere Moleküle (z. B. Proteine, Lipide) zu knüpfen, um Neoglykokonjugate zu bilden, die als neue Forschungssubstanzen für den Einsatz in biologischen Tests eingesetzt werden konnten.

Borbás und *Lipták*^[39] veröffentlichten dazu eine Synthese des Trisaccharids **16** aus dem terminalen Disaccharid **15** und dem Rhamnosyl-Baustein **14**. Letzterer trägt einen *p*-Nitrophenol-Linker als Aglycon (**Schema 2**).



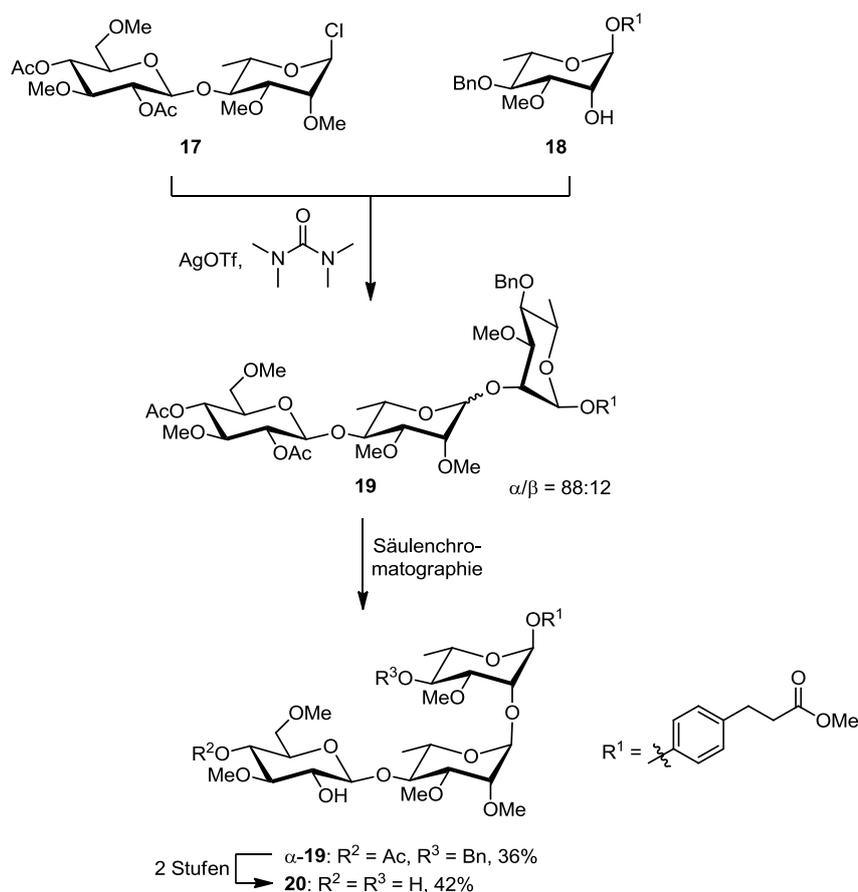
Schema 2

Die Glycosylierung des terminalen Disaccharids **15** mit dem oberen Rhamnosyl-Baustein **14** erreichte durch den stark elektronenziehenden Linker auch ohne Nachbargruppeneffekt eine vollständige 1,2-*trans*-Selektivität. Die Ausbeute von **16** betrug 57%. Allerdings führte die Nitrogruppe im folgenden Syntheseschritt zu Schwierigkeiten, sodass weitere ungeplante Modifikationen notwendig wurden, um zum geschützten Zielmolekül zu gelangen.

Fujiwara und *Izumi*^[40] wandten eine Modifikation der in **Schema 1** dargestellten Synthese an. Sie verknüpften das zu Disaccharid **10** äquivalente Chlorid **17** mit dem zu Rhamnosyl-Baustein **9** äquivalenten Baustein **18**, der einen Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propionat-Rest als phenolischen Linker trägt (**Schema 3**).

³⁹ A. Borbás, A. Lipták, *Carbohydr. Res.* **1993**, *241*, 99-116.

⁴⁰ T. Fujiwara, S. Izumi, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 2539-2547.

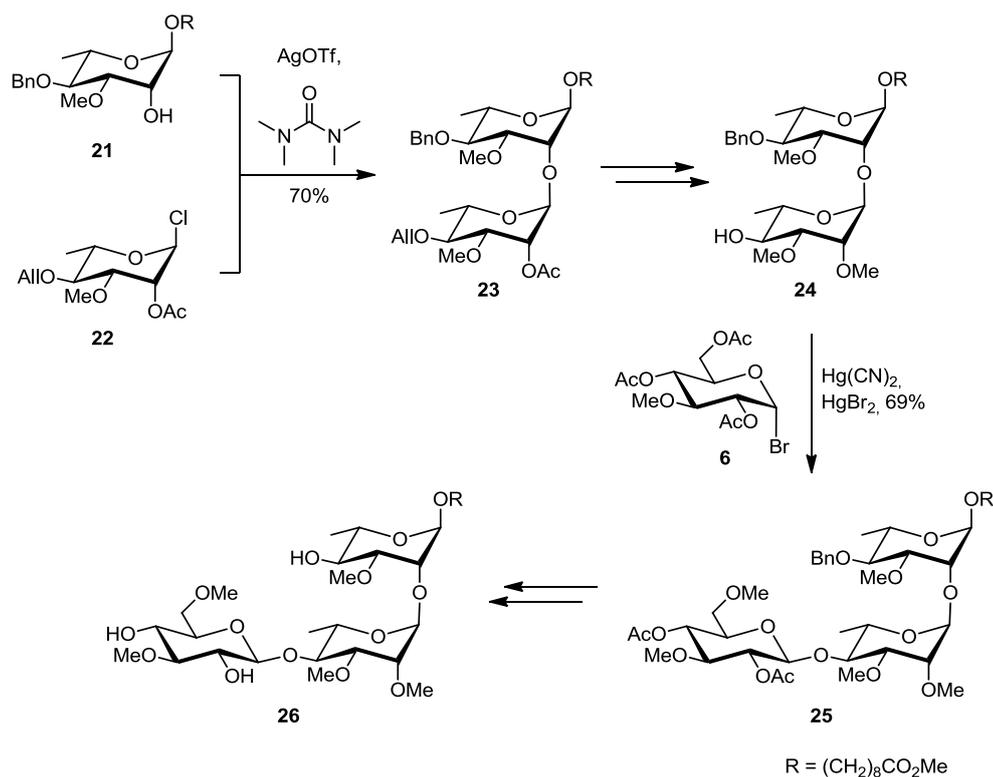


Schema 3

Das Trisaccharid **19** wurde dabei in einem Anomerengemisch von $\alpha/\beta = 88:12$ erhalten. Nach säulenchromatographischer Trennung wurden 36% α -**19** isoliert, das dann in zwei weiteren Stufen zum Zielmolekül **20** entschützt wurde.

Ein letztes Beispiel von *Chatterjee et al.*^[41] verfolgte einen anderen Ansatz. Hier wurde das Trisaccharid als 8-(Methoxycarbonyl)octylglycosid über einen linearen Weg hergestellt. Dabei wurden die beiden Rhamnosyl-Bausteine **21** und **22** zuerst zum Disaccharid **23** verknüpft. Es ergab sich eine Ausbeute von 70% und aufgrund des Nachbargruppeneffektes der Acetylschutzgruppe wurde eine vollständige 1,2-*trans*-Selektivität erreicht. In mehreren weiteren Reaktionsschritten wurde **23** mit dem zweiten Methylether funktionalisiert und entschützt, sodass der neue Glycosylakzeptor **24** vorlag. Dieser wurde mit dem bereits aus **Schema 1** bekannten Glycosyldonor **6** zum Trisaccharid **25** mit einer Ausbeute von 69% verknüpft. Abschließende Entschützungen ergaben schließlich das Zielmolekül **26** (**Schema 4**).

⁴¹ D. Chatterjee, S.-N. Cho, C. Stewart, J. T. Douglas, T. Fujiwara, P. J. Brennan, *Carbohydr. Res.* **1988**, *183*, 241-260.



Schema 4

1.2 Aspekte der präparativen Kohlenhydratchemie

Obwohl Kohlenhydrate in der Natur insgesamt sehr zahlreich vorkommen und ihre gezielte Isolierung aus natürlichen Materialien in vielen Fällen möglich ist, besteht oft die Notwendigkeit, präparative Synthesemethoden zur Darstellung von komplexen Kohlenhydraten zu entwickeln. Wie bei vielen anderen Naturstoffen auch, muss zur Isolierung von Sacchariden ausreichend Ausgangsmaterial zugänglich sein, aus dem das gewünschte Kohlenhydrat in genügend großer Ausbeute gewonnen werden kann. Dies ist beispielsweise zur Gewinnung einfacher Monosaccharide (z. B. Glucose und Fructose aus Stärke oder Saccharose) im technischen Maßstab möglich.^[42] Komplexere Oligo- oder Polysaccharide werden zu Forschungszwecken häufig auch in kleineren Mengen beispielsweise aus Pflanzen oder Bakterien isoliert. Diese Form der Gewinnung ist allerdings nicht immer zufriedenstellend, da das gewünschte Zielmolekül meist in einem inhomogenen Medium vorliegt, aus dem es herausgelöst und in Lösung gebracht werden muss. Zudem ist in der Regel eine selektive Trennung von einer Vielzahl anderer Verbindungen erforderlich. Darüber hinaus liegt das gewünschte Zielmolekül nicht immer in der für die weiteren Untersuchungen benötigten Form vor (z. B. gebunden an Proteinen, Lipiden), sodass weitere Schritte bis zum Erhalt des Zielmoleküls vollzogen werden müssen. Zudem muss dabei immer berücksichtigt werden, dass die Stabilität des Zielmoleküls während des gesamten Isolierungsprozesses gewährleistet bleiben muss. Ein

⁴² M. Baerns, A. Behr, A. Brehm, J. Gmehling, H. Hofmann, U. Onken, A. Renken, *Technische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 526-527.

weiterer wichtiger Aspekt besteht in der möglichen Gefährlichkeit des Substrates und dem damit verbundenen Aufwand bei der Handhabung. Im Falle des PGL-I erfolgten die ersten Arbeiten, wie oben beschrieben, an mit *Mycobacterium leprae* infizierten Geweben. Dabei bestehen oft besondere Gefahren, die durch die synthetische Darstellung der Zielmoleküle vermieden werden können. Aufgrund solcher Herausforderungen ist die Entwicklung synthetischer Methoden zum einfachen und gezielten Zugang von Kohlenhydraten erstrebenswert. Darüber hinaus ergibt sich durch die synthetische Herangehensweise zugleich die Möglichkeit der Darstellung unterschiedlicher Derivate, die zum Beispiel als Vergleichssubstanzen zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und der Erforschung von biologischen Funktionen der Kohlenhydrate eine wichtige Rolle spielen.

Die präparative Synthese von Oligosacchariden erfolgt meist aus Monosaccharid-Bausteinen, die aus natürlichen Quellen zugänglich sind (z. B. D-Glucose, D-Galactose, L-Rhamnose). Vorteilhaft dabei ist, dass in den natürlichen Monosacchariden bereits stereochemische Informationen enthalten sind, die für die Synthese genutzt werden können. Kohlenhydrate tragen in der Regel mehrere freie Hydroxylgruppen, die durch chemische Manipulation funktionalisiert oder substituiert werden können. Die Aufgabe der präparativen Kohlenhydratchemie besteht dabei in der Hauptsache darin, durch eine geeignete Synthesestrategie die gewünschten Funktionalisierungen entsprechend dem Zielmolekül in das Monosaccharid einzubringen und eine regio- und stereoselektive Verknüpfung zum Oligosaccharid (Glycosylierung) zu erreichen. Aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität der funktionellen Gruppen im Kohlenhydrat bedient man sich zur selektiven Funktionalisierung der organischen Schutzgruppenchemie.^[43,44]

Bei einer Glycosylierungsreaktion werden die beiden beteiligten Bausteine als Glycosyldonor und Glycosylakzeptor unterschieden. Der Glycosyldonor trägt das anomere Zentrum, an dem die neue glycosidische Bindung gebildet wird. Der Glycosylakzeptor trägt das Nucleophil. Der Substituent am anomeren Zentrum des Glycosyldonors wird für die Glycosylierung in der Regel mit einer Abgangsgruppe funktionalisiert. Diese lässt sich durch einen Promotor (z. B. eine Lewis-Säure) leicht aktivieren und nucleofug abspalten, sodass am anomeren Zentrum eine kationische Spezies (Oxocarbenium-Ion) entsteht, an die der Glycosylakzeptor nucleophil angreifen kann und mit ihm die glycosidische Bindung ausbildet (vgl. **Abbildung 5**).^[45]

⁴³ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 53.

⁴⁴ A. V. Demchenko (Hrsg.), *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 8-11.

⁴⁵ A. V. Demchenko (Hrsg.), *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 4-7.

Die Steuerung der Selektivität von Glycosylierungsreaktionen ist von besonderer Herausforderung, da sie durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Allgemein sind in cyclischen Kohlenwasserstoffen äquatoriale Substituenten sterisch begünstigt, da auf diese Weise 1,3-*syn*-diaxiale Wechselwirkungen vermieden werden (**Abbildung 3**).^[46,47]

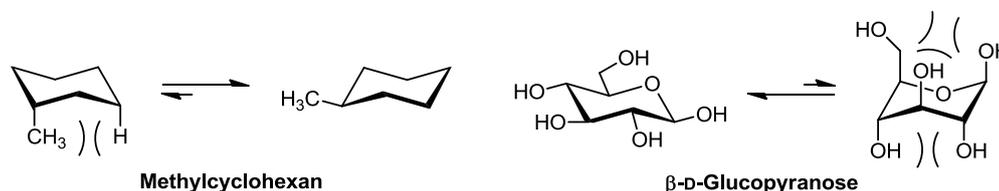


Abbildung 3: Darstellung 1,3-*syn*-diaxialer Wechselwirkungen.^[46,47]

Bei Kohlenhydraten ist dies üblicherweise auch der Fall, jedoch übt hier das Heteroatom im Ring einen Einfluss auf die Stellung von Substituenten am anomeren Zentrum aus. Dieser Einfluss wird als „anomerer Effekt“ bezeichnet.^[48] Er begünstigt die axiale Stellung elektronegativer Substituenten am anomeren Zentrum (**Abbildung 4**).

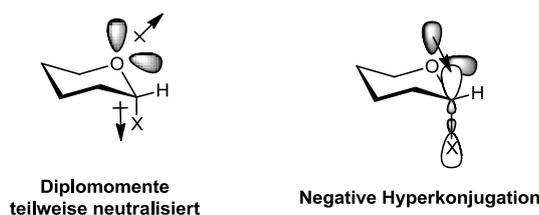


Abbildung 4: Veranschaulichung zur Erklärung des anomeren Effekts.^[49]

Eine Erklärung^[50] für den anomeren Effekt ist, dass bei einem elektronegativen Substituenten in axialer Stellung das partielle Dipolmoment der freien Elektronenpaare des endocyclischen Sauerstoffatoms und das partielle Dipolmoment der polarisierten Bindung zwischen dem anomeren Zentrum und dem anomeren Substituent einander entgegengesetzt wirken und sich dadurch teilweise aufheben. Dieser Umstand ist gegenüber sich addierenden Dipolmomenten bei äquatorialer Stellung des Substituenten bevorzugt. Eine weitere Erklärung bezieht sich auf stereoelektronische Effekte. Das freie Elektronenpaar im nicht-bindenden n-Orbital des Sauerstoffatoms kann mit dem anti-bindenden σ^* -Orbital der C-X-Bindung überlappen und Elektronen delokalisieren (negative Hyperkonjugation), wodurch ein Energiegewinn und somit eine Stabilisierung

⁴⁶ K. P. C. Vollhardt, N. E. Shore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 158.

⁴⁷ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 44.

⁴⁸ R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 25, 527-548.

⁴⁹ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 19-20.

⁵⁰ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 91-92.

erfolgt. Die Stärke des anomeren Effekts ist in erster Linie von der Elektronegativität des Substituenten am anomeren Zentrum abhängig. Daneben wurde eine Verstärkung des anomeren Effekts durch axiale Substituenten am C2-Atom bzw. seine Schwächung durch polare Lösungsmittel beobachtet. Aufgrund der vielen, auch gegenläufigen, Einflüsse, lässt sich die Selektivität einer Glycosylierungsreaktion durch den anomeren Effekt allein meist nur unzureichend steuern. Es entstehen oft Anomerengemische.

Die gezielte 1,2-*trans*-Selektivität kann jedoch durch die Verwendung von Acyl-Schutzgruppen am C2-Atom gefördert werden. Diese können eine Seite des Moleküls temporär sterisch abschirmen, sodass nur der 1,2-*trans*-Angriff eines Nucleophils am anomeren Zentrum möglich bleibt. Man bezeichnet diesen Einfluss als Nachbargruppeneffekt (**Abbildung 5**).

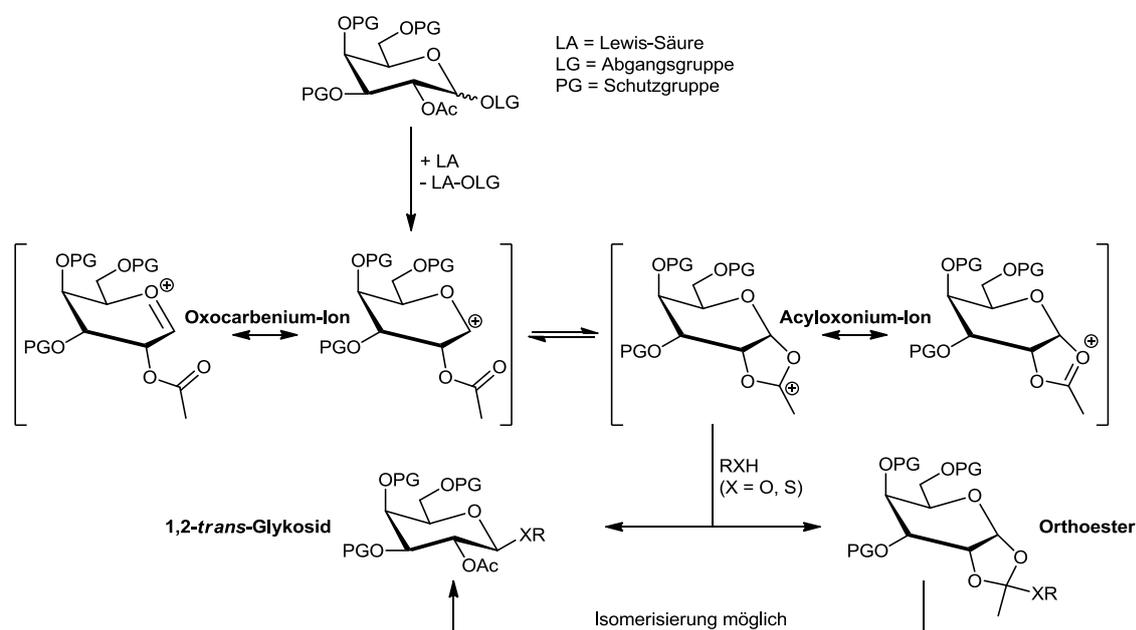


Abbildung 5: 1,2-*trans*-Glycosylierung mit Nachbargruppeneffekt.^[51]

Bei der Glycosylierungsreaktion wird die Abgangsgruppe des Glycosyldonors am anomeren Zentrum zunächst durch einen Promotor (z. B. eine Lewis-Säure) aktiviert. Sie spaltet sich ab und es entsteht ein mesomeriestabilisiertes Oxocarbenium-Ion. Eine benachbarte Acylfunktion am C2-Atom kann nun über ihr Carbonylsauerstoffatom am anomeren Zentrum angreifen und als Intermediat ein cyclisches Acyloxonium-Ion bilden, welches ebenfalls mesomeriestabilisiert ist. Der nucleophile Angriff des Glycosylakzeptors am anomeren Zentrum kann somit nur von der entgegengesetzten Seite aus erfolgen, sodass schließlich eine 1,2-*trans*-glycosidische Bindung entsteht. Die Stärke des Nachbargruppeneffekts ist abhängig von der beteiligten Acylschutzgruppe (z. B. Acetyl, Benzoyl, Levulinoyl). Als Nebenreaktion ist die Bildung eines Orthoesters

⁵¹ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, 161.

möglich. Dieser kann sich, je nach Konstitution, entweder durch Isomerisierung in das 1,2-*trans*-Glycosid umwandeln oder bleibt als stabile Verbindung bestehen. Die Bildung eines Orthoesters ist abhängig vom Glycosyldonor und von der beteiligten Acylschutzgruppe.

Weitere Faktoren für die Stereoselektivität von Glycosylierungsreaktionen sind elektronische und sterische Einflüsse (z. B. Art der Abgangsgruppe, Art und Größe benachbarter Schutzgruppen). Ebenso haben die Reaktionsbedingungen einen maßgeblichen Einfluss (Temperatur, Lösungsmittel, Promotor).^[44,49]

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei Glycosylierungsreaktionen betrifft die Reihenfolge der Zusammensetzung der Monosaccharid-Bausteine zum Oligosaccharid. Diese muss bereits bei der Erstellung der Synthesestrategie festgelegt werden, da davon abhängig ist, welche Schutzgruppen gewählt werden sollen und welche Abgangsgruppen für die anomeren Zentren geeignet sind.

In **Abbildung 6** ist exemplarisch eine lineare Synthesefolge der Darstellung von Oligosacchariden abgebildet.

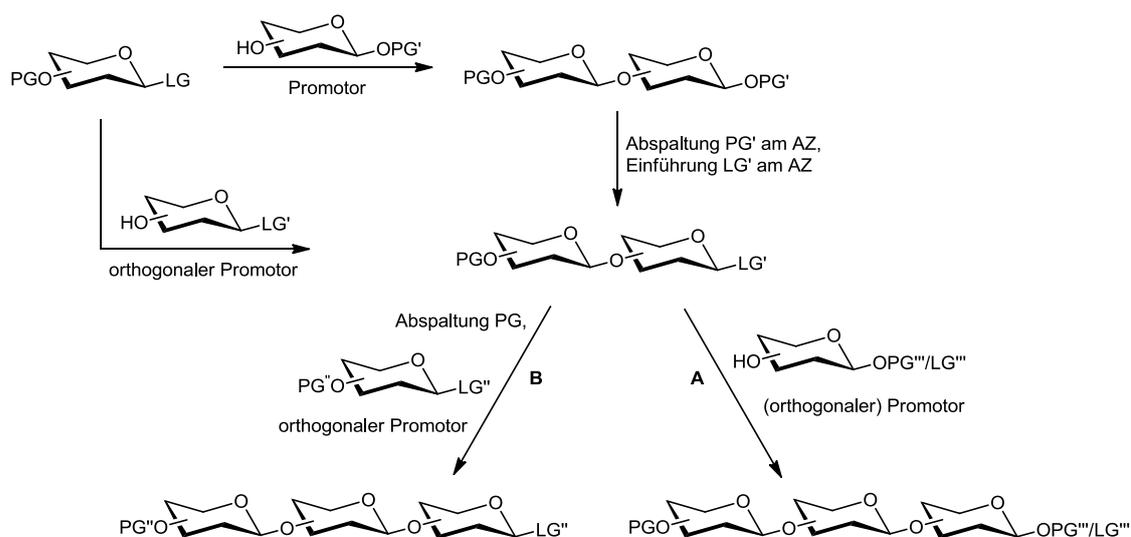


Abbildung 6: Lineare Oligosaccharidsynthese.^[52]

Im einfachsten Fall können die Bausteine nacheinander linear miteinander verknüpft werden. Dies hat zur Folge, dass die beiden zu verknüpfenden Bausteine entweder unabhängig voneinander (orthogonal) aktivierbare Abgangsgruppen besitzen müssen oder dass ein Baustein am anomeren Zentrum geschützt wird. Das gebildete Disaccharid kann dann ebenso als Glycosyldonor mit einem weiteren Glycosylakzeptor verlängert werden (Weg **A**) oder in einen Glycosylakzeptor umgewandelt werden und mit einem anderen Glycosyldonor orthogonal verknüpft werden (Weg **B**).

⁵² A. V. Demchenko (Hrsg.), *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008, 16-20.

Neben der linearen Vorgehensweise besteht auch die Möglichkeit, zunächst Disaccharide oder kurze Oligosaccharide herzustellen und diese dann blockweise zu längererkettigen Oligosacchariden zusammensetzen (**Abbildung 7**).

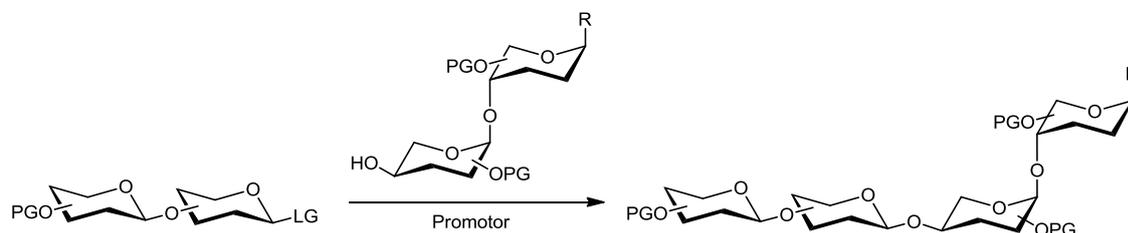


Abbildung 7: Blockweise Oligosaccharidsynthese.^[52]

Diese Methode besitzt beispielsweise bei der Bildung von sterisch anspruchsvollen und verzweigten Oligosacchariden Vorteile. Da sterische und elektronische Einflüsse der Schutzgruppen, Nachbargruppeneffekte und anomere Effekte die Reaktivitäten der Bausteine und die Stereoselektivität der Verknüpfung wesentlich beeinflussen, müssen diese bei der Planung der Verknüpfungsreihenfolge ebenfalls berücksichtigt werden. Aufgrund dieser Komplexität sind weitere spezielle Glycosylierungsmethoden oder Kombinationen mehrerer Methoden üblich.^[52]

1.3 Fluorierte organische Verbindungen

Fluorierte organische Verbindungen sind in der Natur sehr selten. Aufgrund der einzigartigen Eigenschaften des Fluors ist das Interesse an ihnen jedoch groß. Durch die gezielte Einführung eines Fluoratoms in organische Verbindungen wird die Beeinflussung ihrer biologischen Aktivität und ihrer Selektivität angestrebt. Untersuchungen dazu zeigten, dass sich auf diese Weise die Bindung zu Liganden oder die Erkennung von Rezeptoren beeinflussen lässt.^[53] Fluorierte organische Verbindungen haben daher auch Verbreitung in der medizinischen Nutzung gefunden. Einige Beispiele dafür sind in **Abbildung 8** dargestellt. Der Wirkstoff Atorvastatin wird in Arzneimitteln als Cholesterinsenker verwendet. Ciprofloxacin dagegen stellt ein wirksames synthetisches Antibiotikum dar. Ein Beispiel eines difluorierten Wirkstoffes ist 10,10-Difluor-13-dehydroprostacyclin, das Aktivität als Gefäßrelaxans zeigt.^[54,55] Das wohl bekannteste Beispiel für die medizinische Nutzung fluorierte Kohlenhydrate ist ¹⁸F-2-Desoxy-2-fluor-D-glucose. Das radioaktiv markierte Analogon des Traubenzuckers ist das am häufigsten verwendete Radiopharmakon für den Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Bereich der onkologischen Diagnostik und Therapie.

⁵³ R. Miethchen, J. Defaye, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 1-3.

⁵⁴ K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881-1886.

⁵⁵ D. Fried, D. Mitra, M. Nagarajan, M. Mehrotra, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 234-237.

Es dient dabei als Kontrastmittel zur Erkennung und Einstufung von Tumoren im menschlichen Körper.^[56]

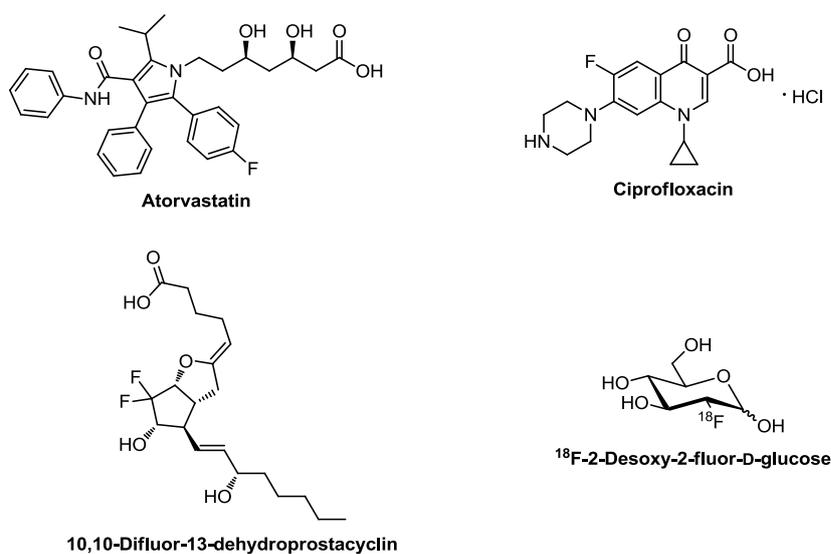


Abbildung 8: Beispiele für fluorierte organische Verbindungen in der medizinischen Nutzung.^[54,55,56]

Das besondere Verhalten fluorierte organischer Verbindungen ist durch die speziellen Eigenschaften des Fluoratoms begründet. Fluor ist das Element mit der höchsten Elektronegativität im Periodensystem. Daraus resultiert eine geringe Polarisierbarkeit des Fluoratoms und seine vergleichsweise kompakte Größe (van-der-Waals-Radius von Fluor: 1,47 Å, nach *Bondi*). Bei einer Kohlenstoff-Fluor-Bindung (C-F-Bindung) besteht durch den Unterschied der Elektronegativitäten (Fluor: 4,0, Sauerstoff: 3,5, Kohlenstoff: 2,5, Wasserstoff: 2,1, nach *Pauling*) eine starke Polarisierung. Dies führt zur Entwicklung eines großen Dipolmoments und einem starken ionischen Bindungscharakter von 43%. Die C-F-Bindung ist dadurch überaus stabil und besitzt gleichzeitig eine relativ kurze Bindungslänge von durchschnittlich etwa 1,35 Å. Aufgrund der hohen Elektronegativität hat das Fluoratom einer C-F-Bindung wenig Donor-Wirkung und fungiert nur in sehr seltenen Fällen als Wasserstoffbrücken-Akzeptor. Durch die hohe Polarität der C-F-Bindung werden vielmehr nur schwache elektrostatische Wechselwirkungen mit Wasserstoffatomen, manchmal in Kombination mit der London-Dispersion, beobachtet. Stärkere Kräfte werden mit geladenen Teilchen oder durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen beobachtet.^[57,58,59]

Wie in den oben genannten Beispielen skizziert, wird in manchen organischen Verbindungen, aufgrund der Absicht einer gezielten Veränderung der biologischen Wirkung, ein Wasserstoffatom durch ein Fluoratom ersetzt. Diese Substitution geht mit

⁵⁶ W. A. Weber, N. Avril, M. Schwaiger, *Strahlenther. Onkol.* **1999**, 175, 356-373.

⁵⁷ D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308-319.

⁵⁸ L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung*, Verlag Chemie, Weinheim **1968**.

⁵⁹ T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**, 2-10.

vergleichsweise geringen sterischen Veränderungen einher (van-der-Waals-Radius von Wasserstoff: 1.20 Å, nach *Bondi*), jedoch werden die elektronischen Eigenschaften der Bindung zum Kohlenstoffatom gravierend beeinflusst. Dadurch besteht dann häufig die Möglichkeit, einen biologischen Effekt in gewünschter Weise zu beeinflussen.^[54,57]

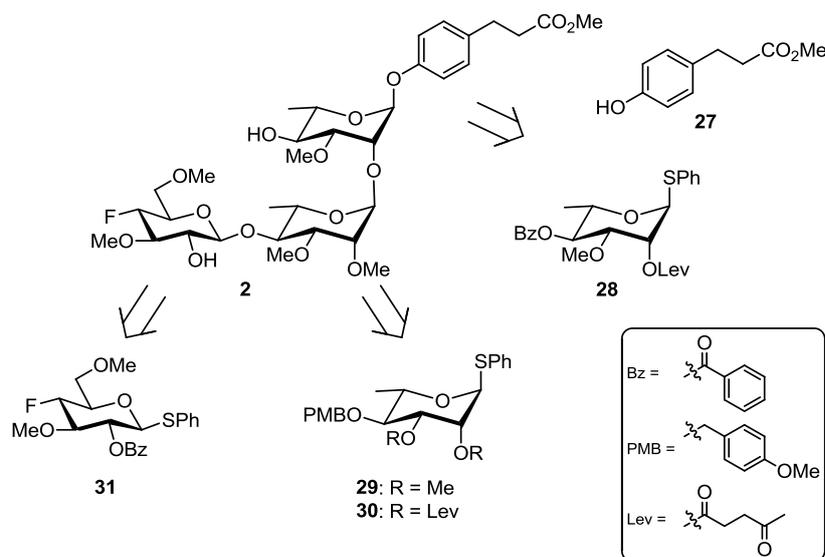
Weiterhin verbreitet ist der Austausch einer Hydroxylgruppe (OH-Gruppe) in organischen Molekülen durch ein Fluoratom. Die sterische Veränderung ist hier noch geringer als beim Wasserstoffaustausch (van-der-Waals-Radius von Sauerstoff: 1.52 Å, nach *Bondi*). Auch die elektronische Veränderung der Bindung zum Kohlenstoffatom ist aufgrund des geringeren Unterschieds der Elektronegativitäten von Fluor und Sauerstoff weniger stark. Allerdings fällt das acide Proton der OH-Gruppe weg und damit die Fähigkeit Wasserstoffbrücken-Bindungen auszubilden. Diese Veränderung der fluorierten organischen Verbindung wird dann genutzt, um in Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Beziehung die Rolle der OH-Gruppe einer Verbindung in biologischen Systemen zu untersuchen.^[57,60]

⁶⁰ T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, 2000, 137-143.

2 PROBLEMSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

Wie in Kapitel 1.1 ausgeführt, wurde in literaturbekannten Studien die 3,6-Di-*O*-Methyl- β -D-glucosyl-Einheit des PGL-I als entscheidendes Strukturmerkmal für die Invasion des *Mycobacterium leprae* in die Schwann-Zellen beschrieben. Ziel dieser Arbeit ist die Synthese des 4-Desoxy-4-fluor-glucosyl-Derivats **2**, in dem die freie Hydroxylgruppe in 4-Position der charakteristischen Struktureinheit durch ein Fluoratom substituiert ist. Dieses Substrat steht dann für weiterführende Tests zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung der charakteristischen Trisaccharid-Einheit zur Verfügung, wodurch sich eine neue Möglichkeit ergeben könnte, Informationen über die Rolle der Hydroxylgruppen des PGL-I bei der Bindung des *Mycobacterium leprae* an den Rezeptor der Schwann-Zelle zu gewinnen und neue Erkenntnisse über mechanistische Abläufe bei der Pathogenese der Lepra zu erhalten.

Die Syntheseplanung für das fluorierte PGL-I-Derivat **2** wurde bereits in Vorarbeiten im Rahmen einer Diplomarbeit^[61] angefertigt. Das Zielmolekül sowie seine retrosynthetische Planung sind in **Schema 5** dargestellt.



Schema 5

Die Struktur der Trisaccharid-Einheit von **2** entspricht der grundlegenden Struktur im natürlichen PGL-I, mit der Modifikation, dass die freie Hydroxylgruppe in 4-Position des Glucosyl-Bausteins durch ein Fluoratom substituiert ist. In Analogie zum PGL-I soll das Trisaccharid mit dem literaturbekannten phenolischen Linker^[62] **27** verknüpft werden, der als Vorläufer für eine mögliche Verlängerung durch lipophile Moleküle (z. B. Proteine,

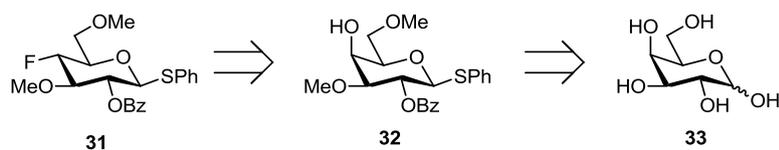
⁶¹ D. Kmoch, *Studien zur Synthese eines fluorierten Derivats des Phenolischen Glycolipids I*, Diplomarbeit, Technische Universität Dortmund, **2009**.

⁶² P. C. Dorrestein, K. Poole, T. P. Begley, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2215-2217.

Lipidanker) dient. Neben der Desoxyfluorierung sind die regioselektive Funktionalisierung der Monosaccharid-Bausteine mit insgesamt fünf Methylethern sowie die drei 1,2-*trans*-glycosidischen Verknüpfungen für die Synthese von Bedeutung. Die Planung sah für die Zusammensetzung von **2** die Synthese der Rhamnosyl-Bausteine **28**, **29**, **30** sowie des 4-Desoxy-4-fluor-glucosyl-Bausteins **31** vor.

Die Herstellung der Rhamnosyl-Bausteine **28**, **29** und **30** wurde bereits während der Diplomarbeit durchgeführt (vgl. Kapitel 3). Als Abgangsgruppen wurden hierbei jeweils Thiophenylether gewählt, da diese eine hohe Stabilität während der Baustein-Synthese besitzen und für eine spätere Glycosylierungsreaktion leicht aktivierbar sind. Gegebenenfalls lassen sie sich auch abspalten (temporäre Schutzgruppe), um andere Abgangsgruppen am anomeren Zentrum einzuführen.^[63] Für die temporäre Schützung der Hydroxylgruppen in 2-Position der Rhamnosyl-Bausteine **28** und **30** wurden Levulinoyl-Schutzgruppen (4-Oxopentansäureester) mit Nachbargruppeneffekt zur Steuerung einer selektiven 1,2-*trans*-Glycosylierung eingesetzt, die zudem orthogonal zu den anderen Acylschutzgruppen abgespalten werden können.^[64]

Die Synthese von Baustein **31** sollte in dieser Arbeit ausgehend von D-Galactose (**33**) erfolgen. Dabei sollte D-Galactose zunächst in mehreren Stufen zum Alkohol **32** funktionalisiert werden, um anschließend in einer nucleophilen Substitution unter Inversion der Stereokonfiguration an 4-Position das Fluoratom zur Bildung des fluorierten Glucosyl-Derivats **31** einzuführen (**Schema 6**).



Schema 6

Für den Glucosyl-Baustein **31** wurde zur Steuerung der 1,2-*trans*-Selektivität der späteren Glycosylierung durch den Nachbargruppeneffekt die Benzoyl-Schutzgruppe in 2-Position gewählt. Sie sollte am Ende der Synthese gemeinsam mit der Benzoyl-Schutzgruppe des oberen Rhamnosyl-Bausteins abgespalten werden.

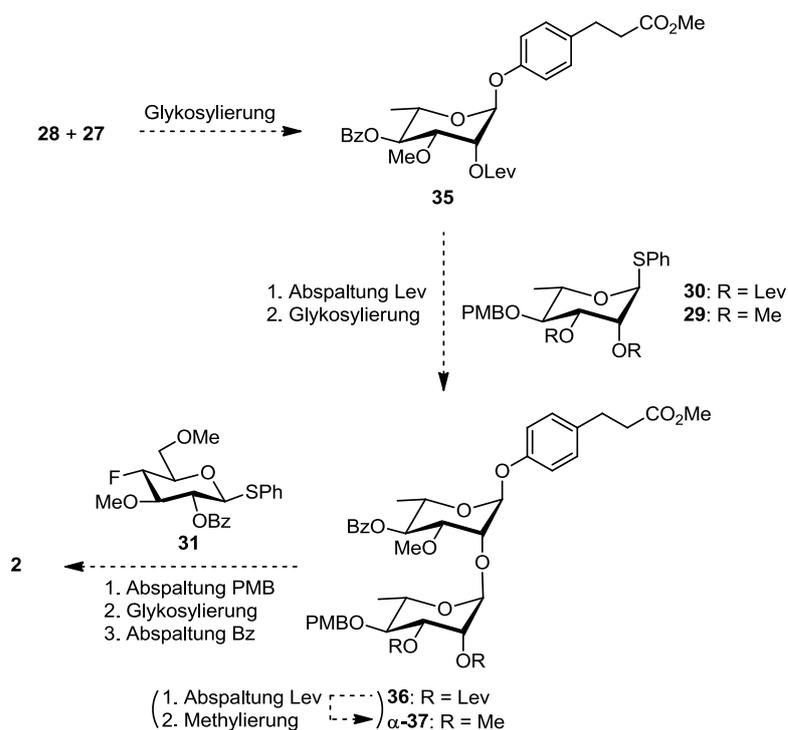
Für die Darstellung von **31** wurden in der Diplomarbeit einige Testreaktionen zur zweistufigen Fluorierung des Galactosyl-Bausteins **32** über Triflat **34** durchgeführt. Dabei

⁶³ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 174-177.

⁶⁴ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 64.

wurde der fluorierte Glucosyl-Baustein **31** jedoch nur in Spuren bzw. in geringen Mengen im Gemisch mit den Eliminierungsprodukten erhalten. Ebenso wurde die Verknüpfung des Rhamnosyl-Bausteins **28** mit dem phenolischen Linker **27** getestet. Dabei wurden erste Ergebnisse zum Reaktionsumsatz unter verschiedenen Bedingungen erhalten, bei denen Gemische des gewünschten Produkts **35** mit dem Edukt und verschiedenen Nebenprodukten entstanden (vgl. Kapitel 3).

Zur Darstellung des Zielmoleküls **2** aus den Monosaccharid-Bausteinen wurde die in **Schema 7** abgebildete lineare Synthese geplant.



Schema 7

Zunächst sollten der Rhamnosyl-Baustein **28** und der phenolische Linker **27** zum oberen Rhamnosyl-Baustein **35** verknüpft werden. Nach Abspaltung der Levulinoyl-Schutzgruppe zu **38** sollte der zweite Rhamnosyl-Baustein eingeführt werden. Dazu sollte die 1,2-*trans*-Selektivität der Glycosylierung mit den beiden Bausteinen **29** bzw. **30** untersucht werden. Bei Baustein **30** ist aufgrund des Nachbargruppeneffektes der Levulinoyl-Schutzgruppe eine hohe 1,2-*trans*-Selektivität zu erwarten. Zudem sollte Baustein **29** auf die Selektivität der Glycosylierung durch den anomeren Effekt getestet werden, da die Verwendung dieses Bausteins die Synthese um zwei Stufen verkürzen würde. Das erhaltene Disaccharid α -**37** (ggf. in zwei Stufen aus **36**) sollte nach Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit dem fluorierten Baustein **31** verknüpft werden

und nach Abspaltung der verbliebenen Benzoyl-Schutzgruppen schließlich das Zielmolekül **2** ergeben.

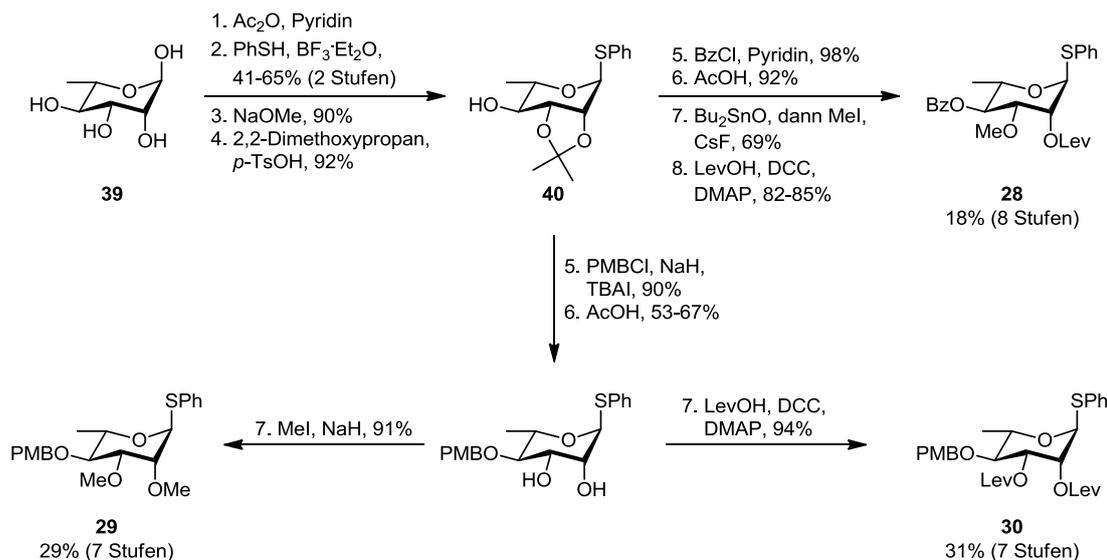
Zusammenfassend ergab sich für diese Arbeit folgende Problemstellung. Es sollte die vollständige Synthese des Glucosyl-Bausteins **31** ausgehend von D-Galactose (**33**) durchgeführt werden. Dabei bestand eine Herausforderung in der selektiven Einführung der beiden Methylether in 3- und 6-Position sowie der Einführung der Benzoyl-Schutzgruppe in 2-Position und des Thiophenylethers als Abgangsgruppe am anomeren Zentrum. Der abschließende Schlüsselschritt war die Desoxyfluorierung des funktionalisierten Alkohols **32** zum fluorierten Glucosyl-Baustein **31**.

Mit den Monosaccharid-Bausteinen **28**, **29** bzw. **30**, **31** und **27** in den Händen sollte die Verknüpfung der Bausteine entsprechend einer linearen Syntheseroute erfolgen. Dabei lag der Fokus auf der Suche nach geeigneten Reaktionsbedingungen für hohe 1,2-*trans*-Selektivitäten bei den Glycosylierungsreaktionen. Den Abschluss sollte die finale Entschützung des Trisaccharids zum gewünschten mono-fluorierten PGL-I-Derivat **2** bilden.

3 EIGENE VORARBEITEN

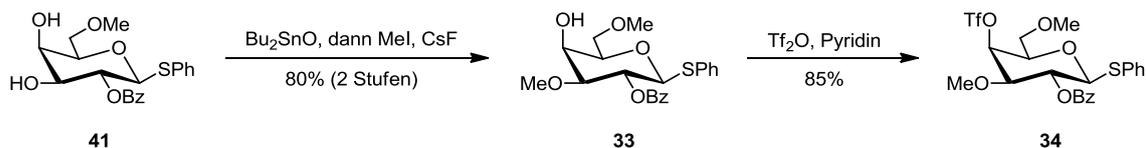
Im Folgenden sind in einer Übersicht die im Rahmen der Diplomarbeit^[61] erfolgten Vorarbeiten für die Synthese des PGL-I-Derivats **2** entsprechend der in Kapitel 2 beschriebenen Syntheseplanung zusammengefasst.

In **Schema 8** ist dargestellt, wie ausgehend von α -L-Rhamnose (**39**) in vier Stufen zunächst der Zwischenbaustein **40** dargestellt wurde. Dieser wurde in vier weiteren Stufen mit einer Gesamtausbeute von 18% (acht Stufen) zum Rhamnosyl-Baustein **28** funktionalisiert. Außerdem wurden die beiden anderen Rhamnosyl-Bausteine **29** bzw. **30** in jeweils drei weiteren Stufen aus dem Zwischenbaustein **40** dargestellt. **29** erhielt man mit einer Gesamtausbeute von 29% (sieben Stufen) und **30** mit einer Gesamtausbeute von 31% (sieben Stufen).



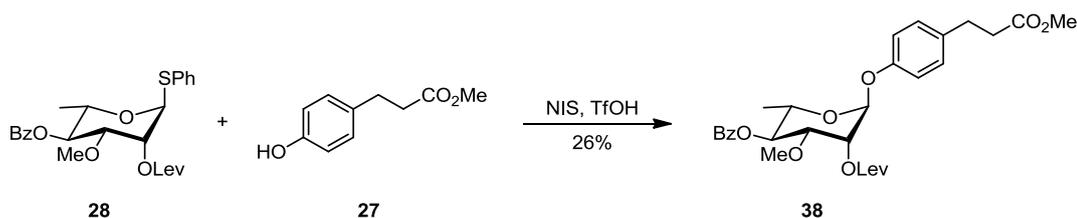
Schema 8

In **Schema 9** ist die Darstellung des Glucosyl-Bausteins **32** sowie des Triflats **34** aus dem Diol **41** abgebildet. Diese wurde in den Vorarbeiten im kleinen Maßstab für erste Testuntersuchungen der Fluorierung durchgeführt.



Schema 9

Mit dem Galactosyl-Baustein **32** wurden erste Testreaktionen durchgeführt, in denen in einer Eintopfsynthese die Bildung von Triflat **34** und die anschließende Fluorierung zum fluorierten Baustein **31** untersucht wurden. Dabei wurden jedoch nur geringe Spuren des gewünschten Produkts **31** im Gemisch mit dem Edukt **34** beobachtet. Zudem wurde die Bildung von Eliminierungsprodukten beobachtet. Darüber hinaus wurde eine Umsetzung von **34** mit dem Fluorierungsreagenz Tris(dimethylamino)schwefel(trimethylsilyl)-difluorid (TASF) getestet. Auch hier wurden nur minimale Spuren des fluorierten Produktes **31** im Gemisch mit einem Eliminierungsprodukt beobachtet. Das Fluorierungsprodukt **31** konnte daher in den Vorarbeiten noch nicht isoliert werden.



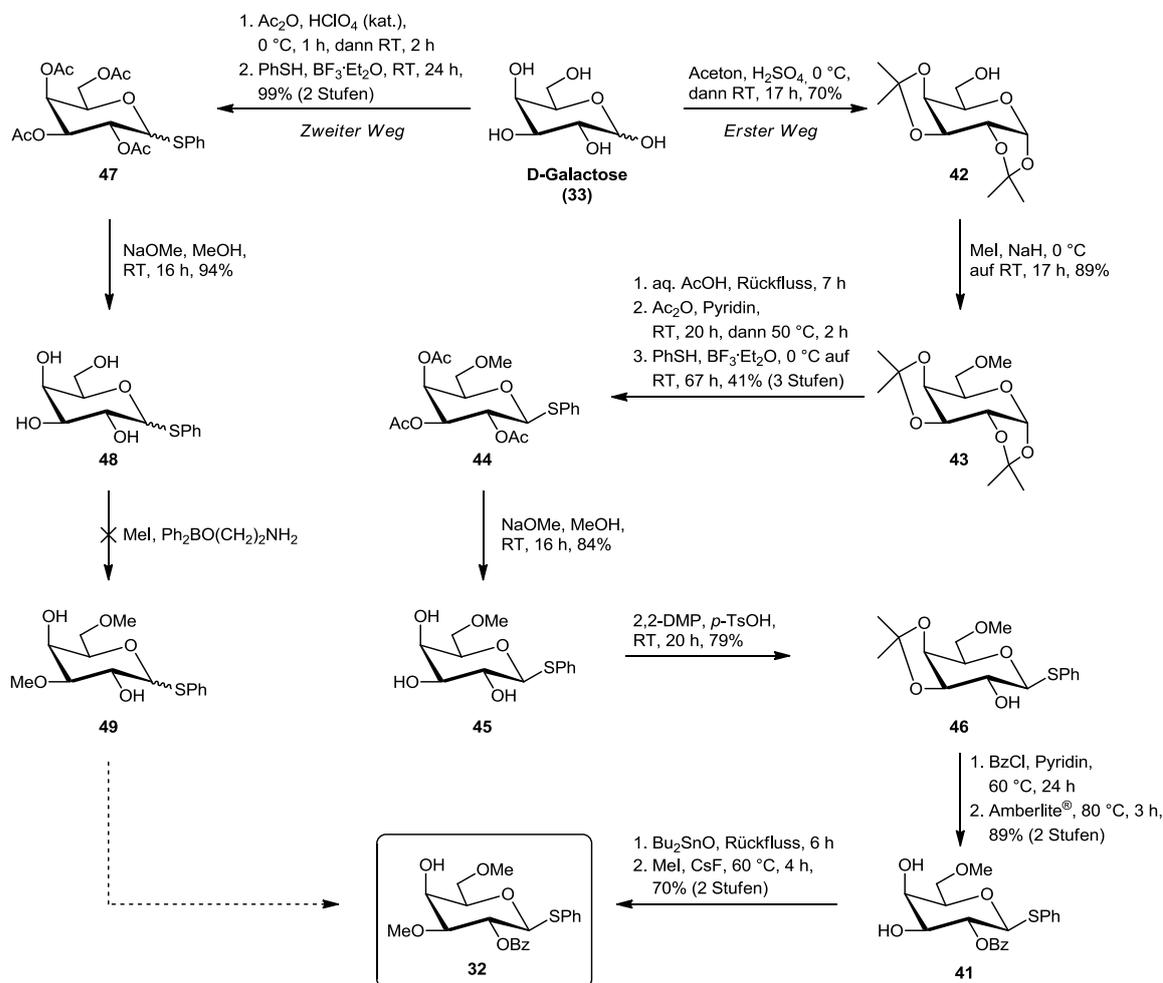
Schema 10

Zuletzt wurden in der Diplomarbeit ebenfalls erste Testreaktionen zur Verknüpfung der Bausteine **28** und **27** durchgeführt, in denen mit Hilfe der Bestimmung der Verhältnisse des Produkts **38** und des eingesetzten Edukts **28** im Rohprodukt geeignete Reaktionsbedingungen für einen vollständigen Umsatz gefunden werden sollten. Bei der Reaktion von **28** mit **27** unter der Aktivierung durch *N*-Iodsuccinimid (NIS) und Trifluormethansulfonsäure (TfOH) wurde das gewünschte Produkt **38** erstmals mit einer Ausbeute von 26% isoliert. Zudem wurden als Nebenprodukte zwei vermutlich iodierete Derivate des eingesetzten phenolischen Linkers beobachtet.

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.1 Darstellung von Fluorierungsvorläufer **32**

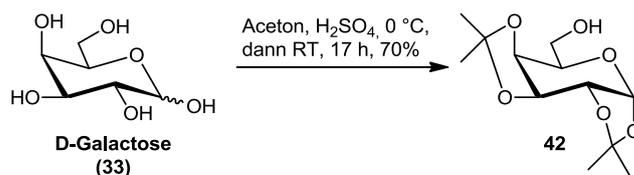
Für die Darstellung des 4-Desoxy-4-fluor-glucosyl-Bausteins **31** wurde Alkohol **32** nach der in **Schema 11** aufgeführten Synthesefolge hergestellt.



Schema 11

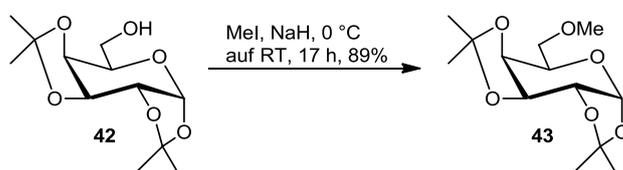
Die Synthese des Alkohols **32** erfolgte auf dem ersten Weg ausgehend von D-Galactose (**33**) über elf Reaktionsstufen, in denen unter Verwendung verschiedener Schutzgruppen die beiden Methylether in 3-Position und 6-Position selektiv eingeführt wurden sowie ein Thiophenylether als Abgangsgruppe am anomeren Zentrum installiert wurde. Nach dieser erfolgreichen Synthese wurde über einen zweiten Weg eine verkürzte Syntheseroute getestet, die jedoch nicht zum gewünschten Alkohol **32** führte.

4.1.1 Erster Syntheseweg



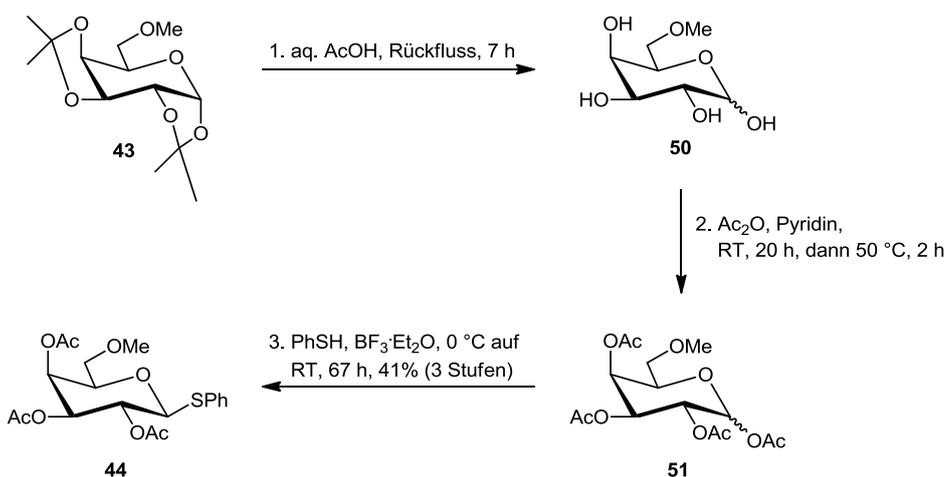
Schema 12

Im ersten Schritt wurden in einer säurekatalysierten Kondensation mit Aceton die beiden *cis*-ständigen Dirole der D-Galactose (**33**) als Isopropylidenacetale geschützt (**Schema 12**). Unter Verwendung von konzentrierter Schwefelsäure in Gegenwart von wasserfreiem Kupfer(II)sulfat wurde **42** mit einer Ausbeute von 65% erhalten (DK-42).^[65] In einem zweiten Versuch mit konzentrierter Schwefelsäure ohne Einsatz von Kupfersulfat wurde das gewünschte Produkt **42** mit einer Ausbeute von 70% erhalten (DK-11).^[66]



Schema 13

Zur Einführung des Methylethers an der primären Hydroxylgruppe wurde **42** mit Iodmethan und Natriumhydrid umgesetzt (**Schema 13**).^[67] Aus der nucleophilen Substitution ging **43** mit einer Ausbeute von 89% hervor (DK-17).



Schema 14

⁶⁵ J. Yang, X. Fu, Q. Jia, J. Shen, J. B. Biggins, J. Jiang, J. Zhao, J. J. Schmidt, P. G. Wang, J. S. Thorson *Org. Lett.* **2003**, 5, 2223-2226.

⁶⁶ C. E. Ballou, H. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3188-3193.

⁶⁷ F. M. K. Nejad, P. Marchetti, R. Rondanin, P. L. Barili, G. Catelani, *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, 124, 65-69.

Anschließend erfolgte die saure Spaltung der Isopropylidenacetale, gefolgt von der Peracetylierung der freien Hydroxylgruppen unter basischen Bedingungen und der Einführung des Thiophenylethers am anomeren Zentrum unter Katalyse einer Lewis-Säure (**Schema 14**).

Zur Spaltung der Isopropylidenacetale wurde **43** mit wässriger Essigsäure (80%) unter Rückfluss erhitzt.^[68] Der Reaktionsfortschritt wurde durch DC-Kontrolle überwacht. Nach vollständigem Umsatz wurde die Säure im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt **50** ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt (DK-18). **50** wurde mit einem Überschuss Essigsäureanhydrid in Pyridin zunächst bei Raumtemperatur umgesetzt (DK-19).^[69] Nach 20 Stunden Reaktionszeit zeigte sich bei der DC-Kontrolle zunächst noch ein Edukt-Spot. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch eine Stunde auf 50 °C erwärmt. Allerdings ergab sich dadurch keine weitere Änderung bei der DC-Kontrolle. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man leicht verunreinigtes **51**. Dieses wurde zur Einführung des Thiophenylethers am anomeren Zentrum mit Thiophenol und Bortrifluorid-Diethylether als Lewis-Säure umgesetzt (DK-22).^[70] Schließlich wurde das gewünschte Produkt **44** mit einer Ausbeute von 41% über drei Stufen als reines β -Anomer erhalten.

Für eine Verbesserung der Gesamtausbeute dieser Dreistufensynthese bestehen weitere Optimierungsmöglichkeiten. Nach der Reaktion mit wässriger Essigsäure könnte durch mehrfache azeotrope Destillation des Rohprodukts mit Toluol sichergestellt werden, dass Säurereste vollständig entfernt werden. Zudem könnte zur Abspaltung der Isopropylidenacetale eine andere Säure genutzt werden. Die Verwendung von saurem Ionenaustauscher Amberlite® IR-120 (H-Form) zeigte sich an späterer Stelle der Synthese (Baustein **41**) als zuverlässig und einfacher in der Durchführung. Vermutlich ergab sich außerdem ein unvollständiger Umsatz bei der Peracetylierung, sodass nur teilweise acetylierte Nebenprodukte bzw. nicht umgesetztes Edukt **50** bei der wässrigen Aufarbeitung abgetrennt wurden. Die Ausbeute für den Teilschritt zur Einführung des Thiophenylethers (ca. 75%) entspricht vergleichbaren Literaturwerten ähnlicher Reaktionen.^[71] Eine Optimierungsmöglichkeit könnte eine Eintopf-Synthese sein, bei der an **50** in einem Reaktionsschritt die freien Hydroxylgruppen peracetyliert werden und anschließend direkt am anomeren Zentrum der Thiophenylether eingeführt wird.^[72]

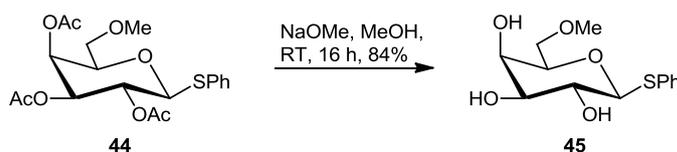
⁶⁸ W. Liao, R. D. Locke, K. L. Matta, *Chem. Commun.* **2000**, 5, 369-370.

⁶⁹ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 62.

⁷⁰ A. J. Janczuk, W. Zhang, P. R. Andreana, J. Warrick, P. G. Wang, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1247-1259.

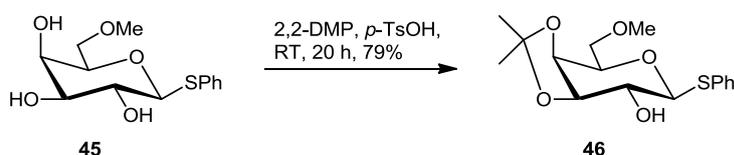
⁷¹ C. Xu, H. Liu, X. Li, *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1149-1153.

⁷² G. Agnihotri, P. Tiwari, A. K. Misra, *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 1393-1396.



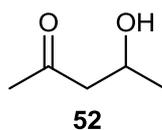
Schema 15

Ausgehend von **44** wurden im folgenden Schritt die Acetylschutzgruppen unter *Zemplén*-bedingungen abgespalten (DK-52, **Schema 15**).^[73] Das Rohprodukt wurde aufgrund der hohen Polarität des Triols aus einem Gemisch aus Ethylacetat und Methanol umkristallisiert. Man erhielt **45** mit einer Ausbeute von 84%.



Schema 16

Zur Einführung des Isopropylidenacetals in 3,4-Position wurde **45** unter säurekatalytischen Bedingungen mit 2,2-Dimethoxypropan (2,2-DMP) in Aceton umgesetzt (**Schema 16**).^[74] Im ersten Versuch wurde die Reaktionslösung mit *p*-Toluolsulfonsäure auf pH = 2 eingestellt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt (DK-39). Dabei wurde nur eine geringe Menge des gewünschten Produkts **46** (ca. 10%) im Gemisch mit einem weiteren Produkt **52** (**46/52** \approx 30:70) erhalten. Es handelt sich bei **52** vermutlich um 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on (**Schema 17**), das durch Aldoladdition^[75] des Acetons entstanden ist.



Schema 17

Abbildung 9: ¹H-NMR-Spektrum von **46** mit **52**.

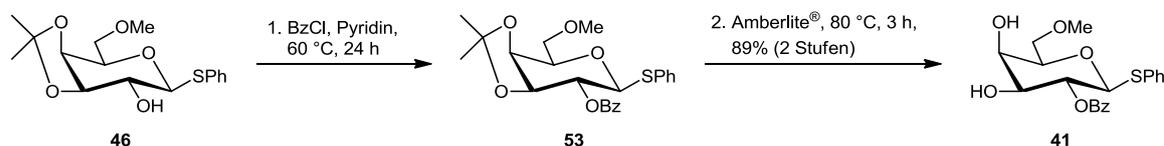
In einem zweiten Versuch wurden nur katalytische Mengen *p*-Toluolsulfonsäure eingesetzt und es wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DK-80). Dabei erhielt man **46** mit einer Ausbeute von ca. 87% im Gemisch mit **52** im Verhältnis **46/52** \approx 75:25. In einem dritten Versuch wurde die Lösung mit *p*-Toluolsulfonsäure auf pH = 2 eingestellt und pulverisiertes Molekularsieb (4 Å) hinzugefügt (DK-220). Nach einer

⁷³ G. Zemplén, E. Pascu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 1613-1614.

⁷⁴ D. Crich, H. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4640-4646.

⁷⁵ K. P. C. Vollhardt, N. E. Shore, *Organische Chemie*, **2005**, Wiley-VCH, Weinheim, 927-966.

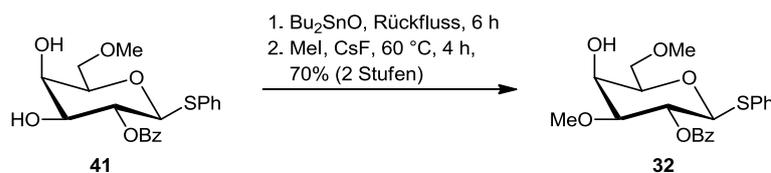
Reaktionszeit von 20 Stunden bei Raumtemperatur erhielt man **46** mit einer Ausbeute von 79%. Es wurde hierbei kein Nebenprodukt **52** beobachtet.



Schema 18

In den nächsten beiden Schritten wurde **46** an 2-Position mit einer Benzoyl-Schutzgruppe geschützt und anschließend das Isopropylidenacetal an 3,4-Position säurekatalytisch gespalten (**Schema 18**). In einem ersten Versuch wurde das Gemisch aus Alkohol **46** und **52** aus (DK-80) für 24 Stunden bei Raumtemperatur mit Benzoylchlorid in Pyridin umgesetzt (DK-84).^[69] Das erhaltene Rohprodukt wurde dann zur Abspaltung des Isopropylidenacetals mit wässriger Essigsäure (80%)^[68] sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt und ergab **41** nach Umkristallisation mit einer Ausbeute von 52% über drei Stufen (DK-87).

Als zweite Variante wurde eine Eintopf-Synthese ausgehend von **46** durchgeführt. Zunächst wurde **46** mit Benzoylchlorid in Pyridin 24 Stunden bei 60 °C zu **53** umgesetzt.^[69] Der vollständige Umsatz wurde durch DC-Kontrolle festgestellt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser und Dichlormethan versetzt und mit Amberlite® IR 120 (H-Form) auf pH = 1 eingestellt (DK-227).^[76] Nach drei Stunden Reaktionszeit bei 80 °C erhielt man das gewünschte Produkt **41** mit einer Ausbeute von 89% über zwei Stufen.



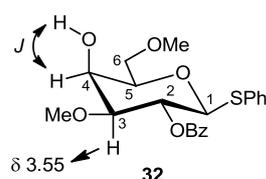
Schema 19

Zur Darstellung des Fluorierungsvorläufers **32** erfolgte abschließend die regioselektive Methylierung der Hydroxylgruppe an 3-Position (**Schema 19**). Dazu wurden Reaktionsbedingungen eingesetzt, die bereits in Vorarbeiten^[61] für diese Reaktion optimiert wurden. Diol **41** wurde mit Di-*n*-butylzinnoxid in Toluol unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt und in ein intermediäres Zinnacetal überführt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Umsetzung mit Iodmethan

⁷⁶ M. Chandrasekhar, K. L. Chandra, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4039-4045.

und Cäsiumfluorid in *N,N*-Dimethylformamid zu **32** umgesetzt.^[77] Das gewünschte Produkt wurde mit einer Ausbeute von 70% über zwei Stufen erhalten (DK-89).

Die regioselektive Methylierung an 3-Position wurde in den Vorarbeiten^[61] durch NMR-Spektroskopie belegt. Das durch den eingeführten Methylether weniger entschützte Proton H3 ist im ¹H-NMR-Spektrum ins Tieffeld verschoben (δ_{H3} für **41**: 3.68-3.83, δ_{H3} für **32**: 3.55). Zudem ist im ¹H-¹H-COSY-Spektrum eine Kopplung zwischen H4 und der noch freien Hydroxylgruppe an C4 zu erkennen.



Schema 20

Untersuchungen zu mechanistischen Details der regioselektiven Alkylierung mithilfe von Zinnacetalen sind in der Literatur bekannt.^[78] Es wurde beobachtet, dass der Zusatz von Cäsiumfluorid die Reaktionsgeschwindigkeit sowie den Umsatz der Alkylierung deutlich erhöht.^[79]

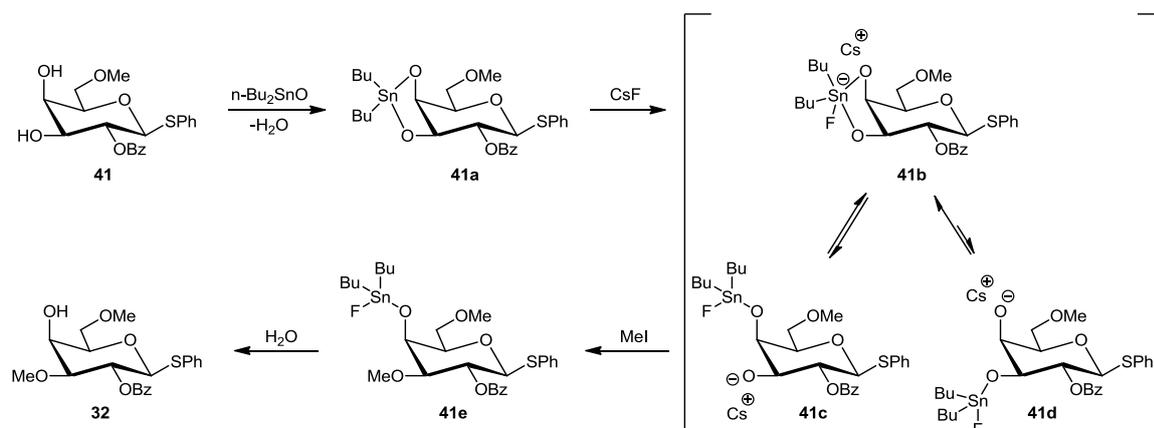


Abbildung 10: Mechanismusvorschlag der Alkylierung von **41** mit Di-*n*-butylzinnoxid.^[78,79]

Entsprechend der Literatur^[78] ist in **Abbildung 10** ein Mechanismusvorschlag dargestellt. Zunächst bildet Diol **41** mit Di-*n*-butylzinnoxid in einer Kondensationsreaktion unter Abspaltung von Wasser das Zinnacetal **41a**. Dieses liegt in der Regel als Dimer mit einem zweiten Zinnacetal vor, kann aber auch oligomere Strukturen mit mehreren Molekülen ausbilden. Das zugefügte nucleophile Fluorid greift am Zinnatom an und bildet das Intermediat **41b**, welches zu den Zinnverbindungen **41c** und **41d** führt. Im

⁷⁷ K. C. Nicolaou, K. C. Fylaktakidou, H. Monenschein, Y. Li, B. Weyershausen, H. J. Mitchell, H.-X. Wei, P. Guntupalli, D. Hepworth, K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433-15442.

⁷⁸ T. B. Grindley, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, *53*, 17-142.

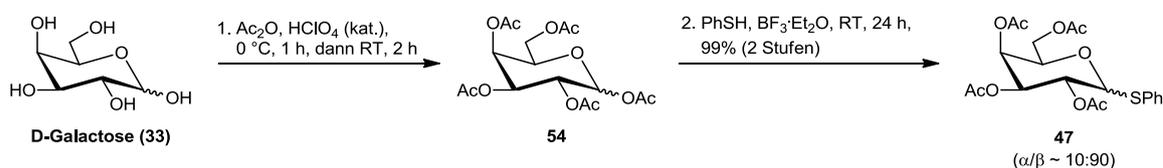
⁷⁹ N. Nagashima, M. Ohno, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1972-1982.

Allgemein ist die Regioselektivität stark vom ausgebildeten Dimer und verschiedenen sterischen und elektronischen Einflüssen abhängig, weshalb eine Vorhersage oft nur schwer möglich ist. Bei Galactose-Derivaten, wie **41**, ist unter diesen Bedingungen meist die Bildung des äquatorialen Alkoholats begünstigt. Der elektrophile Angriff von Iodmethan führt schließlich über **41e** zum gewünschten Produkt **32**.

Für den oben beschriebenen ersten Syntheseweg lässt sich damit zusammenfassen, dass der gewünschte Fluorierungsvorläufer **32** ausgehend von D-Galactose (**33**) in elf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11% dargestellt werden konnte.

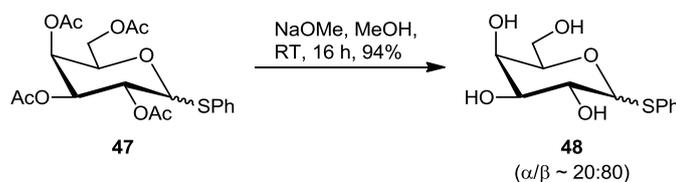
4.1.2 Zweiter Syntheseweg

Zur Untersuchung einer möglichen kürzeren Synthese des Fluorierungsvorläufers **32** wurde ein zweiter Syntheseweg ausgehend von D-Galactose (**33**) durchgeführt.



Schema 21

Auf dem zweiten getesteten Syntheseweg zum Fluorierungsvorläufer **32** wurde aus D-Galactose (**33**) zunächst in einer säurekatalysierten Veresterung mit einem Überschuss Essigsäureanhydrid der peracetylierte Baustein **54** hergestellt (DK-201).^[80] Dieser wurde dann mit Thiophenol in Gegenwart von Bortrifluorid-Diethylether als Promotor umgesetzt, wobei die Acetoxygruppe am anomeren Zentrum in einer Glycosylierungsreaktion durch einen Thiophenylether substituiert wird (DK-202, **Schema 21**).^[81] Aufgrund des Nachbargruppeneffekts der Acetylschutzgruppe am benachbarten C2-Atom wurde die Stereoselektivität der Reaktion zur bevorzugten Bildung des β -Produkts erhöht. Das gewünschte Produkt **47** wurde mit einer Ausbeute von 99% über zwei Stufen als Anomerengemisch im Verhältnis von $\alpha/\beta \approx 10:90$ erhalten.



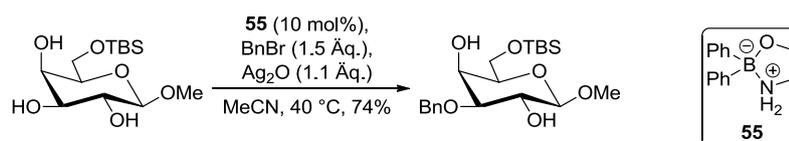
Schema 22

⁸⁰ B. Reux, V. Weber, M. J. Galmier, M. Borel, M. Madesclaire, J. C. Madelmont, E. Debiton, P. Coudert, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5004-5020.

⁸¹ J. Xie, A. Molina, S. Czernecki, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 481-498.

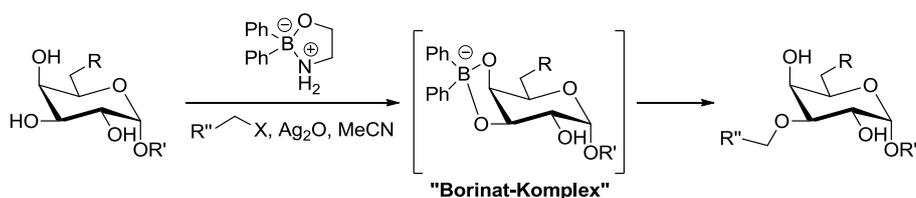
Anschließend wurden die Acetylschutzgruppen von Thioglycosid **47** durch Umsetzung mit katalytischen Mengen Natriummethanolat in Methanol (*Zemplén*-Bedingungen)^[73] wieder abgespalten (DK-205, **Schema 22**).^[82] Man erhielt Tetrol **48** mit einer Ausbeute von 94% ($\alpha/\beta \approx 20:80$). Durch Umkristallisation aus Ethylacetat konnte daraus eine Fraktion von 40% nahezu reinem β -Anomer **48** ($\alpha/\beta \approx 2:98$) isoliert werden.

Auf der nächsten Synthesestufe sollte in Tetrol **48** regioselektiv an den beiden Hydroxylgruppen am C3- und C6-Atom ein Methylether eingeführt werden (**Schema 25**). Eine etablierte Methode zur Methylierung von freien Hydroxylgruppen ist die Verwendung von Iodmethan und Silber(I)oxid.^[83] Eine abgewandelte Methode unter zusätzlicher Verwendung katalytischer Mengen eines Borinsäurederivats (2-Aminoethyldiphenylborinat, **55**) entwickelte *Taylor*^[84,85] zur selektiven Acylierung und Alkylierung von Kohlenhydraten. Dabei wurde gezeigt, dass mit dieser Methode bei Galactosederivaten eine selektive Alkylierung der Hydroxylgruppe am C3-Atom in Gegenwart von freien Hydroxylgruppen am C2- und C4-Atom möglich ist (**Schema 23**).



Schema 23

Ähnlich wie bei der regioselektiven Alkylierung unter Verwendung von Di-*n*-butylzinnoxid^[78] wird hier mechanistisch die Bildung eines Borinat-Komplexes an einem *cis*-ständigen Diol postuliert, welcher die Nucleophilie der Sauerstoffatome beeinflusst (**Schema 24**).^[85]



Schema 24

Es sollte nun die Übertragbarkeit der beschriebenen Alkylierungsmethode auf die Synthese von **49** geprüft werden. Dabei ergaben sich die Fragestellungen, ob sich die Methode zur Einführung von Methylethern eignet und darüber hinaus eine Anwendung

⁸² B. Liu, R. Roy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 8, 773-779.

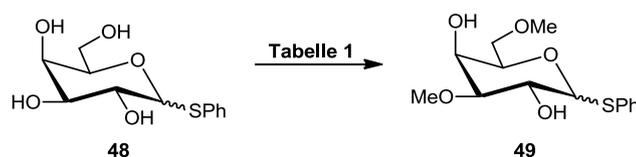
⁸³ N. Finch, J. J. Fitt, I. H. S. Hsu, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 206-215.

⁸⁴ D. Lee, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3724-3727.

⁸⁵ L. Chan, M. S. Taylor, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3090-3093.

zur 3,6-Di-*O*-methylierung möglich ist. Eine 3,6-Di-*O*-acylierung eines Galactosederivats hatte *Taylor* bereits gezeigt. Ebenso wurde über die Bildung eines 3,6-di-*O*-alkylierten Nebenprodukts bei der Reaktion nach **Schema 23** berichtet.

Für erste Testreaktionen wurde **48** ($\alpha/\beta \approx 2:98$) eingesetzt. Die Reaktionen wurden analog zu *Taylor* in Acetonitril durchgeführt (**Schema 25**).



Schema 25

Die Ergebnisse der Testreaktionen sind in **Tabelle 1** aufgelistet.

Tabelle 1: Testreaktionen zur Synthese von **49**.

Nr.	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
DK-207	2.5 Äq. MeI, 2.1 Äq. Ag ₂ O, 10 mol% 55	40 °C, 3 d	komplexes Gemisch ^[a]
DK-209	25 Äq. MeI, 2.1 Äq. Ag ₂ O, 10 mol% 55	40 °C, 2 d	komplexes Gemisch ^[b]
DK-219	5 Äq. MeI, 2.1 Äq. Ag ₂ O, 10 mol% 55	100 °C, 3 d	komplexes Gemisch ^[b]

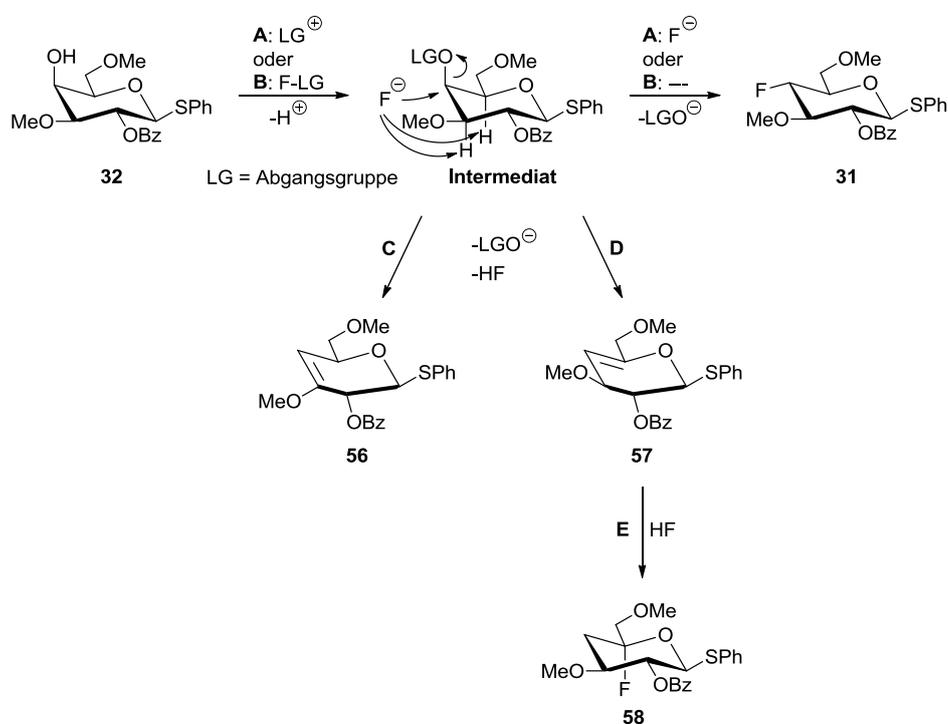
^[a] Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 20:1). ^[b] Rohprodukt.

Im ersten Versuch in Anlehnung an die Literaturbedingungen^[85] (vgl. **Schema 23**) wurde **48** mit 2.1 Äq. Silber(I)oxid und 2.5 Äq. Iodmethan in Gegenwart von 10 mol% 2-Aminoethyldiphenylborinat (**55**) umgesetzt (DK-207). Bei der Auswertung der ¹H-NMR-Spektren der erhaltenen komplexen Gemischfraktionen wurden darin zwei vermutlich unterschiedlich methylierte Produkte erkannt. Eine eindeutige Identifizierung dieser Produkte gelang jedoch nicht. Zwei weitere Reaktionen mit einem größeren Überschuss an Iodmethan zeigten ebenso die Bildung komplexer Produktgemische mit unterschiedlichem Methylierungsgrad des Galactosids (DK-209, DK-219).

Aufgrund dieser Testreaktionen wird vermutet, dass die beschriebene Methode Potenzial für die Einführung von Methylethern an Kohlenhydraten besitzt. Dennoch zeigte sich, dass eine zufriedenstellende Steuerung der Reaktivität und Selektivität nur nach weiteren methodischen Untersuchungen möglich ist. Zudem ist davon auszugehen, dass ebenfalls die Anwendung einer Schutzgruppenstrategie überprüft werden muss. Daher wurde dieser zweite Syntheseweg nicht weiter verfolgt, da die Darstellung des Fluorierungsvorläufers **32** bereits im ersten Weg gelang und ein zufriedenstellendes Ergebnis über den zweiten Syntheseweg nicht absehbar war.

4.2 Darstellung des fluorierten Glucosyl-Bausteins **31**

Ein Schlüsselschritt dieser Bausteinsynthese war die Desoxyfluorierung des Fluorierungsvorläufers **32** zum 4-Desoxy-4-fluor-glucopyranosid **31** durch nucleophile Substitution der Hydroxylgruppe am C4-Atom. Methoden zur Desoxyfluorierung von Kohlenhydraten sind in der Literatur weitläufig bekannt.^[86] Eine Herausforderung dabei ist, dass die Hydroxylgruppe einerseits eine schlechte Abgangsgruppe ist und zudem Fluorid ein schlechtes Nucleophil darstellt. Daher wird bei diesen Reaktionen im Allgemeinen die zu substituierende Hydroxylgruppe zuerst in eine gute Abgangsgruppe überführt und anschließend nach einem S_N2-Mechanismus durch ein Fluorid ersetzt. Die 4-Desoxyfluorierung kann sowohl in einer zweistufigen Reaktionsfolge als auch als Eintopf-Synthese durchgeführt werden.



Schema 26

In **Schema 26** sind die allgemeinen mechanistischen Überlegungen sowie die bisher identifizierten Produkte der 4-Desoxyfluorierung von Galactosid **32** dargestellt. In einigen Testansätzen wurde darüber hinaus auch die Bildung weiterer, bisher nicht identifizierter Nebenprodukte beobachtet. Die zentrale Rolle innerhalb dieser Reaktion stellt das aktivierte Intermediat dar, bei dem die vormals freie Hydroxylgruppe mit einer nucleofugen Abgangsgruppe versehen wurde. Bei der zweistufigen Fluorierungsmethode wurde dieses Zwischenprodukt durch einen vorgelagerten Reaktionschritt hergestellt und

⁸⁶ K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B. J. Paul, *Carbohydr. Res.* **2000**, *37*, 47-86.

isoliert. Es wurden Abgangsgruppen verwendet, welche zu einem stabilen, lagerfähigen Intermediat führen (z. B. Sulfonsäureester). Im zweiten Reaktionsschritt wurde dieses Intermediat dann mit einem Fluorierungsreagenz zum gewünschten 4-Desoxyfluorierungsprodukt **31** umgesetzt (Weg A).^[86]

Bei der Eintopf-Variante wurde der freie Alkohol **32** mit einem Fluorierungsreagenz umgesetzt, mit dem *in situ* das aktivierte Intermediat mit einer Abgangsgruppe gebildet wird, das dann in direkter Folge zum gewünschten Produkt **31** weiterreagiert (Weg B). Bekannte Reagenzien hierfür sind Alkylaminoschwefeltrifluoride (z. B. DAST, BAST) oder perfluorierte Alkylsulfonylfluoride (z. B. Nonaflylfluorid) (**Abbildung 11**).^[87,88]

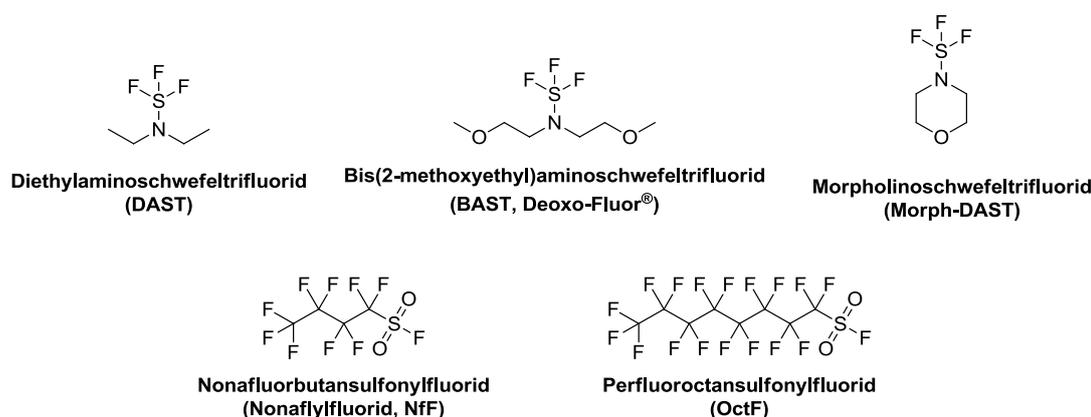


Abbildung 11: Fluorierungsreagenzien für die Eintopf-Variante der Desoxyfluorierung.

Als Konkurrenzreaktionen zur gewünschten Fluorierung wurden in der Regel bei allen Versuchen Eliminierungsreaktionen beobachtet. So führte die Eliminierung des antiperiplanar zur Abgangsgruppe stehenden vicinalen Protons H3 zu **56** (Weg C) und analog die Eliminierung des Protons H5 zu **57** (Weg D). Als weitere Folgereaktion entstand durch Addition von Fluorwasserstoff an **57** das fluorierte Nebenprodukt **58** (Weg E). Vergleichbare Beobachtungen dieser Nebenreaktionen sind literatur-bekannt.^[89,90] Zusätzlich wurden in einigen ¹H-NMR-Spektren der bei den durchgeführten Reaktionen erhaltenen Produktgemische weitere Signale beobachtet, die bisher nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Daher wurde vermutet, dass sich teilweise noch weitere, bisher unbekannte Nebenprodukte gebildet haben könnten. Als weitere Folgereaktionen sind Zersetzungsreaktionen der Nebenprodukte wahrscheinlich.

Bei der Synthese von **31** wurden die beiden Möglichkeiten der zweistufigen Desoxyfluorierung und der Eintopf-Variante getestet. Die Ergebnisse sind im Folgenden aufgeführt.

⁸⁷ R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Synthesis* **2002**, 17, 2561-2578.

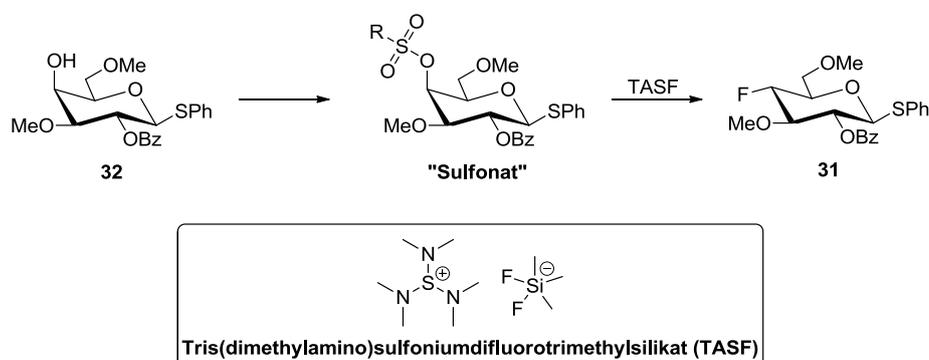
⁸⁸ H. Vorbrüggen, *Synthesis* **2008**, 8, 1165-1174.

⁸⁹ E. Petráková, H. J. C. Yeh, P. Kováč, C. P. J. Glaudemans, *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, 11, 407-412.

⁹⁰ T. K. Lindhorst, J. Thiem, *Carbohydr. Res.* **1991**, 209, 119-129.

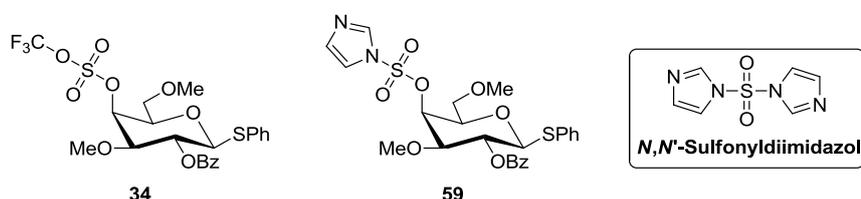
4.2.1 Zweistufige Desoxyfluorierung

In der zweistufigen Methode wurde die freie Hydroxylgruppe von Galactosid **32** zuerst in einen Trifluormethansulfonsäureester oder Imidazolsulfonsäureester als aktiviertes Intermediat überführt, welcher dann mit TASF zu **31** substituiert wurde (**Schema 27**).^[91,92]



Schema 27

In Vorarbeiten^[61] wurde gezeigt, dass **34** durch Reaktion von **32** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) und Pyridin in Dichlormethan mit einer Ausbeute von 85% dargestellt werden kann. Als zweite Testsubstanz sollte der Imidazolsulfonsäureester **59** hergestellt werden, der ebenfalls als gute Abgangsgruppe bekannt ist (**Schema 28**).^[92]



Schema 28

Im ersten Versuch wurde dazu **32** mit Imidazol und Sulfurylchlorid in *N,N*-Dimethylformamid umgesetzt (DK-7). Dabei wurden nach Säulenchromatographie verschiedene komplexe Produktgemische und unbekannte Produkte erhalten bei denen vermutlich der Thiophenylether abgespalten wurde. In einem zweiten Versuch wurde **32** mit Natriumhydrid und *N,N'*-Sulfonyldiimidazol in *N,N*-Dimethylformamid umgesetzt (DK-15). Nach Säulenchromatographie wurden jedoch auch hier verschiedene komplexe Produktgemische sowie 3% **57** erhalten. In den beiden Versuchen wurde deutlich, dass die Darstellung des Imidazolsulfonsäureester **59** auf diese Weise nicht erfolgreich verlief. Der eingesetzte Baustein war unter den verwendeten Reaktionsbedingungen instabil, sodass unterschiedliche Nebenreaktionen zu komplexen Produktgemischen führten. In (DK-7) betraf dies hauptsächlich das anomere Zentrum. In (DK-15) wurde Eliminierung

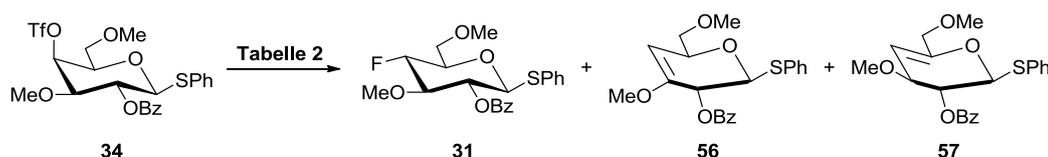
⁹¹ B. Doboszewski, G. W. Hay, W. A. Szarek, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 412-419.

⁹² J.-M. Vatele, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10557-10568.

beobachtet. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass die Benzoyl-Schutzgruppe den basischen Bedingungen nicht standhielt.

In der Literatur sind Untersuchungen mit Galactosederivaten unter diesen Bedingungen bekannt, in denen die bevorzugte Bildung der Eliminierungsprodukte beobachtet wurde. Außerdem wurde berichtet, dass die β -Konfiguration am anomeren Zentrum zur bevorzugten Eliminierung führt.^[93] Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass die Einführung eines Imidazolsulfonsäureesters am Baustein **32** unter den getesteten Bedingungen problematisch war und eine notwendige Optimierung einer Vielzahl von Reaktionsvariablen unterliegt. Daher wurde die Synthese von **59** nicht weiterverfolgt und im nächsten Schritt nur der Trifluormethansulfonsäureester **34** zur Fluorierung eingesetzt.

Aus den Vorarbeiten^[61] ist bekannt, dass die Umsetzung von **34** mit TASF zum gewünschten Produkt **31** führt, jedoch ebenso Eliminierungsreaktionen zu den Nebenprodukten **57** und **56** stattfinden (Schema 29, vgl. Kapitel 3). Es wurden dazu weitere Testreaktionen durchgeführt, um zu überprüfen, ob eine Optimierung der Reaktionsbedingungen aussichtsreich ist.



Schema 29

In **Tabelle 2** sind die Ergebnisse der Testreaktionen aufgelistet.

Tabelle 2: Ergebnisse zur Darstellung von **31** aus **34**.

Nr.	TASF [Äq.]	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]
DK-1	3.0	DCM	-12 °C, 2 h	~50% 57 , ~20% 57/56 \approx 45:55, Spuren 31
DK-2	3.0	MeCN	-12 °C, 1 h	31/57/56 \approx 43:25:33
DK-3	3.0	DMF	-12 °C, 1 h	Zersetzung

^[a] Nach Säulenchromatographie. Bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum der erhaltenen Gemische.

Im ersten Versuch wurde **34** mit drei Äquivalenten TASF bei -12 °C in Dichlormethan umgesetzt (DK-1). Dabei erhielt man nach Säulenchromatographie ca. 50% **57** im Gemisch mit Spuren von **31** sowie ca. 20% eines Gemischs von **57/56** \approx 45:55. Im

⁹³ E. Attolino, G. Catelani, F. D'Andrea, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1685-1688.

zweiten Versuch wurde **34** mit drei Äquivalenten TASF bei $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Acetonitril umgesetzt (DK-2). Dabei erhielt man nach Säulenchromatographie ein Gemisch aus **31/57/56** im Verhältnis von 43:25:33. Im dritten Versuch wurde **34** mit drei Äquivalenten TASF bei $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ in *N,N*-Dimethylformamid umgesetzt (DK-3). Dabei wurde nur eine Zersetzung des Edukts beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zeigen, dass unter diesen Bedingungen die Eliminierungsreaktion gegenüber der Substitution bevorzugt ist. Das Verhältnis wird durch das eingesetzte Lösungsmittel beeinflusst. Acetonitril zeigte sich hier gegenüber Dichlormethan und *N,N*-Dimethylformamid als bessere Wahl. Möglicherweise könnte die Bildung der Eliminierungsprodukte durch eine Reduktion der Menge des Fluorierungsreagenzes gemindert werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, andere Fluorierungsreagenzien (z. B. Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, Triethylamin-Trihydrofluorid) einzusetzen. Es ergab sich zudem, dass die beobachteten Spuren des Produkts **31** nur in einem Gemisch mit den Eliminierungsprodukten **57** und **56** erhalten wurden. Eine vollständige Trennung konnte durch Säulenchromatographie nicht erzielt werden. Insgesamt waren die Ergebnisse dieser Fluorierungsmethode nicht zufriedenstellend. Der präparative Aufwand über zwei Reaktionsstufen stand dabei in keinem Verhältnis zur erzielten Produktausbeute. Weitere Optimierungsversuche wurden daher nicht durchgeführt.

4.2.2 Eintopf-Variante der Desoxyfluorierung

4.2.2.1 Reaktion mit *NfF* bzw. *OctF*

Die Verwendung von Nonafluorbutansulfonylfluorid (*NfF*) unter Zusatz einer Base (z. B. DBU) zur Desoxyfluorierung primärer und sekundärer Alkohole ist seit längerer Zeit bekannt. Darüber hinaus ergaben Studien von *Vorbrüggen*^[88] Erkenntnisse zum möglichen Reaktionsverlauf. In **Abbildung 12** ist der vorgeschlagene Mechanismus für die Desoxyfluorierung, übertragen auf die Synthese von **31** aus **32**, abgebildet.

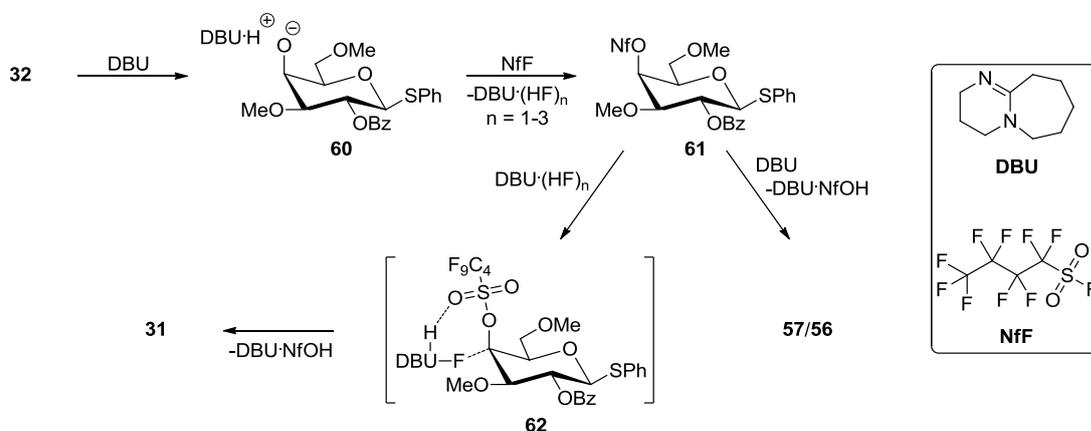


Abbildung 12: Mechanismusvorschlag zur Desoxyfluorierung von **32** mit *NfF* und DBU.^[88]

Alkohol **32** wird zunächst durch die starke Base DBU deprotoniert und es bildet sich das Alkoholat **60**. Dieses reagiert mit NfF unter Bildung des aktivierten Intermediats **61**. Nonaflat **61** wird nun durch den *in situ* gebildeten DBU·(HF)_n-Komplex angegriffen und führt über den mutmaßlichen Übergangszustand **62** zu Produkt **31**. Als Nebenreaktionen können Eliminierungsreaktionen unter Bildung von **57** und **56** stattfinden.

Tabelle 3: Ergebnisse der Fluorierungsreaktionen von **32** mit NfF^[a] – Teil 1.

Nr.	LM	Zeit [h]	Ergebnis ^[b]		
			Produkt 31	Eliminierungsprodukte 57 56	
DK-165	DCM	2	44	22	33
DK-168	THF	2	46	19	35
DK-166	Toluol	2	43	20	37
DK-167	MeCN	2	37	26	37
DK-75	DCM	5	33	33	33
DK-83	THF	4	50	17	33
DK-76	Toluol	24	59	15	26
			3% 57 , Gemisch aus 57/56/31 ^[c]		
DK-82	DMSO	24	Zersetzung		
DK-81	DMF	24	Zersetzung		

^[a] Bedingungen: 1.5 Äq. NfF, 3.0 Äq. DBU, RT.

^[b] Verhältnisse bestimmt durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

^[c] Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

In **Tabelle 3** sind die Ergebnisse der Reaktion von **32** mit 1.5 Äquivalenten NfF und 3.0 Äquivalenten DBU bei Raumtemperatur dargestellt. Bei allgemeinen Untersuchungen zur Desoxyfluorierung von Kohlenhydraten zeigten diese Reaktionsbedingungen vielversprechende Ergebnisse.^[94] Es wurden verschiedene Lösungsmittel bei unterschiedlicher Reaktionszeit untersucht. Bei allen Ansätzen wurde im Rohprodukt ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **31** mit den beiden Eliminierungsprodukten **57** und **56** erhalten. Im Vergleich von Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Toluol und Acetonitril wurde bei einer Reaktionszeit von zwei Stunden nur ein geringer Unterschied in den Produktausbeuten beobachtet. **31** wurde zu 40-45% gebildet, **57** zu 20-25% und **56** zu etwa 35% (DK-165, DK-166, DK-167, DK-168). Bei verlängerter Reaktionszeit ergab sich in Dichlormethan eine verschlechterte Produktausbeute und eine vermehrte Bildung von **57** (DK-75). In Tetrahydrofuran führte eine Verdopplung der Reaktionszeit zu einer geringen Verbesserung der Produktausbeute auf 50% (DK-83). In Toluol brachte eine deutlich längere Reaktionszeit von 24 Stunden ein vergleichbares Ergebnis wie in

⁹⁴ J. Hesse, A. Hölemann, *unveröffentlichte Ergebnisse*.

Tetrahydrofuran (DK-76). Dimethylsulfoxid und *N,N*-Dimethylformamid eigneten sich nicht als Lösungsmittel. Hier wurde Zersetzung beobachtet (DK-82, DK-81).

Die Ergebnisse zeigten, dass unter diesen Reaktionsbedingungen zu einem großen Teil Eliminierungsprodukte gebildet werden. Es wurde daher die Menge an DBU auf 2.0 Äquivalente verringert, um herauszufinden, ob dies einen Einfluss auf das Verhältnis zwischen Produkt und Eliminierungsprodukten hat. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Fluorierungsreaktionen von **32** mit NfF – Teil 2.

Nr.	NfF [Äq.]	Base [Äq.]	LM	Zeit [h]	Produkt 31	Ergebnis ^[a]			
						Eliminierungs- produkte 57 56	Inter- mediat 61	Edukt 32	
DK-161	1.5	2.0 DBU	DCM	2	24	10	15	51	0
DK-164	1.5	2.0 DBU	THF	2	11	2	6	57	24
DK-162	1.5	2.0 DBU	Toluol	2	38	15	27	20	0
DK-163	1.5	2.0 DBU	MeCN	2	26	13	21	26	13
DK-91	3.0	3.0 Et ₃ N·3HF 6.0 Et ₃ N	THF	19	0	0	0	0	100
DK-92	3.0	3.0 Et ₃ N·3HF 6.0 Et ₃ N	MeCN	19	1	0	0	0	99

^[a] Verhältnisse bestimmt durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Überraschend zeigte sich, dass durch die verringerte Menge der eingesetzten Base bei allen Lösungsmitteln ein unbekanntes Produkt erkennbar war sowie in Tetrahydrofuran und Acetonitril zusätzlich noch Edukt **32** beobachtet wurde (DK-161, DK-162, DK-163, DK-164). Diese Beobachtungen gingen mit einer signifikant verringerten Produktausbeute einher. Durch die Auswertung der ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte in Kombination mit den jeweiligen ¹⁹F-NMR-Spektren ergab sich die Schlussfolgerung, dass es sich bei dem unbekanntem Produkt um das Intermediat **61** handelt, welches nicht vollständig abreagierte. Im ¹⁹F-NMR-Spektren sind neben dem Signal des Produkts **31** zwei Sätze mit jeweils vier Peaks zu erkennen. Durch Integration der Peaks lässt sich bei beiden Signalsätzen ein Verhältnis von 3:2:2:2 Fluor-Atomen im Vergleich zu einem Fluor-Atom bei Produkt **31** erkennen (Beispiel (DK-161), **Abbildung 13**).

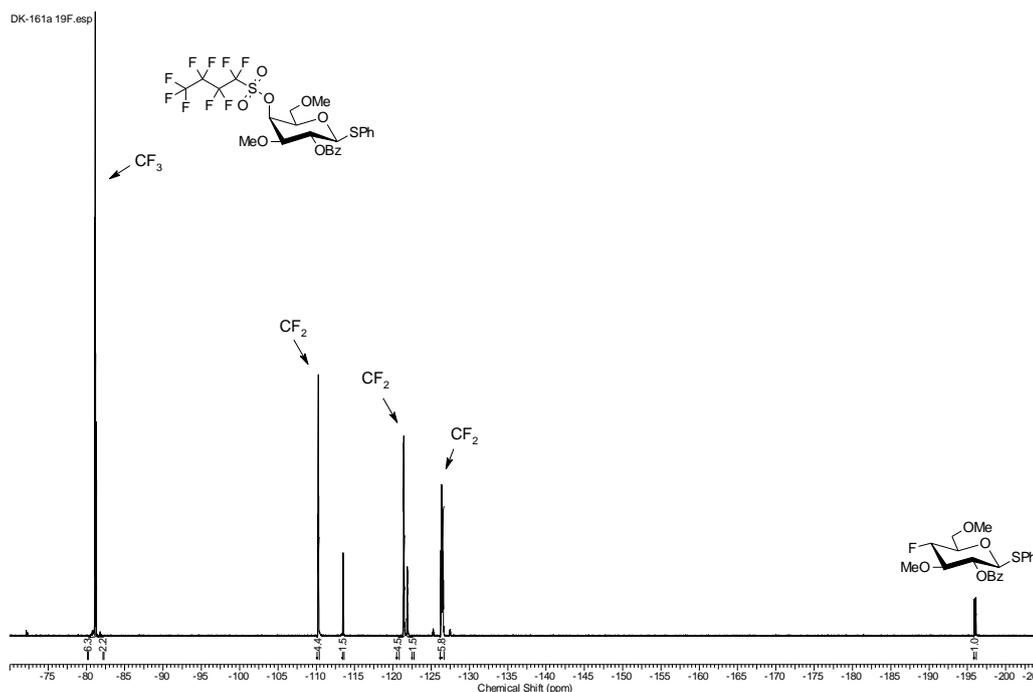


Abbildung 13: ^{19}F -NMR-Spektrum des Rohproduktes der Desoxyfluorierung mit NfF (DK-161).

Zusätzlich wurde durch Integration zweier Signale des Produkts **31** und des vermuteten Intermediats **61** im ^1H -NMR-Spektrum das Verhältnis von Produkt **31** zu Intermediat **61** bestimmt (Tabelle 4). Dieses stimmt mit dem bestimmten Wert aus der Integration der Signale im ^{19}F -NMR-Spektren überein. Aus diesen Beobachtungen konnten die in **Abbildung 13** gekennzeichneten Peaks Intermediat **61** zugeordnet werden. Bei dem zweiten Signalsatz im ^{19}F -NMR-Spektren aus ebenfalls vier Peaks im Verhältnis von 3:2:2:2 handelt es sich vermutlich um ein Abbauprodukt des Fluorierungsreagenzes NfF. Literaturdaten für vergleichbare Abbauprodukte wie Nonafluorbutansulfonsäure (NfOH) weisen ähnliche Signalaufspaltungen und chemische Verschiebungen im ^{19}F -NMR-Spektren auf, sodass diese Vermutung plausibel erscheint.^[95]

Im Vergleich zur starken nicht-nucleophilen Base DBU zeigte hingegen die Verwendung des Systems Triethylamin-Trihydrofluorid/Triethylamin, welches ebenfalls als Fluorierungsreagenz für die Desoxyfluorierung von Alkoholen bekannt ist,^[88] bei der Umsetzung von **32** nach 19 Stunden Reaktionszeit keinen bzw. nur minimalen Reaktionsumsatz (DK-91, DK-92).

In einer zweiten Testreihe wurde Perfluorooctansulfonylfluorid (OctF) als Fluorierungsreagenz in Kombination mit DBU als Base bei Raumtemperatur und zwei Stunden Reaktionszeit getestet. Dieses System zeigte ebenfalls in vorhergehenden allgemeinen Untersuchungen zur Desoxyfluorierung von sekundären Alkoholen an

⁹⁵ P. J. H. Scott, I. B. Campbell, P. G. Steel, *J. Fluor. Chem.* **2005**, 126, 1196-1201.

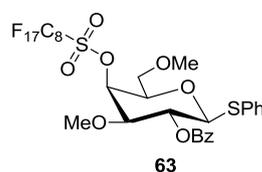
Kohlenhydraten ein ähnliches Reaktionsverhalten wie NfF.^[94] Die Ergebnisse dieser Testreihe sind in **Tabelle 5** aufgeführt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Fluorierungsreaktionen von **32** mit OctF.

Nr.	OctF [Äq.]	DBU [Äq.]	LM	Produkt 31	Ergebnis ^[a]		Inter- mediat 63	Edukt 32
					Eliminierungs- produkte 57	56		
DK-173	1.5	3.0	DCM	39	26	34	0	0
DK-176	1.5	3.0	THF	47	17	36	0	0
DK-174	1.5	3.0	Toluol	44	20	36	0	0
DK-175	1.5	3.0	MeCN	37	26	37	0	0
DK-169	1.5	2.0	DCM	29	15	21	34	0
DK-172	1.5	2.0	THF	44	13	29	13	0
DK-170	1.5	2.0	Toluol	40	16	30	14	0
DK-171	1.5	2.0	MeCN	30	16	25	16	13

^[a] Bedingungen: RT, 2 h Reaktionszeit. Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Es zeigten sich hierbei ähnliche Ergebnisse wie bei der Umsetzung von **32** mit NfF. Beim Einsatz von 1.5 Äquivalenten OctF mit 3.0 Äquivalenten DBU in verschiedenen Lösungsmitteln wurden 40-45% **31**, 20-25% **57** und etwa 35% **56** erhalten (DK-173, DK-174, DK-175, DK-176). Bei einer reduzierten Menge von 2.0 Äquivalenten DBU wurde auch hier die Bildung eines weiteren bisher unbekanntes Produkts beobachtet. Es wird vermutet, dass es sich dabei um das zu **61** analoge Intermediat **63** handelt (**Schema 30**). In Acetonitril wurde zudem nicht umgesetztes **32** beobachtet, allerdings in wesentlich geringerem Maße verglichen mit NfF (DK-169, DK-170, DK-171, DK-172).



Schema 30

Zusammenfassend zeigten die Testergebnisse der Desoxyfluorierung von **32** mit NfF, dass in nahezu allen Fällen die Eliminierung gegenüber der Produktbildung begünstigt ist. Mit OctF, welches bisher als Reagenz für diesen Reaktionstyp wenig bekannt war, wurden nur geringfügig bessere Ergebnisse erhalten. Lediglich die Umsetzungen von **32**

mit NfF und 3.0 Äquivalenten DBU in Tetrahydrofuran oder Toluol als Lösungsmittel ergaben nach längerer Reaktionszeit eine Produktausbeute um 50%. Eine Verringerung der Menge an Base führte nicht zu einer verbesserten Produktausbeute. Ein wesentlicher Überschuss an starker Base scheint essentiell für einen vollständigen Reaktionsumsatz zu sein. Als weitere Optimierungsmöglichkeit für diese Methode bleibt eine Variation der Reaktionstemperatur offen. Untersuchungen anderer Substrate zeigten, dass eine Herabsetzung der Reaktionstemperatur die Bildung von Eliminierungsprodukten vermindern könnte.^[96] Offen bliebe, ob dann noch ein vollständiger Umsatz erzielt werden könnte.

4.2.2.2 Desoxyfluorierung mit DAST bzw. BAST

Der Einsatz von Alkylaminoschwefelfluoriden als Fluorierungsreagenzien ist in einer Vielzahl von Anwendungsbereichen bekannt, besonders auch auf dem Gebiet der Kohlenhydratchemie.^[86,87] Ebenso wie bei den bereits behandelten Fluorierungen mit NfF und OctF wird bei der Umsetzung von Alkoholen mit DAST oder BAST in einer Eintopfreaktion zunächst *in situ* eine Abgangsgruppe eingeführt und anschließend durch nucleophile Substitution das fluorierte Produkt erzeugt. Arbeiten von *Mange* und *Middleton*^[97] brachten Erkenntnisse zum Reaktionsverlauf dieser Fluorierungen. Ein aus diesen Ergebnissen auf die Umsetzung von **32** zu **31** abgeleiteter Mechanismusvorschlag ist in **Abbildung 14** dargestellt.

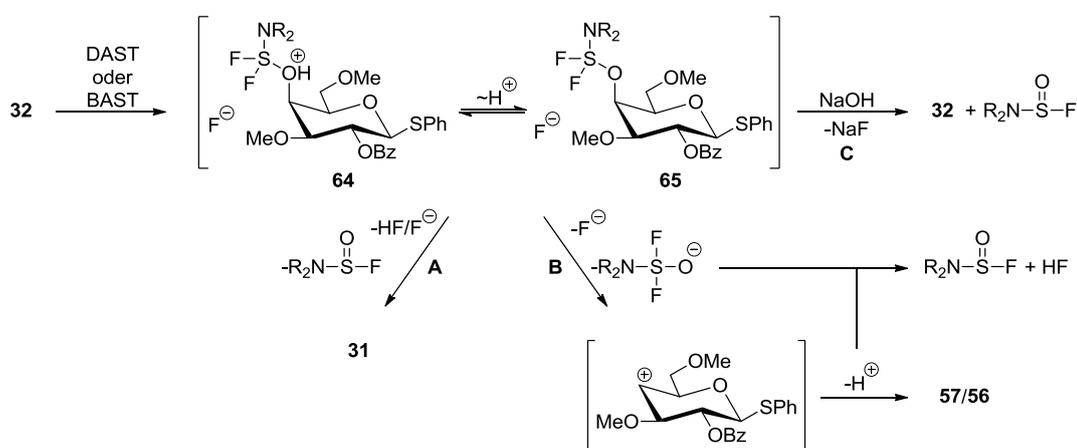


Abbildung 14: Mechanismusvorschlag zur Desoxyfluorierung von **32** mit DAST bzw. BAST.^[87,97]

Die Umsetzung des Alkohols **32** mit den Fluorierungsreagenzien DAST bzw. BAST führt demnach zunächst zur Bildung der Intermediate **64** oder **65**. Die bevorzugte Bildung eines der beiden Intermediate kann nach *Mange* und *Middleton*^[97] von mehreren Faktoren abhängig sein, wie z. B. der Polarität des Lösungsmittels, sterischen Effekten oder

⁹⁶ B. Bennua-Skalmowski, H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2611-2614.

⁹⁷ K. C. Mange, W. J. Middleton, *J. Fluor. Chem.* **1989**, 43, 405-413.

Zusätzen (Säuren oder Basen). Ausgehend von **64** oder **65** wird durch den Angriff eines Fluorids in einer S_N2-Reaktion das fluoridierte Produkt **31** gebildet (Weg A). In Konkurrenz dazu steht die Eliminierung jeweils eines der beiden vicinalen Protonen H3 oder H5 nach einem E1-Mechanismus zu den Eliminierungsprodukten **57** oder **56** (Weg B).

In **Tabelle 6** sind die Ergebnisse der ersten Testreaktionen zur Desoxyfluorierung von **32** mit DAST aufgeführt.

Tabelle 6: Ergebnisse der Fluorierungsreaktionen von **32** mit DAST – Teil 1.

Nr.	Reagenzien [Äq.]	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]
DK-9	1.5 DAST	DCM	0 °C, 30 Min., dann RT, 30 Min.	~50% 31 im Gemisch mit 57/58 ^[b]
DK-41	1.6 DAST	DCM	-20 °C→RT, 17 h	~50% 31 ^[b]
DK-139	1.5 DAST	DCM	0 °C→RT, 20 h	~40% 31 im Gemisch mit 57/56/58 ^[b]
DK-142	1.5 DAST	THF	0 °C→RT, 20 h	~40% 31 im Gemisch mit 57/56 , ^[b] ~14% 32
DK-140	1.5 DAST	Et ₂ O	0 °C→RT, 20 h	komplexes Gemisch, 45% 32
DK-141	1.5 DAST	MeCN	0 °C→RT, 20 h	~20% 31 , ^[b] ~11% 32
DK-69	2 x 1.5 DAST	DCM	0 °C→RT, 5 d	~45% 31 im Gemisch mit 57/58 ^[b]
DK-70	2 x 1.5 DAST	DCM/Et ₂ O (1:1)	0 °C→RT, 5 d	~40% 31 im Gemisch mit 57/58 ^[b]
DK-90	3 x 1.5 DAST	THF	0 °C→RT, 3 d	~45% 31 im Gemisch mit 57/56/58/32 ^[b,c]
DK-71	3 x 1.5 DAST, 1.5 NaF	DCM	0 °C→RT, 3 d	komplexes Gemisch ^[b,d]
DK-72	3 x 1.5 DAST, 1.5 CsF	DCM	0 °C→RT, 3 d	komplexes Gemisch ^[b,d]
DK-74	3 x 1.5 DAST, 1.5 TBAF	DCM	0 °C→RT, 22 h	komplexes Gemisch ^[b,d]

^[a] Ausbeuten berechnet entsprechend der Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des erhaltenen Gemischs nach Säulenchromatographie. ^[b] Unbekanntes Nebenprodukt enthalten.

^[c] Bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

^[d] Beinhaltet **31**, **57**, **56**, **58** und **32**.

Im ersten Testversuch wurde **32** in Analogie zur Methode nach *Lin et al.*^[98] mit 1.5 Äquivalenten DAST in Dichlormethan 30 Minuten bei 0 °C, dann weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur umgesetzt (DK-9). Nach Aufarbeitung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Säulenchromatographie erhielt man ca. 50% des Produkts **31** im Gemisch mit dem Eliminierungsprodukt **57** und dem Additionsprodukt **58** sowie geringen Mengen eines bisher unbekanntes Nebenprodukts.

⁹⁸ P.-C. Lin, A. K. Adak, S.-H. Ueng, L.-D. Huang, K.-T. Huang, J. A. Ho, C.-C. Lin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4041-4048.

In einem zweiten Versuch in Analogie zur Methode nach *Withers, MacLennan* und *Street*^[99] wurde **32** mit 1.5 Äquivalenten DAST in Dichlormethan bei -20 °C unter Erwärmen auf Raumtemperatur für 17 Stunden umgesetzt (DK-41). Dabei ergaben sich nach Aufarbeitung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Säulenchromatographie ca. 50% **31** im Gemisch mit einem unbekanntem Nebenprodukt. Die Bildung der Eliminierungsprodukte wurde nicht beobachtet. Zur weiteren Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses auf das Verhältnis der Bildung von Produkt und Nebenprodukten wurde **32** mit 1.5 Äquivalenten DAST bei 0 °C unter Erwärmen auf Raumtemperatur für 20 Stunden in den vier verschiedenen Lösungsmitteln Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether und Acetonitril umgesetzt. In Dichlormethan und Tetrahydrofuran ergaben sich nach Aufarbeitung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Säulenchromatographie jeweils ca. 40% Produkt **31** im Gemisch mit den Nebenprodukten **57**, **56** und **58** sowie geringe Mengen weiterer, bisher unbekannter Verunreinigungen (DK-139, DK-142). In Tetrahydrofuran wurden zudem ca. 14% Edukt **32** reisoliert. In Diethylether dagegen erhielt man nur ein komplexes Gemisch sowie ca. 45% Edukt **32** (DK-140). In Acetonitril wurden ca. 20% **31** und 11% **32** erhalten (DK-141).

Die Ergebnisse zeigten, dass sich Dichlormethan und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel für diese Reaktion besser eignen als Diethylether und Acetonitril. Dennoch waren die Produktausbeuten insgesamt niedrig und es waren große Mengen an Nebenprodukten zu beobachten. Zudem zeigte sich deutlich, dass eine Isolierung des Produkts **31** durch Säulenchromatographie mit den verwendeten Standardmethoden nicht möglich war. Es ergaben sich, wie vorher auch, immer Gemische mit den Nebenprodukten, die bei der Chromatographie sehr eng mit dem Produkt **31** zusammenliefen.

Der Umsatz des Edukts **32** erschien bei allen Reaktionen in der DC-Kontrolle vollständig. Dennoch entsprach die nach der säulenchromatographischen Reinigung erhaltene Summe der Stoffmengen von reisolierendem Edukt und den Produkten nicht der eingesetzten Stoffmenge. Nur teilweise wurde Edukt **32** reisoliert. Diese Beobachtung ließ darauf schließen, dass das Edukt **32** während der Reaktion zwar vollständig in das Zwischenprodukt **64** bzw. **65** umgewandelt wurde, jedoch der nächste Reaktionsschritt zu den Produkten unvollständig blieb. Bei der wässrigen Aufarbeitung bzw. der säulenchromatographischen Reinigung konnte das Zwischenprodukt dann offenbar nicht isoliert werden.

Es wurde daher in weiteren Tests versucht, durch wiederholte Zugabe des Fluorierungsreagenzes den Umsatz des Zwischenproduktes zu verbessern. Diese Versuche zeigten allerdings nicht die erhoffte Wirkung. Unter verschiedenen Bedingungen erbrachte die wiederholte Zugabe von DAST zum Reaktionsgemisch auch

⁹⁹ S. G. Withers, D. J. MacLennan, I. P. Street, *Carbohydr. Res.* **1986**, *154*, 127-144.

nach sehr langer Reaktionszeit vergleichbar niedrige Produktausbeuten um 40% (DK-69, DK-70, DK-90). Der Zusatz von verschiedenen Fluorid-Salzen bewirkte ebenso keine Verbesserung der Produktausbeute. Im Gegenteil, hier wurde die Bildung sehr komplexer Gemische mit zahlreichen unbekanntem Nebenprodukten beobachtet (DK-71, DK-72, DK-74).

In den bisherigen Testreaktionen zeigten sich diverse Schwierigkeiten, um geeignete Reaktionsbedingungen für die Desoxyfluorierung von **32** zu entwickeln. Der Umsatz des eingesetzten Kohlenhydratbausteins zu den Reaktionsprodukten war vermutlich nicht vollständig. Bei der Reaktionsaufarbeitung bzw. der säulenchromatographischen Reinigung konnte das nicht vollständig umgesetzte Zwischenprodukt jedoch nicht isoliert werden. Außerdem wurden in der Regel komplexe Produktgemische erhalten, die durch einfache Säulenchromatographie nicht oder nur teilweise trennbar waren. Aus diesem Grund wurde eine Reaktionsmethode nach *Hultin* und *Buffie*^[100] in den Fokus gestellt. Darin wurden Untersuchungen beschrieben, in denen ebenfalls ein Kohlenhydrat vollständig in das Zwischenprodukt umgesetzt wurde, die anschließende Fluorierung jedoch nicht vollständig ablief. Der Alkohol konnte dann durch Aufarbeitung des Reaktionsgemischs mit Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) aus dem Zwischenprodukt zurückgewonnen werden (**Abbildung 14**, Weg C). Das auf diese Weise erhaltene Gemisch aus dem Edukt, dem Produkt und den Nebenprodukten wurde dann ohne Reinigung erneut mit DAST umgesetzt. Durch mehrere dieser, aufeinanderfolgend durchgeführten, sogenannten Reaktionszyklen konnte die Produktausbeute der Desoxyfluorierungen deutlich gesteigert werden. Diese Methode wurde hier nun auf die Umsetzung von **32** zu **31** übertragen (**Abbildung 15**).

¹⁰⁰ P. G. Hultin, R. M. Buffie, *Carbohydr. Res.* **1999**, 322, 14-25.

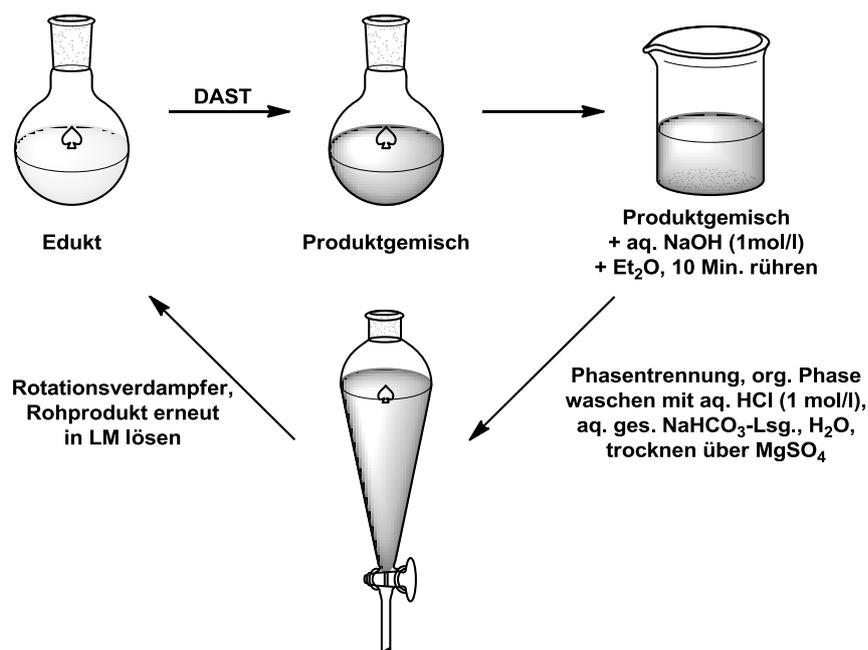


Abbildung 15: Desoxyfluorierung von **32** mit DAST in mehreren Reaktionszyklen.^[100]

Die Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionsgemische erfolgte nach der in **Abbildung 15** beschriebenen Methode. In **Tabelle 7** sind die Ergebnisse dieser Methode, inklusive der Vergleichstests mit einfacher Umsetzung, aufgeführt. Die relativen Verhältnisse des gebildeten Produkts **31** zu den Nebenprodukten **57**, **56**, **58** und dem wiedergewonnenen Edukt **32** wurden durch Integration in den ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte bestimmt. In den mit [b] gekennzeichneten Versuchen wurden im Rohprodukt zudem geringe Mengen vermutlich zweier weiterer Nebenprodukte beobachtet, die bisher nicht isoliert und identifiziert werden konnten und bei der Verhältnisbestimmung nicht berücksichtigt wurden.

Tabelle 7: Ergebnisse der Fluorierungsreaktionen von **32** mit DAST – Teil 2.

Nr.	Reagenzien [Äq.]	LM	Bedingungen	Produkt 31	Ergebnis ^[a]			Edukt 32
					Eliminierungs- produkte 57	56	Additions- produkt 58	
DK-177 ^[b]	1.5 DAST	DCM	0 °C, 1 h	31	0	0	0	69
DK-178 ^[b]	1.5 DAST	THF	0 °C, 1 h	22	0	3	0	75
DK-195 ^[b]	1.5 DAST	DCM	RT, 1 h	44	4	5	11	36
DK-196 ^[b]	1.5 DAST	THF	RT, 1 h	26	3	7	0	64
DK-179 ^[b]	3 x 1.5 DAST	DCM	0 °C, je 1 h	50	0	0	0	50
DK-180 ^[b]	3 x 1.5 DAST	THF	0 °C, je 1 h	50	0	0	0	50

DK-192 ^[b]	3 x 1.5 DAST	DCM	0 °C, 3 Zyklen je 30 Min.	56	4	6	0	33
DK-181 ^[b]	3 x 1.5 DAST	DCM	0 °C, 3 Zyklen je 1 h	69	5	7	3	17
DK-182 ^[b]	3 x 1.5 DAST	THF	0 °C, 3 Zyklen je 1 h	63	5	12	0	20
DK-190 ^[b]	3 x 1.5 DAST	DCE	0 °C, 3 Zyklen je 1 h	57	5	6	0	33
DK-191 ^[b]	3 x 1.5 DAST	Toluol	0 °C, 3 Zyklen je 1 h	55	5	10	0	30
DK-188 ^[b]	3 x 1.5 DAST	DCM	0 °C, 3 Zyklen je 2 h	68	5	6	4	17
DK-189 ^[b]	3 x 1.5 DAST	THF	0 °C, 3 Zyklen je 2 h	54	5	10	0	32
DK-193 ^[b]	4 x 1.5 DAST	DCM	0 °C, 4 Zyklen je 1 h	67	5	7	5	16
DK-197	2 x 1.5 DAST	DCM	RT, 2 Zyklen je 1 h	60	8	7	11	14
DK-194	3 x 1.5 DAST	DCM	RT, 3 Zyklen je 1 h	72	7	9	12	0
DK-200 ^[c]	3 x 1.5 DAST	DCM	RT, 3 Zyklen je 1 h	50% 31 , 4% 58 , 5% 56				
DK-199 ^[c]	3 x 1.5 DAST	DCM	RT, 3 Zyklen je 1 h	51% 31 , ca. 2% 32				

^[a] Bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

^[b] Zwei unbekannte Nebenprodukte enthalten. ^[c] Nach Säulenchromatographie und HPLC-Trennung isoliert.

Bei einfacher Umsetzung (ein Zyklus) von **32** mit 1.5 Äquivalenten DAST in Dichlormethan bei 0 °C wurde ein Verhältnis von **31/32** \approx 31:69 erhalten, und es wurde keine Eliminierung beobachtet (DK-177). In Tetrahydrofuran war die Produktbildung dagegen etwas geringer (**31/32** \approx 22:75) und es entstanden minimale Mengen des Eliminierungsprodukts **56** (DK-178). Bei Raumtemperatur konnte der Umsatz unter diesen Bedingungen in beiden Lösungsmitteln leicht verbessert werden, jedoch wurde gleichzeitig die Bildung der Nebenprodukte begünstigt (DK-195, DK-196). In den Reaktionen (DK-179) und (DK-180) wurden bei 0 °C im Abstand von jeweils einer Stunde insgesamt dreimal 1.5 Äquivalente DAST zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Sowohl in Dichlormethan als auch in Tetrahydrofuran wurde dadurch ein Verhältnis von **31/32** \approx 50:50 erzielt. Eliminierung wurde hier nicht beobachtet.

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse mit der von *Hultin* und *Buffie* beschriebenen Methode über die Reaktionszyklen beschrieben. Bei 0 °C in Dichlormethan und drei Reaktionszyklen von jeweils 30 Minuten Reaktionszeit wurde ein Verhältnis von **31/32** \approx 56:33 sowie geringe Mengen der Eliminierungsprodukte erhalten (DK-192). Bei Verlängerung der Reaktionszeit auf jeweils eine Stunde pro Zyklus wurde unter sonst gleichen Bedingungen der Umsatz verbessert. Das Verhältnis betrug **31/32** \approx 69:17. Eliminierungsprodukte wurden nur geringfügig mehr gebildet (DK-181). Im direkten

Vergleich der Lösungsmittel Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Tetrahydrofuran und Toluol bei 0 °C und drei Reaktionszyklen von jeweils einer Stunde Reaktionszeit zeigten sich nur geringe Unterschiede, wobei Dichlormethan das beste Produkt-Edukt-Verhältnis brachte (DK-181, DK-182, DK-190, DK-191). Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf jeweils zwei Stunden pro Zyklus brachte in Dichlormethan den gleichen Umsatz wie bei einer Stunde pro Zyklus (DK-188), in Tetrahydrofuran verschlechterte er sich sogar geringfügig (DK-189). Ebenso wurde mit vier Reaktionszyklen von jeweils einer Stunde bei 0 °C in Dichlormethan das gleiche Ergebnis erhalten wie mit drei Zyklen (DK-193). Als letzte Versuche in dieser Reihe wurde schließlich die Umsetzung von **32** mit DAST in Dichlormethan bei Raumtemperatur in zwei bzw. drei Zyklen von jeweils einer Stunde Reaktionszeit getestet. Nach zwei Zyklen lag das Produkt-Edukt-Verhältnis bei **31/32** \approx 60:14, wobei im Vergleich zur Reaktionstemperatur von 0 °C eine stark erhöhte Nebenproduktbildung beobachtet wurde (DK-197). Nach drei Reaktionszyklen wurde ein vollständiger Reaktionsumsatz mit einem Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis von **31/57/56/58** \approx 72:7:9:12 erzielt (DK-194).

Aus diesen Testreaktionen wurden somit geeignete Reaktionsbedingungen für den vollständigen Umsatz von **32** mit DAST ermittelt, welche zu einem zufriedenstellenden Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis im Rohprodukt führten. Mit diesen optimierten Bedingungen wurden nun zwei weitere Versuche im größeren Maßstab durchgeführt, um eine Trennung der Produkte und eine Bestimmung der Ausbeute von **31** zu erreichen (DK-199, DK-200). Dazu wurde von dem nach Durchführung der drei Reaktionszyklen erhaltenen Rohprodukt zunächst durch Säulenchromatographie die produktführende Fraktion abgetrennt. Aus dieser wurden dann durch präparative HPLC das Produkt **31** sowie teilweise die Nebenprodukte isoliert. In (DK-200) ergab sich eine Ausbeute von 50% **31**, 4% **58** und 5% **56**. In (DK-199) wurde eine Ausbeute von 51% **31** erhalten. Bei der vorgelagerten Säulenchromatographie wurden hier noch ca. 2% **32** reisoliert. Andere Nebenprodukte konnten nicht isoliert werden.

Als Ergebnis aus diesen Untersuchungen lässt sich festhalten, dass Dichlormethan bei der Umsetzung von **32** mit DAST das optimale Lösungsmittel darstellt. Zudem spielt die Temperatur bei dieser Reaktion eine maßgebliche Rolle. Bei niedrigen Temperaturen um 0 °C wird die Bildung von Eliminierungsprodukten, wenn überhaupt, nur in sehr geringem Umfang beobachtet. Allerdings ist bei dieser Temperatur der Umsatz nur mäßig. Durch Erhöhung der Temperatur wird der Umsatz verbessert, jedoch auch die Bildung der Eliminierungsprodukte gefördert. Bei Raumtemperatur konnte ein gutes Verhältnis zwischen Reaktionsumsatz und Nebenproduktbildung erreicht werden. Der mehrfache aufeinanderfolgende Zusatz des Fluorierungsmittels verbesserte gegenüber der einfachen Dosierung den Umsatz. Die Durchführung der Desoxyfluorierung in mehreren aufeinanderfolgenden Reaktionszyklen erbrachte im Gegensatz zum einfachen oder

mehrfachen direkten Zufügen des Reagenzes die besten Umsätze. Eine Reaktionszeit von einer Stunde je Zyklus zeigte sich als optimale Wahl. Die Beobachtungen deuten darauf hin, dass sich bei der Reaktion mit DAST nach etwa einer Stunde Reaktionszeit ein Gleichgewicht einstellt, bei dem das Zwischenprodukt nicht mehr reaktiv genug ist, um weiter zu den Reaktionsprodukten zu reagieren. Möglich ist auch, dass die Konzentration an reaktivem Fluorid im Reaktionsgemisch nicht mehr hoch genug ist. Durch die Aufarbeitung mit einer starken Base konnte das entstandene Zwischenprodukt im Rohproduktgemisch mit dem Produkt und den Nebenprodukten jedoch wieder in das Edukt zurückgeführt werden. Durch mehrmalige Wiederholung dieses Reaktionszyklus wurde der vollständige Umsatz des Edukts erreicht. Bei Raumtemperatur und drei Reaktionszyklen von je einer Stunde Reaktionszeit wurde insgesamt das beste Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis erzielt.

Die Trennung der Reaktionsprodukte war eine weitere Herausforderung. Einfache säulenchromatographische Reinigung ermöglichte lediglich die Abtrennung einer produkt- und nebenproduktführenden Fraktion von anderen Verunreinigungen sowie die Reisolierung von ggf. noch vorhandenem Edukt. Erst durch die präparative HPLC-Trennung der produktführenden Fraktion wurde das gewünschte Produkt sowie die Nebenprodukte in reiner Form erhalten. Aufgrund der ähnlichen Polaritäten ergab sich dabei ein komplexes Trennproblem. Daher lag der Fokus der HPLC-Trennung auf der Produktreinheit, sodass die Ausbeute reduziert war und die Nebenprodukte nur unvollständig erhalten wurden. Darüber hinaus waren die Nebenprodukte instabil und zersetzten sich nach einiger Zeit. Besonders **58** zersetzte sich schnell in Lösung. Zur Verbesserung dieses Verfahrens könnte bei der HPLC-Trennung ebenfalls Optimierungsarbeit geleistet werden. Als weiterer Ansatz ergäbe sich die Möglichkeit, die Reaktionsbedingungen nicht auf einen vollständigen Umsatz zu optimieren, sondern die Bildung der Nebenprodukte vollständig zu unterdrücken. Einige der durchgeführten Testreaktion zeigten hier bereits vielversprechende Ergebnisse in den Rohprodukten (DK-41, DK-179). Wenn hierbei die Isolierung des Produkts vollständig möglich wäre, könnte durch einfache Säulenchromatographie eine gleichwertige Ausbeute um 50% erhalten werden. Das zurückgewonnene Edukt könnte dann erneut eingesetzt werden und schlussendlich aus der gleichen Stoffmenge Edukt eine größere Stoffmenge Produkt generiert werden.

Über die Untersuchungen zu den Reaktionszyklen hinaus wurden noch einige weitere Testreaktionen mit DAST durchgeführt, bei denen verschiedene Zusätze bzw. die Erwärmung des Reaktionsgemischs untersucht wurden. In

Tabelle 8 sind diese Ergebnisse aufgeführt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Fluorierungsreaktionen von **32** mit DAST – Teil 3.

Nr.	Reagenzien [Äq.]	LM	Bedingungen	Produkt	Ergebnis ^[a]			Edukt
					Eliminierungs- produkte		Additions- produkt	
					31	57	56	
DK-217	1.5 DAST	DCM	MW 80 °C, 30 Min.	49	8	10	15	18
DK-218	1.5 DAST, 1.5 2,4,6-Collidin	DCM	MW 80 °C, 30 Min.	60	11	20	4	5
DK-215 ^[b]	1.5 DAST, 1.5 2,4,6-Collidin	DCM	RT, 27 h	55	6	12	0	27
DK-239	1.5 Morph-DAST	DCM	40 °C, 4 h	28	5	5	8	55

^[a] Bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

^[b] Zwei unbekannte Nebenprodukte enthalten.

Durch Bestrahlung mit Mikrowellen bei 80 °C für 30 Minuten wurde ein Produkt-Edukt-Verhältnis von **31/32** \approx 49:18 erhalten.^[101] Die Nebenproduktbildung vergleichsweise hoch (DK-217). Der Zusatz der Base 2,4,6-Collidin verbesserte das Produkt-Edukt-Verhältnis auf **31/32** \approx 60:5. Die Nebenproduktbildung blieb in etwa gleich (DK-218). Zum Vergleich war der Umsatz von **32** mit der Base 2,4,6-Collidin ohne Mikrowellenbestrahlung geringer. Hier lag das Verhältnis bei **31/32** \approx 55:27. Es wurden dabei auch weniger Nebenprodukte gebildet (DK-215).

Die Umsetzung von **32** mit Morph-DAST zeigte hingegen nur einen geringen Umsatz.^[97] Nach Erhitzen auf 40 °C für vier Stunden konnte nur ein Produkt-Edukt-Verhältnis von **31/32** \approx 28:55 erzielt werden (DK-239).

Die beschriebenen Reaktionen zeigten, dass der Umsatz von **32** mit DAST durch Mikrowellenstrahlung beschleunigt wird. Der Zusatz einer Base verbesserte dabei den Umsatz. Das Ergebnis ist in etwa mit der Umsetzung in zwei Reaktionszyklen (DK-197) vergleichbar. Das alternative Fluorierungsreagenz Morph-DAST war im Vergleich zu DAST dagegen wesentlich unreaktiver.

Basierend auf den Untersuchungen zum Fluorierungsreagenz DAST wurde die Desoxyfluorierung von **32** ebenfalls mit dem Reagenz BAST (Deoxo-Fluor[®]) getestet. Dieses unterscheidet sich von DAST geringfügig in seinem chemischen Aufbau durch zwei mit Methylethern verlängerte Alkylreste (**Abbildung 11**). Dadurch ist es thermisch stabiler und reaktiver.^[87]

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Desoxyfluorierung von **32** mit BAST sind in **Tabelle 9** aufgeführt. Die Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionsgemische erfolgte wie bei DAST nach der in **Abbildung 15** beschriebenen Methode nach *Hultin* und *Buffie*.^[100] Eine Durchführung in mehreren Reaktionszyklen erfolgte nicht.

¹⁰¹ C. Mersch, S. Wagner, A. Hoffmann-Röder, *Synlett* **2009**, 13, 2167-2171.

Tabelle 9: Ergebnisse der Fluorierungsreaktionen von **32** mit BAST.

Nr.	Reagenzien [Äq.]	LM	Bedingungen	Produkt 31	Ergebnis ^[a]			Edukt 32
					Eliminierungs- Produkte 57	56	Additions- Produkt 58	
DK-235 ^[b]	1.5 BAST	DCM	RT, 3 h	60	8	10	10	10
DK-237	1.5 BAST	DCM	60 °C, 2 h		~75% 31 ^[c]			
DK-238	1.5 BAST	DCM	80 °C, 4 h		~65% 31 , ^[c] ~8% 32 ^[c]			
DK-242	1.5 BAST, 1.5 2,4,6-Collidin	DCM	80 °C, 4 h	61	9	10	11	9
DK-240	1.7 BAST, 1.6 TBAF	DCM	80 °C, 4 h	66	12	5	8	8
DK-241	1.5 BAST, 1.5 Et ₃ N·3HF	DCM	80 °C, 4 h	50	8	10	10	23
DK-274	3.3 BAST	DCE	60 °C, 6.5 h		komplexes Gemisch			
DK-275 ^[b]	3 x 1.1 BAST	DCE	60 °C, 1 h + 3 h + 2.5 h	55	0	0	45	0
DK-276 ^[b]	3.0 BAST über 4 h	DCE	60 °C, 4 h, dann 80 °C, 6 h	63	0	0	37	0
DK-265 ^[b]	3.0 BAST über 4 h, 1.0 CsF	DCE	60 °C, 4 h, dann 80 °C, 6 h	83	0	0	17	0
DK-289 ^[b]	2.2 BAST über 2 h	DCE	80 °C, 2.5 h	50	0	0	50	0
DK-273 ^[b]	2 x 1.1 BAST, 1.1 CsF	DCE	60 °C, 6 h	88	0	0	13	0
DK-288	2.6 BAST über 1.5 h, 2.6 CsF	DCE	80 °C, 2 h	61	18	18	4	0
DK-272	2 x 1.1 BAST, 1.2 Et ₃ N·3HF, 1.2 CsF	DCE	60 °C, 6 h	63	13	13	13	0

^[a] Bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

^[b] Unbekanntes Nebenprodukt enthalten. ^[c] Ausbeuten berechnet entsprechend der Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie.

Im ersten Versuch wurde **32** mit 1.5 Äquivalenten BAST bei Raumtemperatur in Dichlormethan für drei Stunden umgesetzt. Es ergab sich ein Produkt-Edukt-Verhältnis von **31/32** ≈ 60:10, wobei im Vergleich zu DAST (DK-195) etwas mehr Nebenprodukte entstanden (DK-235). Beim Erwärmen der Reaktionslösung auf 60 °C für zwei Stunden wurde im Rohprodukt nur das Produkt **31** beobachtet. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde **31** mit ca. 75% Ausbeute erhalten. Im Produkt waren vermutlich noch Spuren von Abbauprodukten des Fluorierungsreagenzes enthalten, die durch einfache säulenchromatographische Reinigung nicht entfernt werden konnten (DK-237). Im nächsten Versuch wurde **32** vier Stunden bei 80 °C in Dichlormethan unter Rückfluss

erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden ca. 65% **31** erhalten sowie ca. 11% **32** reisoliert. Auch hier fanden sich nach der säulenchromatographischen Reinigung Spuren von bisher unbekanntem Verunreinigungen (DK-238). Der Zusatz von 2,4,6-Collidin, TBAF oder Triethylamin-Trihydrofluorid erbrachte keine wesentliche Veränderung (DK-242, DK-240, DK-241). In den weiteren Versuchen wurde 1,2-Dichlorethan (DCE) verwendet, da dieses bei Temperaturen bis 80 °C nicht überhitzt wird. Beim Einsatz von 3.3 Äquivalenten BAST bei 60 °C wurde nach 6.5 Stunden ein komplexes Gemisch erhalten (DK-274). Wurden diese 3.3 Äquivalente in drei Portionen zu 1.1 Äquivalenten zugegeben, konnte nach 6.5 Stunden bei 60 °C ein vollständiger Umsatz erzielt werden. Außerdem waren keine Eliminierungsprodukte zu beobachten. Allerdings entstanden nahezu äquivalente Mengen des Additionsprodukts **58** (**31/58** \approx 55:45) (DK-275). Ein ähnliches Ergebnis wurde beim langsamen Zufügen von BAST mit einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von vier Stunden erhalten. Nach vier Stunden bei 60 °C und anschließenden 6 Stunden bei 80 °C wurde ein etwas besseres Verhältnis von **31/58** \approx 63:37 erreicht (DK-276). Der Zusatz eines Äquivalents Cäsiumfluorid brachte schließlich eine wesentliche Verbesserung auf ein Verhältnis von **31/58** \approx 83:17 (DK-265). Die weiteren Versuche mit verringerter Menge des Fluorierungsreagenzes zeigten keinen Unterschied zwischen der tropfenweisen und der portionsweisen Zugabe von BAST (DK-289). Die optimale Menge des zugesetzten Cäsiumfluorids scheint nicht abhängig von der Menge des eingesetzten BAST zu sein. Das beste Ergebnis wurde mit etwa einem Äquivalent erhalten (DK-273, DK-288). Der weitere Zusatz von Triethylamin-Trihydrofluorid war nicht förderlich (DK-272).

Die Untersuchungen zur Desoxyfluorierung von **32** mit BAST zeigten, dass dieses Fluorierungsreagenz im Vergleich zu DAST etwas reaktiver ist. Die Problematik der Bildung von Nebenprodukten scheint ebenfalls geringer. Die Ergebnisse zeigten zunächst, dass mit BAST ein wesentlich höherer Anteil an Eliminierungsprodukten **57** und **56** sowie Additionsprodukt **58** entstand. Bei Zugabe eines großen Überschusses an BAST wurden die Eliminierungsprodukte vermutlich vollständig zu **58** weiter umgesetzt, sodass dieses als einziges Nebenprodukt übrigblieb. Dabei entstanden jedoch **31** und **58** nahezu im gleichen Verhältnis. Die Bildung des gewünschten Produkts sowie der Eliminierungsprodukte aus dem Zwischenprodukt scheint demnach im gleichen Verhältnis zu erfolgen. Der Einsatz von Cäsiumfluorid als Zusatz bewirkte demgegenüber vermutlich einen schnelleren Umsatz des Zwischenprodukts zum gewünschten Produkt **31**, sodass weniger Eliminierungsprodukte entstanden, die dann weiter zu **58** reagieren konnten. Dadurch konnte das bisher beste Verhältnis von **31/58** \approx 88:13 (DK-273) erzielt werden.

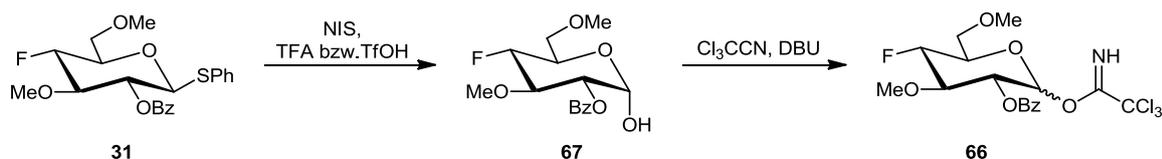
Weitere Optimierungen könnten an diesem Punkt ansetzen. Als entscheidende Frage könnte dabei zunächst im Vordergrund stehen, welche Menge BAST in Kombination mit dem Zusatz von 1.0 Äquivalenten Cäsiumfluorid minimal für den vollständigen Umsatz

nötig ist. Durch Minimierung der verwendeten Menge des BAST, kann vermutlich auch die Bildung der Nebenprodukte minimiert werden. Vergleichsweise sollte das Ergebnis von (DK-237) aufgegriffen werden. Trotz der guten Ausbeute scheint hier der Umsatz nicht vollständig gewesen zu sein, da ca. 25% Edukt fehlten.

Im Vergleich zu der Verwendung von DAST ist für die Desoxyfluorierung von **32** BAST zusammengefasst in zweierlei Hinsicht zu bevorzugen. Zum einen kann mit geringeren Mengen an Fluorierungsreagenz und geringerem präparativen Aufwand ein vollständiger Reaktionsumsatz erreicht werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit einer einfacheren Isolierung des Reaktionsproduktes, da die Anzahl der zu trennenden Reaktionsprodukte minimiert werden kann. Auf eine aufwendige präparative HPLC-Reinigung kann dann verzichtet werden.

4.3 Darstellung von Trichloracetimidat **66**

Als alternativer Donor wurde Thioglycosid **31** durch zwei weitere Reaktionsschritte in das Trichloracetimidat **66** überführt (**Schema 31**).



Schema 31

Die Darstellung von Trichloracetimidaten als Glycosyldonoren wurde erstmals von Schmidt^[102] beschrieben. Sie besitzen den Vorteil, dass bei ihrem Einsatz in Glycosylierungsreaktionen in der Regel nur katalytische Mengen Aktivierungsreagenz erforderlich sind, im Gegensatz zu beispielsweise den Thioglycosiden, die äquimolare Mengen erfordern. Zudem können Trichloracetimide orthogonal zu Thioglycosiden aktiviert werden.^[103] Zur Aktivierung werden üblicherweise Lewis-Säuren wie z. B. Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) oder Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (BF₃·Et₂O) als Promotoren verwendet.^[104]

Zur Synthese von **66** aus **31** wurde die Eigenschaft des Thiophenylethers als gute Abgangsgruppe genutzt. Durch Umsetzung mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) und einer starken Säure wie Trifluoressigsäure (TFA) bzw. Trifluormethansulfonsäure (TfOH) wurde der Thiophenylether abgespalten und das Lactol **67** gebildet.^[105,106] Dieses wurde

¹⁰² R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731-732.

¹⁰³ D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584.

¹⁰⁴ A. V. Demchenko (Hrsg.), *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 145.

¹⁰⁵ J. Dinkelaar, M. D. Witte, L. J. Van Den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. Van Der Marcel, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1723-1729.

¹⁰⁶ P. Pornsuriyasak, A. V. Demchenko, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6630-6646.

abschließend in einer Reaktion mit Trichloracetonitril und der Base 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in das Trichloracetimidat **66** überführt.^[107]

Die Abspaltung des Thiophenylethers von **31** zur Darstellung des Lactols **67** erfolgte analog einer Glycosylierungsreaktion durch Aktivierung mit *N*-Iodsuccinimid und einer Säure. Als Quasiglycosylakzeptor fungierte hierbei das hinzugefügte Wasser.

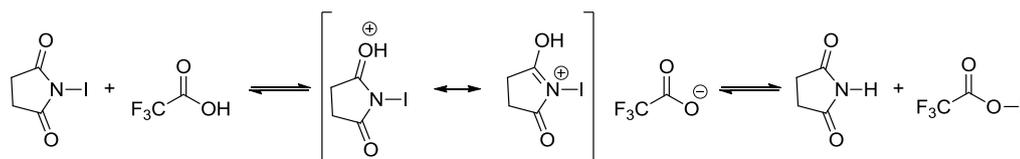


Abbildung 16: Bildung der aktiven Spezies aus NIS und TFA.^[108]

Zunächst bildet sich vermutlich aus *N*-Iodsuccinimid und Trifluoressigsäure *in situ* Iodtrifluoracetat als reaktives Elektrophil (Abbildung 16).^[108]

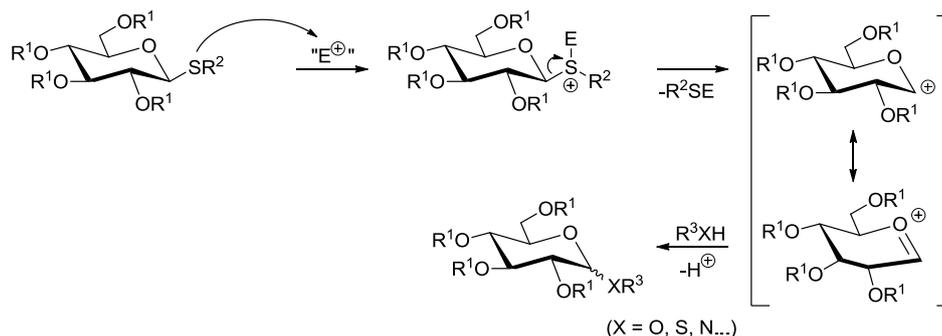


Abbildung 17: Allgemeiner Mechanismusvorschlag zur Aktivierung von Thioglycosiden.^[45]

Das nucleophile Schwefelatom des Thioglycosids greift das reaktive Elektrophil der aktiven Spezies an und bildet ein Sulfonium-Ion. Nach Abspaltung des Sulfonium-Ions bildet sich das mesomeriestabilisierte Oxocarbeniumion, welches schließlich mit dem Glycosylakzeptor nucleophil zum Glycosylierungsprodukt reagiert (Abbildung 17).^[45]

Bei der Verwendung von *N*-Iodsuccinimid und Trifluormethansulfonsäure wird in analoger Weise ein reaktives Iodonium-Ion als Elektrophil generiert (Abbildung 18).^[109]

¹⁰⁷ E. C. Stanca-Kaposta, D. P. Gamblin, E. J. Cocinero, J. Frey, R. T. Kroemer, A. J. Fairbanks, B. G. Davis, J. P. Simons, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10691-10696.

¹⁰⁸ A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047-5048.

¹⁰⁹ G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.

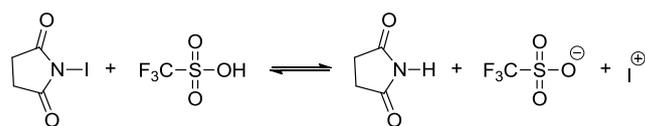


Abbildung 18: Bildung der aktiven Spezies aus NIS und TfOH.^[109]

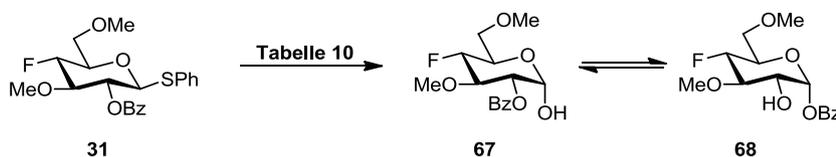
In **Tabelle 10** sind die Ergebnisse der durchgeführten Reaktionen zusammengefasst.

Tabelle 10: Ergebnisse zur Darstellung von **67**.

Nr.	NIS [Äq.]	Säure [Äq.]	DCM/H ₂ O	Bedingungen	Ergebnis ^[a]
DK-43	1.0	1.0 TFA	10:1	0 °C, 2.5 h	71% 67/68 ≈ 50:50
DK-228	1.0	1.0 TFA	10:1	0 °C, 1 h	86% 67/68 ≈ 50:50
DK-245	1.0	1.0 TFA	10:1	RT, 2 h	60% 67/68 ≈ 70:30
DK-251	1.0	1.0 TFA	10:1	RT, 3 d	68% 67/68 ≈ 80:20
DK-262	1.5	1.6 TFA	10:1	RT, 19 h	49% 67/68 ≈ 85:15
DK-292	1.0	1.0 TFA	20:1	0 °C → RT, 19 h	43% 67
DK-293	1.0	1.0 TFA	20:1	0 °C → RT, 19 h	42% 67
DK-306	2.0	0.02 TfOH	20:1	RT, 19 h	99% 67/68 ≈ 70:30

^[a] Nach Säulenchromatographie erhaltenes Gemisch. Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum.

Der Baustein **31** wurde mit jeweils 1.0 Äquivalenten *N*-Iodsuccinimid und Trifluoressigsäure in einem Gemisch aus Dichlormethan und Wasser im Verhältnis von v/v = 10:1 umgesetzt.^[105] Das gewünschte Lactol **67** wurde zumeist im Gemisch mit einem Nebenprodukt erhalten, das bei der säulenchromatographischen Reinigung nicht vollständig abgetrennt werden konnte.



Schema 32

Es wird vermutet, dass **68** durch eine reversible Umlagerung^[110] entstanden ist, bei der die Benzoyl-Schutzgruppe von der 2-Position zum anomeren Zentrum gewandert ist,

¹¹⁰ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, 67-69.

(**Schema 32**). Der Vergleich mit Literaturdaten^[111,112] ähnlicher Verbindungen unterstützt diese Vermutung. **68** wurde bisher jedoch nicht isoliert.

Im ersten Versuch ergab sich bei 0 °C nach 2.5 Stunden Reaktionszeit ein Produktgemisch mit 71% Ausbeute im Verhältnis von **67/68** \approx 50:50 (DK-43). Bei verkürzter Reaktionszeit von einer Stunde wurden 86% des Gemischs aus **67/68** \approx 50:50 erhalten (DK-228). Bei Raumtemperatur erhielt man nach zwei Stunden 60% des Produktgemischs im Verhältnis von **67/68** \approx 70:30 (DK-251) und nach einer Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Tage 68% des Produktgemischs im Verhältnis von **67/68** \approx 80:20 (DK-262). Es zeigte sich, dass die Ausbeute durch eine höhere Temperatur und eine verlängerte Reaktionszeit eher geringer ausfällt als bei 0 °C und kurzer Reaktionszeit. Allerdings wurde durch die höhere Temperatur und die längere Reaktionszeit die Bildung des Produkts **67** begünstigt. Bei der Verwendung eines Überschusses an *N*-Iodsuccinimid und Trifluoressigsäure wurde vermehrt die Bildung unbekannter Nebenprodukte beobachtet und die Ausbeute verringerte sich erheblich (DK-262). Bei der Verringerung der eingesetzten Wassermenge wurde nach Säulenchromatographie ausschließlich das gewünschte Produkt **67** (43%) isoliert (DK-292). Aufgrund der Bildung des beobachteten Nebenprodukts wurde in einem weiteren Versuch der Einsatz von Trifluormethansulfonsäure als Alternative getestet.^[106] Die Reaktion von **31** mit 2.0 Äquivalenten *N*-Iodsuccinimid und einem Tropfen (ca. 0.02 Äq.) Trifluormethansulfonsäure in einem Gemisch aus Dichlormethan und Wasser im Verhältnis v/v = 20:1 ergab nach 19 Stunden Reaktionszeit 99% eines Gemischs von **67/68** \approx 70:30 (DK-306).

Zur Darstellung von **66** wurde das Gemisch aus Lactol **67** und **68** im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Ergebnisse der durchgeführten Reaktionen sind in **Tabelle 11** dargestellt.

¹¹¹ K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, T. Bando, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648-2667.

¹¹² M. Mach, U. Schlueter, F. Mathew, B. Fraser-Reid, K. C. Hazen, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7345-7354.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Darstellung von **66**.

Nr.	Cl ₃ CCN [Äq.]	DBU [Äq.]	Bedingungen	Ergebnis
DK-59	20	0.2	0 °C, 1 h	~27% α - 66 ^[a] , 24% β - 66 Gesamt: ~51% 66 (über 2 Stufen, DK-43/59)
DK-230	10	0.2	0 °C→RT, 4 h, MS (4 Å)	~71% 66 ^[a] ($\alpha/\beta \approx 95:5$) (über 2 Stufen, DK-228/230)
DK-307	10	0.2 + 0.8 + 0.5	0 °C→RT, 12 h, 2h, 5 h, MS (4 Å)	~75% 66 ^[a] (über 2 Stufen, DK-306/307)
DK-308	10	0.2 + 0.8 + 0.5	0 °C→RT, 12 h, 2h, 5 h, MS (4 Å)	81% 66 ($\alpha/\beta \approx 95:5$)

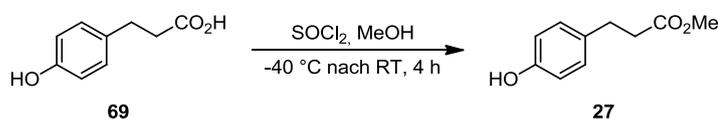
^[a] Spuren eines unbekanntes Nebenprodukts enthalten.

Im ersten Versuch wurde das Gemisch von **67** und **68** aus DK-43 mit 20 Äquivalenten Trichloracetonitril und 0.2 Äquivalenten DBU für eine Stunde Reaktionszeit bei 0 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man ca. 27% α -**66** sowie 34% β -**66**. Das α -Produkt enthielt dabei Spuren eines bisher unbekanntes Nebenprodukts. Die Gesamtausbeute an **66** ausgehend von Baustein **31** betrug ca. 51% über zwei Stufen (DK-43/59). Im zweiten Versuch wurde der Anteil an Trichloracetonitril verringert. Das Gemisch von **67** und **68** aus DK-228 wurde mit 10 Äquivalenten Trichloracetonitril und 0.2 Äquivalenten DBU für vier Stunden unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man ca. 73% eines Anomerengemischs von **66** im Verhältnis von $\alpha/\beta \approx 90:10$. Auch hier waren Spuren eines bisher unbekanntes Nebenprodukts enthalten. Die Gesamtausbeute von **66** ausgehend von Baustein **31** lag bei ca. 71% über zwei Stufen (DK-228/230). Da in den vorangegangenen Versuchen der Reaktionsumsatz laut DC-Kontrolle nicht vollständig war, wurde im nächsten Versuch die Menge an Base zur Steigerung des Reaktionsumsatzes erhöht. Zunächst wurde **67** mit 0.2 Äquivalenten DBU für zwölf Stunden unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wurden weitere 0.8 Äquivalente DBU hinzugefügt und nach zwei Stunden Reaktionszeit nochmals 0.5 Äquivalente DBU. Nach insgesamt 19 Stunden Reaktionszeit und mit 1.5 Äquivalenten DBU war der Umsatz laut DC-Kontrolle vollständig. Man erhielt α -**66** mit einer Ausbeute von ca. 75% über zwei Stufen mit minimalen Spuren einer bisher unbekanntes Verunreinigung (DK-307). Bei einem weiteren Versuch unter denselben Bedingungen im größeren Maßstab wurde **66** mit einer Ausbeute von 81% erhalten (DK-308).

Bei den oben beschriebenen Untersuchungen zur Darstellung des Trichloracetimidats **66** aus dem mono-fluorierten Glucosyl-Baustein **31** ergaben sich mehrere Herausforderungen. Die Spaltung des Thioglycosids von **31** zum Lactol **67** mit NIS und

TFA ergab nur moderate Ausbeuten. Sie ging mit der Bildung des Nebenprodukts **68** einher, das aufgrund ähnlicher Polaritäten bei der säulenchromatographischen Reinigung nicht abgetrennt wurde. Durch die Verwendung von Trifluormethansulfonsäure als alternative Säure wurde eine sehr gute Gesamtausbeute erreicht und die Bildung des Lactols begünstigt. Weitere Optimierungen könnten hier ansetzen, um die Bildung des Nebenprodukts zu unterdrücken, wodurch möglicherweise auch die nachfolgende Bildung des Trichloracetimidats weiter verbessert werden könnte. Bei dem Einsatz des Gemischs aus dem Lactol **67** und **68** wurde das gewünschte Trichloracetimidat **66** mit Ausbeuten von 71-75% über zwei Stufen erhalten.

4.4 Darstellung des phenolischen Linkers **27**



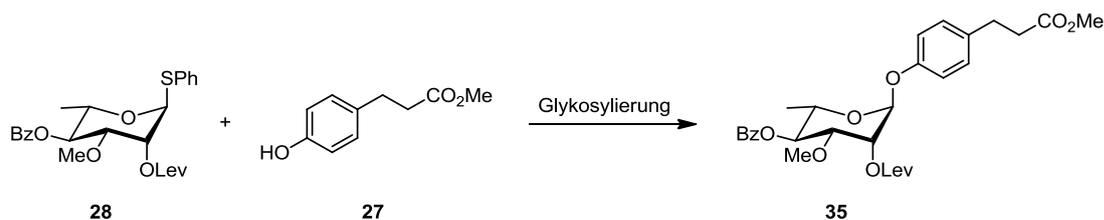
Schema 33

Der für die Darstellung des PGL-I-Derivats **2** zu verwendende phenolische Linker **27** wurde nach Literaturvorschrift in einer einstufigen Synthese aus 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure (**69**) hergestellt (**Schema 33**).^[113] Die Carbonsäure wurde mit Thionylchlorid in Methanol zunächst 15 Minuten bei -40 °C, dann weitere vier Stunden bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Reaktionsumsatz laut DC-Kontrolle umgesetzt. Die Reaktion erfolgte unter den Bedingungen selektiv und vollständig. Der gewünschte phenolische Linker **27** wurde ohne weitere Reinigung mit einer Ausbeute von 99% erhalten.

4.5 Darstellung des Rhamnosyl-Bausteins **38**

Mit den einzelnen Bausteinen in den Händen, wurden nun verschiedene Möglichkeiten zur Glykosylierung der Bausteine zum Zielmolekül **2** untersucht. Zuerst wurde entsprechend der Synthesepipeline die bereits in den Vorarbeiten^[61] getestete Verknüpfung des Rhamnosyl-Bausteins **28** mit dem phenolischen Linker **27** optimiert (vgl. Kapitel 3).

¹¹³ P. C. Dorrestein, K. Poole, T. P. Begley, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2215-2217.

4.5.1 Erster Syntheseweg ausgehend von **28**

Schema 34

Der Monosaccharid-Baustein **35**^[61] wurde in einer Glykosylierungsreaktion aus dem Rhamnosyl-Baustein **28**^[61] und dem phenolischen Linker **27** hergestellt (Schema 34). Dabei wurden drei verschiedene Promotoren zur Aktivierung des Thiophenylethers am Glycosyldonor getestet. Bei den Versuchen wurde **27** (1.2 Äq. bzw. 1.5 Äq.) gegenüber dem Rhamnosyl-Baustein **28** (1.0 Äq.) mit einem leichten Überschuss eingesetzt, um einen vollständigen Reaktionsumsatz des Rhamnosyl-Bausteins **28** zu erzielen. Die Ergebnisse dazu sind in **Tabelle 12** aufgeführt.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Darstellung von **35** aus **28** und **27**.

Nr.	27	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis ^[a]
DK-5 ^[b]	1.2 Äq.	5.0 Äq. MeOTf	Rückfluss, 4 h	31% 35
DK-13 ^[c]	1.2 Äq.	1.2 Äq. NIS, 0.3 Äq. AgOTf	-40 °C→0 °C, 2.5 h	12% 35
DK-20 ^[c]	1.2 Äq.	1.2 Äq. NIS, 0.3 Äq. AgOTf	-40 °C→0 °C, 3 d	43% 35
DK-12 ^[c]	1.5 Äq.	1.0 Äq. BSP, 2x 1.1 Äq. Tf ₂ O ^[d]	-60 °C, 3 h, dann RT, 1 h	68% 35
DK-14 ^[c]	1.5 Äq.	1.0 Äq. BSP, 1.1 Äq. Tf ₂ O	-40 °C→0 °C, 6 h	68% 35
DK-23 ^[c]	1.5 Äq.	1.0 Äq. BSP, 1.1 Äq. Tf ₂ O	-40 °C→0 °C, 22 h	75% 35/70 ≈ 75:25
DK-29 ^[c]	1.5 Äq.	1.0 Äq. BSP, 1.1 Äq. Tf ₂ O	0 °C→RT, 22 h	komplexes Gemisch, Spuren 35
DK-30 ^[c]	1.5 Äq.	1.0 Äq. BSP, 1.1 Äq. Tf ₂ O	RT, 22 h	komplexes Gemisch, Spuren 35
DK-148 ^[c]	1.5 Äq.	1.6 Äq. BSP, 1.3 Äq. Tf ₂ O	-60 °C→RT, 21 h	98% 35/70 ≈ 90:10
DK-332 ^[c]	1.5 Äq.	1.0 Äq. BSP, 1.1 Äq. Tf ₂ O	-60 °C→-5 °C, 4.5 h	93% 35

^[a] Nach Säulenchromatographie. Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum. ^[b] In Toluol. ^[c] In Dichlormethan mit Molekularsieb (4Å). ^[d] Erste Zugabe bei Reaktionsbeginn, zweite Zugabe nach 3 h Reaktionszeit.

Im ersten Versuch nach Lönn^[114] wurde als Promotor Methyltrifluormethansulfonat verwendet. Der Thiophenylether wird durch Methylierung des Schwefelatoms aktiviert, wobei ein reaktives Triflat-Salz entsteht. Dieses reagiert weiter zum Oxocarbenium-Ion, das dann durch den Glycosylakzeptor **27** angegriffen wird und die glycosidische Bindung ausbildet.^[115] Bei der Reaktion wurde Thioglycosid **28** mit **27** und 5.0 Äquivalenten Methyltrifluormethansulfonat in Toluol vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Säulenchromatographie erhielt man **35** mit einer Ausbeute von 31% (DK-5). Die durch den Nachbargruppeneffekt der Levulinoyl-Schutzgruppe in 2-Position (vgl. **Abbildung 5**) erzielte α -Selektivität der Glycosylierung wurde durch den Vergleich der chemischen Verschiebung des anomeren Protons mit bekannten Literaturdaten^[40] analoger Rhamnosyl-Bausteine bestätigt. Aufgrund der geringen Ausbeute und der vergleichsweise hohen Toxizität des Methyltrifluormethansulfonats wurde diese Methode jedoch nicht weiter verfolgt und als zweites das Aktivierungssystem aus *N*-Iodsuccinimid (NIS) und katalytischen Mengen Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) getestet (vgl. **Abbildung 17**).^[116,117,118]

Im ersten Versuch gelang mit diesem System bei einer Reaktionszeit von 4.5 Stunden und einem Temperaturverlauf von -40 °C auf 0 °C in trockenem Dichlormethan mit Molekularsieb (4Å) die Bildung von **35** mit einer Ausbeute von 12% (DK-13). Im zweiten Versuch konnte die Ausbeute bei gleichen Bedingungen durch Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Tage lediglich auf 43% **35** gesteigert werden (DK-20).

Da die ersten beiden Methoden zur Aktivierung von **28** noch keine zufriedenstellenden Produktausbeuten ergaben, wurde als drittes System die Aktivierung von **28** mit 1-(Phenylsulfinyl)piperidin (BSP) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) untersucht.^[119]

Die Aktivierung mit BSP bzw. Ph₂SO und Tf₂O verläuft ähnlich dem allgemeinen Mechanismus zur Aktivierung von Thioglycosiden (vgl. **Abbildung 17**). Es ist bekannt, dass das Aktivierungsreagenz **71** in Gegenwart von Tf₂O bei tiefen Temperaturen ein Gleichgewicht mit dem reaktiven Salz **72** bildet.^[120] Im Gleichgewicht sind die Edukte begünstigt, jedoch ist **72** sehr thiophil und es reagiert daher schnell mit dem Thioglycosid **73** zu Triflat **74**. Dadurch wird **72** kontinuierlich aus dem Gleichgewicht entfernt und die Reaktion zu einem vollständigen Umsatz geführt. Abschließend bildet das Triflat **74** mit dem Glycosylakzeptor das Glycosylierungsprodukt **75** (**Abbildung 19**).^[119]

¹¹⁴ H. Lönn, *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 301-306.

¹¹⁵ H. Lönn, *Carbohydr. Res.* **1984**, *139*, 105-113.

¹¹⁶ G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.

¹¹⁷ P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313-4316.

¹¹⁸ J. D. M. Olsson, L. Eriksson, M. Lahmann, S. Oscarson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.

¹¹⁹ D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015-9020.

¹²⁰ J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, L. J. Van Den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. Van Der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769-782.

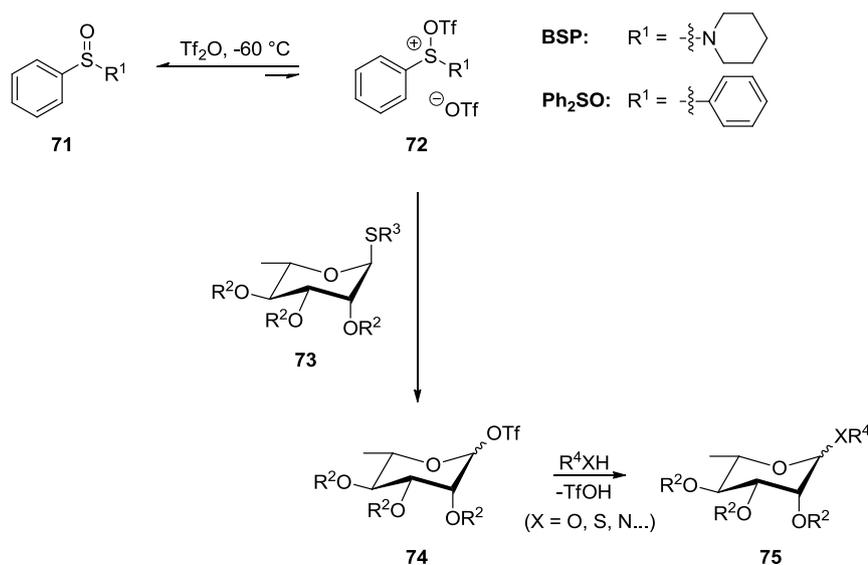


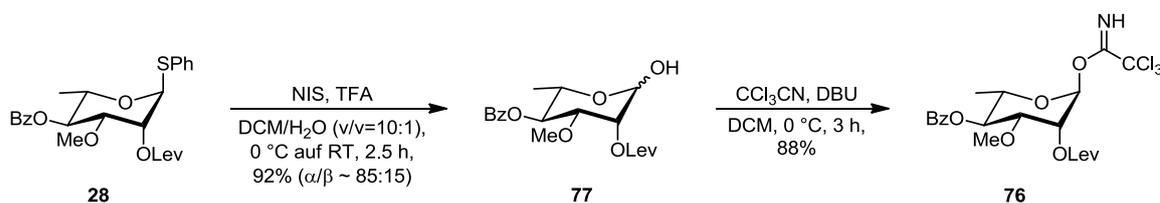
Abbildung 19: Mechanismusvorschlag zur Aktivierung von Thioglycosiden durch BSP bzw. Ph₂SO und Tf₂O.^[120]

Im ersten Versuch wurden der Rhamnosyl-Baustein **28** und der phenolische Linker **27** mit 1.0 Äquivalenten BSP in Gegenwart von 1.1 Äquivalenten frisch destilliertem Tf₂O umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von drei Stunden bei -60 °C war der Umsatz noch nicht vollständig, sodass weitere 1.1 Äquivalente frisch destilliertes Tf₂O hinzugefügt wurden und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde. Allerdings erbrachte dies keine Veränderung des Reaktionsumsatzes (DC-Kontrolle). Man erhielt hier nach Säulenchromatographie 68% **35** (DK-12). Im zweiten Versuch dieser Reihe wurden **28** und **27** mit 1.0 Äquivalenten BSP in Gegenwart von 1.1 Äquivalenten frisch destilliertem Tf₂O für sechs Stunden unter Erwärmen der Reaktionslösung von -40 °C auf 0 °C umgesetzt. Es ergaben sich nach Säulenchromatographie ebenfalls 68% **35** (DK-14). Bei Verlängerung der Reaktionszeit auf 22 Stunden unter sonst gleichen Bedingungen ergaben sich zwar etwas bessere 75%, allerdings entstand ein Anomerengemisch im Verhältnis von **35/70** ≈ 75:25 (DK-23). Es zeigte sich bis hierher, dass zum einen ein größerer Überschuss an Tf₂O keinen Nutzen hat und dass die Verlängerung der Reaktionszeit die Entstehung eines Anomerengemischs begünstigt. Die beiden nächsten Versuche bei 0 °C unter Erwärmen auf Raumtemperatur für 22 Stunden (DK-29) bzw. bei Raumtemperatur für 22 Stunden (DK-30) ergaben jeweils komplexe Gemische, in denen nur Spuren des gewünschten Produkts beobachtet wurden. Es wird daher vermutet, dass die bei dieser Aktivierungsmethode gebildeten Zwischenprodukte bei höheren Temperaturen instabil sind. Daher wurde noch einmal versucht, die Ausbeute bei tiefen Reaktionstemperaturen zu verbessern. Bei der Umsetzung von Thioglycosid **28** mit dem phenolischen Linker **27** bei -60 °C für 21 Stunden unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gelang die Verbesserung der Produktausbeute auf 98%. Allerdings wurde hier wie schon zuvor bei langer Reaktionszeit ein Anomerengemisch erhalten

($\alpha/\beta \approx 90:10$) (DK-148). Bei verkürzter Reaktionszeit von 4.5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch langsam von $-60\text{ }^\circ\text{C}$ auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und es ergaben sich nach Säulenchromatographie sehr gute 93% **35** (DK-332).

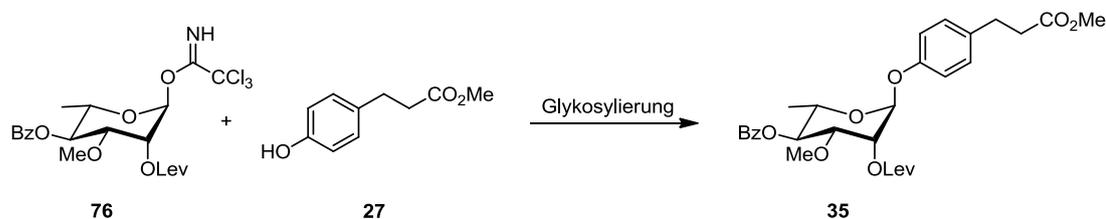
4.5.2 Zweiter Syntheseweg ausgehend von **76**

Bevor die Optimierung der Synthese des Rhamnosyl-Bausteins **35** aus dem Rhamnosyl-Baustein **28** und dem phenolischen Linker **27** mittels Aktivierung durch BSP und Tf_2O gelang, wurde ein alternativer Syntheseweg von **35** über das zu **28** korrespondierende Trichloracetimidat **76**^[121] getestet. Dazu wurde **76** durch Hydrolyse von **28** und anschließender Umsetzung mit Trichloracetonitril in zwei Stufen hergestellt (**Schema 35**).



Schema 35

Bei der Umsetzung von **28** mit *N*-Iodsuccinimid und Trifluoressigsäure wurde Lactol **77** mit einer Ausbeute von 92% als Anomerengemisch ($\alpha/\beta \approx 85:15$) erhalten. Dieses wurde mit Trichloracetonitril in Gegenwart katalytischer Mengen DBU umgesetzt. Dabei erhielt man das gewünschte Trichloracetimidat **76** mit einer Ausbeute von 88% als α -Anomer.



Schema 36

Um die besten Aktivierungsbedingungen für die Glycosylierung von Trichloracetimidat **76** mit dem phenolischen Linker **27** zu finden (**Schema 36**) wurde **76** in einer Testreihe mit 1.3 Äquivalenten **27** in Dichlormethan mit Molekularsieb (4 \AA) unter Aktivierung durch eine Lewis-Säure umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind in **Tabelle 13** aufgelistet.

¹²¹ V. von Kiedrowski, *Synthese fluorierter Derivate des Phenolischen Glycolipids I und ihre Aufreinigung durch Fluor-Festphasenextraktion*, Bachelorarbeit, Technische Universität Dortmund, 2011.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Darstellung von **35** aus **76** und **27**.

Nr.	27	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis ^[a]
DK-55	1.3 Äq.	0.12 Äq. BF ₃ ·Et ₂ O	0 °C, 1 h	53% 35
DK-57	1.3 Äq.	0.12 Äq. TMSOTf	0 °C→RT, 24 h	80% 35/70 ≈ 95:5
DK-56	1.3 Äq.	0.12 Äq. TESOTf	0 °C, 1 h	99% 35
DK-131	1.3 Äq.	0.16 Äq. TESOTf	0 °C→RT, 2.5 h	83% 35

^[a] Nach Säulenchromatographie. Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum.

Im ersten Versuch erfolgte die Aktivierung des Glycosyldonors in Gegenwart von Bortrifluorid-Diethylether als Promotor.^[122] Bei 0 °C erhielt man nach einer Stunde Reaktionszeit 53% des gewünschten Produkts **35** (DK-55). Bei der Verwendung von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) als Promotor^[123] erhielt man nach 24 Stunden Reaktionszeit unter langsamem Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur 80% Anomergemisch (**35/70** ≈ 95:5) (DK-57). Das beste Ergebnis in der Testreihe ergab die Verwendung von Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf) als Promotor.^[124] Damit erhielt man nach einer Stunde Reaktionszeit bei 0 °C 99% des gewünschten **35** (DK-56). In einem weiteren Versuch wurden diese Bedingungen auf den Gramm-Maßstab angewandt. Dabei erhielt man das gewünschte Produkt **35** nach 2.5 Stunden Reaktionszeit unter langsamem Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 83% (DK-131). Bei der Glycosylierung von **76** mit **27** zeigte sich, dass die Verwendung von TESOTf als Promotor die beste Ausbeute in der kürzesten Reaktionszeit ergab. Die α -Selektivität ist aufgrund des Nachbargruppeneffekts der Levulinoyl-Schutzgruppe in allen Fällen, bis auf (DK-57), hervorragend. Als weitere Optimierungsmöglichkeit wäre aufgrund der Unterschiede der Ausbeuten zwischen der Testreaktion und dem Groß-Maßstab die Übertragung der Testbedingungen auf den Groß-Maßstab zu nennen. Eventuell könnte durch eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen im Hinblick auf Reaktionstemperatur und Reaktionszeit auch hier eine quantitative Ausbeute erzielt werden.

Im Vergleich der beiden beschriebenen Darstellungswege von **35** ist aufgrund der sehr guten Ausbeute und der hohen α -Selektivität der Verknüpfung von Thioglycosid **28** mit **27** dieser Weg dem zweiten Weg, der Glycosylierung von Trichloracetimidat **76** mit **27**, vorzuziehen. Die Ausbeuten und Stereoselektivitäten sind bei beiden

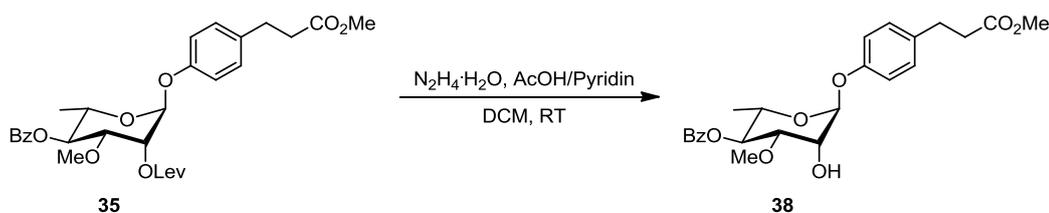
¹²² R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731-732.

¹²³ R. R. Schmidt, G. Grundler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 781-782.

¹²⁴ J. G. Allen, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 468-469.

Glycosylierungsmethoden sehr gut. Allerdings ist im zweiten Weg der Arbeitsaufwand durch die Herstellung des Trichloracetimidats **76** aus **28** insgesamt höher und die Gesamtausbeute von **35** durch die zwei weiteren Reaktionsstufen geringer.

Der beschriebene Rhamnosyl-Baustein **35** wurde im Anschluss in den Rhamnosyl-Baustein **38** überführt, der für die nachfolgenden Glykosylierungsreaktionen als Glykosylakzeptor eingesetzt werden sollte.



Schema 37

Die Darstellung von **38** erfolgte aus **35** durch Abspaltung der Levulinoyl-Schutzgruppe in 2-Position (**Schema 37**). Mit der Verwendung von Hydrazin-Monohydrat in einem gepufferten System aus Pyridin und Essigsäure kann die Levulinoyl-Schutzgruppe unter milden Bedingungen selektiv und orthogonal zu anderen Esterfunktionen (hier: Benzoat und Propionat) abgespalten werden.^[125]

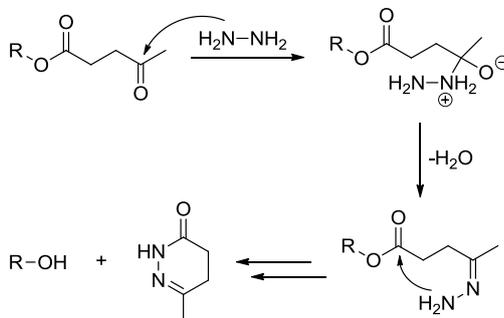


Abbildung 20: Mechanismusvorschlag der Spaltung eines Levulinoylsäureesters.^[126]

Entsprechend dem in **Abbildung 20** dargestellten Mechanismusvorschlag^[126] wird bei der Reaktion zunächst die Ketogruppe des Levulinoylsäureesters nucleophil durch das Hydrazin angegriffen. Dabei bildet sich in einer Kondensationsreaktion unter Freisetzung von Wasser das entsprechende Hydrazon, welches durch intramolekularen Angriff an der Esterfunktion unter Bildung von 6-Methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-on den Alkohol freisetzt.

¹²⁵ H. J. Koeners, J. Verhoeven, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 381-387.

¹²⁶ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 64.

Die Ergebnisse der Umsetzung von **35** zu **38** sind in **Tabelle 14** dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Abspaltung der Levulinoyl-Schutzgruppe zur Darstellung von **38**.

Nr.	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]
DK-24	4.6 Äq. N ₂ H ₄ ·H ₂ O, Essigsäure/Pyridin (v/v ≈ 38:62)	DCM	RT, 5 h	99% 38
DK-133 ^[b]	4.3 Äq. N ₂ H ₄ ·H ₂ O, Essigsäure/Pyridin (v/v ≈ 38:62)	DCM	RT, 6 h	85% 38
DK-333	4.3 Äq. N ₂ H ₄ ·H ₂ O, Essigsäure/Pyridin (v/v ≈ 38:62)	DCM	RT, 1.5 h	97% 38

^[a]Nach Säulenchromatographie. ^[b]Zusätzlich eine Mischfraktion aus **38** und unbekanntem Nebenprodukt.

Im ersten Versuch wurde der Rhamnosyl-Baustein **35** in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung aus Pyridin und Essigsäure (v/v ≈ 62:38) gepuffert und mit Hydrazin-Monohydrat fünf Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man den gewünschten Alkohol **38** mit einer Ausbeute von 99% (DK-24). In einer weiteren Reaktion unter gleichen Bedingungen im Gramm-Maßstab wurden nach sechs Stunden Reaktionszeit 85% **38** erhalten sowie eine Mischfraktion aus **38** und einem bisher unbekanntem Produkt (DK-133). Schließlich wurde in einer weiteren Reaktion im Gramm-Maßstab bei verkürzter Reaktionszeit von 1.5 Stunden und sonst gleichen Bedingungen **38** mit einer Ausbeute von 97% erhalten (DK-333).

Die Abspaltung der Levulinoyl-Schutzgruppe lief unter den beschriebenen Bedingungen im Allgemeinen selektiv und vollständig ab. Die Umsatzkontrolle mittels DC war allerdings problematisch, da das eingesetzte Edukt **35** und das Produkt **38** nahezu identische R_f-Werte aufweisen und dadurch die DC-Kontrolle nicht eindeutig war. Der Zeitpunkt des vollständigen Umsatzes konnte nicht sicher bestimmt werden. Bei zu langer Reaktionszeit sind möglicherweise Nebenreaktionen nicht auszuschließen (vgl. DK-133).

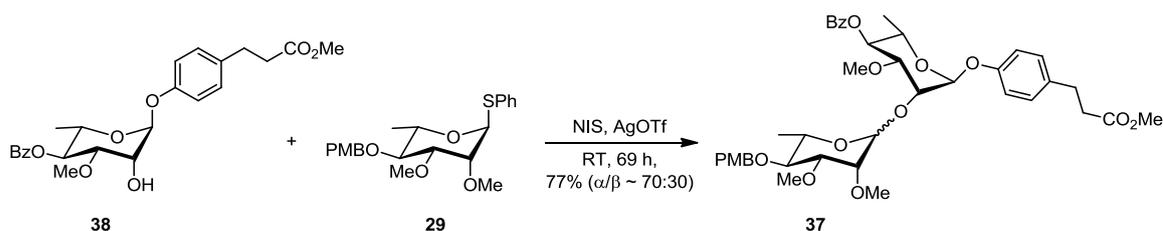
4.7 Lineare Synthese von Trisaccharid **78**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen zur Darstellung von Trisaccharid **78**, entsprechend des geplanten linearen Synthesewegs, aus dem Rhamnosyl-Baustein **38** und den Bausteinen **29** bzw. **30** sowie **66** beschrieben (vgl. Kapitel 2).

4.7.1 Erster Weg zur Darstellung von Disaccharid **37**

Zunächst sollte der obere Rhamnosyl-Baustein **38** mit dem unteren Rhamnosyl-Baustein **29** zum Disaccharid **V8** glycosyliert werden. Dazu wurden drei verschiedene Methoden zur Aktivierung des Thioglycosids **29** untersucht.

Bei *Methode A* wurde der obere Rhamnosyl-Baustein **38** mit 1.2 Äquivalenten **29**, 1.2 Äquivalenten NIS und 0.3 Äquivalenten AgOTf umgesetzt.^[127] Nach einer Reaktionszeit von 69 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Disaccharid **37** mit einer Ausbeute von 77% als Anomerengemisch ($\alpha/\beta \approx 70:30$) erhalten (DK-61, **Schema 38**).



Schema 38

Das erhaltene Anomerengemisch von **37** konnte durch Säulenchromatographie nicht getrennt werden. Die Bestimmung des Anomerenverhältnisses erfolgte durch Integration charakteristischer Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemisches, wobei die Zuordnung durch den Vergleich der chemischen Verschiebungen des anomeren Protons mit bekannten Literaturdaten^[41,128] analoger Disaccharide (z. B. **24**, vgl. **Schema 4**) erfolgte. Bei analogen Disacchariden mit α -glycosidischer Bindung zwischen den beiden Rhamnosyl-Bausteinen liegt die chemische Verschiebung des Protons H6 im Bereich von 4.98-5.20 ppm. Bei α -**37** wurde ein entsprechender Wert von 5.15 ppm gemessen.

Bei *Methode B* wurde **38** mit 1.3 Äquivalenten **29**, 1.3 Äquivalenten BSP und 1.4 Äquivalenten Tf_2O umgesetzt.^[119] Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden unter Erwärmen von $-60\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur wurden nach Säulenchromatographie lediglich mehrere unbekannte Produkte erhalten (DK-27).

Bei *Methode C* wurde Rhamnosyl-Baustein **29** in Gegenwart von 3.0 Äquivalenten der Base 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP), 2.0 Äquivalenten Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) und 1.1 Äquivalenten 1-(Chlorosulfanyl)-4-nitrobenzol ($p\text{-NO}_2\text{PhSCl}$) mit Rhamnosyl-Baustein **38** umgesetzt.^[129] Bei dieser Reaktion wurde

¹²⁷ M. Boysen, E. Gemma, M. Lahmann, S. Oscarson, *Chem. Commun.* **2005**, *16*, 3044-3046.

¹²⁸ X. Wu, J.-R. Mariño-Albernas, F.-I. Auzanneau, V. Verez-Bencomo, B. M. Pinto, *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 493-503.

¹²⁹ T. J. Boltje, C. Li, G.-J. Boons, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4636-4639.

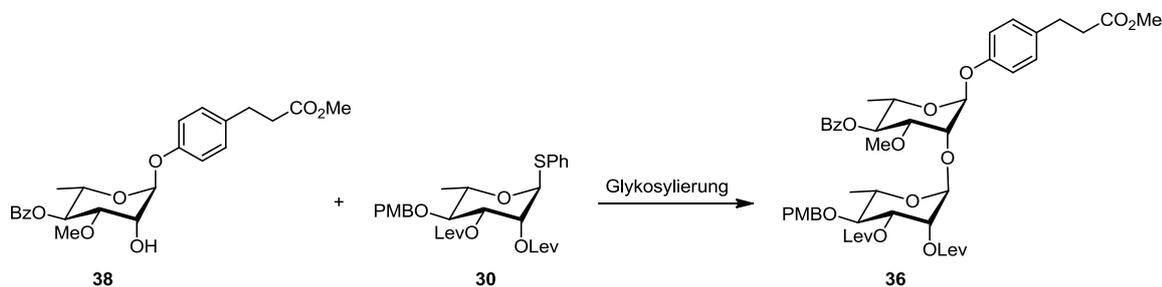
nach Säulenchromatographie kein Produkt isoliert. Es wurden lediglich mehrere unbekannte Produkte beobachtet und 52% des Edukts **38** reisoliert (DK-145).

Aus den oben beschriebenen Reaktionen lässt sich zusammenfassen, dass bei der Umsetzung des oberen Rhamnosyl-Bausteins **38** mit dem Thioglycosid **29** unter Aktivierung durch NIS und AgOTf das Disaccharid **37** mit einer Ausbeute von 77% als Anomerengemisch ($\alpha/\beta \approx 70:30$) erhalten wurde. Dieses Gemisch war jedoch durch Säulenchromatographie nicht trennbar. Bei der Reaktion von **38** mit **29** unter der Aktivierung durch BSP und Tf₂O bzw. durch DTBMP, AgOTf und *p*-NO₂PhSCl entstanden hingegen nur komplexe Gemische. Aus diesem Grund wurde die Bildung des Disaccharids **37** aus den Bausteinen **38** und **29** nicht weiterverfolgt, sondern der alternative Syntheseweg aus **38** und dem Rhamnosyl-Baustein **30**, welcher zur Steuerung der Selektivität der Verknüpfung eine Levulinoyl-Schutzgruppe in 2-Position trägt, untersucht.

4.7.2 Zweiter Weg zur Darstellung von Disaccharid α -**37**

Für die Synthese des gewünschten Disaccharids α -**37** auf dem alternativen Syntheseweg wurde zunächst die Verknüpfung von **38** mit dem Rhamnosyl-Baustein **30** zum Disaccharid **36** untersucht. Hierbei sollte die gezielte α -Selektivität bei der Bildung der glycosidischen Bindung zwischen den beiden Rhamnosyl-Bausteinen durch den Nachbargruppeneffekt der Levulinoyl-Schutzgruppe in 2-Position gewährleistet werden. Im Anschluss müssen dann die Abspaltung der Levulinoyl-Schutzgruppen von **36** sowie die Methylierung der freien Hydroxylgruppen erfolgen, um zum gewünschten Disaccharid α -**37** zu gelangen.

Zur Verknüpfung der Rhamnosyl-Bausteine **38** und **30** zu Disaccharid **36** (Schema 39) wurden drei verschiedene Aktivierungsmethoden getestet.



Schema 39

Bei *Methode A* wurde der Glycosyldonor **30** durch Umsetzung mit NIS und AgOTf aktiviert.^[127] Die Ergebnisse dieser Methode sind in **Tabelle 15** aufgeführt.

Tabelle 15: Methode A: Umsetzung von **38** und **30** mit NIS und AgOTf.

Nr.	NIS [Äq.]	AgOTf [Äq.]	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]
DK-60	1.3	0.4	DCM	RT, 69 h	47% 36
DK-204	1.3	0.4	DCM	RT, 3.5 h	52% 36
DK-223	1.3	0.4	THF	RT, 6 h	kein Umsatz
DK-224	1.3	0.4	Et ₂ O	RT, 6 h	47% 38 , Spuren 36 im Gemisch mit unb. Produkten
DK-225	1.3	0.4	Toluol	RT, 6 h	47% 38 , 38% 79 Spuren 36 im Gemisch mit unb. Produkten,
DK-229	1.4	0.8	Toluol	80 °C, 2 h	Spuren 36 , ~45% 79 ^[b]

^[a] Nach säulenchromatographischer Reinigung. ^[b] Ausbeute berechnet durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum.

Im ersten Versuch wurde der Glycosylakzeptor **38** mit dem Glycosyldonor **30**, 1.3 Äquivalenten NIS und 0.4 Äquivalenten AgOTf für 69 Stunden bei Raumtemperatur in Dichlormethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das gewünschte Disaccharid **36** mit einer Ausbeute von 47% (DK-60). Bei sonst gleichen Bedingungen und verkürzter Reaktionszeit von 3.5 Stunden wurde in einem zweiten Versuch eine vergleichbare Ausbeute von 52% des Produkts **36** erhalten (DK-204).

Die α -Selektivität der Reaktion wurde, wie beim oben beschriebenen Disaccharid **37**, durch den Vergleich der chemischen Verschiebung des Protons H6 am neu gebildeten anomeren Zentrum mit den Literaturdaten analoger Verbindungen^[41,128] bestätigt.

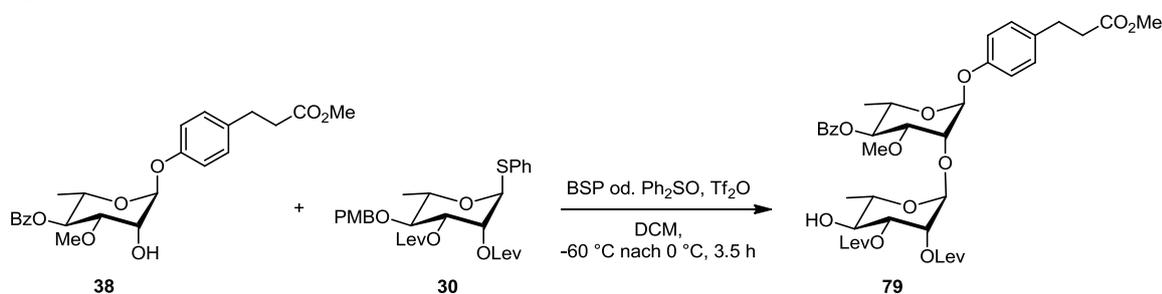
Die Umsetzung von **38** und **30** unter Aktivierung von NIS und AgOTf in Tetrahydrofuran ergab nach sechs Stunden Reaktionszeit keinen Reaktionsumsatz (DK-223). In Diethylether wurden Spuren des Produkts **36** im Gemisch mit bisher unbekanntem Produkten (DK-224). Toluol eignete sich nicht als Lösungsmittel. Hier wurden nach sechs Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur nur Spuren des gewünschten Produkts **36** sowie 38% des unerwünschten Produkts **79** erhalten (DK-225). Bei dem Produkt **79** handelt es sich um das Disaccharid aus **38** und **30** bei dem *in situ* die PMB-Schutzgruppe abgespalten wurde (vgl. **Schema 40**). Es wird vermutet, dass die Abspaltung durch das im Reaktionsgemisch vorhandene Triflat bzw. durch möglicherweise gebildete TfOH initiiert wurde. Ähnliche Beobachtungen zur Labilität von PMB-Schutzgruppen bei Glycosylierungsreaktionen wurden vor kurzem in der Literatur^[130] beschrieben.

¹³⁰ M. E. Jung, P. Koch, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6051-6054.

Bei der Umsetzung von **38** mit **30** mit 1.4 Äquivalenten NIS und 0.8 Äquivalenten AgOTf in Toluol wurden nach Erhitzen auf 80 °C für zwei Stunden ebenfalls nur Spuren an **36** sowie ca. 45% **79** im Gemisch mit bisher unbekannten Nebenprodukten erhalten (DK-229). Hier sollte getestet werden, ob in einer Eintopf-Variante nach der Glycosylierung von **38** und **30** zu **36** die PMB-Schutzgruppe vollständig *in situ* abgespalten werden kann, sodass nur **79** erhalten wird. Es zeigte sich jedoch, dass unter diesen Bedingungen vermutlich noch weitere unerwünschte Nebenreaktionen auftraten.

Für *Methode A* lässt sich zusammenfassen, dass mit dem Aktivierungssystem aus NIS und AgOTf das gewünschte Disaccharid **36** mit vollständiger α -Selektivität in moderater Ausbeute aus den Rhamnosyl-Bausteinen **38** und **30** synthetisiert werden konnte. Der Reaktionsumsatz war in keinem Lösungsmittel vollständig. Das beste Ergebnis wurde in Dichlormethan erzielt. Es zeigte sich jedoch, dass die Reaktion offenbar bereits nach kurzer Zeit stoppt, da die Ausbeuten bei Raumtemperatur nach 3.5 und 69 Stunden nahezu gleich waren. Bei der Verwendung von Toluol als Lösungsmittel war zudem die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe zu beobachten.

Bei *Methode B* wurde der Glycosyldonor **30** durch Umsetzung mit BSP bzw. Ph₂SO in Gegenwart von Tf₂O aktiviert.^[119,131] Die Reaktion erfolgte unter Erwärmen von -60 °C auf 0 °C während einer Reaktionszeit von 3.5 Stunden. Im ersten Versuch wurde Thioglycosid **30** dazu mit 1.2 Äquivalenten BSP und 1.4 Äquivalenten Tf₂O aktiviert und dann mit 1.6 Äquivalenten **38** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 82% des eingesetzten Edukts **38** reisoliert sowie ca. 55% des Disaccharids **79** im Gemisch mit unbekanntem Produkten erhalten (DK-143). Im zweiten Versuch wurde Thioglycosid **30** mit 1.2 Äquivalenten Ph₂SO und 1.4 Äquivalenten Tf₂O aktiviert und mit 1.6 Äquivalenten **38** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 77% des Edukts **38** reisoliert und es wurde ein komplexes Gemisch erhalten, in dem Spuren von Produkt **79** beobachtet wurden (DK-144).



Schema 40

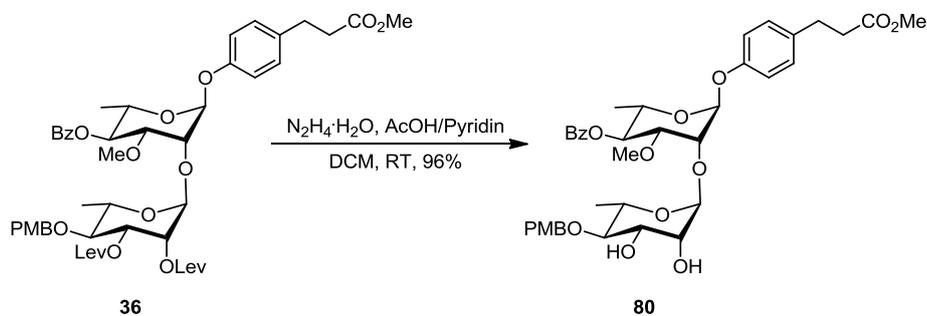
¹³¹ J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, R. den Heeten, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, G. A. van der Marel, *Org Lett.* **2003**, 5, 1519-1522.

Mit dem Aktivierungssystem aus BSP bzw. Ph_2SO und Tf_2O (*Methode B*) konnte das gewünschte Produkt **36** nicht dargestellt werden. Unter diesen Bedingungen wurde die PMB-Schutzgruppe am unteren Rhamnosyl-Baustein, ebenso wie bei *Methode A* beschrieben, abgespalten. Man erhielt zum größten Teil das Disaccharid **79** (**Schema 40**).

Bei *Methode C* wurde Rhamnosyl-Baustein **30** in Gegenwart von 3.0 Äquivalenten der Base 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP), 2.0 Äquivalenten Silber(D)trifluormethansulfonat (AgOTf) und 1.1 Äquivalenten 1-(Chlorosulfanyl)-4-nitrobenzol ($p\text{-NO}_2\text{PhSCl}$) mit Rhamnosyl-Baustein **38** umgesetzt. Bei dieser Reaktion wurde nach Säulenchromatographie kein Produkt isoliert. Es wurden lediglich mehrere unbekannte Produkte beobachtet und 65% des eingesetzten Edukts **38** reisoliert.

Insgesamt erhielt man damit bei der Umsetzung der beiden Rhamnosyl-Bausteine **38** und **30** unter der Aktivierung von NIS und AgOTf in Dichlormethan das gewünschte Disaccharid **36** mit der besten Ausbeute von 52%. Die vollständige α -Selektivität der Verknüpfung wurde durch den Nachbargruppeneffekt der verwendeten Levulinoyl-Schutzgruppe in 2-Position erreicht.

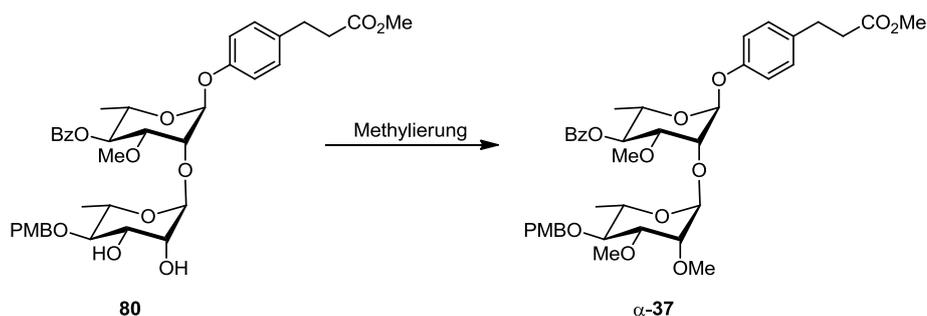
Im nächsten Schritt wurden die beiden Levulinoyl-Schutzgruppen am Disaccharid **36** selektiv abgespalten.



Schema 41

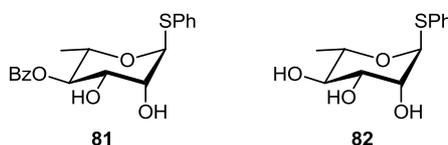
Nach der Verknüpfung der beiden Rhamnosyl-Bausteine **38** und **30** zum Disaccharid **36** wurden die beiden Levulinoyl-Schutzgruppen selektiv abgespalten (**Schema 41**). Bei der Reaktion unter Standard-Bedingungen^[125] mit Hydrazin-Monohydrat und einer Pufferlösung aus Essigsäure und Pyridin in Dichlormethan wurde das gewünschte Diol **80** nach fünf Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 96% erhalten.

Der letzte Schritt des zweiten Synthesewegs zur Darstellung des Disaccharids α -**37** war die Methylierung der beiden freien Hydroxylgruppen am Disaccharid **80** (**Schema 42**).



Schema 42

Dafür wurden zunächst zur Untersuchung geeigneter Reaktionsbedingungen verschiedene Testreaktionen mit den Monosaccharid-Bausteinen **81**^[61] und **82**^[61] durchgeführt (Schema 43).



Schema 43

Als erstes wurde Diol **81** mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Me_3OBF_4) in Gegenwart der Base DBU umgesetzt.^[132] Nach 20 Stunden Reaktionszeit unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur wurde jedoch kein Umsatz beobachtet (DK-95).

In einem zweiten Versuch führte die Umsetzung von **81** mit 3.0 Äquivalenten Iodmethan und 3.0 Äquivalenten Kalium-*tert*-butanolat zur Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppe und einem Gemisch aus mehreren, vermutlich unterschiedlich methylierten Produkten (DK-95).^[133] Im Gegensatz dazu zeigte die Reaktion von **81** mit 3.0 Äquivalenten Iodmethan und 3.0 Äquivalenten Kaliumcarbonat keinen Umsatz (DK-97).

Als nächster Versuch wurde **81** mit 3.0 Äquivalenten Iodmethan und 3.1 Äquivalenten Natriumhydrid unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur umgesetzt.^[67] Hierbei wurde die Benzoyl-Schutzgruppe ebenfalls abgespalten und es wurde ein Gemisch aus vermutlich mehreren, unterschiedlich methylierten Produkten erhalten.

Bei der Umsetzung von **81** mit 3.0 Äquivalenten Iodmethan und 6.0 Äquivalenten Silber(I)carbonat in Toluol erhielt man nach fünf Stunden Reaktionszeit bei 40 °C ein Produktgemisch, das nach säulenchromatographischer Reinigung nur mehrere bisher unbekannte Produkte beinhaltete.^[134] Das gewünschte Produkt der Methylierung von **81** wurde nicht erhalten (DK-110).

¹³² D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7171-7172.

¹³³ P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**, 26.

¹³⁴ S. Malik, V. A. Dixit, P. V. Bharatam, K. P. Ravindranathan Kartha, *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 559-564.

Im nächsten Versuch wurde **81** mit Methyltrifluormethansulfonat (MeOTf) und Pyridin umgesetzt.^[133] Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur ergab sich ein komplexes Gemisch, das das gewünschte Produkt nicht enthielt (DK-99). Auch bei der Umsetzung von **81** mit 2.9 Äquivalenten Methyl-2,2,2-trichloracetimidat (**83**) in Gegenwart katalytischer Mengen (0.2 Äquivalente) Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf) erhielt man nach fünf Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur ein komplexes Gemisch, das das gewünschte Produkt nicht enthielt (DK-105).^[123] Als nächstes wurde die Umsetzung von **81** mit 6.0 Äquivalenten MeOTf und 6.0 Äquivalenten 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP) getestet.^[135] Sowohl nach 19 Stunden Reaktionszeit bei 0 °C in Dichlormethan (DK-109) als auch nach vier Stunden bei 70 °C in Tetrahydrofuran (DK-108) ergaben sich komplexe Gemische, die das gewünschte Produkt nicht enthielten. Als letzter Versuch unter diesen Bedingungen erfolgte die Umsetzung von **82** mit 9.9 Äquivalenten Iodmethan, 9.0 Äquivalenten Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) und 11 Äquivalenten 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP) in Dichlormethan.^[136] Nach 19 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur erhielt man auch hier ein komplexes Gemisch, in dem das Produkt der gewünschten Trimethylierung von **82** nicht beobachtet wurde (DK-113).

Es wird vermutet, dass bei den zuletzt beschriebenen Versuchen das im jeweiligen Reaktionsgemisch vorhandene Triflat das Thioglycosid aktiviert haben könnte und es dadurch zur Bildung unbekannter Produkte kam.

Als eine weitere bekannte Methylierungsmethode wurde **81** mit 3.0 Äquivalenten Iodmethan und 3.1 Äquivalenten Silber(I)oxid umgesetzt.^[83] Nach sechs Stunden Reaktionszeit bei 40 °C in Diethylether erhielt man auch hier ein komplexes Gemisch, das das gewünschte Produkt nicht enthielt (DK-107). In einem zweiten Versuch mit dieser Methode wurde **80** mit 15 Äquivalenten Iodmethan und 3.0 Äquivalenten Silber(I)oxid in Acetonitril umgesetzt. Nach fünf Stunden Reaktionszeit unter Erhitzen auf Rückfluss erhielt man nach säulenchromatographischer Reinigung das Edukt **81** nahezu vollständig reisoliert (DK-67).

Es wurde daher in einer modifizierten Variante die Umsetzung von **82** mit 120 Äquivalenten Iodmethan und 45 Äquivalenten Silber(I)oxid unter dem Zusatz einiger Tropfen Dimethylsulfid bei 60 °C in Tetrahydrofuran getestet.^[137] Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man 22% des gewünschten trimethylierten Produkts **84** sowie mehrere andere, bisher unbekannte Produkte (DK-112).

Aufgrund dieses ersten Erfolgs wurde der Rhamnosyl-Baustein **38** unter den gleichen Bedingungen als weiterer Testbaustein umgesetzt, um die Stabilität der Benzoyl-

¹³⁵ J. Arnarp, J. Lönngrén, *Acta Chem. Scand. B*, **1978**, 32, 465-467.

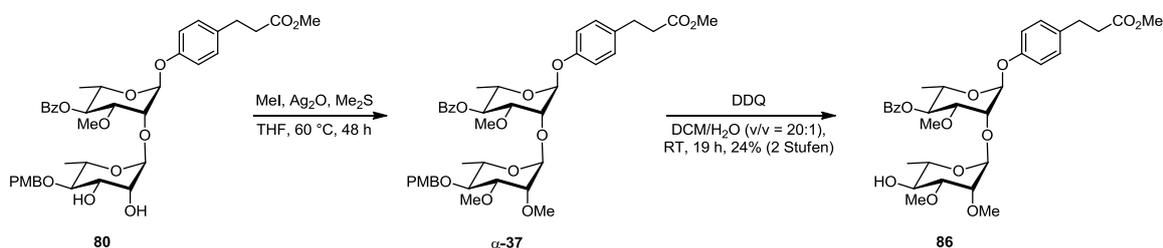
¹³⁶ R. M. Burk, T. S. Gac, M. B. Roof, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8111-8112.

¹³⁷ D. B. Werz, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6315-6318.

Schutzgruppe sowie des Carbonsäureesters des phenolischen Linkers unter diesen Methylierungsbedingungen zu untersuchen. Bei der Reaktion von **38** mit 40 Äquivalenten Iodmethan, 15 Äquivalenten Silber(I)oxid und 24 Äquivalenten Dimethylsulfid erfolgte bei 60 °C in Tetrahydrofuran die gewünschte Methylierung an der freien Hydroxylgruppe ohne das Auftreten unerwünschter Nebenreaktionen. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte das methylierte Produkt **85** in ca. 99% Ausbeute (DK-114).

Da mit dieser Methode endlich eine vielversprechende Möglichkeit zur Methylierung der freien Hydroxylgruppen von **80** gefunden zu sein schien, wurde **80** ebenfalls zunächst in einem Testversuch unter den beschriebenen Bedingungen umgesetzt. Nach der Umsetzung von **80** mit 82 Äquivalenten Iodmethan, 35 Äquivalenten Silber(I)oxid und 49 Äquivalenten Dimethylsulfid bei 60 °C in Tetrahydrofuran erhielt man nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Produkt α -**37**, allerdings im Gemisch mit einem bisher unbekanntem Nebenprodukt (DK-116).

Die bisherigen Ergebnisse führten abschließend zu dem Versuch, die letzte beschriebene Reaktion im größeren Maßstab zu wiederholen, um aus **80** über α -**37** zum entschützten Disaccharid **86** zu gelangen, welches dann als Glycosylakzeptor für den dritten Glycosylierungsschritt zum Trisaccharid **78** dienen sollte (Schema 44).



Schema 44

Dazu wurde **80** mit 80 Äquivalenten Iodmethan, 35 Äquivalenten Silber(I)oxid und 45 Äquivalenten Dimethylsulfid bei 60 °C in Tetrahydrofuran umgesetzt. Jedoch war hier der Reaktionsumsatz auch nach 48 Stunden Reaktionszeit noch nicht vollständig. Die Reaktion wurde beendet und nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das gewünschte Produkt α -**37** im Gemisch mit geringen Mengen eines unbekanntem Nebenprodukts. Zusätzlich wurden ca. 50% Edukt **80** reisoliert.

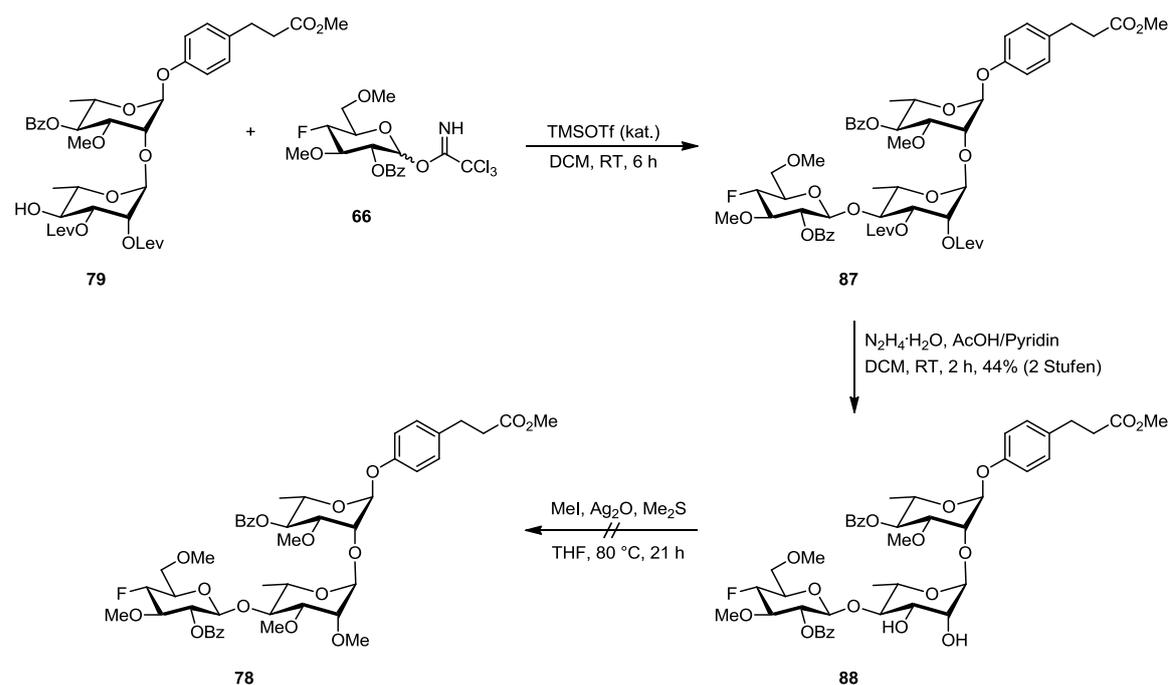
Das erhaltene Disaccharid α -**37** wurde ohne weitere Reinigung mit 1.6 Äquivalenten 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Dichlormethan und Wasser (v/v = 20:1) umgesetzt.^[138] Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das gewünschte Disaccharid **86** mit einer Ausbeute von 24% über zwei Stufen (DK-216).

¹³⁸ Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885-888.

Die oben beschriebenen Ergebnisse verdeutlichen, dass es zunächst schwierig war, eine geeignete Methode zur Methylierung von **80** zu finden. Die Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Iodmethan, Silber(I)oxid und Dimethylsulfid waren dabei als einzige erfolgreich, allerdings waren die Ausbeuten des gewünschten Produkts α -**37** nur mäßig. Aufgrund der Problematik dieser Syntheseroute auf dem Weg zur Darstellung des PGL-I-Derivats **2** wurden hier keine weiteren Optimierungsversuche unternommen.

4.7.3 Darstellung von Trisaccharid **78** ausgehend von Disaccharid **79**

Im Folgenden wurde auf einem weiteren alternativen Syntheseweg der Einsatz der oben beschriebenen optimierten Methylierungsbedingungen untersucht. Dafür wurde zunächst das bei der Glycosylierung von **38** mit **30** ebenfalls erhaltene Disaccharid **79** mit dem fluorinierten Glucosyl-Baustein **66** zum Trisaccharid **87** verknüpft. Anschließend sollten die Levulinoyl-Schutzgruppen abgespalten werden, um das dabei erhaltene Trisaccharid **88** durch Methylierung in das gewünschte Trisaccharid **78** zu überführen (**Schema 45**).



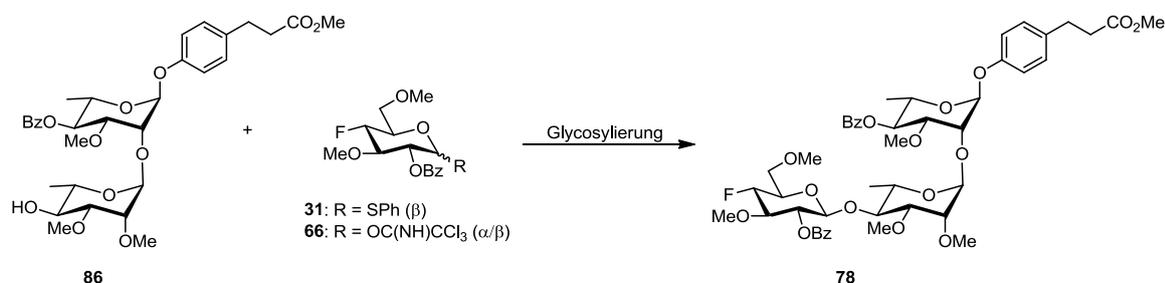
Schema 45

Das Disaccharid **79** wurde mit dem fluorinierten Glucosyl-Baustein **66** in Gegenwart katalytischer Mengen Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) zu Trisaccharid **87** verknüpft (DK-231).^[123] Das Produkt **87** war nach säulenchromatographischer Reinigung leicht mit geringen Mengen eines unbekanntes Nebenprodukts verunreinigt und wurde daher direkt weiter zur Abspaltung der beiden Levulinoyl-Schutzgruppen umgesetzt. Bei der Reaktion von **87** mit Hydrazin-Monohydrat^[125] erhielt man bei Raumtemperatur in Dichlormethan und nach säulenchromatographischer Reinigung das Trisaccharid **88** mit

einer Ausbeute von 44% über zwei Stufen (DK-232). Die Methylierung von **88** zu **78** unter den oben beschriebenen Methylierungsbedingungen^[137] wurde aufgrund des in den bisherigen Versuchen beobachteten geringen Reaktionsumsatzes bei erhöhter Temperatur von 80 °C durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts erhielt man jedoch ein bisher unbekanntes Zersetzungsprodukt (DK-233). Nach Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums wird vermutet, dass sich hier während der Reaktion der Glucosylrest vom Trisaccharid abgespalten haben könnte. Aufgrund der minimalen erhaltenen Produktmenge wurden dazu jedoch keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.7.4 Darstellung von Trisaccharid **78** ausgehend von Disaccharid **86**

Zuletzt wurde die Verknüpfung des erhaltenen Disaccharids **86** mit dem Glucosyl-Baustein **31** bzw. **66** zur Darstellung des Trisaccharids **78** getestet (Schema 46).



Schema 46

Im ersten Versuch wurde das Disaccharid **86** mit 1.1 Äquivalenten Glucosyl-Baustein **31** unter der Aktivierung durch 1.0 Äquivalente BSP und 1.3 Äquivalente Tf₂O und Erwärmen von -60 °C auf Raumtemperatur umgesetzt.^[119] Man erhielt nach vier Stunden Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung nur mehrere, bisher unbekannte Produkte (DK-226).

In einem zweiten Versuch wurde das Disaccharid **86** mit dem Trichloracetimidat **66** unter Aktivierung durch katalytische Mengen TESOTf bei 0 °C umgesetzt.^[164] Dabei erhielt man nach Säulenchromatographie mehrere bisher unbekannte Produkte sowie ein Gemisch, in dem Spuren des gewünschten Trisaccharids **78** beobachtet wurden (DK-123).

Es lässt sich nach der Auswertung der oben beschriebenen Untersuchungen zusammenfassen, dass die lineare Syntheseroute ausgehend von **38** zum Trisaccharid **78** aufgrund der Problematiken der Glycosylierungsreaktion zur Darstellung des Disaccharids α -**37** sowie der Schwierigkeiten bei der Methylierung nicht zum gewünschten Ergebnis führte.

Zum Einem verlief die Bildung der glycosidischen Bindung zwischen den beiden Rhamnosyl-Bausteinen **38** und **29** nicht stereoselektiv. Der Methylether in 2-Position des

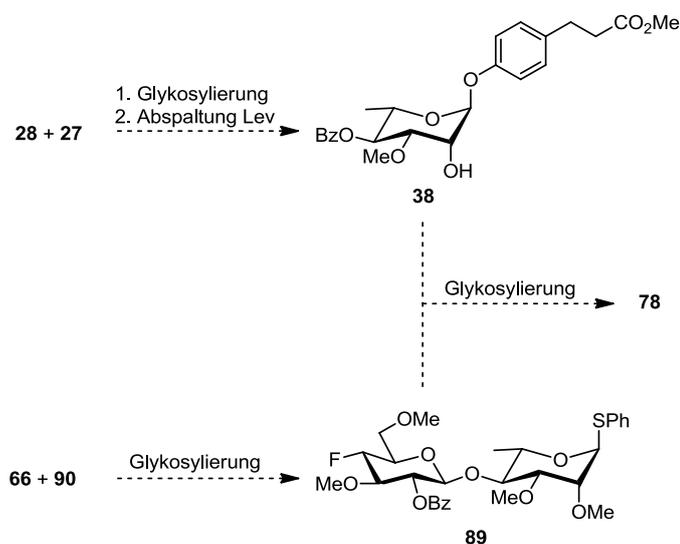
Bausteins **29** konnte keinen dirigierenden Nachbargruppeneffekt ausüben, sodass durch den Einfluss des anomeren Effets allein nur ein Anomerengemisch entstand, in dem das gewünschte α -Produkt begünstigt war. Erst mit der Verwendung des Rhamnosyl-Bausteins **30** wurde durch den Einfluss des Nachbargruppeneffekts der Levulinoyl-Schutzgruppe in 2-Position die gewünschte α -Selektivität vollständig erreicht. In diesem Reaktionsschritt kam es dann jedoch zu dem Problem, dass die PMB-Schutzgruppe des Bausteins **30** unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil war und unkontrolliert abgespalten wurde.

Der zweite entscheidende Schritt, die Methylierung der beiden Hydroxylgruppen, war ebenfalls problematisch. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt α -**37** zwar dargestellt werden, allerdings war der Reaktionsumsatz nur moderat und aus bisher nicht bekannten Gründen waren die Ergebnisse schwer reproduzierbar. Auch die Übertragung der Bedingungen auf die Methylierung von Trisaccharid **88** war problematisch und führte nicht zu dem gewünschten Ergebnis.

Abschließend wurde versucht, das gewünschte Trisaccharid **78** aus den erhaltenen Disacchariden **79** bzw. **86** herzustellen. Ausgehend von **79** gelang dies nicht. Bei der Umsetzung des Disaccharids **86** mit dem Trichloracetimidat **66** wurden jedoch erstmals Spuren des gewünschten Trisaccharids **78** beobachtet.

Insgesamt war die durchgeführte lineare Synthese der Trisaccharids **78** jedoch von vielen Schwierigkeiten begleitet, sodass zahlreiche Punkte weiter optimiert werden müssten. Daher wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt, sondern eine neue, blockweise Syntheseroute ausgearbeitet, um zum Trisaccharid **78** und daraus schließlich zum PGL-I-Derivat **2** zu gelangen. Diese Syntheseroute wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

4.8 Blockweise Synthese von Trisaccharid **78**

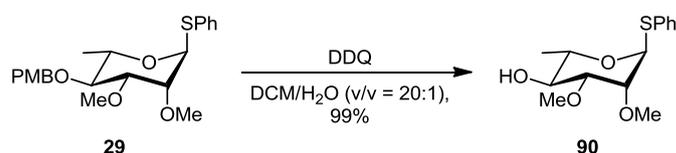


Schema 47

In **Schema 47** ist die neugeplante, blockweise Synthese des Trisaccharids **78** gezeigt. Wie bei der linearen Synthesefolge (vgl. **Schema 7**) bleibt die Verknüpfung der Bausteine **28** und **27** sowie die anschließende Abspaltung der Levulinoyl-Schutzgruppe zur Darstellung des oberen Rhamnosyl-Bausteins **38** gleich. Für die Darstellung des unteren Disaccharids **89** wurde das Trichloracetimidat **66** verwendet, das bei der Glycosylierung mit dem Rhamnosyl-Baustein **90** selektiv aktiviert werden kann.^[139] Im letzten Schritt sollten der Rhamnosyl-Baustein **38** und das Disaccharid **89** miteinander zum Trisaccharid **78** verknüpft werden. Daraus kann dann nachfolgend durch Abspaltung der verbliebenen Benzoyl-Schutzgruppen das PGL-I-Derivat **2** erhalten werden.

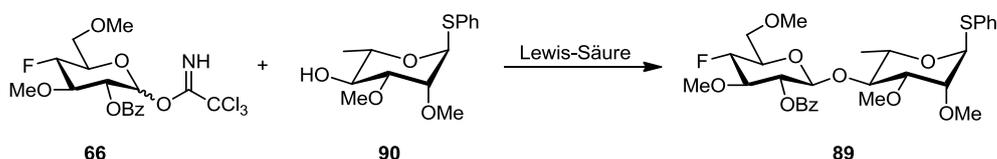
4.8.1 Darstellung von Disaccharid **89**

Für die Synthese von Disaccharid **89** war zunächst die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe von Rhamnosyl-Baustein **29** notwendig (**Schema 48**).



Schema 48

Für die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe wurden zwei verschiedene Varianten getestet. Im ersten Versuch wurde **29** mit verdünnter Salzsäure unter Rückfluss in Ethanol erhitzt.^[140] Man erhielt den gewünschten Baustein **90** nach Säulenchromatographie mit einer Ausbeute von 53% (DK-264). Im zweiten Versuch wurde **29** mit 1.2 Äquivalenten 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) in einem Gemisch aus Dichlormethan und Wasser (v/v = 20:1) bei Raumtemperatur umgesetzt.^[138] Man erhielt **90** nach Säulenchromatographie mit einer Ausbeute von 99% (DK-269).



Schema 49

Mit dem Glucosyl-Baustein **66** und dem Rhamnosyl-Baustein **90** wurden nun Bedingungen zur Verknüpfung zum Disaccharid **89** gesucht. Die Aktivierung des Trichloracetimidats **66** erfolgte durch eine Lewis-Säure als Promotor (**Schema 49**).

¹³⁹ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 114-116.

¹⁴⁰ D. J. Jenkins, A. M. Riley, B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7719-7726.

In *Methode A* wurde die Aktivierung nach der „klassischen Methode“ durchgeführt.^[123] Der Glycosyldonor **66** sowie 1.2 Äquivalente des Glycosylakzeptors **90** wurden zusammen in Dichlormethan gelöst und dann mit der Lewis-Säure versetzt. Bei der Verwendung von 0.5 Äquivalenten Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf) und einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei Raumtemperatur erhielt man nach Säulenchromatographie **89** mit einer Ausbeute von 26%, sowie weitere 10% **89** im Gemisch mit 31% Edukt **90** (DK-250). Bei der Verwendung von zweimal 0.5 Äquivalenten Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) bei 0 °C unter Erwärmen auf Raumtemperatur hingegen wurde ein komplexes Gemisch mehrerer, bisher unbekannter, Produkte erhalten, aus dem nach Säulenchromatographie nur Spuren von **89** abgetrennt werden konnten (DK-263).

In den beiden Versuchen zeigte sich, dass die Reaktivität des Trichloracetimidats niedrig ist und die Reaktion nur sehr langsam verläuft. Das erhaltene Produkt ließ sich zudem nur sehr schwer durch Säulenchromatographie von dem im Rohprodukt verbliebenen Edukt **90** abtrennen. Im zweiten Versuch entstanden zudem mehrere unbekannte Nebenprodukte.

Die Aktivierung des Trichloracetimidats **66** wurde daher alternativ in einer anderen Variante durchgeführt. Bei *Methode B* wurde die sogenannte „inverse Aktivierung“ durch Lewis-Säuren untersucht.^[141] Dazu wurde der Glycosylakzeptor **90** zunächst im Lösungsmittel gelöst, der Promotor zugegeben und das Reaktionsgemisch 15 Minuten gerührt. Erst dann wurde der Glycosyldonor **66** im leichten Überschuss von 1.1-1.5 Äquivalenten hinzugefügt und mehrere Stunden umgesetzt.

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 16** aufgeführt.

¹⁴¹ R. R. Schmidt, A. Toepfer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3353-3356.

Tabelle 16: Methode B: Inverse Aktivierung von **66**.

Nr.	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis
DK-267	0.01 Äq. TMSOTf	Et ₂ O	RT, 4 h	35% 89 ^[a]
DK-287	0.1 Äq. TMSOTf	DCM	RT, 5.5 h	55% 89 ^[a]
DK-315	3 x 0.4 Äq. TMSOTf	DCM	RT, 2 h, 2 h, 3 h	31% 89 , 5% 91 , 11% 89 im Gemisch mit 10% 90 ^[b,c]
DK-330	0.4 Äq. TMSOTf	DCM	0 °C→RT, 19 h	52% 89 , 25% 89 im Gemisch mit 7% 90 ^[b,d]
DK-376	0.3 Äq. TMSOTf	DCM	0 °C→RT, 24 h	65% 89 , 13% 90 ^[a]

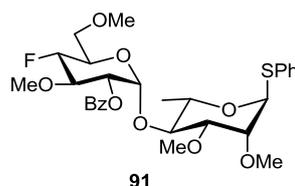
^[a] Nach Säulenchromatographie und HPLC-Trennung. ^[b] Nach Säulenchromatographie.

^[c] Ausbeute im Gemisch berechnet durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum.

^[d] Ausbeute im Gemisch berechnet durch ¹H-q-NMR-Messung.

Im ersten Versuch erfolgte die Umsetzung in Analogie zur Literatur^[142] mit 0.01 Äquivalenten TMSOTf in Diethylether. Nach vier Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur erhielt man nach Säulenchromatographie ein Gemisch aus **89** und nicht umgesetztem **90**. Aus diesem Gemisch wurden durch HPLC-Reinigung 35% **89** isoliert. Der Glycosylakzeptor **90** wurde dabei nicht reisoliert (DK-267). Im zweiten Versuch wurden 0.1 Äquivalente TMSOTf in Dichlormethan verwendet. Nach 5.5 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur erhielt man nach Säulenchromatographie ein Gemisch aus **89** und nicht umgesetzten **90**. Aus diesem Gemisch wurden durch HPLC-Reinigung 55% **89** isoliert. Der Glycosylakzeptor **90** wurde dabei nicht reisoliert (DK-287). Mit der Absicht, den Reaktionsumsatz zu erhöhen, wurden im nächsten Versuch dreimal 0.4 Äquivalente TMSOTf in drei Portionen im Abstand von jeweils zwei Stunden zum Reaktionsgemisch hinzugefügt. Nach insgesamt sieben Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur in Dichlormethan erhielt man nach säulenchromatographischer Reinigung 31% des gewünschten Disaccharids **89** sowie 5% **89** in einem Gemisch mit 10% **90**. Darüber hinaus wurden geringe Mengen eines weiteren Produkts erhalten, bei dem es sich möglicherweise um das α -Anomer **91** (**Schema 50**) handelt (DK-315). Es wird vermutet, dass durch die erhöhte Menge des Promotors in dieser Reaktion eine Epimerisierung der glycosidischen Bindung induziert worden sein könnte.

¹⁴² A. Toepfer, W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 5, 449-464.

**Schema 50**

In den nächsten beiden Versuchen wurde daher wieder die einfache Menge an TMSOTf verwendet und die Reaktionszeit verlängert. Nach 19 Stunden Reaktionszeit unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur erhielt man schließlich nach Säulenchromatographie 52% **89** und ein Gemisch aus 25% **89** und 7% **90** (DK-330). Nach nochmaliger Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 Stunden wurden nach Säulenchromatographie und HPLC-Reinigung 65% **89** erhalten und 13% **90** reisoliert (DK-376).

Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass die Umsetzung des fluorierten Glucosyl-Bausteins **66** mit dem Rhamnosyl-Baustein **90** erfolgreich war und durch den Nachbargruppeneffekt der Benzoyl-Schutzgruppe in 2-Position des Glucosyl-Bausteins β -selektiv verlief. Die Bildung des β -Produkts wurde durch NMR-Messungen bestätigt. Das anomere Proton H6 der Glucosyl-Einheit zeigt eine Kopplungskonstante von $^3J_{\text{H6-H7}} = 8.1$ Hz, die entsprechend der Karplus-Beziehung^[143] charakteristisch für eine 1,2-*trans*-Verknüpfung ist. Darüber hinaus sind im NOESY-Spektrum 1,3-diaxiale NOEs des anomeren Protons H6 mit den Protonen H4, H8 und H10 erkennbar, die ebenfalls auf eine β -glycosidische Bindung der beiden Bausteine hinweisen.

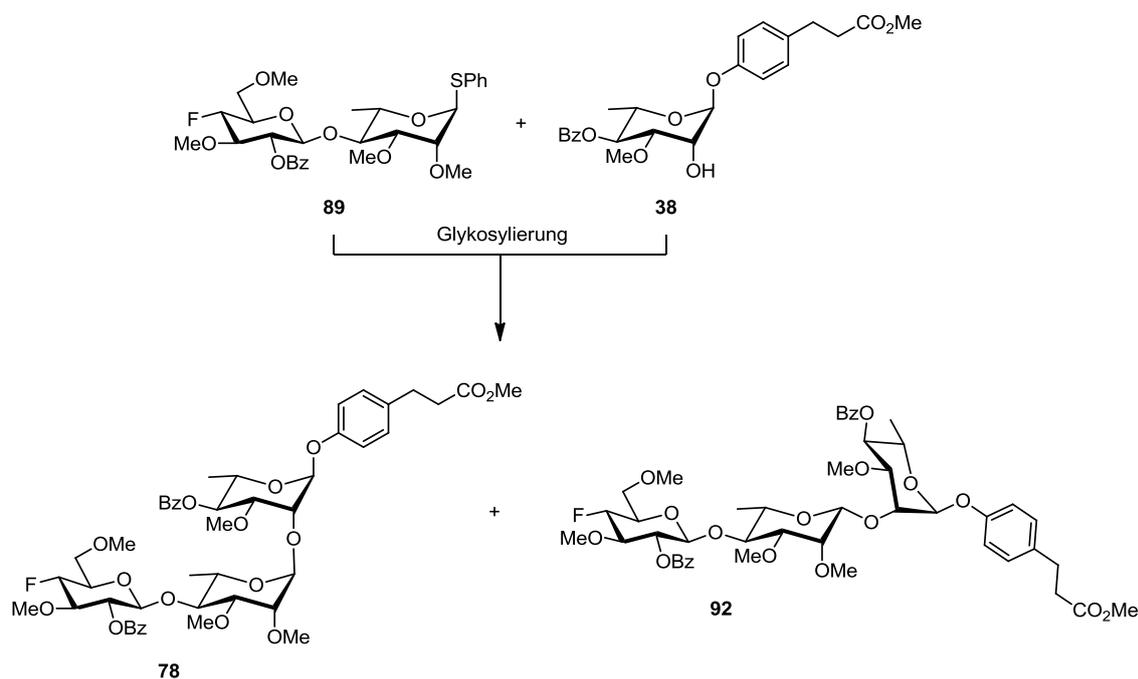
Es wurde jedoch in keinem Versuch ein vollständiger Reaktionsumsatz erreicht. Vermutlich war die Reaktivität des Trichloracetimidats **66** aufgrund der hohen Elektronegativität des Fluoratoms am Molekül merklich herabgesetzt. Durch die Erhöhung der Menge der Lewis-Säure wurde keine Verbesserung des Umsatzes erreicht. Sie führte vermutlich vielmehr zur Epimerisierung des Produkts sowie auch zu anderen Nebenprodukten. Durch eine Verlängerung der Reaktionszeit gelang die Verbesserung der Ausbeute. Der Überschuss des Glycosyldonors **66** wurde nicht weiter erhöht, da dieser Baustein in der Herstellung sehr teuer ist und ein Überschuss nach der Reaktion nicht zurückgewonnen werden kann. Als Folge des unvollständigen Reaktionsumsatzes bestand zudem die Problematik, dass die Trennung des Produkts vom nicht umgesetzten Glycosylakzeptor mittels Säulenchromatographie aufgrund sehr ähnlicher Polaritäten der beiden Verbindungen nicht vollständig war. Allerdings wurde die nahezu vollständige Isolierung des Produkts durch eine nachfolgende präparative HPLC-Trennung ermöglicht.

¹⁴³ M. Hesse, H. Meier, B. Zeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1995**, 108-109.

Eine Verbesserung der Produktausbeute könnte vermutlich durch weitere Optimierungsmaßnahmen ermöglicht werden. Dabei sollte der Fokus auf dem vollständigen Umsatz des eingesetzten Glycosylakzeptors **90** liegen. Dadurch würde auch die Reinigung und Isolierung des Produkts vereinfacht und vermutlich auf eine einfache säulenchromatographische Reinigung reduziert werden.

4.8.2 Verknüpfung von **89** und **38** zu Trisaccharid **78**

Aus dem vorliegenden Disaccharid **89** wurde nun in einer Glycosylierungsreaktion mit dem Rhamnosyl-Baustein **38** das Trisaccharid **78** hergestellt (**Schema 51**).



Schema 51

Für die Glycosylierung des Disaccharids **89** mit dem Rhamnosyl-Baustein **38** zum gewünschten Trisaccharid **78** wurden zwei verschiedene Aktivierungsmethoden untersucht.

Bei *Methode A* wurde zur Aktivierung des Thiophenylethers an **89** das System aus BSP und Tf_2O verwendet.^[119] Nach der Umsetzung des Glycosyldonors **89** mit 1.5 Äquivalenten des Glycosylakzeptors **38** in Gegenwart von 1.0 Äquivalenten BSP und 1.1 Äquivalenten Tf_2O für zwei Stunden unter Erwärmen von -60 °C auf -10 °C in Dichlormethan erhielt man nach Säulenchromatographie 28% des gewünschten Produkts **78** sowie 41% eines Gemischs aus **78** und **92** im Verhältnis von $78/92 \approx 60:40$. Die Gesamtausbeute betrug damit 68% ($78/92 \approx 75:25$). Zusätzlich wurden 21% des Edukts **38** reisoliert (DK-335). Es zeigte sich hier, dass bei der Glycosylierungsreaktion ein Gemisch der beiden Epimere **78** und **92** entsteht, welches durch die säulenchromatographische Reinigung nur teilweise getrennt werden konnte. Die

Gemischbildung ist darauf zurückzuführen, dass außer dem anomeren Effekt keine weiteren dirigierenden Effekte die Selektivität der Verknüpfung beeinflussen. Der Methylether in 2-Position zum anomeren Zentrum des Glycosyldonors **89** kann, wie bereits bei der Darstellung von Disaccharid **37** beschrieben, keinen Nachbargruppen-effekt ausüben.

Bei *Methode B* wurde zur Aktivierung des Thioglycosids **89** das System aus NIS und AgOTf verwendet.^[117] Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in **Tabelle 17** aufgelistet.

Tabelle 17: Methode B: Aktivierung von **89** mit NIS und AgOTf.

Nr.	89	38	Reagenzien	LM	Bedin- gungen	Ergebnis
DK-253	1.2 Äq.	1.0 Äq.	1.3 Äq. NIS, 0.4 Äq. AgOTf	DCM	RT, 5 h	23% 78 , 41% 78/92 \approx 67:33, (Summe: 64% 78/92 \approx 75:25)
DK-284	1.1 Äq.	1.0 Äq.	1.3 Äq. NIS, 0.4 Äq. AgOTf	DCM	RT, 20 Min.	29% 78 ^[a]
DK-336	1.0 Äq.	1.5 Äq.	1.0 Äq. NIS, 0.4 Äq. AgOTf	DCM	RT, 2 h	61% 78 , 30% 92 (Summe: 91% 78/92 \approx 67:33), 21% 38
DK-337	1.0 Äq.	1.5 Äq.	1.0 Äq. NIS, 0.4 Äq. AgOTf	DCM	0 °C, 1 h	48% 78 , 28% 92 , 18% 78/92 \approx 83:17 (Summe: 94% 78/92 \approx 67:33), 28% 38
DK-338	1.0 Äq.	1.5 Äq.	1.0 Äq. NIS, 0.4 Äq. AgOTf	DCM/Et ₂ O (v/v = 90:10)	RT, 1 h	93% 78/92 \approx 75:25, 29% 38
DK-339	1.0 Äq.	1.5 Äq.	1.0 Äq. NIS, 0.4 Äq. AgOTf	Et ₂ O	RT, 19 h	53% 78/92 \approx 88:12, 29% 38
DK-377	1.0 Äq.	1.5 Äq.	1.0 Äq. NIS, 0.4 Äq. AgOTf	Et ₂ O	RT, 19 h	49% 78 , 54% 38 , Gemisch aus 38/92 \approx 50:50 ^[b]

^[a] Nach Säulenchromatographie und HPLC-Trennung. ^[b] Mischfraktion enthält ein unbekanntes Nebenprodukt.

In den ersten beiden Versuchen wurde Disaccharid **89** im leichten Überschuss mit **38** bei Raumtemperatur in Dichlormethan umgesetzt. Es wurden dabei 1.3 Äquivalente NIS und 0.4 Äquivalente AgOTf zur Aktivierung verwendet. Bei einer Reaktionszeit von fünf Stunden erhielt man nach Säulenchromatographie 23% des gewünschten Trisaccharids **78** sowie 41% eines Gemischs aus **78** und **92** (**78/92** \approx 67:33). Die Gesamtausbeute betrug somit 64% (**78/92** \approx 75:25) (DK-253). Bei verkürzter Reaktionszeit von 20 Minuten wurden nach säulenchromatographischer Abtrennung des Produktgemisches aus **78** und

92 und nach der anschließenden HPLC-Reinigung 29% des gewünschten Trisaccharids **78** isoliert (DK-284).

Unter den Bedingungen der beiden ersten Reaktionen war die Verknüpfung von Disaccharid **89** mit Rhamnosyl-Baustein **38** begleitet von der Bildung mehrerer bisher unbekannter Nebenprodukte. Diese konnten nur schwer durch Säulenchromatographie oder HPLC-Reinigung abgetrennt werden. Zudem erschwerte der überschüssige Glycosyldonor **89** aufgrund der ähnlichen Polarität die Isolierung der Produkte.

Aus diesem Grund wurde das Verhältnis der eingesetzten Edukte umgekehrt, damit der Glycosyldonor **89** vollständig umgesetzt wird. In den nächsten Versuchen wurden daher auf 1.0 Äquivalente Glycosyldonor **89** 1.5 Äquivalente Glycosylakzeptor **38** eingesetzt. Mit der Aktivierung durch 1.0 Äquivalente NIS und 0.4 Äquivalente AgOTf in Dichlormethan erhielt man nach zwei Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur und säulenchromatographischer Reinigung 61% **78** sowie 30% **92**. Die Gesamtausbeute betrug somit 91% (**78/92** \approx 67:33) (DK-336).

Der vollständige Umsatz des Glycosyldonors **89** wurde mit diesen Bedingungen erreicht und man erhielt eine sehr gute Ausbeute des Trisaccharids. Allerdings führten alle bisherigen Versuche zur Bildung von Gemischen aus **78** und **92**. Die dirigierende Wirkung des anomeren Effekts begünstigte dabei das gewünschte Produkt **78**. Dennoch konnte die Bildung des Epimers **92** nicht unterdrückt werden. Zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionsbedingungen auf die Stereoselektivität der Verknüpfung wurde im nächsten Versuch die Reaktionstemperatur herabgesetzt. Unter sonst gleichen Bedingungen erhielt man bei 0 °C in Dichlormethan nach säulenchromatographischer Reinigung 48% **78**, 28% **92** sowie 18% eines Gemisches von **78/92** \approx 83:17. Die Gesamtausbeute betrug 94% (**78/92** \approx 67:33) (DK-337). Die Verringerung der Temperatur veränderte die Ausbeute und die Stereoselektivität somit nicht. Eine leichte Verbesserung der Stereoselektivität zum gewünschten Produkt **78** wurde mit dem Zusatz von Diethylether erreicht. In einem Gemisch aus Dichlormethan und Diethylether im Verhältnis von 90:10 erhielt man bei Raumtemperatur 93% eines Gemischs von **78/92** \approx 75:25 (DK-338). Aufbauend auf dieses Ergebnis wurde das Lösungsmittel vollständig zu Diethylether geändert. Hierbei zeigte sich sofort eine Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit. Nach 19 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur war der Umsatz des Glycosyldonors **89** laut DC-Kontrolle vollständig. Jedoch erhielt man nach säulenchromatographischer Reinigung lediglich 53% eines Gemisches von **78/92** \approx 88:12 (DK-339). Im letzten Versuch wurden die Bedingungen von (DK-339) noch einmal wiederholt. Hierbei erhielt man nach Säulenchromatographie 49% **78** sowie ein Gemisch aus dem Glycosylakzeptor **38** mit dem Epimer **92** im Verhältnis von 50:50, wobei dieses Gemisch ein bisher unbekanntes Nebenprodukt enthielt (DK-377).

Es lässt sich somit zusammenfassen, dass bei der blockweisen Synthese des Trisaccharids **78** aus dem Disaccharid **89** und dem Rhamnosyl-Baustein **38** das gewünschte Produkt **78**

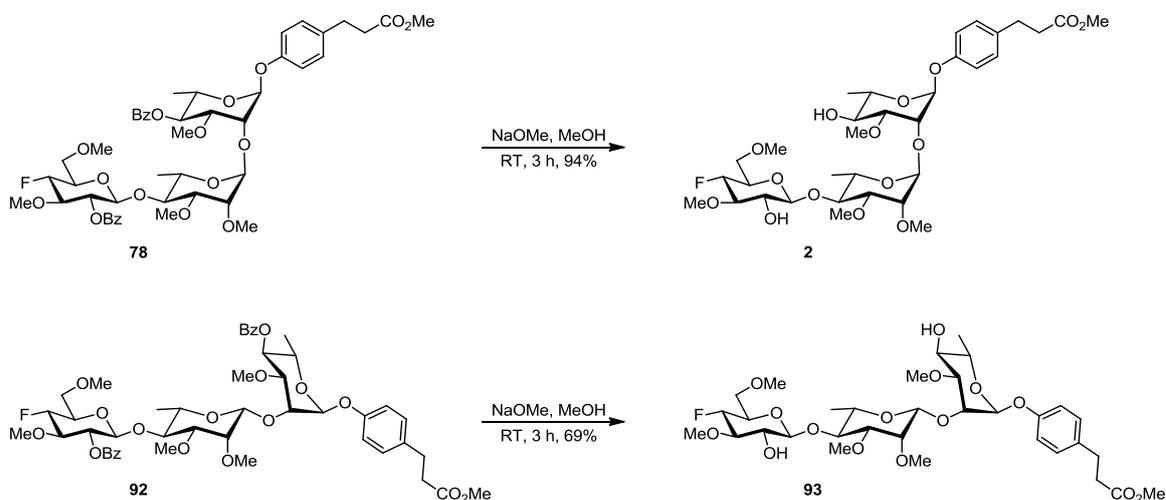
im Gemisch mit dem Epimer **92** entsteht. In Dichlormethan konnte eine Gesamtausbeute des Glycosylierungsprodukts von maximal 94% erreicht werden, wobei das Produktverhältnis bei **78/92** \approx 70:30 lag. Durch säulenchromatographische Trennung wurde das gewünschte Trisaccharid **78** mit der besten Ausbeute von 61% isoliert und zusätzlich wurden 30% **92** erhalten.

Es zeigte sich, dass die α -Selektivität der Verknüpfung durch den Lösungsmittelleffekt^[144] des Diethylethers etwas gesteigert werden konnte, die Reaktivität der Glycosylierung jedoch stark herabgesetzt wurde und sich die Gesamtausbeute nahezu halbierte. Zudem wurde die Bildung eines bisher unbekanntes Nebenprodukts beobachtet und es bleibt die Frage offen, in welcher Weise der Glycosyldonor **89** Nebenreaktionen eingeht.

Eine präparative Problematik bestand bei dieser Reaktion darin, dass die beiden Produkte **78** und **92** ähnliche Polaritäten besitzen, sodass die säulenchromatographische Trennung meist nur unvollständig war und teilweise Gemische erhalten wurden. Eine vollständige Trennung durch eine nachgeschaltete präparative HPLC ist jedoch möglich.

4.9 Darstellung der PGL-I-Derivate **2** und **93**

Im letzten Schritt der Syntheseroute wurden die verbliebenen Benzoyl-Schutzgruppen der beiden Trisaccharide **78** und **92** abgespalten (**Schema 52**).



Schema 52

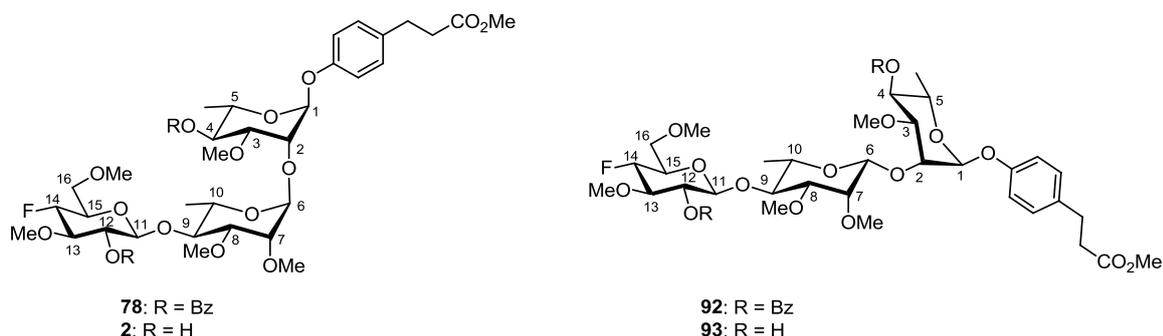
Die Abspaltungen erfolgten in beiden Fällen unter basischen Bedingungen mit einem Überschuss von Natriummethanolat in Methanol. Nach drei Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur und nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man aus Trisaccharid **78** das gewünschte Zielmolekül **2** mit einer Ausbeute von 94% (DK-380). Aus dem Trisaccharid **92** wurde das zweite PGL-I-Derivat **93** ebenfalls nach drei Stunden

¹⁴⁴ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, 163-165.

Reaktionszeit bei Raumtemperatur und säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 69% isoliert (DK-379).

Die Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppen am Ende der Synthese des Zielmoleküls **2** verlief problemlos und vollständig mit einer sehr guten Ausbeute. Die Umsetzung von **92** zu **93** wurde aufgrund der geringen vorhandenen Substanzmenge (15 mg **92**) nur einmal durchgeführt. Auch hier war der Reaktionsumsatz vollständig. Durch eine Kontamination des verwendeten Ionenaustauschers kam es während der Aufarbeitung zu einer Verunreinigung. Diese konnte jedoch nach einer zweiten säulenchromatographischen Reinigung im Gemisch mit nur einem geringen Anteil des Produkts entfernt werden. Daher war die Ausbeute von **93** vermindert.

Für die Bestätigung der Strukturen der Trisaccharide **78** und **92** sowie der dargestellten PGL-I-Derivate **2** und **93** (Schema 53) und die Bestimmung der Konfiguration der anomeren Zentren wurden verschiedene NMR-spektroskopische Messungen durchgeführt. Die Datengrundlage bildeten dabei die Messverfahren $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^{19}\text{F-NMR}$, $^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$, $^1\text{H}, ^1\text{H-TOCSY}$, $^1\text{H}, ^1\text{H-NOESY}$, $^{13}\text{C}, ^{13}\text{C-HMBC}$, $^{13}\text{C}, ^{13}\text{C-HSQC}$, sowie $^{13}\text{C}, ^{13}\text{C-H2BC}$.



Schema 53

Die Auflistung der Signale der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren und ihre Zuordnung sind in den Kapiteln 6.10.3 und 6.11 aufgeführt. Durch die Auswertung der Daten im Vergleich mit bekannten Literaturdaten für die natürliche Trisaccharid-Einheit des PGL-I bzw. von analogen Derivaten konnten charakteristische Strukturmuster identifiziert werden und die abgebildeten Strukturen der Moleküle bestätigt werden.^[145]

In **Tabelle 18** sind die chemischen Verschiebungen δ (ppm) der anomeren Protonen und Kohlenstoffatome sowie die Kopplungskonstanten 3J (Hz) der anomeren Protonen für die vier Trisaccharide aufgelistet.

¹⁴⁵ W. A. Bubb, *Concepts Magn. Reson.* **2003**, *1*, 1-19.

Tabelle 18: Ausgewählte NMR-Daten der Trisaccharide **78** und **2** sowie **92** und **93**.

	78	2	92	93
δ_{H1}	5.43	5.42	5.48	5.46
δ_{H6}	5.17	5.09	4.51	4.50
δ_{H11}	4.93	4.45	4.91	4.46
${}^3J_{\text{H1-H2}}$	1.3	0	2.4	1.2
${}^3J_{\text{H6-H7}}$	1.2	0	0	0
${}^3J_{\text{H11-H12}}$	8.0	7.4	8.1	7.6
δ_{C1}	97.4	97.4	95.8	96.2
δ_{C6}	98.5	98.6	99.0	99.8
δ_{C11}	101.3	105.3	101.2	105.3

Es lässt sich dabei erkennen, dass die chemischen Verschiebungen der anomeren Protonen H1 und H6 sowie der anomeren Kohlenstoffatome C1 und C6 im Vergleich der jeweils benzoylgeschützten Trisaccharide **78** bzw. **92** mit den PGL-I-Derivaten **2** bzw. **93** ohne Benzoyl-Schutzgruppen nahezu identisch sind. Einen Unterschied zeigen jedoch das anomere Proton H11, das nach der Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppe ins Hochfeld verschoben ist und das anomere Kohlenstoffatom C11, das nach der Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppe ins Tieffeld verschoben ist.

Über die chemischen Verschiebungen ergeben sich mehrere Hinweise auf die Konfiguration der glycosidischen Bindung der beiden Rhamnosyl-Bausteine. Das anomere Proton H6 liegt im Falle der α -Verknüpfung bei 5.17 ppm (**78**) bzw. 5.09 ppm (**2**) und ist bei β -Verknüpfung ins Hochfeld verschoben (4.51 ppm (**92**) bzw. 4.50 ppm (**93**)). Diese Beobachtung stimmt mit Literaturdaten anderer Derivate der Trisaccharid-Einheit des PGL-I überein.^[38,39]

Die vicinalen 3J -Kopplungen der Protonen H1 und H6 sind im Allgemeinen sehr niedrig oder nicht erkennbar. Dies entspricht der Abhängigkeit der Kopplungskonstanten vom Diederwinkel der Protonen nach der Karplus-Beziehung.^[143] Die vicinalen 3J -Kopplungskonstanten des anomeren Protons H11 bestätigen mit Werten von 7.4-8.1 Hz eine 1,2-*trans*-Stellung zum Nachbarproton H12 und damit die β -glycosidische Bindung zwischen dem Glucosyl- und dem Rhamnosyl-Baustein.

Darüber hinaus ist im NOESY-Spektrum des Trisaccharids **92** zwischen dem anomeren Proton H6 und den beiden 1,3-diaxial stehenden Protonen H8 und H10 jeweils ein NOE zu erkennen (**Abbildung 21**). Diese NOEs sind ebenfalls im NOESY-Spektrum von **93** zu sehen. Im Gegensatz dazu sind bei den beiden Trisacchariden **78** und **2** nur zwischen den Protonen H8 und H10 NOEs zu beobachten. Diese Messungen bestätigen die äquatoriale Stellung von H6 bei **78** bzw. **2** und die axiale Stellung von H6 bei **92** bzw. **93**.

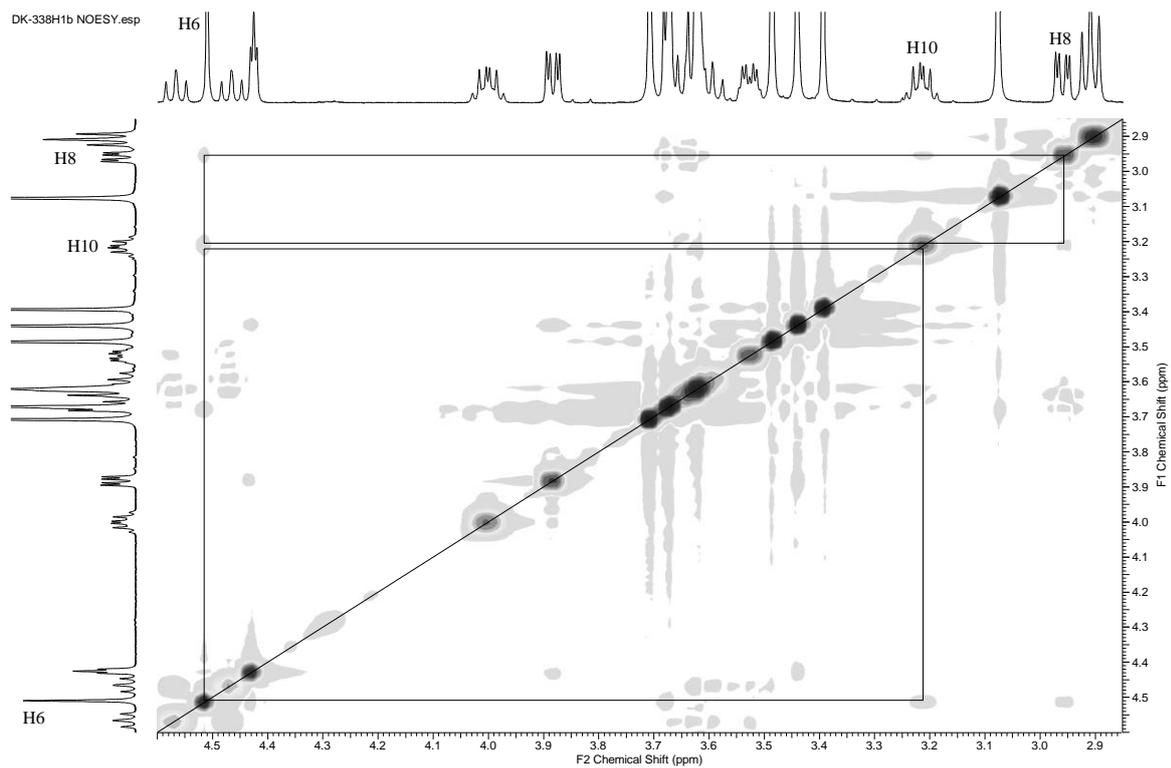
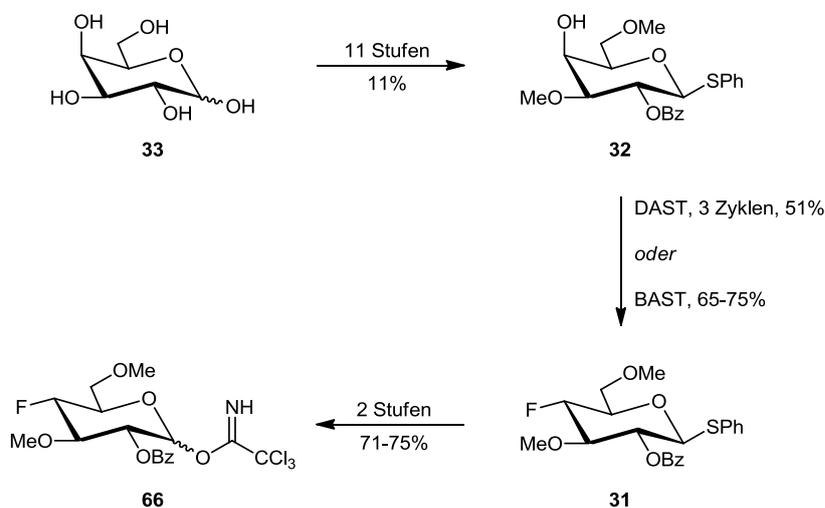


Abbildung 21: NOESY-Spektrum von Trisaccharid **92**.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

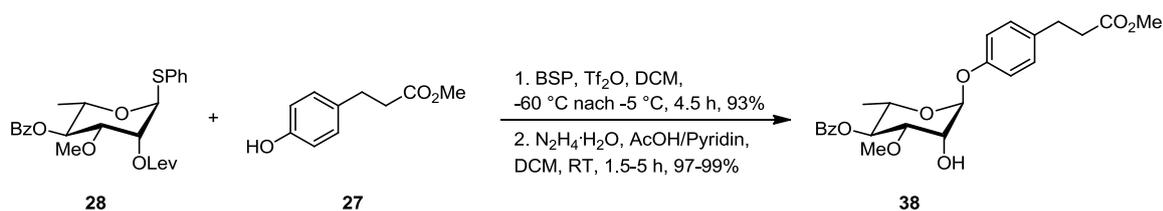
In dieser Arbeit wurde die Synthese des mono-fluorierten PGL-I-Derivats **2** erfolgreich durchgeführt. Dazu wurde zunächst ausgehend von D-Galactose (**33**) der Fluorierungsvorläufer **32** in elf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11% dargestellt. Im anschließenden Schlüsselschritt, der Desoxyfluorierung von **32**, zeigten sich die beiden Fluorierungsreagenzien Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) und Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid (BAST) als beste Wahl. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde der Glucosyl-Baustein **31** bei der Umsetzung von **32** mit DAST (drei Reaktionszyklen) mit einer Ausbeute von 51% erhalten. Die Verwendung von BAST zeigte noch größeres Potenzial. In Testreaktionen wurden hier mit einem Reaktionszyklus Ausbeuten im Bereich von 65-75% erzielt. Zudem zeigten die Ergebnisse, dass durch weitere Optimierungen Ausbeuten um 80% möglich erscheinen. Die abschließende Überführung des mono-fluorierten Glucosyl-Bausteins **31** in das Trichloracetimidat **66** gelang in zwei Stufen mit Ausbeuten im Bereich von 71-75%. Hier ergibt sich aufgrund der niedrigen Reaktivität des fluorierten Bausteins weiteres Optimierungspotenzial bezüglich der Umsetzung des Lactols **67** zum Trichloracetimidat **66**. Die Gesamtausbeute von **33** nach **66** betrug 6% über 14 Stufen (**Schema 54**).



Schema 54

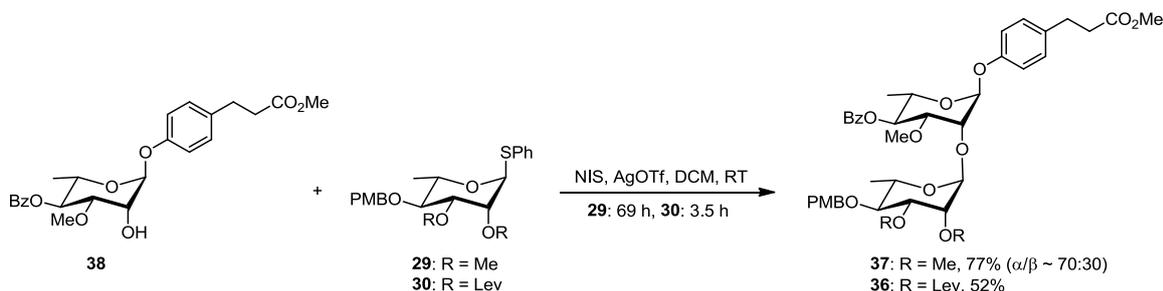
Die Verknüpfung des fluorierten Glucosyl-Bausteins mit den Bausteinen **28**, **27** und **29** bzw. **30** zum geschützten Trisaccharid **78** wurde auf zwei verschiedenen Synthesewegen, einer linearen sowie einer blockweisen Syntheseroute, untersucht. In beiden Fällen wurde zunächst der Rhamnosyl-Baustein **28** mit dem phenolischen Linker **27** zum Rhamnosyl-Baustein **35** verknüpft. Die beste Ausbeute von 93% **35** wurde beim Einsatz des Aktivierungssystems aus 1-(Phenylsulfinyl)piperidin (BSP) und Trifluormethansulfon-

säureanhydrid (Tf_2O) erzielt. Die orthogonale Abspaltung der Levulinoyl-Schutzgruppe ergab den gewünschten oberen Rhamnosyl-Baustein **38** mit einer Ausbeute von 97-99% (**Schema 55**).



Schema 55

Auf der linearen Syntheseroute wurde der obere Rhamnosyl-Baustein **38** anschließend mit dem unteren Rhamnosyl-Baustein **29** bzw. **30** verknüpft. Beim Einsatz von *N*-Iodsuccinimid und Silber(I)trifluormethansulfonat als Aktivierungsreagenzien erhielt man mit Baustein **29** das entsprechende Disaccharid **37** mit 77% Ausbeute im Anomerengemisch von $\alpha/\beta \approx 70:30$. Mit Baustein **30** ergab sich das entsprechende Disaccharid **36** mit einer Ausbeute von 52%. Insgesamt zeigte sich somit, dass der Nachbargruppeneffekt der Levulinoyl-Schutzgruppe für die Steuerung der Stereoselektivität der Verknüpfung entscheidend ist. Es bildete sich nur das gewünschte α -Produkt mit moderater Ausbeute (**Schema 56**).

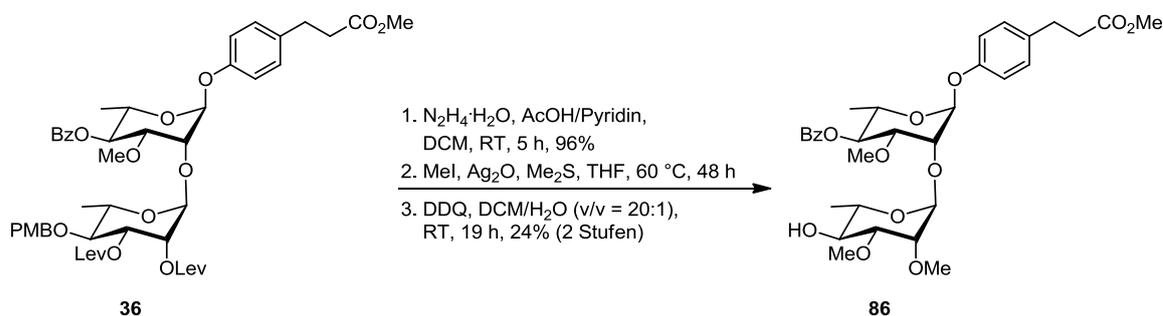


Schema 56

Beim Einsatz des Aktivierungssystems aus BSP und Tf_2O war die PMB-Schutzgruppe des unteren Rhamnosyl-Bausteins nicht stabil. Man erhielt als Produkt das Disaccharid **79**, bei dem die PMB-Schutzgruppe abgespalten war, in moderater Ausbeute von ca. 55%.

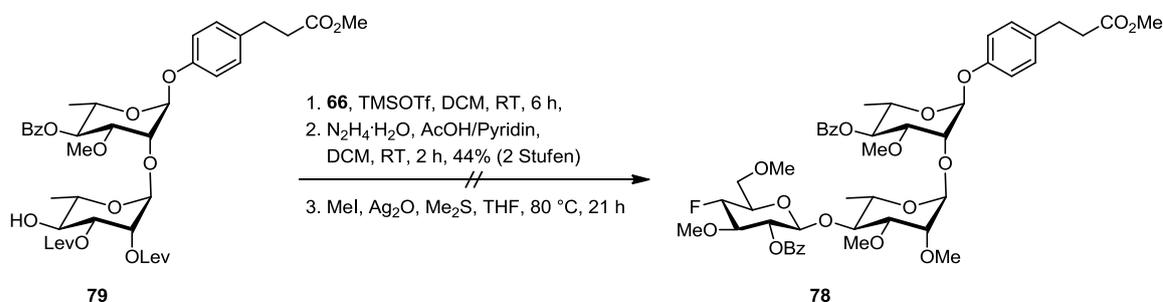
Da man das gewünschte Disaccharid **37** im direkten Weg aus **29** nur in einem Anomerengemisch erhielt, wurde das aus Baustein **30** gewonnene Disaccharid **36** in einer dreistufigen Synthese in den Glycosylakzeptor **86** überführt. Dazu wurden in einer Reihe von Testreaktionen geeignete Reaktionsbedingungen für die Methylierung von **80** bestimmt. Damit wurde nach orthogonaler Abspaltung der Levulinoyl-Schutzgruppen, Methylierung mit einem System aus Iodmethan, Silber(I)oxid und Dimethylsulfid und

abschließender Abspaltung der PMB-Schutzgruppe aus **36** das gewünschte Disaccharid **86** in drei Stufen mit einer Ausbeute von 23% dargestellt (**Schema 57**).



Schema 57

Das bei der Glycosylierung zum Disaccharid **36** als Produkt erhaltene Disaccharid **79** wurde in einem Testversuch zur Synthese des Trisaccharids **78** verwendet. Hierbei wurden ebenfalls die vorher untersuchten Bedingungen zur Methylierung des unteren Rhamnosyl-Bausteins angewandt. Disaccharid **79** wurde dabei mit dem fluorierten Glucosyl-Baustein **66** verknüpft und von dem erhaltenen Trisaccharid **87** wurden die Levulinoyl-Schutzgruppen orthogonal abgespalten. Das so dargestellte Trisaccharid **88** wurde mit einer Ausbeute von 44% über zwei Stufen erhalten. Die abschließende Methylierung mit dem System aus Iodmethan, Silber(I)oxid und Dimethylsulfid führte dann jedoch nicht zum gewünschten Produkt **78** (**Schema 58**).



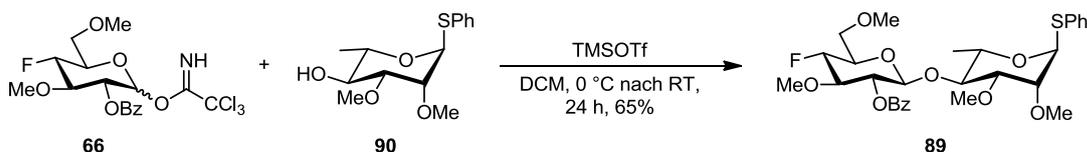
Schema 58

Die lineare Syntheseroute zum Trisaccharid **78** zeigte mehrere Schwierigkeiten bei den Schlüsselschritten. Die Glycosylierung der beiden Rhamnosyl-Bausteine zum Disaccharid war nur mithilfe des Nachbargruppeneffekts der Levulinoyl-Schutzgruppe α -selektiv, jedoch war die Ausbeute dieser Reaktion moderat. Andere Reaktionsbedingungen führten zur unerwünschten Abspaltung der PMB-Schutzgruppe. Für eine Optimierung dieses Reaktionsschrittes sollte eine andere Schutzgruppe am unteren Rhamnosyl-Baustein verwendet werden, welche unter den Aktivierungsbedingungen stabil ist (z. B. Silyl-Schutzgruppen). Für den zweiten Schlüsselschritt der Methylierung müssten die Bedingungen weiter optimiert werden. Das verwendete System aus Iodmethan,

Silber(I)oxid und Dimethylsulfid scheint vielversprechend, jedoch sind die notwendigen Mengen der Reagenzien sowie vor allem die Reaktionstemperatur zu optimieren. Dabei erscheint der Weg zum Trisaccharid über Disaccharid **86** sinnvoller als über Disaccharid **79**. Zudem müsste die abschließende Glycosylierung des fluorierten Glucosyl-Bausteins aufgrund seiner geringen Reaktivität optimiert werden.

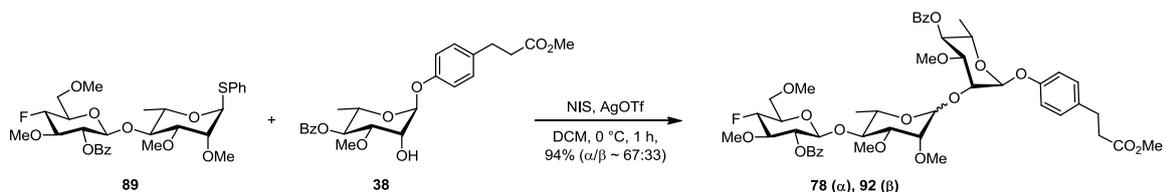
Eine andere Möglichkeit wäre es, die Gesamtausbeute des bei der Darstellung von Disaccharid **37** erhaltenen Epimerengemischs zu optimieren und das gewünschte Epimer durch HPLC-Trennung zu isolieren, um damit die nachfolgenden Reaktionsschritte zum Trisaccharid **78** fortzuführen.

Für die blockweise Synthese des Trisaccharids **78** wurde aus dem fluorierten Glucosyl-Baustein **66** und dem unteren Rhamnosyl-Baustein **90** das Disaccharid **89** gebildet. Nach Optimierung der Aktivierungsbedingungen erhielt man das Disaccharid **89** durch Aktivierung des Trichloracetimidats **66** mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat mit einer Ausbeute von 65%. Die vollständige β -Selektivität der Verknüpfung wurde durch den Nachbargruppeneffekt der verwendeten Benzoyl-Schutzgruppe am Glucosyl-Baustein erreicht (**Schema 59**).



Schema 59

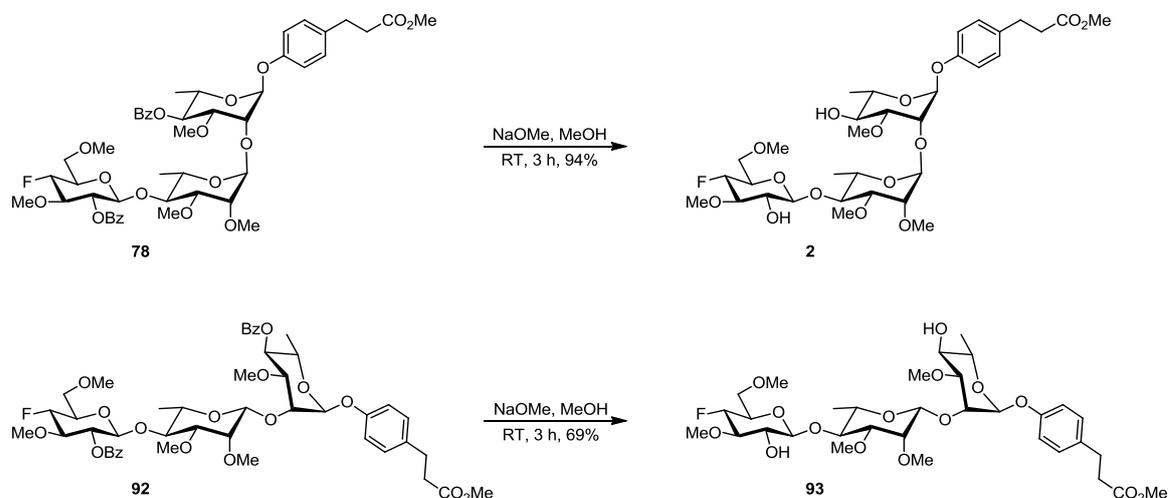
Für die Verknüpfung des Disaccharids **89** mit dem oberen Rhamnosyl-Baustein **38** wurden *N*-Iodsuccinimid und Silber(I)trifluormethansulfonat als Aktivierungsreagenzien verwendet. Man erhielt nach Optimierung der Reaktionsbedingungen das Trisaccharid **78** mit der besten Gesamtausbeute von 94% als Anomerengemisch im Verhältnis von $\alpha/\beta \approx 67:33$ (**Schema 60**). Die besten Einzelausbeuten nach säulenchromatographischer Trennung betragen 61% **78** und 30% **92**.



Schema 60

Die abschließende Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppen der erhaltenen Trisaccharide **78** und **92** gelang problemlos. Man erhielt das PGL-I-Derivat **2** mit einer Ausbeute von

94%. Zusätzlich wurde aus dem Epimer **92** das zweite PGL-I-Derivat **93** mit einer Ausbeute von 69% erhalten (**Schema 61**).



Schema 61

Über die blockweise Syntheseroute gelang die erstmalige Darstellung des gewünschten mono-fluorierten PGL-I-Derivats **2** aus den einzelnen Monosaccharid-Bausteinen in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 37%. Zusätzlich wurde das Epimer **93** mit einer Gesamtausbeute von 13% erhalten.

Für die beiden Glycosylierungen dieser Route könnten weitere Optimierungsmöglichkeiten untersucht werden. Zur Erhöhung des Reaktionsumsatzes bei der Darstellung von Disaccharid **89** wäre eine Erhöhung der Reaktionstemperatur in Kombination mit einer verlängerten Reaktionszeit ein weiterer Ansatz. Ebenso überlegenswert wäre eine zusätzliche Testreihe mit weiteren Aktivierungsreagenzien (z. B. TESOTf, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Bei der Bildung des Trisaccharids **78** aus dem Disaccharid **89** und dem Rhamnosyl-Baustein **38** könnte Optimierungspotenzial zur Steuerung der Selektivität der glykosidischen Bindung bestehen. Dazu wäre die Untersuchung des Aktivierungssystems aus BSP und Tf_2O in Kombination mit der Verwendung von Diethylether als dirigierendem Lösungsmittel ein weiterer Ansatz.

Die beiden PGL-I-Derivate **2** und **93** könnten nun als Testsubstanzen für Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen verwendet werden, um Informationen über die Rolle der substituierten Hydroxylgruppe des PGL-I bei der Bindung des *Mycobacterium leprae* an den Rezeptor der Schwann-Zelle zu gewinnen und neue Erkenntnisse über mechanistische Abläufe bei der Pathogenese der Lepra zu erhalten.

6 EXPERIMENTELLES

6.1 Allgemeine Angaben

6.1.1 Präparative Verfahren und Reagenzien

Die Reaktionsdurchführung erfolgte in verschließbaren Glaskolben aus Borsilikatglas. Abweichende Reaktionsgefäße sind in der Reaktionsvorschrift gesondert angegeben. In der Regel wurden die Reaktionen unter leichtem Argonüberdruck durchgeführt. Dazu wurde der Glaskolben vor der Reaktion im Vakuum mithilfe eines Heißluftgebläses ausgeheizt und anschließend mehrfach mit Argon begast. Zum Befüllen der Glaskolben mit Flüssigkeiten wurden Einmal-Polyethylen-Spritzen mit Edelstahlkanülen der Firma *B. Braun Melsungen* sowie Glas-Mikroliterspritzen mit Edelstahlkanülen der Firma *Hamilton Bonaduz* verwendet. Feststoffe wurden im Argongegenstrom eingefüllt. Alle Reaktionen erfolgten bei Atmosphärendruck. Im Rahmen der Synthesen wurden kommerziell erhältliche Chemikalien sowie verschiedene Verbindungen aus Arbeitskreisbeständen verwendet. Die kommerziell erworbenen Reagenzien wurden in der Regel ohne weitere Reinigung verwendet. Lösungsmittel für die Reaktionsaufarbeitung und die Säulenchromatographie (Dichlormethan, Diethylether, Cyclohexan, Ethylacetat) waren kommerziell erhältliche Produkte und wurden vor dem Gebrauch destilliert. Die trockenen Lösungsmittel Acetonitril, Dichlorethan, Dichlormethan, Diethylether, Tetrahydrofuran und Toluol wurden im Solvent Purification System MB SPS-800 der Firma *M. Braun Inertgas-Systeme* getrocknet. Weitere Lösungsmittel zur Synthese wurden trocken über Molekularsieb gekauft (Methanol, *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Aceton der Firma *Acros Organics*). Die verwendeten wässrigen Waschlösungen sowie die verdünnte Salzsäurelösung wurden aus den entsprechenden Salzen bzw. aus rauchender Salzsäure (37%) hergestellt. Es wurde vollentsalztes Wasser verwendet.

6.1.2 Analytische Methoden

NMR-Messungen wurden mit den FT-NMR-Geräten *Avance DRX 300*, *Avance DRX 400* und *Avance DRX 500* der Firma *Bruker* sowie dem FT-NMR-Gerät *Unity Inova 500* der Firma *Varian* durchgeführt. Die Messungen erfolgten in kommerziell erhältlichem deuterierten Chloroform oder deuterierten Methanol als Lösungsmittel. ^1H -NMR und ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf das jeweilige Signal des Lösungsmittels (CDCl_3 : δ 7.26 im ^1H -NMR, δ 77.16 im ^{13}C -NMR; MeOH-d_4 : δ 3.31 im ^1H -NMR, δ 49.00 im ^{13}C -NMR) referenziert.^[146] $^{13}\text{C}_{\text{DEPT}}$ -NMR-Spektren wurden über ein ausgewähltes Signal entsprechend dem zugehörigen ^{13}C -NMR-Spektrum kalibriert. Die ^{13}C -NMR-Messungen

¹⁴⁶ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

erfolgten unter ^1H -Breitbandentkopplung. ^{19}F -NMR-Messungen beziehen sich auf Hexafluorbenzol als internen Standard (δ -162.2).^[147] Die chemische Verschiebung δ wird in parts per million (ppm) und die Kopplungskonstante J in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt. ^1H -NMR: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), br. (breiter Peak). ^{13}C -NMR: s (quartäres C-Atom), d (tertiäres C-Atom), t (sekundäres C-Atom), q (primäres C-Atom).

Die optischen Drehwerte $[\alpha]_D$ wurden mit einem Polarimeter 341 der Firma *PerkinElmer* bzw. einem Polarimeter P8000T der Firma *A. Krüss Optronik GmbH* mit der NaD-Linie ($\lambda = 589.3$ nm) bei angegebener Temperatur gemessen. Als Lösungsmittel diente Chloroform. Die Küvettenlänge betrug 10 cm.

FT-IR-Messungen wurden mit dem IR-Spektrophotometer *Impact 400D* der Firma *Nicolet* bzw. *PerkinElmer Spectrum* durchgeführt. Die Proben wurden als Film zwischen Natriumchlorid- oder Natriumbromid-Platten, als Kaliumbromid-Pressling oder auf einem Diamantmesskopf gemessen. Die Adsorptionsbanden sind in cm^{-1} angegeben.

Für Schmelzpunktmessungen wurde das Gerät *Melting Point B-540* der Firma *Büchi Labortechnik* verwendet. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

LCMS-ESI-Messungen wurden in niedriger Auflösung mit dem Massenspektrometer *TSQ* der Firma *Thermo Fisher Scientific* durchgeführt. Die Kapillartemperatur lag bei 250 °C, die Ionisationsspannung betrug 4.5 kV. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril verwendet. Die Probenkonzentration betrug 1 mg/ml.

Für HPLC-ESI-HRMS-Messungen wurde das Massenspektrometer *LTQ Orbitrap* gekoppelt mit dem *Accela* HPLC-System der Firma *Thermo Electron* verwendet (Säule: *Hypersil Gold*, 50 mm x 1 mm, Partikelgröße 1.5 μm). Die Kapillartemperatur lag bei 275 °C, die Ionisationsspannung betrug 3.8 kV. Als Lösungsmittel diente Acetonitril. Die hochaufgelösten Massenspektren wurden vom Molpeak der Verbindung angefertigt.

6.1.3 Chromatographie

Die Reinigung und Trennung der erhaltenen Produktgemische erfolgte im Allgemeinen mit Hilfe von Flash-Säulenchromatographie. Dabei wurde kommerziell erhältliches *MN Kieselgel 60M*, Korngröße: 40-63 μm , 230-400 mesh der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase verwendet. Als Laufmittel dienten Gemische aus Cyclohexan und Ethylacetat bzw. aus Dichlormethan und Methanol. Die Überprüfung des Reaktionsfortschritts und die Detektierung der Produkte während der Flash-Säulenchromatographie erfolgten mittels Dünnschichtchromatographie (DC). Dazu wurden DC-Platten (*Kieselgel 60* auf Aluminium, Fluoreszenzindikator F₂₅₄) der Firma *Merck* verwendet. Durch Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) bzw. durch Anfärben

¹⁴⁷ W. R. Dolbier Jr., *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2009, 5.

mit einem Färbereagenz konnten die Verbindungen auf der DC-Platte detektiert werden. Das Anfärbereagenz wurde aus 2.00 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat, 4.20 g Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, 20 ml konzentrierter Schwefelsäure (96%) und 200 ml Wasser hergestellt.

6.1.4 HPLC-Trennung

Zur Reinigung der Produkte mittels HPLC wurden diese zuvor durch Säulenchromatographie vorgereinigt. Für die Auswahl eines geeigneten Laufmittelgemischs erfolgte zunächst eine Untersuchung über eine analytische HPLC. Dazu wurde eine Probe von ca. 1 mg des vorgereinigten Produkts in 1 ml Laufmittelgemisch gelöst und durch einen HPLC-Filter filtriert. Über einen Autosampler wurden 10 µl Probenlösung in das System injiziert. Für die analytische HPLC wurde ein Gerätesystem der Firma Knauer (Typ *Smartline*) verwendet. Dieses bestand aus folgenden Komponenten: *Autosampler 3950*, *Manager 5000*, *Pumpe 1000*, *UV-Detektor 2600*, *RI-Detektor 2300*. Säule: *Eurospher II*, 100-5-Si, 250 x 4 mm mit Vorsäule. Als Bediensoftware wurde *Knauer ChromGate*[®] 92.3.1 verwendet.

Nach der Bestimmung eines geeigneten Laufmittelgemischs für das jeweilige Trennproblem mittels analytischer HPLC wurde die gesamte Produktmenge für die präparative HPLC-Trennung in dem bestimmten Laufmittelgemisch vollständig gelöst. Gegebenenfalls wurde der Anteil der polaren Komponente für ein besseres Lösungsverhalten etwas erhöht. Die Probenaufgabe erfolgte durch manuelles Einspritzen von 1 ml Probenlösung je Durchlauf in eine Injektionsschleife am Gerät. Die präparative HPLC-Trennung erfolgte über ein Gerätesystem der Firma Knauer (Typ *Smartline*). Dieses bestand aus folgenden Komponenten: *Manager 5000*, *Pumpe 1000*, *UV-Detektor 2600*, *RI-Detektor 2400* und *Valve Drive*. Säule: *Eurospher II*, 100-10-Si, 250 x 20 mm. Als Bediensoftware wurde *Knauer ChromGate*[®] 92.3.1 verwendet.

Als Laufmittel wurden Gemische aus *n*-Heptan und 2-Propanol (VWR, *HiPerSolv CHROMANORM*) bzw. Ethylacetat verwendet.

6.1.5 Nomenklatur

Die Benennung der Verbindungen erfolgte entsprechend den allgemeinen Empfehlungen der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) für organische und anorganische Verbindungen sowie im Speziellen den Empfehlungen zur Nomenklatur von Kohlenhydraten.^[148,149,150,151,152]

¹⁴⁸ IUPAC, *Nomenclature of Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1979**.

¹⁴⁹ IUPAC, *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1993**.

¹⁵⁰ H. A. Favre, K.-H. Hellwich, G. P. Moss, W. H. Powell, J. G. Traynham, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1327-1330.

¹⁵¹ A. D. McNaught, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919-2008.

6.1.6 NMR-Signal-Zuordnung

Die Atom-Nummerierung für die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte aus Gründen der Übersichtlichkeit bei den Verbindungen unterschiedlich und entspricht nicht den Nummerierungen der IUPAC-Benennung. Sie ist in der jeweiligen Strukturformel dargestellt. In der Regel sind die Kohlenstoffatome der Monosaccharid-Grundbausteine durchnummeriert. Die C-Atome werden, beginnend beim anomeren Zentrum, als C1, C2, C3, C4 usw. bezeichnet, die jeweils direkt daran befindlichen Protonen entsprechend als H1, H2, H3, H4 usw. Zur relativen Unterscheidung der beiden Protonen der CH₂-Gruppen folgt bei ihnen der Atom-Nummer zusätzlich ein a oder b (z. B. H6a, H6b). Schutzgruppen oder andere Substituenten werden nachfolgend des am nächsten gelegenen nummerierten C-Atoms aufgeführt, wobei das zum Signal gehörende Atom unterstrichen ist (z. B. C4-O-C(O)Ph für das ¹³C-NMR-Signal des Carbonyl-Kohlenstoffatoms der Benzoyl-Schutzgruppe an C4 oder C1-O-Ph-CH₂-CH₂-CO₂CH₃ für das ¹H-NMR-Signal der α-Protonen des Methylpropanoats). Bei Isomerengemischen werden die Bezeichnungen mit dem jeweiligen Präfix des Isomers gekennzeichnet (z. B. α-H1 für das Proton an C1 des α-Anomers, (2R)-H4 für das Proton an C4 des (2R)-Stereoisomers). Bei aromatischen Systemen wird entweder ohne nähere Zuordnung die Zugehörigkeit der Signale zu einer Phenylgruppe oder Benzoylgruppe gekennzeichnet (Ph, Bz) oder nach *ortho*-, *meta*-, *para*- und *ipso*-Stellung unterschieden (**Abbildung 22**).



Abbildung 22: Erläuterung zur Kennzeichnung aromatischer Protonen und Kohlenstoffatome im NMR.

Die angegebenen Verhältnisse von identifizierten Produkten, Nebenprodukten, Zwischenprodukten und Edukten in Gemischen wurden durch vergleichende Integration charakteristischer Signale der jeweiligen Verbindungen im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. In den Gemischen teilweise vorhandene, bisher unbekannte Verbindungen oder Verunreinigungen wurden dabei nicht berücksichtigt.

¹⁵² IUPAC, *Nomenclature of Inorganic Chemistry*, RSC Publishing, London, 2005.

6.2 Darstellung von Fluorierungsvorläufer **32**

6.2.1 Erster Syntheseweg

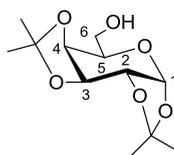
1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose^[153] (**42**)

(DK-42)^[65]

20.0 g (111 mmol) D-Galactose (**33**) werden mit 25.0 g (157 mmol, 1.4 Äq.) Kupfer(II)sulfat unter Argon in 350 ml trockenem Aceton suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 20 ml konzentrierte Schwefelsäure innerhalb von vier Stunden langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung weitere 22 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Schließlich wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Nach Zugabe von Dichlormethan werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1→Ethylacetat) erhält man 18.9 g (72.5 mmol, 65%) **42** als gelbes Öl.

(DK-11)^[154]

10.0 g (55.5 mmol) D-Galactose (**33**) werden unter Argon in 200 ml trockenem Aceton suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 10 ml konzentrierte Schwefelsäure innerhalb von einer Stunde langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Nach Zugabe von Dichlormethan werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1→2:1) erhält man 10.2 g (39.0 mmol, 70%) **42** als gelbes Öl.



42

$R_f = 0.20$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -33.1$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43, 1.51 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.35 (br. s, 1 H,

¹⁵³ J. Yang, X. Fu, Q. Jia, J. Shen, J. B. Biggins, J. Jiang, J. Zhao, J. J. Schmidt, P. G. Wang, J. S. Thorson, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2223-2226.

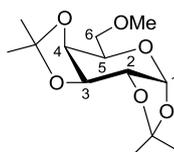
¹⁵⁴ C. E. Ballou, H. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3188-3193.

OH), 3.71 (dd, $^3J_{\text{H6a-H6b}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 3.5$ Hz, 1 H, H6a), 3.79-3.87 (m, 2 H, H5, H6b), 4.25 (dd, $^3J_{\text{H4-H3}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5}} = 1.5$ Hz, 1 H, H4), 4.31 (dd, $^3J_{\text{H2-H1}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{H2-H3}} = 2.5$ Hz, 1 H, H2), 4.59 (dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2.5$ Hz, 1 H, H3), 5.54 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5.0$ Hz, 1 H, H1); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 24.4, 25.0, 26.0, 26.1 (4 q, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 62.3 (t, C6), 68.2, 70.6, 70.8, 71.6 (4 d, C2, C3, C4 C5), 96.4 (d, C1), 108.8, 109.5 (2 s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); IR (Film, CDCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3483$ (OH), 2988, 2938 (CH_3), 2250, 1383, 1256, 1071, 1002, 918, 900, 734, 648, 512 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.1333, gefunden: 261.1334.

1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-*O*-methyl- α -D-galactopyranose^[155,156] (**43**)

(DK-17)^[67]

Unter Argon werden 17.7 g (68.1 mmol) **42** in 170 ml trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 4.09 g (102 mmol, 1.5 Äq.) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in drei Portionen hinzugefügt und die Lösung wird 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Danach werden 6.36 ml (102 mmol, 1.5 Äq.) Iodmethan hinzugegeben und es wird 17 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch wieder auf 0 °C gekühlt, vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden fünfmal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) erhält man 16.6 g (60.6 mmol, 89%) **43** als gelbes Öl.



43

$R_f = 0.55$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.2$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.30, 1.31, 1.42, 1.51 (4 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.36 (s, 3 H, C6-OCH₃), 3.51 (dd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 7.0$ Hz, 1 H, H6a), 3.57 (dd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 5.5$ Hz, 1 H, H6b), 3.94 (td, $^3J_{\text{H5-H6a,H6b}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{H5-H4}} = 1.5$ Hz, 1 H, H5), 4.21 (dd, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5}} = 1.8$ Hz, 1 H, H4), 4.29 (dd, $^3J_{\text{H2-H1}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{H2-H3}} = 2.6$ Hz, 1 H, H2), 4.57 (dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2.2$ Hz, 1 H, H3), 5.52 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5.1$ Hz, 1 H, H1); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 24.6, 25.0, 26.06, 26.14 (4 q, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 59.3 (q, C6-OCH₃), 66.7, 70.6, 70.8, 71.3 (4 d, C2, C3, C4, C5), 71.5

¹⁵⁵ P. Girard, H. Kagan, S. David, *Tetrahedron* **1971**, 27, 5911-5920.

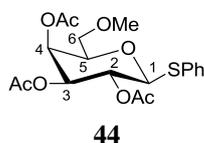
¹⁵⁶ J. R. Snyder, A. S. Serianni, *Carbohydr. Res.* **1987**, 163, 169-188.

(t, C6), 96.5 (d, C1), 108.6, 109.4 (2 s, $\underline{C}(\text{CH}_3)_2$); IR (Film, CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 2988, 2934, 2816, 2250, 1457, 1383, 1256, 1212, 1169, 1107, 1071, 1003, 918, 893, 733, 512 \text{ cm}^{-1}$; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.1489, gefunden: 275.1490.

Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid (**44**)

(DK-18/19/22)^[157,158,82]

16.2 g (59.0 mmol) **43** werden in 30 ml 80%iger wässriger Essigsäure sieben Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt anschließend unter Argon in 100 ml trockenem Pyridin aufgenommen. Nach Zugabe von 50 ml (529 mmol, 9.0 Äq.) Essigsäureanhydrid wird die Reaktionslösung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird noch eine Stunde bei 50 °C gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit wässriger Kupfersulfat-Lösung (1 mol/l) und Wasser sowie einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1) erhält man 11.5 g leicht verunreinigtes **51**. Dieses wird unter Argon in 75 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 4.90 ml (47.8 mmol) Thiophenol und 6.05 ml (47.7 mmol) Bortrifluorid-Diethylether hinzugefügt und die Lösung wird 67 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1→6:1) erhält man 10.0 g (24.3 mmol, 41% über drei Stufen) **44** als farbloses Öl.



$R_f = 0.30$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.0$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.97, 2.08, 2.12 (3 s, je 3 H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.32 (s, 3 H, C6- OCH_3), 3.41 (dd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, H6a), 3.53 (dd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H, H6b), 3.85 (t, $^3J_{\text{H5-H6a,H6b}} = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, H5), 4.73 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.9 \text{ Hz}$,

¹⁵⁷ W. Liao, R. D. Locke, K. L. Matta, *Chem. Commun.* **2000**, 5, 369-370.

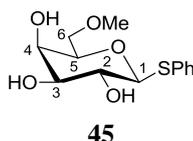
¹⁵⁸ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 62.

1 H, H1), 5.05 (dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3.5$ Hz, 1 H, H3), 5.24 (t, $^3J_{\text{H2-H1,H3}} = 9.9$ Hz, 1 H, H2), 5.44 (d, $^3J_{\text{H4-H3}} = 3.3$ Hz, 1 H, H4), 7.27-7.35 (m, 3 H, Ph), 7.48-7.54 (m, 2 H, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 20.7, 20.8, 21.0, (3 q, OC(O)CH_3), 59.6 (q, C6-OCH_3), 67.7, 68.0, 72.4, 76.1 (4 d, C2, C3, C4, C5), 70.7 (t, C6), 86.8 (d, C1), 128.1, 129.0, 132.4 (3 d, Ph), 133.0 (s, *S-ipso*-Ph), 169.6, 170.1, 170.3 (3 s, OC(O)CH_3); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 2933, 2820, 1751, 1440, 1370, 1244, 1222, 1147, 1055, 918, 748, 693, 598$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{NaS}$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 435.1084, gefunden: 435.1084.

Phenyl-6-O-methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid (**45**)

(DK-52)^[70]

12.2 g (29.5 mmol) **44** werden unter Argon in 145 ml trockenem Methanol gelöst, mit 12.0 ml (6.00 mmol, 0.2 Äq.) Natriummethanolat-Lösung (0.5 mol/l in Methanol) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedunstet und das Rohprodukt aus einem Gemisch aus Ethylacetat und Methanol umkristallisiert. Man erhält 7.13 g (24.9 mmol, 84%) **45** als farblosen Feststoff.



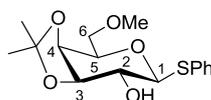
$R_f = 0.25$ (Dichlormethan/Methanol = 20:1); Smp. 180 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.4$ ($c = 1$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ 3.35 (s, 3 H, C6-OCH₃), 3.50 (dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3.3$ Hz, 1 H, H3), 3.57 (dd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 6.8$ Hz, 1 H, H6a), 3.59 (t, $^3J_{\text{H2-H1,H3}} = 9.3$ Hz, 1 H, H2), 3.60 (dd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 5.0$ Hz, 1 H, H6b), 3.68 (ddd, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6b}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{H5-H4}} = 0.8$ Hz, 1 H, H5), 3.85 (dd, $^3J_{\text{H4-H3}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5}} = 0.8$ Hz, 1 H, H4), 4.59 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.5$ Hz, 1 H, H1), 7.20-7.25 (m, 1 H, Ph), 7.26-7.31 (m, 2 H, Ph), 7.51-7.55 (m, 2 H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, MeOH- d_4): δ 59.4 (q, C6-OCH₃), 70.6, 71.0, 76.2, 78.8 (4 d, C2, C3, C4, C5), 73.1 (t, C6), 90.2 (d, C1), 128.0, 129.8, 132.1 (3 d, Ph), 136.1 (s, *S-ipso*-Ph); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3438, 3380, 3242, 2926, 2894, 2878, 1581, 1480, 1422, 1237, 1144, 1092, 941, 861, 700, 597$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{NaS}$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 309.0767, gefunden: 309.0769.

Phenyl-3,4-*O*-isopropyliden-6-*O*-methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid (46)(DK-39)^[74]

2.47 g (8.62 mmol) **45** werden unter Argon in 43 ml trockenem Aceton suspendiert und mit 11 ml (89.6 mmol, 10 Äq.) 2,2-Dimethoxypropan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat auf pH = 2 eingestellt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase wird je zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1) erhält man 357 mg **46** im Gemisch mit Aldoladdukt **52** im Verhältnis von **46/52** \approx 30:70.

(DK-220)^[74]

155 mg (0.541 mmol) **45** werden mit 200 mg pulverisiertem Molekularsieb (4 Å) in 2.0 ml trockenem Aceton suspendiert und mit 700 μ l (5.59 mmol, 10 Äq.) 2,2-Dimethoxypropan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat auf pH = 2 eingestellt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) erhält man 140 mg (0.429 mmol, 79%) **46** als farbloses Öl.

**46**

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.6$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.33, 1.41 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.59 (br. s, 1 H, OH), 3.41 (s, 3 H, $\text{C}_6\text{-OCH}_3$), 3.55 (ddd, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{-OH}} = 2.5$ Hz, 1 H, H2), 3.68 (dd, $^2J_{\text{H}_{6a}\text{-H}_{6b}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_{6a}\text{-H}_5} = 5.5$ Hz, 1 H, H6a), 3.71 (dd, $^2J_{\text{H}_{6b}\text{-H}_{6a}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_{6b}\text{-H}_5} = 6.3$ Hz, 1 H, H6b), 3.93 (td, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_{6a},\text{H}_{6b}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 2.1$ Hz, 1 H, H5), 4.08 (dd, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 5.5$ Hz, 1 H, H3), 4.17 (dd, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 5.4$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 2.1$ Hz, 1 H, H4), 4.45 (d, $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 10.0$ Hz, 1 H, H1), 7.27-7.33 (m, 3 H, Ph), 7.53-7.57 (m, 2 H, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 26.5, 28.2 (2 q, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 59.6 (q,

C6-OCH₃), 71.5, 73.9, 76.0, 79.1 (4 d, C2, C3, C4, C5), 71.9 (t, C6), 88.0 (d, C1), 110.4 (s, C(CH₃)₂), 128.1, 129.1, 132.6 (3 d, Ph) 132.2 (s, S-*ipso*-Ph); IR (Film): ν_{\max} = 3440, 3058, 2986, 2933, 1584, 1480, 1439, 1381, 1244, 1220, 1080, 870, 747, 693 cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₁₆H₂₂O₅NaS (*m/z*): [M+Na]⁺ 349.1080, gefunden: 349.1080.

Phenyl-2-O-benzoyl-6-O-methyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (41)

(DK-80/84/87)^[74,69,68]

8.44 g (29.5 mmol) **45** werden unter Argon in 145 ml trockenem Aceton suspendiert, mit 37 ml (301 mmol, 10 Äq.) 2,2-Dimethoxypropan und 560 mg (2.94 mmol, 0.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) erhält man 9.36 g **46** im Gemisch mit Aldoladdukt **52** im Verhältnis von **46/52** ≈ 75:25.

Das Gemisch von **46** wird unter Argon in 80 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 4.70 ml (40.8 mmol) Benzoylchlorid versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander sechsmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), dreimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt.

Das Rohprodukt **53** wird mit 240 ml 80%iger Essigsäure versetzt und sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und das Rohprodukt aus einem Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält 4.26 g (10.9 mmol, 37% über drei Stufen) **41** als farblosen Feststoff. Das verbliebene Filtrat wird im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) gereinigt. Man erhält weitere 1.68 g (4.30 mmol, 15% über drei Stufen) **41** als farblosen Feststoff. Die Gesamtausbeute an **41** beträgt 5.94 g (15.2 mmol, 52% über drei Stufen).

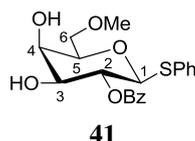
Eintopf-Synthese

(DK-227)^[158,159]

99 mg (30 μmol) **46** werden in 1.0 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 53 μl (45 μmol, 1.5 Äq.) Benzoylchlorid versetzt und 24 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend werden 1.0 ml Wasser und 1.5 ml Dichlormethan hinzugefügt und die Reaktionslösung wird mit

¹⁵⁹ M. Chandrasekhar, K. L. Chandra, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4039-4045.

Amberlite® IR120 (H-Form) auf pH = 1 eingestellt. Nach drei Stunden Reaktionszeit bei 80 °C wird das Reaktionsgemisch filtriert und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Man verdünnt mit Dichlormethan und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) erhält man 106 mg (27 µmol, 89%) **41** als farblosen Feststoff.

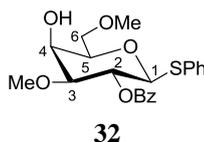


$R_f = 0.25$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); Smp. 140 °C; $[\alpha]_D^{20} = -21.0$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.17 (d, $^3J_{\text{OH-H4}} = 3.5$ Hz, 1 H, C4-OH), 3.29 (d, $^3J_{\text{OH-H3}} = 7.8$ Hz, 1 H, C3-OH), 3.43 (s, 3 H, OCH_3), 3.68-3.83 (m, 4 H, H3, H5, H6a, H6b), 4.10 (t, $^3J_{\text{H4-H3,OH}} = 3.1$ Hz, 1 H, H4), 4.80 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 10.0$ Hz, 1 H, H1), 5.23 (t, $^3J_{\text{H2-H1,H3}} = 9.5$ Hz, 1 H, H2), 7.26-7.29 (m, 3 H, Ph), 7.43-7.50 (m, 4 H, Bz, Ph), 7.57-7.61 (m, 1 H, Bz), 8.06-8.09 (m, 2 H, Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 59.8 (q, C6- OCH_3), 70.0, 72.2, 74.1, 77.1 (4 d, C2, C3, C4, C5), 72.4 (t, C6), 86.3 (d, C1), 128.1, 128.6, 129.0, 130.2, 132.6, 133.6 (6 d, Ph, Bz), 129.6 (s, *ipso*-Bz), 132.8 (s, *S-ipso*-Ph), 167.0 (s, C2- OC(O)Ph); IR (Pressling): $\nu_{\text{max}} = 3557, 3458, 2920, 2880, 1726, 1586, 1481, 1340, 1272, 1117, 865, 704$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{NaS}$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 413.1029, gefunden: 413.1034.

Phenyl-2-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid (**32**)

(DK-89)^[77]

6.03 g (15.5 mmol) **41** werden in 100 ml trockenem Toluol gelöst, mit 5.10 g (20.1 mmol, 1.3 Äq.) Di-*n*-Butylzinnoxid versetzt und sechs Stunden unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml trockenem *N,N*-Dimethylformamid aufgenommen. Es werden 1.50 ml (24.1 mmol, 1.6 Äq.) Iodmethan und 1.60 g (17.1 mmol, 1.1 Äq.) Cäsiumfluorid hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1→2:1) erhält man 4.40 g (10.9 mmol, 70%) **32** als farblosen Feststoff sowie 910 mg (ca. 14%) leicht mit Ethylacetat verunreinigtes Produkt **32**.



$R_f = 0.25$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); Smp. 69 °C; $[\alpha]_D^{20} = +22.3$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.57 (br. s, 1 H, OH), 3.41, 3.44 (2 s, je 3 H, C3-OCH₃, C6-OCH₃), 3.50 (dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3.0$ Hz, 1 H, H3), 3.70-3.74 (m, 2 H, H5, H6a), 3.79 (dd, $^3J_{\text{H6b-H6a}} = 11.8$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 7.9$ Hz, 1 H, H6b), 4.23 (br. s, 1 H, H4), 4.81 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 10.1$ Hz, 1 H, H1), 5.44 (t, $^3J_{\text{H2-H1,H3}} = 9.7$ Hz, 1 H, H2), 7.24-7.29 (m, 3 H, Ph), 7.45-7.50 (m, 4 H, Bz, Ph), 7.59 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, Bz), 8.08 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 57.9, 59.6 (2 q, C3-OCH₃, C6-OCH₃), 66.0, 70.0 (2 d, C3, C5), 71.5 (t, C6), 77.4, 82.5 (2 d, C2, C4), 86.8 (d, C1), 127.8, 128.5, 128.9, 130.0, 132.4, 133.2 (6 d, Ph, Bz), 130.1 (s, *ipso*-Bz), 133.4 (s, *S-ipso*-Ph), 165.5 (s, C2-OC(O)Ph); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3012, 2932, 1723, 1584, 1451, 1265, 1216, 1095, 1069, 1027, 745, 708, 666$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{S}$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1366, gefunden: 405.1369.

6.2.2 Zweiter Syntheseweg

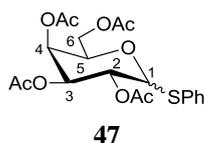
Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-*D*-galactopyranosid^[160] (47) (DK-201/202)^[160,80]

10.0 g (55.5 mmol) *D*-Galactose (**33**) werden unter Argon in 55 ml (580 mmol, 10 Äq.) Essigsäureanhydrid suspendiert und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es werden langsam 100 μl (1.23 mmol, 0.02 Äq.) wässrige Perchlorsäure (70%) hinzugetropfelt und es wird eine Stunde bei 0 °C, dann zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die Reaktionslösung wird vorsichtig in 200 ml mit Eis versetzter, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, mit 150 ml Dichlormethan verdünnt und 30 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch dreimalige azeotrope Destillation mit Toluol am Rotationsverdampfer von Essigsäure befreit. Man erhält 22.0 g Rohprodukt **54** als gelbes Öl.

Das Rohprodukt **54** wird unter Argon in 90 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 7.00 ml (68.5 mmol, 1.2 Äq.) Thiophenol und 36.0 ml (278 mmol, 5.0 Äq.) Bortrifluorid-Diethylether versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 20 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung

¹⁶⁰ J. Xie, A. Molina, S. Czernecki, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 481-498.

versetzt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen je einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Danach wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) erhält man 24.5 g (55.5 mmol, >99% über zwei Stufen) **47** als gelbes Öl mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 10:90$.



$R_f = 0.60$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); α -**47**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.99, 2.01, (2 s, je 3 H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.14 (s, 6 H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 4.06 (dd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 7.0$ Hz, 1 H, H6a), 4.33 (t, $^3J_{\text{H5-H6a,H6b}} = 6.8$ Hz, 1 H, H5), 5.31-5.33 (m, 2 H), 5.49 (m, 1 H), 6.36 (s, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.64, 20.98 (2 q, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 61.3 (t, C6), 66.5, 67.4, 67.5, 68.8 (4 d, C2, C3, C4, C5), 89.8 (d, C1); β -**47**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.96, 2.03, 2.08, 2.10 (4 s, je 3 H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.93 (t, $^3J_{\text{H5-H6a,H6b}} = 6.8$ Hz, 1 H, H5), 4.10 (dd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 6.0$ Hz, 1 H, H6a), 4.18 (dd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 7.0$ Hz, 1 H, H6b), 4.71 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 10.0$ Hz, 1 H, H1), 5.04 (dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3.3$ Hz, 1 H, H3), 5.22 (t, $^3J_{\text{H2-H1,H3}} = 10.0$ Hz, 1 H, H2), 5.40 (d, $^3J_{\text{H4-H3}} = 2.8$ Hz, 1 H, H4), 7.28-7.32 (m, 3 H, Ph), 7.47-7.52 (m, 2 H, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.68, 20.73, 20.76, 20.94 (4 q, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 61.7 (t, C6), 67.28, 67.30, 72.1, 74.5 (4 d, C2, C3, C4, C5), 86.7 (d, C1), 128.2, 129.0, 132.6 (3 d, Ph), 132.5 (s, *S-ipso*-Ph), 169.5, 170.1, 170.3, 170.4 (4 s, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$). Weitere Signale konnten aufgrund von Überlagerungen bzw. geringer Signalintensität nicht identifiziert werden.

Phenyl-1-thio-D-galactopyranosid^[161] (**48**)

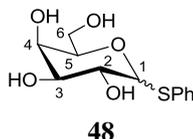
(DK-205)^[162]

Unter Argon werden 24.5 g (55.5 mmol) **47** in 100 ml trockenem Methanol gelöst, mit 1.00 ml (5.33 mmol, 0.1 Äq.) Natriummethanolat-Lösung (30wt%, 5.33 mol/l in Methanol) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Amberlite[®] IR120 (H-Form) neutralisiert, filtriert und im Vakuum vom

¹⁶¹ A. J. Janczuk, W. Zang, P. R. Andreana, J. Warrick, P. G. Wang, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1247-1259.

¹⁶² B. Liu, R. Roy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 8, 773-779.

Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1→Ethylacetat→Methanol) erhält man 14.2 g (52.1 mmol, 94%) **48** als Anomerengemisch im Verhältnis von $\alpha/\beta \approx 20:80$ als hellbraunen Feststoff. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 5.69 g (20.9 mmol, 38%) **48** mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 2:98$ als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.55$ (Dichlormethan/Methanol = 10:1); α -**48**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4): δ 3.98 (dd, $^3J_{\text{H4-H3}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5}} = 1.0$ Hz, 1 H, H4), 4.17 (dd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{H2-H1}} = 5.5$ Hz, 1 H, H2), 4.35 (t, $^3J_{\text{H5-H6a,H6b}} = 6.3$ Hz, 1 H, H5), 5.59 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5.5$ Hz, 1 H, H1); β -**48**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4): δ 3.50 (dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3.4$ Hz, 1 H, H3), 3.56 (td, $^3J_{\text{H5-H6a,H6b}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{H5-H4}} = 1.0$ Hz, 1 H, H5), 3.61 (t, $^3J_{\text{H2-H1,H3}} = 9.4$ Hz, 1 H, H2), 3.71 (dd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 11.4$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 5.2$ Hz, 1 H, H6a), 3.76 (dd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 11.4$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 6.9$ Hz, 1 H, H6b), 3.90 (dd, $^3J_{\text{H4-H3}} = 3.4$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5}} = 1.0$ Hz, 1 H, H4), 4.59 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.7$ Hz, 1 H, H1), 7.21-7.25 (m, 1 H, Ph), 7.27-7.31 (m, 2 H, Ph), 7.53-7.57 (m, 2 H, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH- d_4): δ 62.6 (t, C6), 70.4, 71.0, 76.3, 80.5 (4 d, C2, C3, C4, C5), 90.2 (d, C1), 128.0, 129.8, 132.0 (3 d, Ph), 136.0 (s, S-*ipso*-Ph). Weitere Signale konnten aufgrund von Überlagerungen bzw. geringer Signalintensität nicht identifiziert werden.

Phenyl-3,6-di-O-methyl-1-thio-D-galactopyranosid (**49**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift nach Taylor^[84,85]

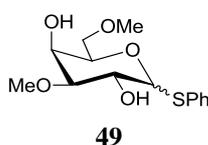
100 mg (367 μmol) **48** ($\alpha/\beta \approx 2:98$) werden unter Argon in 2.0 ml trockenem Acetonitril gelöst, mit 2-Aminoethyl-diphenylborinat (**55**), Silber(I)oxid und Iodmethan versetzt und unter Lichtausschluss im verschließbaren Druckgefäß (pressure tube) bei angegebener Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methanol verdünnt, über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und im Vakuum eingengt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 19** aufgelistet.

Tabelle 19: Synthese von **49**.

Nr.	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
DK-207	9 mg (39 μ mol, 0.1 Äq.) 55 , 181 mg (781 μ mol, 2.1 Äq.) Ag ₂ O, 58 μ l (932 μ mol, 2.5 Äq.) MeI	40 °C, 3 d	komplexes Gemisch ^[a]
DK-209	91 mg (404 μ mol, 1.1 Äq.) 55 , 181 mg (781 μ mol, 2.1 Äq.) Ag ₂ O, 580 μ l (9.32 mmol, 25 Äq.) MeI	40 °C, 2 d	komplexes Gemisch ^[b]
DK-219	9 mg (39 μ mol, 0.1 Äq.) 55 , 181 mg (781 μ mol, 2.1 Äq.) Ag ₂ O, 118 μ l (1.90 mmol, 5 Äq.) MeI	100 °C, 3 d	komplexes Gemisch ^[b]

^[a] Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 20:1).

^[b] Rohprodukt.



Das gewünschte Produkt **49** konnte mit dieser Methode nicht dargestellt werden.

6.3 Zweistufige Desoxyfluorierung von **32**

6.3.1 Darstellung des Imidazolsulfonsäureesters **59** aus **32**

(DK-7)^[92]

Unter Argon werden 500 mg (1.24 mmol) **32** in 6.2 ml trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit 505 mg (7.42 mmol, 6.0 Äq.) Imidazol versetzt und auf -40 °C gekühlt. Es werden langsam 150 μ l (1.85 mmol, 1.5 Äq.) Sulfurylchlorid hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch wird 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und mit Dichlormethan verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) erhält man mehrere, bisher unbekannte, Produkte.

(DK-15)^[92]

Unter Argon werden 60 mg (0.148 mmol) **32** in 750 μ l trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 9 mg (0.223 mmol, 1.5 Äq.) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) hinzugegeben und es wird 30 Minuten bei 0 ° gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf -40 °C gekühlt und es werden 45 mg (0.227 mmol, 1.5 Äq.) *N,N'*-Sulfonyldiimidazol, in 450 μ l *N,N*-Dimethylformamid gelöst, hinzuge tropft. Dann wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei -40 °C und weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 100 μ l Methanol hinzugefügt

und es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) erhält man mehrere, bisher unbekannte, Produkte sowie 2 mg (0.005 mmol, 3%) **57**.

6.3.2 Desoxyfluorierung des Trifluormethansulfonsäureesters **34** mit TASF

Allgemeine Arbeitsvorschrift^[91]

Unter Argon wird der Trifluormethansulfonsäureester **34** in trockenem Lösungsmittel gelöst und auf -12 °C gekühlt. Es wird TASF hinzugefügt und bei -12 °C für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und Dichlormethan versetzt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1) gereinigt (**Tabelle 20**).

Tabelle 20: Reaktion von **34** mit TASF.

Nr.	34	TASF	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]
DK-1	25 mg (47 mmol)	39 mg (142 µmol, 3.0 Äq.)	0.5 ml DCM	-12 °C, 2 h	57/56 ≈ 45:55, Spuren 31
DK-2	10 mg (19 mmol)	16 mg (58 µmol, 3.0 Äq.)	0.2 ml MeCN	-12 °C, 1 h	31/57/56 ≈ 43:25:33
DK-3	10 mg (19 mmol)	16 mg (58 µmol, 3.0 Äq.)	0.2 ml DMF	-12 °C, 1 h	Zersetzung

^[a] Ausbeuten und Verhältnisse berechnet durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum der Produktgemische.

6.4 Eintopfvariante der Desoxyfluorierung von **32**

Methode A: Reaktion mit NfF und DBU

Allgemeine Arbeitsvorschrift^[88,94]

Der Fluorierungsvorläufer **32** wird unter Argon in trockenem Lösungsmittel gelöst. Es werden 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) und Nonafluorbutansulfonylfluorid (NfF) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird für die angegebene Reaktionszeit bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert, mit einem Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (v/v = 1:1) gespült und im Vakuum eingengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung von ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 21**, **Tabelle 22**).

Tabelle 21: Methode A: Reaktion von **32** mit NfF und DBU – Teil 1.

Nr.	32	Reagenzien	LM	Zeit	Ergebnis ^[a]			
					31	57	56	
DK-165	20 mg (49 µmol)	13 µl (75 µmol, 1.5 Äq.) NfF 23 µl (152 µmol, 3.0 Äq.) DBU	0.5 ml DCM	2 h	44	22	33	
DK-168	20 mg (49 µmol)	13 µl (75 µmol, 1.5 Äq.) NfF 23 µl (152 µmol, 3.0 Äq.) DBU	0.5 ml THF	2 h	46	19	35	
DK-166	20 mg (49 µmol)	13 µl (75 µmol, 1.5 Äq.) NfF 23 µl (152 µmol, 3.0 Äq.) DBU	0.5 ml Toluol	2 h	43	20	37	
DK-167	20 mg (49 µmol)	13 µl (75 µmol, 1.5 Äq.) NfF 23 µl (152 µmol, 3.0 Äq.) DBU	0.5 ml MeCN	2 h	37	26	37	
DK-75	50 mg (124 µmol)	32 µl (186 µmol, 1.5 Äq.) NfF 55 µl (368 µmol, 3.0 Äq.) DBU	1.0 ml DCM	5 h	33	33	33	
DK-83	50 mg (124 µmol)	32 µl (186 µmol, 1.5 Äq.) NfF 55 µl (368 µmol, 3.0 Äq.) DBU	1.0 ml THF	4 h	50	17	33	
DK-76	50 mg (124 µmol)	32 µl (186 µmol, 1.5 Äq.) NfF 55 µl (368 µmol, 3.0 Äq.) DBU	1.0 ml Toluol	24 h	59	15	26	zusätzlich 3% 57 ^[b] isoliert
DK-82	50 mg (124 µmol)	32 µl (186 µmol, 1.5 Äq.) NfF 55 µl (368 µmol, 3.0 Äq.) DBU	1.0 ml DMSO	24 h	Zersetzung			
DK-81	50 mg (124 µmol)	32 µl (186 µmol, 1.5 Äq.) NfF 55 µl (368 µmol, 3.0 Äq.) DBU	1.0 ml DMF	24 h	Zersetzung			

^[a] Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. ^[b] Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

Tabelle 22: Methode A: Reaktion von **32** mit NfF und DBU – Teil 2.

Nr.	32	Reagenzien	LM	Zeit	Ergebnis ^[a]				
					31	57	56	61	32
DK-161	20 mg (49 µmol)	13 µl (75 µmol, 1.5 Äq.) NfF 15 µl (99 µmol, 2.0 Äq.) DBU	0.5 ml DCM	2 h	24	10	15	51	0
DK-164	20 mg (49 µmol)	13 µl (75 µmol, 1.5 Äq.) NfF 15 µl (99 µmol, 2.0 Äq.) DBU	0.5 ml THF	2 h	11	2	6	57	24
DK-162	20 mg (49 µmol)	13 µl (75 µmol, 1.5 Äq.) NfF 15 µl (99 µmol, 2.0 Äq.) DBU	0.5 ml Toluol	2 h	38	15	27	20	0
DK-163	20 mg (49 µmol)	13 µl (75 µmol, 1.5 Äq.) NfF 15 µl (99 µmol, 2.0 Äq.) DBU	0.5 ml MeCN	2 h	26	13	21	26	13

^[a] Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

*Methode B: Reaktion mit NfF und Et₃N·3HF/Et₃N**Allgemeine Arbeitsvorschrift*^[88,94]

100 mg (247 µmol) Fluorierungsvorläufer **32** werden unter Argon in 1.0 ml trockenem Lösungsmittel gelöst. Es werden Nonafluorbutansulfonylfluorid (NfF), Triethylamin (Et₃N) und Triethylamin-Trihydrofluorid (Et₃N·3HF) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert, mit einem Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (v/v = 1:1) gespült und im Vakuum eingengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung von ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 23**).

Tabelle 23: Methode B: Reaktion von **32** mit NfF und Et₃N·3HF/Et₃N.

Nr.	Reagenzien	LM	Ergebnis ^[a]	
			31	32
DK-91	128 µl (750 µmol, 3.0 Äq.) NfF 120 µl (736 µmol, 3.0 Äq.) Et ₃ N·3HF 206 µl (1482 µmol, 6.0 Äq.) Et ₃ N	THF	0	100
DK-92	128 µl (750 µmol, 3.0 Äq.) NfF 120 µl (736 µmol, 3.0 Äq.) Et ₃ N·3HF 206 µl (1482 µmol, 6.0 Äq.) Et ₃ N	MeCN	1	99

^[a] Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

*Methode C: Reaktion mit OctF und DBU**Allgemeine Arbeitsvorschrift*^[94]

Es werden 20 mg (49 µmol) Fluorierungsvorläufer **32** unter Argon in 0.5 ml trockenem Lösungsmittel gelöst. Es werden 22 µl (75 µmol, 1.5 Äq.) Perfluoroctansulfonylfluorid (OctF) und 23 µl (152 µmol, 3.0 Äq.) oder 15 µl (99 µmol, 2.0 Äq.) 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (DBU) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert, mit einem Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (v/v = 1:1) gespült und im Vakuum eingengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung von ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 24**).

Tabelle 24: Methode C: Reaktion von **32** mit OctF und DBU.

Nr.	DBU [Äq.]	LM	Ergebnis ^[a]				
			31	57	56	61	32
DK-173	3.0	DCM	39	26	34	0	0
DK-176	3.0	THF	47	17	36	0	0
DK-174	3.0	Toluol	44	20	36	0	0
DK-175	3.0	MeCN	37	26	37	0	0
DK-169	2.0	DCM	29	15	21	34	0
DK-172	2.0	THF	44	13	29	13	0
DK-170	2.0	Toluol	40	16	30	14	0
DK-171	2.0	MeCN	30	16	25	16	13

^[a]Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum.

Methode D: Einfache Zugabe von DAST

Allgemeine Arbeitsvorschrift^[98,99]

Unter Argon werden 100 mg (247 µmol) Fluorierungsvorläufer **32** in trockenem Lösungsmittel gelöst und auf die angegebene Temperatur gekühlt. Dann werden 48 µl (372 µmol, 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugefügt und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einmal mit Dichlormethan extrahiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat) (**Tabelle 25**).

Tabelle 25: Methode D: Reaktion von **32** mit einfacher Zugabe von DAST.

Nr.	LM	Bedingungen	Chromatographie	Ergebnis ^[a]
DK-9	2.0 ml DCM	0 °C, 30 Min., dann RT, 30 Min.	20:1	68 mg (~50%) 31 im Gemisch mit 57/58 ^[b]
DK-41 ^[c]	1.5 ml DCM	-20 °C→RT, 17 h	6:1	16 mg (~50%) 31 ^[b]
DK-139	1.5 ml DCM	0 °C→RT, 20 h	6:1	49 mg (~40%) 31 im Gemisch mit 57/56/58 ^[b]
DK-142	1.5 ml THF	0 °C→RT, 20 h	10:1	49 mg (~40%) 31 im Gemisch mit 57/56 ^[a] , 14 mg (~14%) 32
DK-140	1.5 ml Et ₂ O	0 °C→RT, 20 h	2:1	komplexes Gemisch, 45 mg (111 µmol, 45%) 32
DK-141	1.5 ml MeCN	0 °C→RT, 20 h	10:1	20 mg (~20%) 31 ^[b] , 11 mg (~11%) 32

^[a] Berechnet durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum. ^[b] Zwei unbekannte Nebenprodukte enthalten. ^[c] Abweichend eingesetzt: 85 mg (210 µmol) **32**, 45 µl (332 µmol, 1.6 Äq.) DAST.

Methode E: Mehrfache Zugabe von DAST^[98]

(DK-69/70)

Unter Argon werden 100 mg (247 µmol) Fluorierungsvorläufer **32** in 2.0 ml trockenem Lösungsmittel gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 50 µl (388 µmol, 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 50 µl (388 µmol, 1.5 Äq.) DAST hinzugefügt und es wird weitere zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugefügt und es wird zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einmal mit Dichlormethan extrahiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1) (**Tabelle 26**).

Tabelle 26: Methode E: Reaktion von **32** mit mehrfacher Zugabe von DAST.

Nr.	LM	Ergebnis ^[a]
DK-69	2.0 ml DCM	60 mg (~45%) 31 im Gemisch mit 57/58 ^[a]
DK-70	1.0 ml DCM, 1.0 ml Et ₂ O	56 mg (~40%) 31 im Gemisch mit 57/58 ^[a]

^[a] Berechnet durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum.

(DK-90)

Unter Argon werden 100 mg (247 μmol) Fluorierungsvorläufer **32** in 1.0 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 50 μl (388 μmol , 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird zehn Minuten bei 0 °C und dann weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 50 μl (388 μmol , 1.5 Äq.) DAST hinzugefügt und es wird weitere drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden weitere 50 μl (388 μmol , 1.5 Äq.) DAST hinzugefügt und es wird weitere 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird gesättigte wässrige Natriumhydrogen-carbonat-Lösung hinzugefügt und es wird zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einmal mit Dichlormethan extrahiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt enthält ein komplexes Gemisch aus **31**, **57**, **56**, **58** und **32**.

(DK-71/72)

Unter Argon werden 50 mg (124 μmol) Fluorierungsvorläufer **32** in 2.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 7 mg (167 μmol , 1.4 Äq.) Natriumfluorid (DK-71) bzw. 28 mg (184 μmol , 1.5 Äq.) Cäsiumfluorid (DK-72) sowie 25 μl (186 μmol , 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0 °C und dann 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 25 μl (186 μmol , 1.5 Äq.) DAST hinzugefügt und es wird weitere drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden weitere 25 μl (186 μmol , 1.5 Äq.) DAST hinzugefügt und es wird weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird gesättigte wässrige Natriumhydrogen-carbonat-Lösung hinzugefügt und es wird zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einmal mit Dichlormethan extrahiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt enthält ein komplexes Gemisch aus **31**, **57**, **56**, **58** und **32**.

(DK-74)

Unter Argon werden 50 mg (124 μmol) Fluorierungsvorläufer **32** in 2.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 25 μl (186 μmol , 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden noch dreimal nach jeweils 1.5 Stunden weitere 25 μl (186 μmol , 1.5 Äq.) DAST hinzugefügt und es wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach insgesamt vier Zugaben und fünf Stunden Reaktionszeit

werden 19 μl (186 mmol, 1.5 Äq.) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid hinzugefügt und es wird weitere 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 30 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1) erhält man ein komplexes Gemisch aus **31**, **57**, **56**, **58** und **32**.

Methode F: Einfache Zugabe von DAST und Aufarbeitung mit NaOH

Allgemeine Arbeitsvorschrift^[100]

Es werden 50 mg (124 μmol) Fluorierungsvorläufer **32** unter Argon in 0.75 ml trockenem Lösungsmittel gelöst und ggf. auf 0 °C gekühlt. Dann werden 24 μl (194 μmol , 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei der angegebenen Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 15 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung von ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 27**).

Tabelle 27: Methode F: Reaktion von **32** mit einfacher Zugabe von DAST und Aufarbeitung mit NaOH.

Nr.	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]				
			31	57	56	58	32
DK-177	DCM	0 °C, 1 h	31	0	0	0	69
DK-178	THF	0 °C, 1 h	22	0	3	0	75
DK-195	DCM	RT, 1 h	44	4	5	11	36
DK-196	THF	RT, 1 h	26	3	7	0	64

^[a] Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. Unbekanntes Nebenprodukt enthalten.

*Methode G: Mehrfache Zugabe von DAST und Aufarbeitung mit NaOH**Allgemeine Arbeitsvorschrift*^[100]

Es werden 50 mg (124 μmol) Fluorierungsvorläufer **32** unter Argon in 0.75 ml trockenem Lösungsmittel gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 24 μl (194 μmol , 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0 °C gerührt. Danach werden weitere 24 μl (194 μmol , 1.5 Äq.) DAST hinzugefügt und es wird eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Dies wird noch einmal wiederholt. Nach insgesamt drei Zugaben von DAST und drei Stunden Reaktionszeit wird das Reaktionsgemisch in 15 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung von ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 28**).

Tabelle 28: Methode G: Reaktion von **32** mit mehrfacher Zugabe von DAST und Aufarbeitung mit NaOH.

Nr.	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]				
			31	57	56	58	32
DK-179	DCM	0 °C, je 1 h	50	0	0	0	50
DK-180	THF	0 °C, je 1 h	50	0	0	0	50

^[a] Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. Unbekanntes Nebenprodukt enthalten.

Methode H: Reaktion mit DAST in mehreren Zyklen nach Hultin und Buffie^[100]*Allgemeine Arbeitsvorschrift*

Es werden 50 mg (124 μmol) Fluorierungsvorläufer **32** unter Argon in 0.75 ml trockenem Lösungsmittel gelöst und ggf. auf 0 °C gekühlt. Dann werden 24 μl (194 μmol , 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 15 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird in einem weiteren Zyklus wie oben beschrieben erneut umgesetzt bis die angegebene Gesamtzahl an Reaktionszyklen erreicht ist. Nach dem letzten Zyklus erfolgt die Auswertung der Versuche durch Messung von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Rohprodukte und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 29**).

Tabelle 29: Methode H: Reaktion von **32** mit DAST in mehreren Zyklen.

Nr.	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]				
			31	57	56	58	32
DK-192 ^[b]	DCM	0 °C, 3 Zyklen je 30 Min.	56	4	6	0	33
DK-181 ^[b]	DCM	0 °C, 3 Zyklen je 1 h	69	5	7	3	17
DK-182 ^[b]	THF	0 °C, 3 Zyklen je 1 h	63	5	12	0	20
DK-190 ^[b]	DCE	0 °C, 3 Zyklen je 1 h	57	5	6	0	33
DK-191 ^[b]	Toluol	0 °C, 3 Zyklen je 1 h	55	5	10	0	30
DK-188 ^[b]	DCM	0 °C, 3 Zyklen je 2 h	68	5	6	4	17
DK-189 ^[b]	THF	0 °C, 3 Zyklen je 2 h	54	5	10	0	32
DK-193 ^[b]	DCM	0 °C, 4 Zyklen je 1 h	67	5	7	5	16
DK-197	DCM	RT, 2 Zyklen je 1 h	60	8	7	11	14
DK-194	DCM	RT, 3 Zyklen je 1 h	72	7	9	12	0

^[a] Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts. ^[b] Unbekanntes Nebenprodukt enthalten.

(DK-199)

Unter Argon werden 500 mg (1.24 mmol) **32** in 7.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 240 μl (1.86 mmol, 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 50 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen

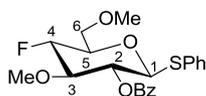
Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird direkt in zwei weiteren Zyklen wie oben beschrieben umgesetzt. Von dem nach drei Zyklen erhaltenen Rohprodukt wird durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) das Produktgemisch isoliert. Dieses wird mittels HPLC (Europher II 100-10-Si, *n*-Heptan/Ethylacetat = 9:1, 20 ml/min, 1.4 MPa) gereinigt. Man erhält 257 mg (0.632 mmol, 51%) **31** als farbloses Öl.

(DK-200)

Unter Argon werden 250 mg (0.618 mmol) **32** in 3.5 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 120 μ l (0.931 mmol, 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 30 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird direkt in zwei weiteren Zyklen wie oben beschrieben umgesetzt. Von dem nach drei Zyklen erhaltenen Rohprodukt wird durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) das Produktgemisch isoliert. Dieses wird mittels HPLC (Europher II 100-10-Si, *n*-Heptan/Ethylacetat = 9:1, 20 ml/min, 1.4 MPa) gereinigt. Man erhält 125 mg (0.308 mmol, 50%) **31**, 11 mg (0.028 mmol, 5%) **56** und 10 mg (0.025 mmol, 4%) **58**, jeweils als farbloses Öl.

Phenyl-2-*O*-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-*O*-methyl-1-thio- β -D-glucopyranosid

(**31**)



31

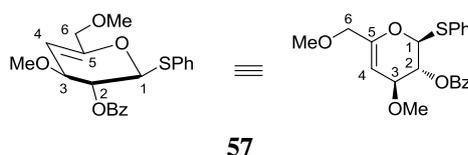
$R_f = 0.85$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +16.0$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.44 (s, 3 H, C6-OCH₃), 3.50 (d, $^5J_{\text{CH}_3-\text{F}} = 1.1$ Hz, 3 H, C3-OCH₃), 3.61-3.79 (m, 4 H, H3, H5, H6a, H6b), 4.53 (dt, $^2J_{\text{H4-F}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{H4-H3,H5}} = 9.2$ Hz, 1 H, H4), 4.82 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 10.2$ Hz, 1 H, H1), 5.20 (t, $^3J_{\text{H2-H1,H3}} = 9.7$ Hz, 1 H, H2), 7.24-7.30 (m, 3 H, Ph), 7.43-7.52 (m, 4 H, Ph, Bz), 7.57-7.64 (m, 1 H, Bz), 8.07-8.12 (m, 2 H, Bz); $^{13}\text{C-}$

NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 59.8 (q, C6-OCH₃), 60.5 (q, $^4J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 2.2$ Hz, C3-OCH₃), 71.0 (t, C6), 71.6 (d, $^3J_{\text{C}_2\text{-F}} = 9.4$ Hz, C2), 77.5 (d, $^2J_{\text{C}_5\text{-F}} = 22.5$ Hz, C5), 83.7 (d, $^2J_{\text{C}_3\text{-F}} = 18.2$ Hz, C3), 86.6 (d, C1), 89.4 (d, $^1J_{\text{C}_4\text{-F}} = 183.8$ Hz, C4), 128.0, 128.6, 129.0, 130.0, 132.4, 133.4 (6 d, Ph, Bz), 129.7 (s, *ipso*-Bz), 133.0 (s, *S-ipso*-Ph), 165.1 (s, C2-OC(O)Ph); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl₃): δ -196.0 (dd, $^1J_{\text{F-H}_4} = 50.5$ Hz, $^2J_{\text{F-H}} = 16.1$ Hz); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3013, 2935, 2891, 1729, 1548, 1452, 1267, 1217, 1069, 981, 756, 710, 599$ cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₂₁H₂₄O₅FS (*m/z*): [M+H]⁺: 407.1323, gefunden: 407.1325.

Zusätzlich konnten bei einigen der beschriebenen Testreaktionen durch säulenchromatographische Trennung bzw. HPLC die folgenden Nebenprodukte der Desoxyfluorierung von **32** in geringen Mengen isoliert werden:

Phenyl-2-*O*-benzoyl-4-desoxy-3,6-di-*O*-methyl-1-thio- α -L-threo-hex-4-enopyranosid
(**57**)

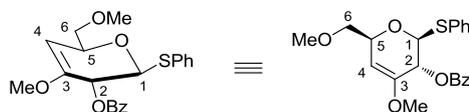
(DK-15b/198H1F5)



$R_f = 0.50$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): δ 3.41, 3.57 (2 s, je 3 H, C3-OCH₃, C6-OCH₃), 3.78 (m, 1 H, H3), 3.93 (d, $^2J_{\text{H}_{6a}\text{-H}_{6b}} = 13.2$ Hz, 1 H, H6a), 4.02 (dd, $^2J_{\text{H}_{6b}\text{-H}_{6a}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{H}_{6b}\text{-H}_4} = 1.1$ Hz, 1 H, H6b), 5.34 (ddd, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{H}_4\text{-H}_{6a}} = 1.5$ Hz, $^4J_{\text{H}_4\text{-H}_{6b}} = 1.0$ Hz, 1 H, H4), 5.65 (dd, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 3.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 2.2$ Hz, 1 H, H2), 5.76 (dd, $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 2.4$ Hz, $^4J_{\text{H}_1\text{-H}_3} = 1.6$ Hz, 1 H, H1), 7.26-7.35 (m, 3 H, Ph), 7.39-7.46 (m, 2 H, Ph), 7.54-7.60 (m, 3 H, Bz), 7.98-8.02 (m, 2 H, Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ 56.9 (q, C3-OCH₃), 58.2 (q, C6-OCH₃), 68.9, 71.3, 72.1, 83.8 (3 d, 1 t, C2, C3, C4, C6), 98.6 (d, C1), 127.8, 128.6, 129.2, 130.0, 131.9, 133.6 (6 d, Ph, Bz), 132.2 (s, *S-ipso*-Ph/*ipso*-Bz); weitere Signale konnten aufgrund der geringen Signalintensität nicht identifiziert werden.

Phenyl-2-*O*-benzoyl-4-desoxy-3,6-di-*O*-methyl-1-thio- β -D-erythro-hex-3-enopyranosid (56)

(DK-198H1F6/200f2)

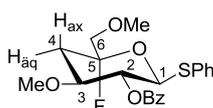


56

$R_f = 0.50$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.41 (s, 3 H, C6-OCH₃), 3.50 (dd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 5.9$ Hz, 1 H, H6a), 3.53 (s, 3 H, C3-OCH₃), 3.62 (dd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 5.9$ Hz, 1 H, H6b), 4.63 (tt, $^3J_{\text{H5-H6a,H6b}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{H5-H4}} = 1.8$ Hz, $^5J_{\text{H5-H2}} = 1.8$ Hz, 1 H, H5), 4.90 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 1.8$ Hz, 1 H, H4), 5.18 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7.3$ Hz, 1 H, H1), 5.71 (dd, $^3J_{\text{H2-H1}} = 7.5$ Hz, $^5J_{\text{H2-H5}} = 2.0$ Hz, 1 H, H2), 7.24-7.32 (m, 3 H, Ph), 7.40-7.47 (m, 2 H, Ph), 7.48-7.53 (m, 2 H, *o*-Bz/*m*-Bz), 7.56 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, *p*-Bz), 8.04-8.08 (m, 2 H, *o*-Bz/*m*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 55.1 (q, C3-OCH₃), 59.5 (q, C6-OCH₃), 67.6, 74.0, 85.1 (3 d, C2, C4, C5), 75.6 (t, C6), 97.2 (d, C1), 127.8, 128.4, 129.0, 130.0, 132.3, 133.3 (6 d, Ph, Bz), 129.9 (s, *S*-*ipso*-Ph/*ipso*-Bz), 151.7 (s, C3), 165.9 (s, C2-OC(O)Ph); weitere Signale konnten aufgrund der geringen Signalintensität nicht identifiziert werden.

(5*R*)-Phenyl-2-*O*-benzoyl-4-desoxy-5-fluor-3,6-di-*O*-methyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (58)

(DK-198H1F4/200d)



58

$R_f = 0.55$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.75 (ddd, $^3J_{\text{H4ax-F}} = 36.1$ Hz, $^2J_{\text{H4ax-H4aq}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{H4ax-H3}} = 11.3$ Hz, 1 H, H4ax), 2.65 (ddd, $^2J_{\text{H4aq-H4ax}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H4aq-H3}} = 4.8$ Hz, $^3J_{\text{H4aq-F}} = 4.0$ Hz, 1 H, H4aq), 3.34, 3.46 (2 s, 3 H, C3-OCH₃, C6-OCH₃), 3.54 (dd, $^3J_{\text{H6a-F}} = 20.1$ Hz, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 11.0$ Hz, 1 H, H6a), 3.62 (t, $^3J_{\text{H6b-F}} = 11.0$ Hz, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 11.0$ Hz, 1 H, H6b), 3.86 (ddd, $^3J_{\text{H3-H4ax}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4aq}} = 5.1$ Hz, 1 H, H3), 5.18 (dd, $^3J_{\text{H2-H1}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H2-H3}} = 9.0$ Hz, 1 H, H2), 5.29 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 10.3$, 1 H, H1), 7.26-7.29 (m, 3 H, Ph), 7.42-7.49 (m, 4 H, Ph, *m*-Bz), 7.60 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, *p*-Bz), 8.09 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 2 H, *o*-Bz); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -116.5 (dddd, $^3J_{\text{F-H4ax}} = 35.3$ Hz, $^3J_{\text{F-H6b}} = 19.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H6a}} = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{F-H4aq}} = 4.6$ Hz).

Methode I: Reaktion mit DAST unter Mikrowellenbestrahlung^[101]*Allgemeine Arbeitsvorschrift*

Es werden 100 mg (247 μmol) Fluorierungsvorläufer **32** unter Argon in 1.2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 46 μl (372 μmol , 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) versetzt. Gegebenenfalls werden zusätzlich 49 μl (371 μmol , 1.5 Äq.) 2,4,6-Collidin hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten in der Mikrowelle (100 W, Ø 20 W) bei 80 °C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 15 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung von ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 30**).

Tabelle 30: Methode I: Reaktion von **32** mit DAST unter Mikrowellenbestrahlung.

Nr.	Reagenzien	Ergebnis ^[a]				
		31	57	56	58	32
DK-217	1.5 Äq. DAST	49	8	10	15	18
DK-218	1.5 Äq. DAST, 1.5 Äq. 2,4,6-Collidin	60	11	20	4	5

^[a] Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Methode J: Reaktion mit DAST und 2,4,6-Collidin^[101]

(DK-215)

Es werden 100 mg (247 μmol) Fluorierungsvorläufer **32** unter Argon in 1.2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 46 μl (372 μmol , 1.5 Äq.) *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) und 49 μl (371 μmol , 1.5 Äq.) 2,4,6-Collidin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 27 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend in 15 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Auswertung erfolgte durch Messung eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohprodukts und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte. Man erhält ein Gemisch aus **31**, **57**, **56** und **32** im Verhältnis von 55:6:12:27.

Methode K: Reaktion mit Morph-DAST^[97]

(DK-239)

Es werden 50 mg (124 μmol) Fluorierungsvorläufer **32** unter Argon in 1.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 24 μl (189 μmol , 1.5 Äq.) Morpholinoschwefeltrifluorid (Morph-DAST) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei 40 °C gerührt, anschließend in 15 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohprodukts und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte. Man erhält ein Gemisch aus **31**, **57**, **56**, **58** und **32** im Verhältnis von 28:5:5:8:55.

Methode L: Reaktion mit einfacher Zugabe von BAST

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Der Fluorierungsvorläufer **32** wird unter Argon in trockenem Dichlormethan gelöst und mit 1.5 Äq. Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid (2.7 mol/l in Toluol, BAST) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt, anschließend in 15 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Auswertung von Versuch (DK-235) erfolgt durch Messung eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohprodukts und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte. Die Rohprodukte der Versuche (DK-237) und (DK-238) werden

säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) gereinigt (**Tabelle 31**).

Methode M: Reaktion mit einfacher Zugabe von BAST und Zusatz

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Der Fluorierungsvorläufer **32** wird unter Argon in 0.5 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid (2.7 mol/l in Toluol, BAST) und dem angegebenen Zusatz (Base/Fluoridquelle) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt, anschließend in 10 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung eines ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 32**).

Methode N: Reaktion mit mehrfacher Zugabe von BAST und Zusatz

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Der Fluorierungsvorläufer **32** wird unter Argon in 0.25 ml trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst und mit Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid (2.7 mol/l in Toluol, BAST) und ggf. mit den angegebenen Zusätzen versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für die angegebene Reaktionszeit bei 60 °C gerührt. Wo angegeben, wird dem Reaktionsgemisch dann noch einmal bzw. zweimal weiteres BAST hinzugefügt und jeweils für die angegebenen Reaktionszeiten bei 60 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 10 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung eines ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 33**).

*Methode O: Reaktion mit langsamer Zugabe von BAST**Allgemeine Arbeitsvorschrift*

Der Fluorierungsvorläufer **32** wird unter Argon in trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst und wo angegeben mit Cäsiumfluorid versetzt. Dann wird Bis(2-methoxyethyl)amino-schwefeltrifluorid (2.7 mol/l in Toluol, BAST) über den angegebenen Zeitraum langsam zum Reaktionsgemisch hinzutropft. Dabei wird das Reaktionsgemisch bei 60 °C oder 80 °C gerührt. Nach vollständiger Zugabe des BAST wird das Reaktionsgemisch für die angegebene Reaktionszeit bei der angegebenen Temperatur weitergerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 30-50 ml einer Lösung aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mol/l) und Diethylether (v/v = 1:2) gegossen und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit verdünnter Salzsäure (1 mol/l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Die Auswertung der Versuche erfolgt durch Messung eines ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts und Integration der darin identifizierten charakteristischen Signale der jeweiligen Produkte (**Tabelle 34**).

Tabelle 31: Methode L: Reaktion von **32** mit einfacher Zugabe von BAST.

Nr.	32	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis				
					31	57	56	58	32
DK-235 ^[a]	50 mg (124 µmol)	70 µl (189 µmol, 1.5 Äq.) BAST	0.6 ml DCM	RT, 3 h	60	8	10	10	10
DK-237 ^[b]	50 mg (124 µmol)	70 µl (189 µmol, 1.5 Äq.) BAST	0.6 ml DCM	60 °C, 2 h	38 mg (~75%) 31 ^[c]				
DK-238 ^[b]	100 mg (247 µmol)	140 µl (378 µmol, 1.5 Äq.) BAST	1.0 ml DCM	80 °C, 4 h	65 mg (~65%) 31 ^[c] , 8 mg (~8%) 32 ^[c]				

^[a] Bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. Unbekanntes Nebenprodukt enthalten.

^[b] Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). ^[c] Enthält Spuren von Abbauprodukten von BAST.

Tabelle 32: Methode M: Reaktion von **32** mit einfacher Zugabe von BAST und Zusatz.

Nr.	32	Reagenzien	Ergebnis ^[a]				
			31	57	56	58	32
DK-242	20 mg (49 µmol)	28 µl (76 µmol, 1.5 Äq.) BAST, 10 µl (76 µmol, 1.5 Äq.) 2,4,6-Collidin	61	9	10	11	9
DK-240	18 mg (45 µmol)	28 µl (76 µmol, 1.7 Äq.) BAST, 74 µl (74 µmol, 1.6 Äq.) TBAF	66	12	5	8	8
DK-241	20 mg (49 µmol)	28 µl (76 µmol, 1.5 Äq.) BAST, 12 µl (74 µmol, 1.5 Äq.) Et ₃ N·3HF	50	8	10	10	23

^[a] Bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Tabelle 33: Methode N: Reaktion von **32** mit mehrfacher Zugabe von BAST und Zusatz.

Nr.	32	Reagenzien	Reaktionszeit	Ergebnis ^[a]				
				31	57	56	58	32
DK-274	22 mg (54 µmol)	69 µl (186 µmol, 3.3 Äq.) BAST	6.5 h	komplexes Gemisch				
DK-275 ^[b]	23 mg (57 µmol)	3 x 23 µl (62 µmol, 1.1 Äq.) BAST	1. 1 h, 2. 3 h, 3. 2.5 h	55	0	0	45	0
DK-273 ^[b]	24 mg (59 µmol)	1. 24 µl (65 µmol, 1.1 Äq.) BAST, 10 mg (66 µmol, 1.1 Äq.) CsF, 2. 24 µl (65 µmol, 1.1 Äq.) BAST	1. 4 h, 2. 2 h	88	0	0	13	0
DK-272	23 mg (57 µmol)	1. 23 µl (62 µmol, 1.1 Äq.) BAST, 11 µl (67 µmol, 1.2 Äq.) Et ₃ N·3HF, 10 mg (66 µmol, 1.2 Äq.) CsF, 2. 23 µl (62 µmol, 1.1 Äq.) BAST	1. 4 h, 2. 2 h	63	13	13	13	0

^[a] Bestimmt durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. ^[b] Unbekanntes Nebenprodukt enthalten.

Tabelle 34: Methode O: Reaktion von **32** mit langsamer Zugabe von BAST.

Nr.	32	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]				
					31	57	56	58	32
DK-276 ^[b]	270 mg (668 µmol)	755 µl (2.04 mmol, 3 Äq.) BAST (langsame Zugabe über 4 h)	3.3 ml DCE	60 °C, 4 h, dann 80 °C, 6 h	63	0	0	37	0
DK-265 ^[b]	270 mg (668 µmol)	755 µl (2.04 mmol, 3 Äq.) BAST (langsame Zugabe über 4 h), 105 mg (691 µmol, 1 Äq.) CsF	3.3 ml DCE	60 °C, 4 h, dann 80 °C, 6 h	83	0	0	17	0
DK-289 ^[b]	500 mg (1.24 µmol)	1.0 ml (2.7 mmol, 2.2 Äq.) BAST (langsame Zugabe über 2 h)	6.0 ml DCE	80 °C, 2 h, dann 80 °C, 30 Min.	50	0	0	50	0
DK-288	461 mg (1.14 mmol)	1.10 ml (2.97 mmol, 2.6 Äq.) BAST (langsame Zugabe über 1.5 h), 451 mg (2.97 mmol, 2.6 Äq.) CsF	5.0 ml DCE	80 °C, 1.5 h, dann 80 °C, 30 Min.	61	18	18	4	0

^[a] Bestimmt durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. ^[b] Unbekanntes Nebenprodukt enthalten.

6.5 Darstellung von Trichloracetimidat **66****2-O-Benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-O-methyl- α -D-glucopyranose (67)**Allgemeine Arbeitsvorschrift^[105]

31 wird in trockenem Dichlormethan gelöst und mit Wasser versetzt. Gegebenenfalls wird die Lösung gekühlt. Anschließend werden *N*-Iodsuccinimid (NIS) und Trifluoressigsäure (TFA) hinzugefügt und es wird bei der angegebenen Temperatur für die entsprechende Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase wird je einmal mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Man erhält **67** als Anomerengemisch als farblosen Feststoff. Die Bedingungen und Ergebnisse der durchgeführten Versuche sind in **Tabelle 35** aufgeführt.

Tabelle 35: Bedingungen und Ergebnisse der Versuche zur Synthese von **67**.

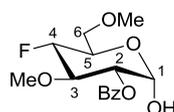
Nr.	31	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]
DK-43	33 mg (0.081 mmol)	19 mg (0.081 mmol, 1.0 Äq.) NIS, 6 μ l (0.081 mmol, 1.0 Äq.) TFA	0.8 ml DCM, 0.08 ml H ₂ O	0 °C, 2.5 h	18 mg (71%) 67/68 \approx 50:50 ^[b]
DK-228	317 mg (0.780 mmol)	180 mg (0.784 mmol, 1.0 Äq.) NIS, 60 μ l (0.784 mmol, 1.0 Äq.) TFA	4.0 ml DCM, 0.4 ml H ₂ O	0 °C, 1 h	211 mg (86%) 67/68 \approx 50:50
DK-245	190 mg (0.467 mmol)	108 mg (0.470 mmol, 1.0 Äq.) NIS, 36 μ l (0.470 mmol, 1.0 Äq.) TFA	2.0 ml DCM, 0.2 ml H ₂ O	RT, 2 h	89 mg (60%) 67/68 \approx 30:70
DK-262	590 mg (1.45 mmol)	502 mg (2.19 mmol, 1.5 Äq.) NIS, 175 μ l (2.26 mmol, 1.6 Äq.) TFA	7.0 ml DCM, 0.7 ml H ₂ O	RT, 19 h	224 mg (49%) 67/68 \approx 15:85
DK-251	922 mg (2.27 mmol)	521 mg (2.27 mmol, 1.0 Äq.) NIS, 175 μ l (2.29 mmol, 1.0 Äq.) TFA	10 ml DCM, 1.0 ml H ₂ O	RT, 3 d	488 mg (68%) 67/68 \approx 20:80
DK-292	393 mg (0.967 mmol)	225 mg (0.980 mmol, 1.0 Äq.) NIS, 76 μ l (0.983 mmol, 1.0 Äq.) TFA	4.5 ml DCM, 0.23 ml H ₂ O	0 °C \rightarrow RT, 19 h	131 mg (43%) 67
DK-293	360 mg (0.886 mmol)	205 mg (0.893 mmol, 1.0 Äq.) NIS, 70 μ l (0.906 mmol, 1.0 Äq.) TFA	4.0 ml DCM, 0.20 ml H ₂ O	0 °C \rightarrow RT, 19 h	116 mg (42%) 67

^[a] Gemisch nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Verhältnisse bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum. ^[b] Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1).

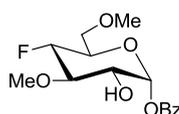
(DK-306)

70 mg (0.172 mmol) **31** wird in 4.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0.2 ml Wasser versetzt. Anschließend werden 80 mg (0.348 mmol, 2.0 Äq.) *N*-Iodsuccinimid und ein Tropfen Trifluormethansulfonsäure hinzugefügt und es wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase wird je einmal mit gesättigter wässriger

Natriumthiosulfat-Lösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Man erhält 54 mg (~99%) eines Gemischs von **67** und **68** ≈ 70:30 als farblosen Feststoff.

**67**

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); **67**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.83 (br. s, 1 H, OH), 3.38 (s, 3 H, C6-OCH₃), 3.58 (s, 3 H, C3-OCH₃), 3.62, 3.65 (2 br. s, je 1 H, H6a, H6b), 3.98 (ddd, $^3J_{\text{H}_3-\text{F}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 8.5$ Hz, 1 H, H3), 4.19-4.25 (m, 1 H, H5), 4.38 (dt, $^2J_{\text{H}_4-\text{F}} = 50.2$ Hz, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3, \text{H}_5} = 9.8$ Hz, 1 H, H4), 4.94 (dd, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 3.5$ Hz, 1 H, H2), 5.49 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 3.5$ Hz, 1 H, H1), 7.41-7.50 (m, 2 H, *m*-Bz), 7.54-7.63 (m, 1 H, *p*-Bz), 8.05-8.10 (m, 2 H, *o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 59.6 (q, C6-OCH₃), 61.0 (q, $^4J_{\text{CH}_3-\text{F}} = 1.4$ Hz, C3-OCH₃), 68.3 (d, $^2J_{\text{C}_5-\text{F}} = 24.0$ Hz, C5), 71.2 (t, C6), 73.1 (d, $^3J_{\text{C}_2-\text{F}} = 9.6$ Hz, C2), 78.8 (d, $^2J_{\text{C}_3-\text{F}} = 18.7$ Hz, C3), 90.1 (d, $^1J_{\text{C}_4-\text{F}} = 183.8$ Hz, C4), 90.4 (d, C1), 128.6 (d, *m*-Bz), 130.0 (d, *o*-Bz), 133.5 (d, *p*-Bz), 165.9 (d, *ipso*-Bz); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -195.7 (dd, $^2J_{\text{F}-\text{H}_4} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_3} = 16.1$ Hz).

**68**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.83 (br. s, 1 H, OH), 3.39 (s, 3 H, C6-OCH₃), 3.68 (d, $^5J_{\text{CH}_3-\text{F}} = 1.3$ Hz, 3 H, C3-OCH₃), 3.75 (dt, $^3J_{\text{H}_3-\text{F}} = 14.9$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2, \text{H}_4} = 9.1$ Hz, 1 H, H3), 3.86 (dt, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1, \text{OH}} = 3.3$ Hz, 1 H, H2), 4.02-4.05 (m, 1 H, H5), 4.62 (dt, $^2J_{\text{H}_4-\text{F}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3, \text{H}_5} = 8.6$ Hz, 1 H, H4), 6.47 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2, \text{OH}} = 3.3$ Hz, 1 H, H1); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 59.7 (q, C6-OCH₃), 60.8 (q, $^4J_{\text{CH}_3-\text{F}} = 2.9$ Hz, C3-OCH₃), 70.5 (d, $^3J_{\text{C}_2-\text{F}} = 9.1$ Hz, C2), 81.8 (d, $^2J_{\text{C}_3-\text{F}} = 18.7$ Hz, C3), 89.7 (d, $^1J_{\text{C}_4-\text{F}} = 183.8$ Hz, C4), 91.8 (d, C1); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -197.6 (dd, $^2J_{\text{F}-\text{H}_4} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_3} = 16.1$ Hz);

2-O-Benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-O-methyl-D-glucopyranosyl-trichlor-acetimidat (66)

Allgemeine Arbeitsvorschrift^[107]

Das Gemisch aus **67** und **68** wird in trockenem Dichlormethan gelöst, ggf. mit pulverisiertem Molekularsieb (4 Å) versetzt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es wird Trichloracetonitril hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wird 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hinzugegeben und es wird für die angegebene Reaktionszeit bei der angegebenen Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt **66** als gelbes Öl.

Tabelle 36: Bedingungen und Ergebnisse der Versuche zur Synthese von **66**.

Nr.	66	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis (über 2 Stufen)
DK-59	18 mg (0.057 mmol)	115 µl (1.15 mmol, 20 Äq.) Cl ₃ CCN, 1 µl (0.009 mmol, 0.2 Äq.) DBU	0.3 ml DCM	0 °C, 1 h	10 mg (~27%) α- 66 ^[a] , 9 mg (24%) β- 66 (DK-43/59)
DK-230	240 mg (0.764 mmol)	780 µl (7.62 mmol, 10 Äq.) Cl ₃ CCN, 23 µl (0.152 mmol, 0.2 Äq.) DBU	5.0 ml DCM, 100 mg MS (4 Å)	0 °C→RT, 4 h	255 mg (~71%) 66 ^[a] (α/β ≈ 95:5) (DK-228/230)

^[a] Enthält Spuren eines bisher unbekanntes Nebenprodukts.

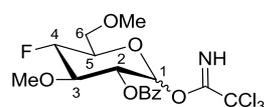
(DK-307)^[107]

54 mg des Gemischs aus **67** und **68** aus DK-306 werden in 1.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 200 mg pulverisiertem Molekularsieb (4 Å) versetzt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es werden 181 µl (1.77 mmol, 10 Äq.) Trichloracetonitril hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Dann werden 6 µl (0.040 mmol, 0.2 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hinzugegeben und es wird unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Nach drei Stunden werden weitere 21 µl (0.141 mmol, 0.8 Äq.) DBU sowie nach weiteren drei Stunden 13 µl (0.087 mmol, 0.5 Äq.) DBU hinzugefügt und es wird weitere 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) ergibt 59 mg (~75% über zwei Stufen) α-**66** als gelbes Öl im Gemisch mit Spuren eines bisher unbekanntes Nebenprodukts.

(DK-308)^[107]

975 mg (2.40 mmol) des Gemischs aus **67** und **68** werden in 15 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 500 mg pulverisiertem Molekularsieb (4 Å) versetzt und im

Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es werden 2.45 ml (24.0 mmol, 10 Äq.) Trichloracetonitril hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Dann werden 75 µl (0.497 mmol, 0.2 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hinzugegeben und unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Nach drei Stunden werden weitere 287 µl (1.92 mmol, 0.8 Äq.) DBU sowie nach weiteren drei Stunden 179 µl (1.20 mmol, 0.5 Äq.) DBU hinzugefügt und es wird weitere 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) ergibt 889 mg (1.94 mmol, 81%) **66** ($\alpha/\beta \approx 90:10$) als gelbes Öl.

**66**

$R_f = 0.80$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); α -**66**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.43 (s, 3 H, C6-OCH₃), 3.61 (d, $^5J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 0.7$ Hz, 3 H, C3-OCH₃), 3.69 (br. s, 2 H, H6a, H6b), 4.03 (ddd, $^3J_{\text{H}_3\text{-F}} = 14.9$ Hz, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 8.7$ Hz, 1 H, H3), 4.10-4.16 (m, 1 H, H5), 4.69 (ddd, $^2J_{\text{H}_4\text{-F}} = 50.2$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 8.8$ Hz, 1 H, H4), 5.25 (dd, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 3.0$ Hz, 1 H, H2), 6.60 (t, $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2, \text{NH}} = 3.3$ Hz, 1 H, H1), 7.41-7.45 (m, 2 H, *m*-Bz), 7.55-7.60 (m, 1 H, *p*-Bz), 8.01-8.05 (m, 2 H, *o*-Bz), 8.57 (br. s, 1 H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 59.7 (q, C6-OCH₃), 61.0 (q, $^4J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 1.4$ Hz, C3-OCH₃), 70.2 (t, C6), 71.4 (d, $^2J_{\text{C}_5\text{-F}} = 24.5$ Hz, C5), 71.6 (d, $^3J_{\text{C}_2\text{-F}} = 10.1$ Hz, C2), 79.2 (d, $^2J_{\text{C}_3\text{-F}} = 18.7$ Hz, C3), 89.0 (d, $^1J_{\text{C}_4\text{-F}} = 183.3$ Hz, C4), 91.3 (s, C(NH)CCl₃), 93.6 (d, C1), 128.6 (d, *m*-Bz), 129.3 (s, *ipso*-Bz), 130.0 (d, *o*-Bz), 133.6 (d, *p*-Bz), 160.5 (s, C(NH)CCl₃), 165.5 (s, C2-OC(O)Ph); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -197.6 (dd, $^2J_{\text{F-H}_4} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}_3} = 16.1$ Hz); β -**66**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.42 (s, 3 H, C6-OCH₃), 3.56 (d, $^5J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 1.0$ Hz, 3 H, C3-OCH₃), 3.74-3.88 (m, 3 H, H3, H5, H6a), 4.73 (ddd, $^2J_{\text{H}_4\text{-F}} = 49.9$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 8.6$ Hz, 1 H, H4), 5.51 (t, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1, \text{H}_3} = 8.8$ Hz, 1 H, H2), 6.01 (d, $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 8.2$ Hz, 1 H, H1), 7.36-7.41 (m, 2 H, *m*-Bz), 7.50-7.54 (m, 1 H, *p*-Bz), 7.98-8.02 (m, 2 H, *o*-Bz), 8.53 (br. s, 1 H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 59.8 (q, C6-OCH₃), 60.6 (q, $^4J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 1.9$ Hz, C3-OCH₃), 74.1 (d, $^2J_{\text{C}_5\text{-F}} = 25.0$ Hz, C5), 82.2 (d, $^2J_{\text{C}_3\text{-F}} = 18.2$ Hz, C3), 92.7 (d, C1), 128.6 (d, *m*-Bz), 129.9 (s, *ipso*-Bz), 130.32 (d, *o*-Bz), 133.8 (d, *p*-Bz); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -196.5 (dd, $^2J_{\text{F-H}_4} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}_3} = 13.8$ Hz); weitere Signale konnten aufgrund von geringer Signalintensität nicht identifiziert werden; IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3444, 2931, 1728, 1676, 1602, 1452, 1264, 1158, 1107, 1067, 1026, 1014, 985, 965, 910, 833, 794, 710, 645,$

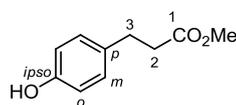
564 cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₁₇H₂₀O₆NCl₃F (*m/z*): [M+H]⁺ 458.0335, gefunden: 458.0339.

6.6 Darstellung des phenolischen Linkers **27**

Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat^[113] (**27**)

(DK-211)

5.00 g (30.1 mmol) 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure (**69**) werden unter Argon in 75 ml trockenem Methanol gelöst und auf -40 °C gekühlt. Es werden 2.30 ml (31.1 mmol, 1.0 Äq.) Thionylchlorid hinzugefügt und 15 Minuten bei -40 °C gerührt. Anschließend wird weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt. Man erhält 5.40 g (30.0 mmol, 99%) **27** als farblosen Feststoff.



27

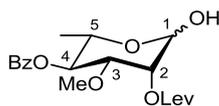
R_f = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.61 (t, ³J_{H2-H3} = 7.6 Hz, 2 H, H2), 2.88 (t, ³J_{H3-H2} = 7.6 Hz, 2 H, H3), 3.67 (s, 3 H, CO₂CH₃), 5.55-5.65 (m, 1 H, OH), 6.75 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H, *o*-Ph), 7.04 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, *m*-Ph); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 30.1 (t, C3), 36.0 (t, C2), 51.7 (q, CO₂CH₃), 115.3 (d, *o*-Ph), 129.3 (d, *m*-Ph), 132.3 (s, *p*-Ph), 154.2 (s, *ipso*-Ph), 173.9 (s, C1).

6.7 Darstellung von Trichloracetimidat **76**

4-*O*-Benzoyl-2-*O*-levulinoyl-3-*O*-methyl-L-rhamnopyranose^[121] (**77**)

(DK-21)^[105]

985 mg (2.08 mmol) **28**^[61] werden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 2.0 ml Wasser versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 468 mg (2.08 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Iodsuccinimid und 160 µl (2.09 mmol, 1.0 Äq.) Trifluoressigsäure hinzugefügt und es wird 2.5 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase wird je einmal mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1→2:1). Man erhält 729 mg (1.92 mmol, 92%) **77** mit einem Anomerenverhältnis von α/β ≈ 85:15 als farbloses Öl.



77

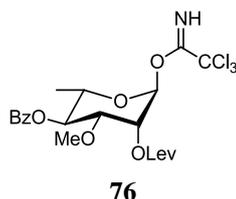
$R_f = 0.05$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); α -**77**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H}_5} = 6.5$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 2.19 (s, 3 H, C2-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) $\underline{\text{CH}}_3$), 2.59-2.95 (m, 8 H, α - und β -C2-O-C(O)($\underline{\text{CH}}_2$) $_2$ C(O) CH_3), 3.28 (s, 3 H, C3-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.83 (dd, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 3.5$ Hz, 1 H, H3), 4.19 (dq, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{-CH}_3} = 6.3$ Hz, 1 H, H5), 4.50 (br. s, 1 H, OH), 5.18 (s, 1 H, H1), 5.18 (t, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3, \text{H}_5} = 9.5$ Hz, 1 H, H4), 5.36 (dd, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 2.0$ Hz, 1 H, H2), 7.43 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 4 H, α - und β -*m*-Bz), 7.55 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, α - und β -*p*-Bz), 8.03 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H, α - und β -*o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 17.6 (q, C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.2, 38.1 (2 t, C2-O-C(O)($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) $_2$ C(O) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 29.7 (q, C2-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 57.7 (q, C3-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 66.3 (d, C5), 69.0 (d, C2), 73.4 (d, C4), 76.7 (d, C3), 92.1 (d, C1), 128.46 (d, *m*-Bz), 129.7 (d, *o*-Bz), 133.2 (d, *p*-Bz), 165.93 (s, C4-O $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 172.2 (s, C2-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 207.3 (s, C2-O-C(O)(CH_2) $_2$ $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$); β -**77**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H}_5} = 6.5$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 2.20 (s, 3 H, C2-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.59-2.95 (m, 8 H, α - und β -C2-O-C(O)($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) $_2$ -C(O) CH_3), 3.29 (s, 3 H, C3-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.52 (dd, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 3.0$ Hz, 1 H, H3), 3.65 (dq, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{-CH}_3} = 6.3$ Hz, 1 H, H5), 4.90 (br. s, 1 H, OH), 5.12 (t, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3, \text{H}_5} = 9.8$ Hz, 1 H, H4), 5.55 (d, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 3.0$ Hz, 1 H, H2), 7.43 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 4 H, α - und β -*m*-Bz), 7.55 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, α - und β -*p*-Bz), 8.03 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H, α - und β -*o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 17.6 (q, C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.3, 38.6 (2 t, C2-O-C(O)($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) $_2$ C(O) CH_3), 57.8 (q, C3-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 69.2, 70.6, 72.7, 79.7 (4 d, C2, C3, C4, C5), 93.3 (d, C1), 128.50 (d, *m*-Bz), 129.9 (d, *o*-Bz), 133.3 (d, *p*-Bz), 165.87 (s, C4-O $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 172.6 (s, C2-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 208.8 (s, C2-O-C(O)(CH_2) $_2$ $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$); weitere Signale konnten aufgrund von Überlagerungen und geringer Signalintensität nicht identifiziert werden; IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3437, 2983, 2936, 2828, 2254, 1724, 1602, 1452, 1368, 1271, 1159, 1121, 1070, 1028, 999, 913, 785, 733, 713, 688, 648, 592$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_8$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.1544, gefunden: 381.1543.

4-*O*-Benzoyl-2-*O*-levulinoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosyl-trichloracetimidat^[121] (**76**)

(DK-130)^[107]

Unter Argon werden 3.76 g (9.88 mmol) **77** in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 18.0 ml (176 mmol, 18 Äq.) Trichloracetonitril sowie mit 225 μl (1.51 mmol, 0.15 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-

7-en (DBU) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 0 °C gerührt, anschließend über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat gespült. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1). Man erhält 4.57 g (8.70 mmol, 88%) **76** als gelbes Öl.



$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_5} = 6.2$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 2.18 (s, 3 H, C2-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) $\underline{\text{CH}_3}$), 2.67-2.90 (m, 4 H, C2-O-C(O)($\underline{\text{CH}_2}$) $_2$ C(O) CH_3), 3.30 (s, 3 H, C3-O CH_3), 3.78 (dd, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 3.3$ Hz, 1 H, H3), 4.11 (dq, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{H}_5-\text{CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H5), 5.29 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3, \text{H}_5} = 9.9$ Hz, 1 H, H4), 5.51 (dd, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 2.0$ Hz, 1 H, H2), 6.24 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 1.8$ Hz, 1 H, H1), 7.43 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, *m*-Bz), 7.56 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, *p*-Bz), 8.03 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 2 H, *o*-Bz), 8.75 (s, 1 H, NH).

6.8 Darstellung des Rhamnosyl-Bausteins **38**

6.8.1 Erster Syntheseweg ausgehend vom Rhamnosyl-Baustein **28**

Methode A: Aktivierung mit MeOTf^[114]

(DK-5)

Unter Argon werden 100 mg (0.212 mmol) **28** und 45 mg (0.254 mmol, 1.2 Äq.) **27** in 5.0 ml trockenem Toluol gelöst, mit 500 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 120 μl (1.10 mmol, 5.0 Äq.) Methyltrifluormethansulfonat (MeOTf) hinzugefügt und es wird vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) gereinigt. Man erhält 36 mg (0.066 mmol, 31%) **35** als gelbes Öl.

Methode B: Aktivierung mit NIS und AgOTf^[163]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Unter Argon werden 100 mg (0.212 mmol) **28** und 45 mg (0.254 mmol, 1.2 Äq.) **27** in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 500 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und auf -40 °C gekühlt. Es werden 57 mg (0.254 mmol, 1.2 Äq.) *N*-Iodsuccinimid hinzugefügt und 20 Minuten bei -40 °C gerührt. Anschließend werden 20 mg (0.076 mmol, 0.3 Äq.) Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) hinzugegeben und

¹⁶³ V. Subramaniam, T. L. Lowary, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5965-5976.

das Reaktionsgemisch wird unter Lichtausschluss und unter Erwärmen auf 0 °C für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird mit Triethylamin gequenchet, über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und die organische Phase wird je einmal mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man **35** als gelbes Öl (**Tabelle 37**).

Tabelle 37: Methode B: Aktivierung mit NIS und AgOTf.

Nr.	Bedingungen	Chromatographie	Ergebnis
DK-13	-40 °C → 0 °C, 2.5 h	10:1	14 mg (0.026 mmol, 12%) 35
DK-20	-40 °C → 0 °C, 3 d	2:1	50 mg (0.092 mmol, 43%) 35

Methode C: Aktivierung mit BSP und Tf₂O^[119]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

28 wird unter Argon in zwei Drittel des trockenen Dichlormethans gelöst, mit pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und gekühlt. Es werden 1-(Phenylsulfinyl)piperidin (BSP) und frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) hinzugefügt und 15-20 Minuten in der Kälte gerührt. Anschließend wird **27**, im restlichen Dichlormethan gelöst, hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man **35** als gelbes Öl (**Tabelle 38**).

6.8.2 Zweiter Syntheseweg ausgehend von Trichloracetimidat **76**

Methode D: Aktivierung mit Lewis-Säure^[164]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

76 und **27** werden unter Argon in trockenem Dichlormethan gelöst, mit pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Das Aktivierungsreagenz wird hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Triethylamin gequenchet, über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat gespült und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) erhält man **35** als gelbes Öl (**Tabelle 39**).

¹⁶⁴ M. V. Chiesa, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 21, 3541-3554.

Tabelle 38: Methode C: Aktivierung mit BSP und Tf₂O.

Nr.	28	27	Reagenzien	LM	Bedingungen	Chromatographie	Ergebnis
DK-12	100 mg (0.212 mmol)	57 mg (0.318 mmol, 1.5 Äq.)	45 mg (0.212 mmol, 1.0 Äq.) BSP, 2x 38 µl (0.233 mmol, 1.1 Äq.) Tf ₂ O ^[a]	7 ml DCM, 500 mg MS (4Å)	-60 °C, 3 h, dann RT, 1 h	10:1	78 mg (0.144 mmol, 68%) 35
DK-14	100 mg (0.212 mmol)	57 mg (0.318 mmol, 1.5 Äq.)	45 mg (0.212 mmol, 1.0 Äq.) BSP, 38 µl (0.233 mmol, 1.1 Äq.) Tf ₂ O	7 ml DCM, 500 mg MS (4Å)	-40 °C→0 °C, 6 h	10:1	78 mg (0.144 mmol, 68%) 35
DK-23	1.00 g (2.12 mmol)	572 mg (3.17 mmol, 1.5 Äq.)	450 mg (2.12 mmol, 1.0 Äq.) BSP, 380 µl (2.33 mmol, 1.1 Äq.) Tf ₂ O	65 ml DCM, 2.5 g MS (4Å)	-40 °C→0 °C, 22 h	10:1→4:1	857 mg (1.58 mmol, 75%) 35/70 ≈ 75:25
DK-29	100 mg (0.212 mmol)	57 mg (0.318 mmol, 1.5 Äq.)	45 mg (0.212 mmol, 1.0 Äq.) BSP, 38 µl (0.233 mmol, 1.1 Äq.) Tf ₂ O	7 ml DCM, 500 mg MS (4Å)	0 °C→RT, 22 h	3:1	komplexes Gemisch, Spuren 35
DK-30	100 mg (0.212 mmol)	57 mg (0.318 mmol, 1.5 Äq.)	45 mg (0.212 mmol, 1.0 Äq.) BSP, 38 µl (0.233 mmol, 1.1 Äq.) Tf ₂ O	7 ml DCM, 500 mg MS (4Å)	RT, 22 h	3:1	komplexes Gemisch, Spuren 35
DK-148	50 mg (0.106 mmol)	29 mg (0.161 mmol, 1.5 Äq.)	36 mg (0.167 mmol, 1.6 Äq.) BSP, 23 µl (0.139 mmol, 1.3 Äq.) Tf ₂ O	2 ml DCM, 300 mg MS (4Å)	-60 °C→RT, 21 h	4:1	56 mg (0.103 mmol, 98%) 35/70 ≈ 90:10
DK-332	1.00 g (2.12 mmol)	572 mg (3.17 mmol, 1.5 Äq.)	457 mg (2.12 mmol, 1.0 Äq.) BSP, 394 µl (2.33 mmol, 1.1 Äq.) Tf ₂ O	75 ml DCM, 4.5 g MS (4Å)	-60 °C→-5 °C, 4.5 h	6:1	1.07 g (1.97 mmol, 93%) 35

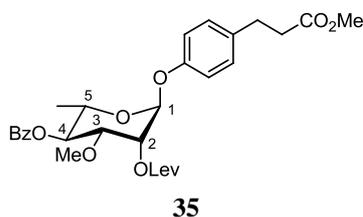
^[a] Erste Zugabe bei Reaktionsbeginn, zweite Zugabe nach 3 h Reaktionszeit.

Tabelle 39: Methode D: Aktivierung mit Lewis-Säure.

Nr.	76	27	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis
DK-55	20 mg (38 μ mol)	9 mg (50 μ mol, 1.3 Äq.)	1 μ l (8 μ mol, 0.12 Äq.) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	0.5 ml DCM, 300 mg MS (4Å)	0 °C, 1 h	11 mg (20 μ mol, 53%) 35
DK-57	746 mg (1.42 mmol)	333 mg (1.85 mmol, 1.3 Äq.)	39 μ l (215 μ mol, 0.12 Äq.) TMSOTf	7.0 ml DCM, 700 mg MS (4Å)	0 °C→RT, 24 h	617 mg (1.14 mmol, 80%) 35
DK-56	20 mg (38 μ mol)	9 mg (50 μ mol, 1.3 Äq.)	1 μ l (4 μ mol, 0.12 Äq.) TESOTf	0.5 ml DCM, 300 mg MS (4Å)	0 °C, 1 h	20 mg (37 μ mol, 97%) 35
DK-131	2.00 g (3.81 mmol)	899 mg (4.99 mmol, 1.3 Äq.)	140 μ l (602 μ mol, 0.16 Äq.) TESOTf	19 ml DCM, 1.9 g MS (4Å)	0 °C→RT, 2.5 h	1.73 g (3.18 mmol, 83%) 35

***p*-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-4-*O*-benzoyl-2-*O*-levulinoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid^[61] (**35**)**

(DK-332)



$R_f = 0.45$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H5}} = 6.2$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 2.21 (s, 3 H, C2-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.61 (t, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - CO_2CH_3), 2.67-2.88 (m, 4 H, C2-O-C(O)($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) $_2$ C(O) CH_3), 2.91 (t, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - CO_2CH_3), 3.36 (s, 3 H, C3-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.94 (dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 3.4$ Hz, 1 H, H3), 4.06 (dq, $^3J_{\text{H5-H4}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H5-CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H5), 5.29 (t, $^3J_{\text{H4-H3,H5}} = 9.8$ Hz, 1 H, H4), 5.47 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 1.3$ Hz, 1 H, H1), 5.53 (dd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{H2-H1}} = 1.9$ Hz, 1 H, H2), 7.02 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, C1-O-*o*-Ph), 7.14 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph), 7.45 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, *m*-Bz), 7.58 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, *p*-Bz), 8.06 (dd, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 2 H, *o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.7 (q, C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.3, 38.2 (2 t, C2-O-C(O)($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) $_2$ C(O) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 29.9 (q, C2-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 30.3 (t, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - CO_2CH_3), 36.0 (t, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - CO_2CH_3), 51.7 (q, CO_2CH_3), 58.0 (q, C3-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 67.5 (d, C5), 68.4 (d, C2), 73.2 (d, C4), 77.1 (d, C3), 96.3 (d, C1), 116.7 (d, C1-O-*o*-Ph), 128.6 (d, *m*-Bz), 129.5 (d, C1-O-*m*-Ph), 129.9 (d, *o*-Bz), 130.0 (s, *ipso*-Bz), 133.3 (d, *p*-Bz), 134.9 (s, C1-O-*p*-Ph), 154.7 (s, C1-O-*ipso*-Ph), 165.9 (s, C4-O $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 172.1 (s, C2-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 173.4 (s, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$), 206.4 (s, C2-O-C(O)(CH_2) $_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

p*-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-4-*O*-benzoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (**38**)Allgemeine Arbeitsvorschrift*^[165]

Unter Argon wird **35** in trockenem Dichlormethan gelöst und mit einer vorgemischten Lösung aus Essigsäure und trockenem Pyridin versetzt. Es wird Hydrazin-Monohydrat (64%) hinzugefügt und die Lösung wird die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird etwa 1 ml Aceton hinzugefügt und weitere 10-15 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält **38** als gelbes Öl (**Tabelle 40**).

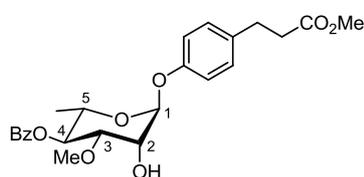
¹⁶⁵ A. Hölemann, B. L. Stocker, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8071-8088.

Tabelle 40: Abspaltung der Levulinoyl-Schutzgruppe von **35** zur Darstellung von **38**.

Nr.	35	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis
DK-24	64 mg (118 μ mol)	17 μ l (547 μ mol, 4.6 Äq.), 147 μ l Essigsäure, 249 μ l Pyridin	5.0 ml DCM	RT, 5 h	52 mg (0.117 mmol, 99% 38 ^[a])
DK-133	1.60 g (2.95 mmol)	620 μ l (12.8 mmol, 4.3 Äq.), 3.72 ml Essigsäure, 6.20 ml Pyridin	145 ml DCM	RT, 6 h	1.12 g (2.52 mmol, 85%) 38 ^[b]
DK-333	1.03 g (1.90 mmol)	400 μ l (8.24 mmol, 4.3 Äq.), 2.39 ml Essigsäure, 3.99 ml Pyridin	93 ml DCM	RT, 1.5 h	842 mg (1.89 mmol, 99%) 38 ^[a]

^[a] Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1).

^[b] Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) sowie eine Mischfraktion mit **38** und unbekanntem Nebenprodukt.

**38**

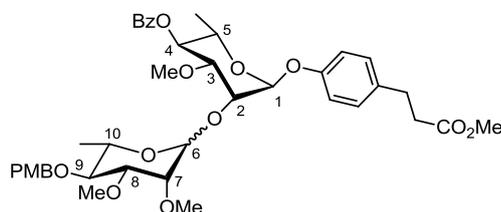
$R_f = 0.50$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -76.0$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_5} = 6.2$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 2.62 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.8$ Hz, 2 H, Ph- CH_2 - CH_2 - CO_2CH_3), 2.71 (d, $^3J_{\text{OH}-\text{H}_2} = 1.2$ Hz, 1 H, OH), 2.92 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph- CH_2 - CH_2 - CO_2CH_3), 3.46 (s, 3 H, C3- OCH_3), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.87 (dd, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 3.3$ Hz, 1 H, H3), 4.02 (dq, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H}_5-\text{CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H5), 4.31 (dt, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1,\text{OH}} = 1.2$ Hz, 1 H, H2), 5.34 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3,\text{H}_5} = 9.7$ Hz, 1 H, H4), 5.59 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 1.2$ Hz, 1 H, H1), 7.04 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, C1-O-*o*-Ph), 7.15 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph), 7.44-7.49 (m, 2 H, *m*-Bz), 7.56-7.61 (m, 1 H, *p*-Bz), 8.07 (m, 2 H, *o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.6 (q, C5- CH_3), 30.3 (t, Ph- CH_2 - CH_2 - CO_2CH_3), 36.0 (t, Ph- CH_2 - CH_2 - CO_2CH_3), 51.7 (q, CO_2CH_3), 58.1 (q, C3- OCH_3), 67.1 (d, C5), 68.1 (d, C2), 73.2 (d, C4), 79.0 (d, C3), 97.6 (d, C1), 116.6 (d, C1-O-*o*-Ph), 128.6 (d, *m*-Bz), 129.5 (d, C1-O-*m*-Ph), 129.9 (d, *o*-Bz), 130.0 (s, *ipso*-Bz), 133.3 (d, *p*-Bz), 134.6 (s, C1-O-*p*-Ph), 154.9 (s, C1-O-*ipso*-Ph), 165.9 (s, C4-OC(O)Ph), 173.4 (s, CO_2CH_3); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3468, 2936, 2360, 2341, 2254, 1728, 1612, 1510, 1452, 1316, 1269, 1107, 1027, 999, 909, 831, 733, 649$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_8$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.1857, gefunden: 445.1855.

6.9 Lineare Synthese von Trisaccharid **78**6.9.1 Darstellung von Disaccharid **37****p-(2-Methoxycarbonyl)ethylphenyl-(2,3-di-O-methyl-4-O-(p-methoxybenzyl)-L-rhamnopyranosyl)-(1→2)-4-O-benzoyl-3-O-methyl-L-rhamnopyranosid (37)**Methode A: Aktivierung mit NIS und AgOTf^[127]

(DK-61)

Unter Argon werden 35 mg (79 μmol) Glycosylakzeptor **38** und 35 mg (96 μmol , 1.2 Äq.) Glycosyldonor **29** in 4.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 500 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt. Es werden 21 mg (94 μmol , 1.2 Äq.) *N*-Iodsuccinimid (NIS) und 7 mg (27 μmol , 0.3 Äq.) Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird unter Lichtausschluss 69 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Triethylamin gequenchet und über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert. Die organische Phase wird je zweimal mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1). Man erhält 45 mg (0.061 mmol, 77%) **37** als Anomerengemisch im Verhältnis $\alpha/\beta \approx 70:30$ als farbloses Öl.

(DK-61)

**37**

$R_f = 0.45/0.55$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); α -**37**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}5} = 6.2$ Hz, 3 H, C5-CH₃), 1.26 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}10} = 6.2$ Hz, 3 H, C10-CH₃), 2.60 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.8$ Hz, 2 H, Ph-CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 2.89 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph-CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 3.42 (t, $^3J_{\text{H}9-\text{H}8,\text{H}10} = 9.3$ Hz, 1 H, H9), 3.43, 3.51, 3.59 (3 s, je 3 H, C3-OCH₃, C7-OCH₃, C8-OCH₃), 3.65 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.66 (dd, $^3J_{\text{H}8-\text{H}9} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H}8-\text{H}7} = 3.4$ Hz, 1 H, H8), 3.74 (dq, $^3J_{\text{H}10-\text{H}9} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H}10-\text{CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H10), 3.79 (s, 3 H, C9-O-CH₂-Ph-OCH₃), 3.81 (dd, $^3J_{\text{H}7-\text{H}8} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H}7-\text{H}6} = 1.8$ Hz, 1 H, H7), 3.88 (dd, $^3J_{\text{H}3-\text{H}4} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2} = 3.0$ Hz, 1 H, H3), 3.94 (dq, $^3J_{\text{H}5-\text{H}4} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}5-\text{CH}_3} = 6.0$ Hz, 1 H, H5), 4.28 (t, $^3J_{\text{H}2-\text{H}1,\text{H}3} = 2.5$ Hz, 1 H, H2), 4.52 (d, $^2J = 10.4$ Hz, 1 H, C9-O-CH₂-Ph-OCH₃), 4.84 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1 H, C9-O-CH₂-Ph-OCH₃), 5.15 (d, $^3J_{\text{H}6-\text{H}7} = 1.5$ Hz, 1 H, H6), 5.32 (t, $^3J_{\text{H}4-\text{H}3,\text{H}5} = 9.8$ Hz, 1 H, H4), 5.44 (d, $^3J_{\text{H}1-\text{H}2} = 1.7$ Hz, 1 H, H1), 6.86 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, C9-O-CH₂-*m*-Ph-OCH₃), 6.98 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, C1-O-

o-Ph), 7.12 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph), 7.28 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, C9-O-CH₂-*o*-Ph-OCH₃), 7.44 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H, *m*-Bz), 7.56 (tt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, *p*-Bz), 8.05 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2 H, *o*-Bz); β-**37**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.60-4.64 (m, 1 H), 4.79-4.83 (m, 1 H), 5.34 (t, $^3J_{\text{H4-H3,H5}} = 9.7$ Hz, 1 H, H4), 5.55-5.59 (m, 1 H), 5.61 (m, 1 H). Weitere Signale konnten aufgrund von Überlagerungen und geringer Signalintensität nicht identifiziert werden.

Methode B: Aktivierung mit BSP und Tf₂O^[116]

(DK-27)

Unter Argon werden 100 mg (225 μmol) Glycosylakzeptor **38** in 6.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 500 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf -60 °C gekühlt und es werden 118 mg (292 μmol, 1.3 Äq.) Glycosyldonor **29**, in 1.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst, hinzugefügt. Dann werden 61 mg (292 μmol, 1.3 Äq.) 1-(Phenylsulfinyl)piperidin (BSP) und 53 μl (315 μmol, 1.4 Äq.) frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und die organische Phase wird je zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1). Man erhält mehrere bisher unbekannte Produkte. Das gewünschte Produkt **37** wurde nicht erhalten.

Methode C: Aktivierung mit p-NO₂PhSCl, DTBMP und AgOTf^[129]

(DK-145)

50 mg (124 μmol) Glycosyldonor **29** werden unter Argon in 1.1 ml trockenem Diethylether gelöst, mit 500 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å), 79 mg (373 μmol, 3.0 Äq.) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP) und 64 mg (249 μmol, 2.0 Äq.) Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf -73 °C gekühlt und es werden 28 mg (140 μmol, 1.1 Äq.) 1-(Chlorsulfanyl)-4-nitrobenzol (*p*-NO₂PhSCl) hinzugefügt. Nach weiteren zehn Minuten werden 69 mg (124 μmol, 1.3 Äq.) Glycosylakzeptor **38** in 1.1 ml trockenem Diethylether gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Dann wird fünf Stunden unter Erwärmen auf -5 °C gerührt. Anschließend wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie

(Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Man erhielt 52% des eingesetzten Edukts **38** reisoliert sowie mehrere bisher unbekannte Produkte.

6.9.2 Darstellung von Disaccharid **36**

Methode A: Aktivierung mit NIS und AgOTf^[127]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Unter Argon werden Glycosylakzeptor **38** und Glycosyldonor **30** in trockenem Lösungsmittel gelöst und mit pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt. Es werden *N*-Iodsuccinimid (NIS) und Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird unter Lichtausschluss bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Triethylamin gequench, über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert, je zweimal mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 41** aufgelistet.

Tabelle 41: Methode A: Aktivierung mit NIS und AgOTf.

Nr.	Glycosylakzeptor	Glycosyldonor 30	Reagenzien	LM	Bedingungen	Chromato- graphie	Ergebnis
DK-60	32 mg 38 (72 μmol)	54 mg (94 μmol , 1.3 Äq.)	21 mg (94 μmol , 1.3 Äq.) NIS, 7 mg (27 μmol , 0.4 Äq.) AgOTf	4.0 ml DCM, 500 mg MS (4Å)	RT, 69 h	3:1	31 mg (34 μmol , 47%) 36
DK-204	100 mg 38 (225 μmol)	148 mg (258 μmol , 1.1 Äq.)	68 mg (308 μmol , 1.3 Äq.) NIS, 24 mg (93 μmol , 0.4 Äq.) AgOTf	10 ml DCM, 500 mg MS (4Å)	RT, 3.5 h	4:1	106 mg (117 μmol , 52%) 36
DK-223	100 mg 38 (225 μmol)	168 mg (293 μmol , 1.3 Äq.)	68 mg (308 μmol , 1.3 Äq.) NIS, 24 mg (93 μmol , 0.4 Äq.) AgOTf	1.5 ml THF, 200 mg MS (4Å)	RT, 6 h	---	kein Umsatz
DK-224	100 mg 38 (225 μmol)	168 mg (293 μmol , 1.3 Äq.)	68 mg (308 μmol , 1.3 Äq.) NIS, 24 mg (93 μmol , 0.4 Äq.) AgOTf	1.5 ml Et ₂ O, 200 mg MS (4Å)	RT, 6 h	4:1	42 mg (95 μmol , 42%) 38 , Spuren 36 im Gemisch mit unb. Produkten
DK-225	75 mg 38 (169 μmol)	126 mg (220 μmol , 1.3 Äq.)	51 mg (222 μmol , 1.3 Äq.) NIS, 18 mg (70 μmol , 0.4 Äq.) AgOTf	1.0 ml Toluol, 150 mg MS (4Å)	RT, 6 h	4:1	51 mg (65 μmol , 38%) 79 , 19 mg (43 μmol , 25%) 38 , Spuren 36
DK-229	37 mg 38 (83 μmol)	63 mg (110 μmol , 1.3 Äq.)	26 mg (113 μmol , 1.4 Äq.) NIS, 16 mg (62 μmol , 0.8 Äq.) AgOTf	1.0 ml Toluol, 75 mg MS (4Å)	80 °C, 2 h	1:1	33 mg (~45%) 79 , ^[a] Spuren 36 im Gemisch mit unb. Produkten

^[a] Ausbeute berechnet durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum.

Methode B: Aktivierung mit BSP bzw. Ph₂SO und Tf₂O^[119,131]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

50 mg (87 µmol) Glycosyldonor **30** werden unter Argon in 1.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 500 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und auf -60 °C gekühlt. Es werden 23 mg (107 µmol, 1.2 Äq.) 1-(Phenylsulfinyl)piperidin (BSP) bzw. 23 mg (110 µmol, 1.2 Äq.) Diphenylsulfoxid (Ph₂SO) und 20 µl (121 µmol, 1.4 Äq.) frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) hinzugefügt und 15 Minuten bei -60 °C gerührt. Anschließend werden 60 mg (135 µmol, 1.6 Äq.) Glycosylakzeptor **38** in 2.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3.5 Stunden unter Erwärmen auf 0 °C gerührt. Anschließend wird es über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert, einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 42** aufgelistet.

Tabelle 42: Methode B: Aktivierung mit BSP bzw. Ph₂SO und Tf₂O

Nr.	Reagenzien	Ergebnis
DK-143	23 mg (107 µmol, 1.2 Äq.) BSP	49 mg (110 µmol, 82%) 38 , 38 mg (~50%) 79 ^[a] im Gemisch mit unb. Produkten
DK-144	23 mg (110 µmol, 1.2 Äq.) Ph ₂ SO	46 mg (~77%) 38 ^[a] im Gemisch mit unb. Produkten, Spuren 79 im Gemisch mit unb. Produkten

^[a] Ausbeute berechnet durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum.

Methode C: Aktivierung mit p-NO₂PhSCl, DTBMP und AgOTf^[129]

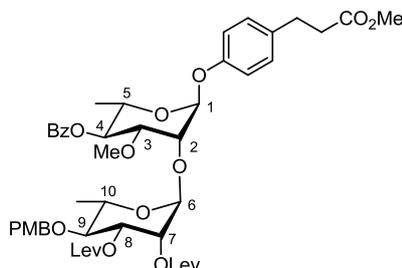
(DK-146)

50 mg (87 µmol) Glycosyldonor **30** werden unter Argon in 1.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 500 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å), 56 mg (265 µmol, 3.0 Äq.) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP) und 49 mg (191 µmol, 2.0 Äq.) Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf -73 °C gekühlt und es werden 20 mg (100 µmol, 1.1 Äq.) 1-(Chlorsulfonyl)-4-nitrobenzol (*p*-NO₂PhSCl) hinzugefügt. Nach weiteren zehn Minuten werden 49 mg (110 µmol, 1.3 Äq.) Glycosylakzeptor **38**, in 1.0 ml trockenem Diethylether gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Dann wird fünf Stunden unter Erwärmen auf -5 °C gerührt. Anschließend wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie

(Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Man erhält 65% des eingesetzten Edukts **38** reisoliert sowie mehrere bisher unbekannte Produkte

***p*-(2-Methoxycarbonyl)ethylphenyl-(2,3-di-*O*-levulinoyl-4-*O*-(*p*-methoxybenzyl)- α -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-4-*O*-benzoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (**36**)**

(DK-60/204)

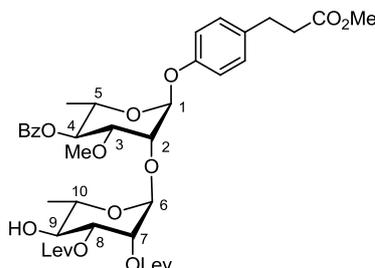


36

$R_f = 0.20$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H}_5} = 6.2$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 1.29 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H}_{10}} = 6.2$ Hz, 3 H, C10- CH_3), 2.20 (s, 6 H, C7- und C8-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) CH_3), 2.40-2.95 (m, 8 H, C7- und C8-O-C(O)-(CH_2) $_2$ C(O) CH_3), 2.61 (t, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 7.3$ Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 2.91 (t, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 3.40 (s, 3 H, C3-O CH_3), 3.48 (t, $^3J_{\text{H}_9\text{-H}_{8,\text{H}_{10}}} = 9.3$ Hz, 1 H, H9), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.80 (s, 3 H, C9-O- $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 3.83-3.90 (m, 2 H, H3, H10), 3.93 (dq, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{-CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H5), 4.27 (t, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1,\text{H}_3} = 2.6$ Hz, 1 H, H2), 4.53 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, C9-O- $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 4.69 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1 H, C9-O- $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 5.09 (d, $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_7} = 1.5$ Hz, 1 H, H6), 5.30 (t, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3,\text{H}_5} = 9.7$ Hz, 1 H, H4), 5.37 (dd, $^3J_{\text{H}_8\text{-H}_9} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 3.3$ Hz, 1 H, H8), 5.40 (dd, $^3J_{\text{H}_7\text{-H}_8} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_7\text{-H}_6} = 1.8$ Hz, 1 H, H7), 5.46 (d, $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 1.8$ Hz, 1 H, H1), 6.88 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, C9-O- $\text{CH}_2\text{-}m\text{-Ph-OCH}_3$), 7.00 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, C1-O- $o\text{-Ph}$), 7.13 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, C1-O- $m\text{-Ph}$), 7.26 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, C9-O- $\text{CH}_2\text{-}o\text{-Ph-OCH}_3$), 7.43 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, $m\text{-Bz}$), 7.56 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, $p\text{-Bz}$), 8.04 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 2 H, $o\text{-Bz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.7 (q, C5- CH_3), 18.2 (q, C10- CH_3), 28.1 (t, C7- und C8-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) CH_3), 29.96, 29.99 (2 q, C7- und C8-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) CH_3), 30.3 (t, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 36.0 (t, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 38.0, 38.1 (2 t, C7- und C8-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) CH_3), 51.7 (q, CO_2CH_3), 55.4 (q, C9-O- $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 58.5 (q, C3-O CH_3), 67.7 (d, C5), 68.5 (d, C10), 70.5, 71.9, 72.7, 73.6 (4 d, C2, C4, C7, C9), 74.7 (t, C9-O- $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 78.4, 79.1 (2 d, C3, C8), 97.3 (d, C1), 98.8 (d, C6), 114.0 (d, C9-O- $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 116.5 (d, C1-O- $o\text{-Ph}$), 128.5 (d, $m\text{-Bz}$), 129.5 (d, C1-O- $m\text{-Ph}$), 129.9 (d, $o\text{-Bz}$), 130.2, 130.3 (2 s, $ipso\text{-Bz}$, C9-O- $\text{CH}_2\text{-}p\text{-Ph-OCH}_3$), 133.1 (d, $p\text{-Bz}$), 134.6 (s, C1-O- $p\text{-Ph}$), 154.8 (s, C1-O- $ipso\text{-Ph}$), 159.5 (s, C9-O- $\text{CH}_2\text{-}ipso\text{-Ph-OCH}_3$), 165.5 (s, C4-O C(O)Ph), 171.6, 171.7 (2 s, C7- und C8-O-

$\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$, 173.4 (s, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$), 206.4, 206.7 (2 s, C7- und C8-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$).

***p*-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2,3-di-*O*-levulinoyl- α -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-4-*O*-benzoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (79)**
(DK-225)



79

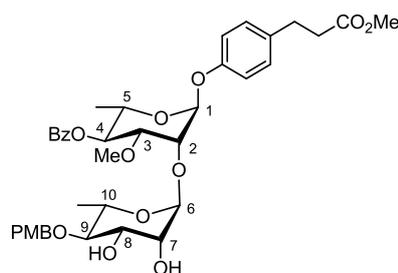
$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_5} = 6.3$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 1.35 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_{10}} = 6.3$ Hz, 3 H, C10- CH_3), 1.66 (br. s, 1 H, OH), 2.19, 2.21 (2 s, je 3 H, C7- und C8-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\underline{\text{C}}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.46-2.94 (m, 8 H, C7- und C8-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.62 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.8$ Hz, 2 H, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.92 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 8.0$ Hz, 2 H, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.41 (s, 3 H, C3- OCH_3), 3.64 (td, $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_8, \text{H}_{10}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_9-\text{OH}} = 4.0$ Hz, 1 H, H9), 3.68 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.86 (dq, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{H}_9} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{CH}_3} = 6.0$ Hz, 1 H, H10), 3.90 (dd, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 3.1$ Hz, 1 H, H3), 3.97 (dq, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_5-\text{CH}_3} = 6.3$ Hz, 1 H, H5), 4.29 (t, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1, \text{H}_3} = 2.5$ Hz, 1 H, H2), 5.10 (d, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 1.5$ Hz, 1 H, H6), 5.26 (dd, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_9} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 3.5$ Hz, 1 H, H8), 5.31 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3, \text{H}_5} = 9.7$ Hz, 1 H, H4), 5.37 (dd, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 1.8$ Hz, 1 H, H7), 5.52 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 1.8$ Hz, 1 H, H1), 7.02 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, C1-O-*o*-Ph), 7.15 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph), 7.44 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, *m*-Bz), 7.56 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, *p*-Bz), 8.05 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2 H, *o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 17.7 (q, C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 17.8 (q, C10- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.0, 28.3 (2 t, C7- und C8-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 29.95, 30.03 (2 q, C7- und C8-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\underline{\text{C}}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 30.2 (t, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 36.0 (t, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 37.9, 38.4 (2 t, C7- und C8-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 51.8 (q, $\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 58.5 (q, C3- $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 67.7 (d, C5), 69.2 (d, C10), 70.3, 71.5, 72.4, 73.0, 73.6, 78.9 (6 d, C2, C3, C4, C7, C8, C9), 97.3 (d, C1), 98.9 (d, C6), 116.4 (d, C1-O-*o*-Ph), 128.5 (d, *m*-Bz), 129.5 (d, C1-O-*m*-Ph), 129.9 (d, *o*-Bz), 130.1 (s, *ipso*-Bz), 133.2 (d, *p*-Bz), 134.6 (s, C1-O-*p*-Ph), 154.8 (s, C1-O-*ipso*-Ph), 165.6 (s, C4- $\text{O}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 171.5, 172.9 (2 s, C7- und C8-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 173.5 (s, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$), 206.4, 207.8 (2 s, C7- und C8-O- $\underline{\text{C}}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3468, 2980, 2935, 1721, 1610, 1585, 1510$,

1451, 1364, 1268, 1149, 1071, 1027, 998, 923, 734, 713 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{O}_{16}\text{N}$ (m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 804.3437, gefunden: 804.3416.

6.9.3 Darstellung von Disaccharid **80**

***p*-(2-Methoxycarbonyl)ethylphenyl-(4-*O*-(*p*-methoxybenzyl)- α -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-4-*O*-benzoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (**80**)**
(DK-206)^[165]

Unter Argon werden 106 mg (117 μmol) **36** in 5.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit einer vorgemischten Lösung aus 147 μl Essigsäure und 245 μl trockenem Pyridin versetzt. Es werden 49 μl (1.01 mmol, 8.6 Äq.) Hydrazin-Monohydrat (64%) hinzugefügt und die Lösung wird fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Aceton verdünnt und weitere zehn Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1). Man erhält 80 mg (113 μmol , 96%) **80** als gelbes Öl.



80

R_f = 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_5}$ = 6.2 Hz, 3 H, C5- CH_3), 1.32 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_{10}}$ = 6.4 Hz, 3 H, C10- CH_3), 2.62 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2}$ = 7.8 Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.91 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2}$ = 7.7 Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.40 (s, 3 H, C3- OCH_3), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.80 (s, 3 H, C9- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_3$), 3.83 (t, $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_8,\text{H}_{10}}$ = 9.2 Hz, 1 H, H9), 3.85 (dq, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{H}_9}$ = 9.3 Hz, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{CH}_3}$ = 6.4 Hz, 1 H, H10), 3.89 (dd, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ = 9.8 Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2}$ = 2.9 Hz, 1 H, H3), 3.96 (dq, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4}$ = 9.8 Hz, $^3J_{\text{H}_5-\text{CH}_3}$ = 6.1 Hz, 1 H, H5), 4.04 (dd, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_9}$ = 9.1 Hz, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7}$ = 3.2 Hz, 1 H, H8), 4.17 (dd, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8}$ = 2.8 Hz, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_6}$ = 1.4 Hz, 1 H, H7), 4.29 (t, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1,\text{H}_3}$ = 2.4 Hz, 1 H, H2), 4.66 (d, 2J = 10.9 Hz, 1 H, C9- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_3$), 4.73 (d, 2J = 10.9 Hz, 1 H, C9- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_3$), 5.10 (d, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_7}$ = 1.3 Hz, 1 H, H6), 5.31 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3,\text{H}_5}$ = 9.8 Hz, 1 H, H4), 5.50 (s, 1 H, H1), 6.89 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H, C9- $\text{O}-\text{CH}_2-m\text{-Ph}-\text{OCH}_3$), 7.01 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, C1- $\text{O}-o\text{-Ph}$), 7.14 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, C1- $\text{O}-m\text{-Ph}$), 7.30 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H, C9- $\text{O}-\text{CH}_2-o\text{-Ph}-\text{OCH}_3$), 7.44 (t, 3J = 7.7 Hz, 2 H, *m*-Bz), 7.56 (tt, 3J = 7.4 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, *p*-Bz), 8.05 (dd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 1.0 Hz, 2 H, *o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.7 (q, C5- CH_3), 18.2 (q, C10- CH_3), 30.2 (t, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 36.0 (t, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 51.7 (q, CO_2CH_3), 55.4 (q, C9- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$).

OCH₃), 58.5 (q, C3-OCH₃), 67.6 (d, C5), 68.2 (d, C10), 71.1, 71.4, 73.4, 73.6 (4 d, C2, C4, C7, C9), 74.9 (t, C9-O-CH₂-Ph-OCH₃), 79.1, 81.2 (2 d, C3, C8), 97.4 (d, C1), 101.3 (d, C6), 114.1 (d, C9-O-CH₂-Ph-OCH₃), 116.5 (d, C1-O-*o*-Ph), 128.5 (d, *m*-Bz), 129.5 (d, C1-O-*m*-Ph), 129.8 (d, *o*-Bz), 130.0, 130.6 (2 s, *ipso*-Bz, C9-O-CH₂-*p*-Ph-OCH₃), 133.2 (d, *p*-Bz), 134.6 (s, C1-O-*p*-Ph), 154.9 (s, C1-O-*ipso*-Ph), 159.5 (s, C9-O-CH₂-*ipso*-Ph-OCH₃), 165.9 (s, C4-OC(O)Ph), 173.5 (s, CO₂CH₃).

6.9.4 Methylierung von **80** zur Darstellung von α -**37**

Methode A: Methylierung mit Me₃OBF₄ und DBU^[166]

(DK-95)

Unter Argon werden 50 mg (139 μ mol) **81** in 2.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit 330 μ l (2.21 mmol, 16 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) und 330 mg (2.23 mmol, 16 Äq.) Trimethyloxoniumtetrafluorborat (Me₃OBF₄) versetzt und 20 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert, mit einer Lösung aus Cyclohexan und Ethylacetat im Verhältnis v/v = 1:1 gespült und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 55 mg (~99%) **81**, das mit geringen Mengen Ethylacetat verunreinigt ist, reisoliert.

Methode B: Methylierung mit MeI und KO^tBu oder K₂CO₃^[133]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

50 mg (139 μ mol) **81** werden unter Argon in 2.0 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 3.0 Äq. Kalium-*tert*-butanolat oder 3.0 Äq. Kaliumcarbonat und 3.0 Äq. Iodmethan versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit wässriger Salzsäure-Lösung (1 mol/l) und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 43** aufgelistet.

Tabelle 43: Methode B: Methylierung mit MeI und KO^tBu oder K₂CO₃.

Nr.	Reagenzien	Ergebnis
DK-96	26 μ l (418 μ mol, 3.0 Äq.) MeI, 47 mg (419 μ mol, 3.0 Äq.) KO ^t Bu	komplexes Gemisch
DK-97	26 μ l (418 μ mol, 3.0 Äq.) MeI, 58 mg (420 μ mol, 3.0 Äq.) K ₂ CO ₃	kein Umsatz

¹⁶⁶ P. L. DeRoy, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4163-4165.

Methode C: Methylierung mit MeI und NaH^[67]

(DK-98)

50 mg (139 μmol) **81** werden unter Argon in 2.0 ml trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit 17 mg (425 μmol , 3.1 Äq.) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) und 26 μl (418 μmol , 3.0 Äq.) Iodmethan versetzt und 20 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhält ein komplexes Gemisch.

Methode D: Methylierung mit MeI und Ag₂CO₃^[134]

(DK-110)

35 mg (97 μmol) **81** werden unter Argon in einem verschließbaren Druckgefäß (pressure tube) in 1.0 ml trockenem Toluol gelöst, mit 165 mg (598 μmol , 6.0 Äq.) Silber(I)carbonat und 36 μl (578 μmol , 6.0 Äq.) Iodmethan versetzt und unter Lichtausschluss im geschlossenen Gefäß fünf Stunden bei 40 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat gespült und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1). Man erhält mehrere bisher unbekannte Produkte.

Methode E: Methylierung mit MeOTf und Pyridin^[133]

(DK-99)

50 mg (139 μmol) **81** werden unter Argon in 2.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 68 μl (841 μmol , 6.1 Äq.) Pyridin versetzt und auf 0 °C gekühlt. Es werden 96 μl (831 μmol , 6.0 Äq.) Methyltrifluormethansulfonat hinzugefügt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Triethylamin gequench, über Kieselgel filtriert, mit einer Lösung aus Cyclohexan und Ethylacetat im Verhältnis v/v = 1:1 gespült und im Vakuum eingengt. Man erhält ein komplexes Gemisch.

*Methode F: Methylierung mit **83** und TESOTf**Herstellung von Methyl-2,2,2-trichloracetimidat (**83**)*(DK-104)^[167]

Unter Argon werden 10 mg (72 μmol , 0.01 Äq.) getrocknetes Kaliumcarbonat in 0.5 ml (12.3 mmol, 1.3 Äq.) trockenem Methanol suspendiert, mit 1.0 ml (9.77 mmol) Trichloracetonitril versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch

¹⁶⁷ F. Cramer, K. Pawelzik, H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1049-1054.

wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Man erhält 1.69 g (9.60 mmol, 98%) **83** als farbloses Öl.

Arbeitsvorschrift

(DK-105)^[164]

25 mg (69 µmol) **81** werden unter Argon in 1.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 200 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å), 20 µl (202 µmol, 2.9 Äq.) Methyl-2,2,2-trichloracetimidat und 3 µl (13 µmol, 0.2 Äq.) Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf) versetzt und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Triethylamin gequench, über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat gespült und im Vakuum eingeengt. Man erhält ein komplexes Gemisch.

Methode G: Methylierung mit MeOTf und DTBMP^[135]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Das Kohlenhydrat **81** wird unter Argon in einem verschließbaren Druckgefäß (pressure tube) in trockenem Lösungsmittel gelöst, mit 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Es wird Methyltrifluormethansulfonat hinzugefügt und im geschlossenen Gefäß bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Triethylamin gequench, über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat gespült und im Vakuum eingeengt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 44** aufgelistet.

Tabelle 44: Methode G: Methylierung mit MeOTf und DTBMP.

Nr.	81	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis
DK-108	50 mg (139 µmol)	96 µl (831 µmol, 6.0 Äq.) MeOTf, 176 mg (831 µmol, 6.0 Äq.) DTBMP	2.0 ml THF	70 °C, 4 h	komplexes Gemisch
DK-109	25 mg (69 µmol)	48 µl (416 µmol, 6.0 Äq.) MeOTf, 88 mg (416 µmol, 6.0 Äq.) DTBMP	1.0 ml DCM	0 °C, 19 h	komplexes Gemisch

Methode H: Methylierung mit MeI, AgOTf und DTBMP^[136]

(DK-113)

50 mg (139 µmol) **82** werden unter Argon in 2.5 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 451 mg (2.05 mmol, 11 Äq.) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP), 451 mg (1.76 mmol, 9.0 Äq.) Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) und 120 µl (1.93 mmol, 9.9 Äq.) Iodmethan versetzt und unter Lichtausschluss 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert, mit Ethylacetat gespült und im Vakuum eingeengt. Man erhält ein komplexes Gemisch.

*Methode I: Methylierung mit MeI und Ag₂O**Herstellung von Ag₂O*^[168]

In zwei Gefäßen werden je 6.5 ml Wasser auf 80-90 °C erhitzt. Dann werden im ersten Gefäß 1.00 g (5.89 mmol) Silbernitrat und im zweiten Gefäß 236 mg (5.90 mmol) Natriumhydroxid gelöst. Anschließend wird die heiße wässrige Natriumhydroxid-Lösung zur heißen wässrigen Silbernitrat-Lösung hinzugefügt und der entstandene Niederschlag wird sofort heiß filtriert und unter Argon mit je 10 ml heißem Wasser (80-90 °C), Ethanol und trockenem Methanol gewaschen. Der erhaltene braune Feststoff wird unter Lichtausschluss im Vakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift^[169]

Das Kohlenhydrat wird unter Argon in einem verschließbaren Druckgefäß (pressure tube) in trockenem Lösungsmittel gelöst. Unter Lichtausschluss werden Silber(I)oxid und Iodmethan hinzugefügt und es wird bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Reaktionszeit im geschlossenen Gefäß gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert, mit Ethylacetat gespült und im Vakuum eingeengt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 45** aufgelistet.

Tabelle 45: Methode I: Methylierung mit MeI und Ag₂O.

Nr.	Alkohol	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis
DK-107	50 mg (139 µmol) 81	26 µl (418 µmol, 3.0 Äq.) MeI, 100 mg (432 µmol, 3.1 Äq.) Ag ₂ O	1.0 ml Et ₂ O, 80 mg MS (4Å)	40 °C, 6 h	komplexes Gemisch
DK-67	3 mg (4 µmol) 80	4 µl (64 µmol, 15 Äq.) MeI, 3 mg (13 µmol, 3.0 Äq.) Ag ₂ O	100 µl MeCN	Rückfluss, 5 h	3 mg (4 µmol, 99%) 80 ^[a]

^[a] Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1).

Methode J: Methylierung mit MeI, Ag₂O und Me₂S^[137]*Allgemeine Arbeitsvorschrift*

Das Kohlenhydrat wird unter Argon in einem verschließbaren Druckgefäß (pressure tube) in trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Lichtausschluss werden Silber(I)oxid, Iodmethan und Dimethylsulfid hinzugefügt und es wird für die angegebene Reaktionszeit bei 60 °C im geschlossenen Gefäß gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert, mit Ethylacetat gespült und im Vakuum eingeengt. Wo angegeben, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 46** aufgelistet.

¹⁶⁸ M. Tanabe, R. H. Peters, *Org. Syn., Coll. Vol. 7*, **1990**, 386; *Vol. 60*, **1981**, 92.

¹⁶⁹ S. Reymond, J. Cossy, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5918-5929.

Tabelle 46: Methode J: Methylierung mit MeI, Ag₂O und Me₂S.

Nr.	Alkohol	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ergebnis
DK-112	50 mg (195 μmol) 82	1.46 ml (23.5 mmol, 120 Äq.) MeI, 2.04 mg (8.80 mmol, 45 Äq.) Ag ₂ O, 15 Tropfen Me ₂ S	2.5 ml THF	60 °C, 5 h	13 mg (44 μmol, 22%) 84 , mehrere komplexe Produkte ^[a]
DK-114	50 mg (112 μmol) 38	280 μl (4.50 mmol, 40 Äq.) MeI, 400 mg (1.73 mmol, 15 Äq.) Ag ₂ O, 200 μl (2.76 mmol, 24 Äq.) Me ₂ S	2.0 ml THF	60 °C, 6 h	85 mg (~99%) 85 ^[b]
DK-116	14 mg (20 μmol) 80	100 μl (1.61 mmol, 82 Äq.) MeI, 160 mg (690 μmol, 35 Äq.) Ag ₂ O, 70 μl (958 μmol, 49 Äq.) Me ₂ S	1.0 ml THF	60 °C, 6 h	14 mg α- 37 ^[c]

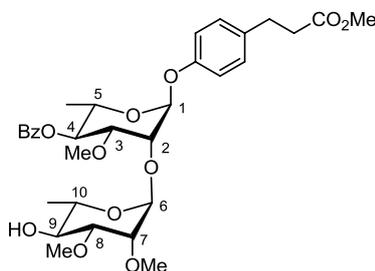
^[a] Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1). ^[b] Rohprodukt mit Lösungsmittel verunreinigt. ^[c] Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Unbekanntes Nebenprodukt enthalten.

6.9.5 Darstellung von Disaccharid **86**

(DK-208/216)^[137,138]

80 mg (113 μmol) **80** werden unter Argon in einem verschließbaren Druckgefäß (pressure tube) in 3.0 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 783 mg (3.38 mmol, 30 Äq.) Silber(I)oxid, 560 μl (9.00 mmol, 80 Äq.) Iodmethan und 400 μl (5.45 mmol, 48 Äq.) Dimethylsulfid versetzt und unter Lichtausschluss im geschlossenen Gefäß 48 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man 36 mg leicht verunreinigtes α-**37** als farbloses Öl ($R_f = 0.50$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)). α-**37** wird in 500 μl trockenem Dichlormethan gelöst, mit 25 μl Wasser und 18 mg (79 μmol, 1.6 Äq.) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) versetzt und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wird je einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) erhält man 17 mg (27 μmol, 24% über zwei Stufen) **86** als farbloses Öl.

***p*-(2-Methoxycarbonyl)phenyl-(2,3-di-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-4-*O*-benzoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (86)**



86

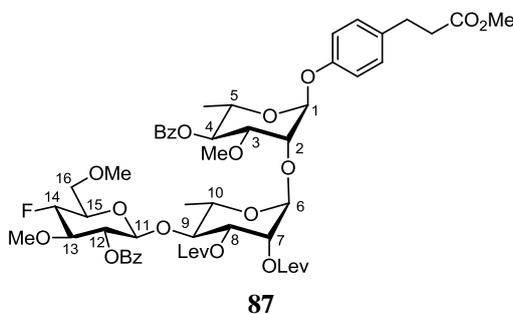
$R_f = 0.45$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -57.5$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}5} = 6.3$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 1.30 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}10} = 6.3$ Hz, 3 H, C10- CH_3), 2.41 (br. s, 1 H, OH), 2.62 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.8$ Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.92 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.45, 3.50, 3.54 (3 s, je 3 H, C3- OCH_3 , C7- OCH_3 , C8- OCH_3), 3.52 (dd, $^3J_{\text{H}8-\text{H}9} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}8-\text{H}7} = 3.3$ Hz, 1 H, H8), 3.59 (t, $^3J_{\text{H}9-\text{H}8,\text{H}10} = 9.3$ Hz, 1 H, H9), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.76 (dq, $^3J_{\text{H}10-\text{H}9} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{H}10-\text{CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H10), 3.85 (dd, $^3J_{\text{H}7-\text{H}8} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H}7-\text{H}6} = 1.8$ Hz, 1 H, H7), 3.91 (dd, $^3J_{\text{H}3-\text{H}4} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2} = 3.0$ Hz, 1 H, H3), 3.98 (dq, $^3J_{\text{H}5-\text{H}4} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}5-\text{CH}_3} = 6.3$ Hz, 1 H, H5), 4.32 (t, $^3J_{\text{H}2-\text{H}1,\text{H}3} = 2.5$ Hz, 1 H, H2), 5.20 (d, $^3J_{\text{H}6-\text{H}7} = 1.3$ Hz, 1 H, H6), 5.35 (t, $^3J_{\text{H}4-\text{H}3,\text{H}5} = 9.8$ Hz, 1 H, H4), 5.50 (d, $^3J_{\text{H}1-\text{H}2} = 1.5$ Hz, 1 H, H1), 7.02 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, C1-O-*o*-Ph), 7.15 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph), 7.46 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, *m*-Bz), 7.59 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, *p*-Bz), 8.06 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2 H, *o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 17.7 (q, C5- CH_3), 17.9 (q, C10- CH_3), 30.3 (t, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 36.0 (t, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 51.8 (q, CO_2CH_3), 57.2, 58.7, 59.2 (3 q, C3- OCH_3 , C7- OCH_3 , C8- OCH_3), 67.7 (d, C5), 69.0 (d, C10), 71.7 (d, C2), 73.3 (d, C4), 73.6, 75.7 (2 d, C7, C9), 79.3 (d, C3), 80.8 (d, C8), 97.5 (d, C1), 99.2 (d, C6), 116.4 (d, C1-O-*o*-Ph), 128.6 (d, *m*-Bz), 129.6 (d, C1-O-*m*-Ph), 129.9 (d, *o*-Bz), 130.0 (s, *ipso*-Bz), 133.4 (d, *p*-Bz), 134.7 (s, C1-O-*p*-Ph), 154.8 (s, C1-O-*ipso*-Ph), 166.0 (s, C4- $\text{OC}(\text{O})\text{Ph}$), 173.5 (s, CO_2CH_3); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3468, 3019, 2936, 2401, 1727, 1611, 1585, 1510, 1452, 1315, 1269, 1216, 1125, 1073, 1006, 905, 757, 669$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_{12}\text{Na}$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 641.2569, gefunden: 641.2569.

6.9.6 Darstellung von Trisaccharid **78** ausgehend von **79**

(DK-231/232/233)^[164,137,165]

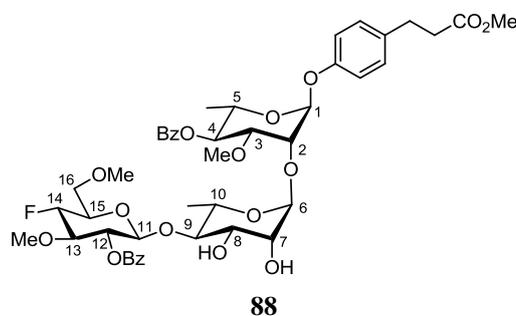
Unter Argon werden 20 mg (25 μmol) **79** und 17 mg (37 μmol , 1.5 Äq.) **66** in 0.5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 100 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt. Es werden 2 μl (10 μmol , 0.4 Äq.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Triethylamin gequenchet, über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat gespült und die organische Phase im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Man erhält 14 mg leicht verunreinigtes **87** als gelbes Öl. Dieses wird unter Argon in 0.5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit einer vorgemischten Lösung aus 16 μl Essigsäure und 27 μl trockenem Pyridin versetzt. Es werden 6 μl (124 μmol , 9.5 Äq.) Hydrazin-Monohydrat (64%) hinzugefügt und es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Aceton verdünnt und weitere zehn Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1). Man erhält 10 mg (11 μmol , 44% über zwei Stufen) **88** als farbloses Öl. **88** wird im verschließbaren Druckgefäß (pressure tube) unter Argon in 1.0 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 78 mg (337 μmol , 30 Äq.) Silber(I)oxid versetzt. Unter Lichtausschluss werden 56 μl (900 μmol , 80 Äq.) Iodmethan und 40 μl (544 μmol , 48 Äq.) Dimethylsulfid hinzugefügt und es wird im geschlossenen Gefäß 21 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert, mit Ethylacetat gespült und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) erhält man 4 mg eines bisher unbekanntes Zersetzungsprodukts.

p-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)phenyl-(2-*O*-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-di-*O*-levulinoyl- α -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-4-*O*-benzoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (**87**)



$R_f = 0.20$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_5} = 6.2$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 1.31 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_{10}} = 5.9$ Hz, 3 H, C10- CH_3), 2.17, 2.19 (2 s, je 3 H, C7- und C8-O-C(O)(CH_2) $_2$ C(O) $\underline{\text{CH}_3}$), 2.54-2.87 (m, 10 H, C7- und C8-O-C(O)-(CH_2) $_2$ C(O) CH_3 , Ph- CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$ - CO_2CH_3), 2.92 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.3$ Hz, 2 H, Ph- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_2 - CO_2CH_3), 3.38 (s, 3 H, C3-O CH_3), 3.44 (s, 3 H, C16-O CH_3), 3.50 (br. s, 3 H, C13-O CH_3), 3.68 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.69-3.81 (m, 6 H, H3, H9, H13, H15, H16a, H16b), 3.86 (dq, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{H}_9} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H10), 3.93 (dq, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H}_5-\text{CH}_3} = 6.4$ Hz, 1 H, H5), 4.26 (br. t, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1,\text{H}_3} = 2.2$ Hz, 1 H, H2), 4.51 (ddd, $^2J_{\text{H}_{14}-\text{F}} = 50.9$ Hz, $^3J_{\text{H}_{14}-\text{H}_{13}/\text{H}_{15}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_{14}-\text{H}_{13}/\text{H}_{15}} = 8.4$ Hz, 1 H, H14), 4.82 (d, $^3J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{12}} = 8.1$ Hz, 1 H, H11), 5.04 (td, $^3J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{11},\text{H}_{13}} = 9.5$ Hz, $^4J_{\text{H}_{12}-\text{F}} = 1.5$ Hz, 1 H, H12), 5.09 (d, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 1.8$ Hz, 1 H, H6), 5.13 (dd, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_9} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 3.5$ Hz, 1 H, H8), 5.24 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3,\text{H}_5} = 9.5$ Hz, 1 H, H4), 5.30 (dd, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 1.8$ Hz, 1 H, H7), 5.45 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 2.2$ Hz, 1 H, H1), 7.02 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, C1-O-*o*-Ph), 7.15 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph), 7.39-7.47 (m, 4 H, C4-O-*m*-Bz, C12-O-*m*-Bz), 7.52-7.61 (m, 2 H, C4-O-*p*-Bz, C12-O-*p*-Bz), 7.97-8.05 (m, 4 H, C4-O-*o*-Bz, C12-O-*o*-Bz); ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{55}\text{H}_{67}\text{O}_{21}\text{FNa}$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1105.4051, gefunden: 1105.4056.

***p*-(2-Methoxycarbonyl)phenyl-(2-*O*-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(α -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-4-*O*-benzoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (88)**



$R_f = 0.20$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_5} = 6.2$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 1.24 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_{10}} = 6.4$ Hz, 3 H, C10- CH_3), 2.42 (d, $^3J = 2.7$ Hz, 1 H, OH), 2.62 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.8$ Hz, 2 H, Ph- CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$ - CO_2CH_3), 2.66 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1 H, OH), 2.92 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_2 - CO_2CH_3), 3.39 (s, 3 H, C3-O CH_3), 3.43 (s, 3 H, C16-O CH_3), 3.50 (br. s, 3 H, C13-O CH_3), 3.68 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.60-3.79 (m, 5 H, H9, H13, H15, H16a, H16b), 3.76 (dq, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{H}_9} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{CH}_3} = 6.0$ Hz, 1 H, H10), 3.84-3.89 (m, 1 H, H8), 3.86 (dd, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 2.8$ Hz, 1 H, H3), 3.94 (dq, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H}_5-\text{CH}_3} = 6.0$ Hz, 1 H, H5), 4.05 (br. s, 1 H, H7), 4.26 (br. t, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1,\text{H}_3} = 2.2$ Hz, 1 H, H2), 4.54 (dt, $^2J_{\text{H}_{14}-\text{F}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_{14}-\text{H}_{13},\text{H}_{15}} = 9.2$ Hz, 1 H, H14), 4.95 (d, $^3J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{12}} = 8.1$ Hz, 1 H, H11), 5.07 (d, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 0.7$ Hz, 1 H,

H6), 5.17 (t, $^3J_{\text{H12-H11,H13}} = 8.6$ Hz, 1 H, H12), 5.24 (t, $^3J_{\text{H4-H3,H5}} = 9.7$ Hz, 1 H, H4), 5.46 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 1.5$ Hz, 1 H, H1), 7.00 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, C1-O-*o*-Ph), 7.15 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph), 7.44 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, C4-O-*m*-Bz), 7.49 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, C12-O-*m*-Bz), 7.57 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C4-O-*p*-Bz), 7.62 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C12-O-*p*-Bz), 8.04 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2 H, C4-O-*o*-Bz), 8.11 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 2 H, C12-O-*o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.7 (q, C5- $\underline{\text{CH}}_3$), 17.8 (q, C10- $\underline{\text{CH}}_3$), 30.3 (t, Ph- $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 36.0 (t, Ph- $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 51.8 (q, $\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$), 58.6 (q, C16-O $\underline{\text{CH}}_3$), 59.9 (q, C3-O $\underline{\text{CH}}_3$), 60.3 (q, $^4J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 1.4$ Hz, C13-O $\underline{\text{CH}}_3$), 67.2 (d, C5), 67.7 (d, C10), 70.5, 71.14, 73.3, 73.5, 79.2, 80.9, (6 d, C2, C3, C4, C7, C8, C9), 71.07 (t, C16), 73.0 (d, $^2J_{\text{C15-F}} = 12.5$ Hz, C15), 73.1 (d, $^3J_{\text{C12-F}} = 4.8$ Hz, C12), 82.5 (d, $^2J_{\text{C13-F}} = 18.2$ Hz, C13), 89.8 (d, $^1J_{\text{C14-F}} = 184.3$ Hz, C14), 97.4 (d, C1), 100.8, 100.9 (2 d, C6, C11), 116.5 (d, C1-O-*o*-Ph), 128.6, 128.9 (2 d, C4-O-*m*-Bz, C12-O-*m*-Bz), 129.6 (d, C1-O-*m*-Ph), 129.87 (d, C4-O-*o*-Bz), 129.91 (d, C12-O-*o*-Bz), 133.3, 133.7 (2 d, C4-O-*p*-Bz, C12-O-*p*-Bz), 134.7 (s, C1-O-*p*-Ph), 154.8 (s, C1-O-*ipso*-Ph), 165.3 (s, C12-O $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 165.9 (s, C4-O $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 173.5 (s, $\underline{\text{CO}}_2\text{CH}_3$); weitere Signale konnten aufgrund von Überlagerungen nicht identifiziert werden; $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -197.3 (dd, $^2J_{\text{F-H14}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}} = 13.8$ Hz).

6.9.7 Darstellung von Trisaccharid **78** ausgehend von **86**

Methode A: Aktivierung mit BSP und Tf_2O ^[119]

(DK-226)

Unter Argon werden 10 mg (25 μmol , 1.1 Äq.) Glycosyldonor **31** mit 14 mg (23 μmol , 1.0 Äq.) Glycosylakzeptor **86** in 0.5 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 100 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und 15 Minuten bei -60°C gerührt. Danach werden 5 mg (23 μmol , 1.0 Äq.) 1-(Phenylsulfinyl)piperidin (BSP) und 5 μl (30 μmol , 1.3 Äq.) frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O) hinzugefügt und es wird eine Stunde bei -60°C und dann weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) gereinigt. Man erhält ein komplexes Gemisch.

Methode B: Aktivierung mit TESOTf ^[164]

(DK-123)

9 mg (29 μmol , 1.0 Äq.) Glycosyldonor **66** und 18 mg (29 μmol , 1.0 Äq.) Glycosylakzeptor **86** werden unter Argon in 0.5 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 300 mg pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und auf 0°C gekühlt. Es werden 1 μl

(5 μmol , 0.2 Äq.) Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf) hinzugefügt und es wird eine Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Man erhält 3 mg eines Gemischs, in dem Spuren des gewünschten Trisaccharids **78** beobachtet wurden.

6.10 Blockweise Synthese von Trisaccharid **78**

6.10.1 Synthese des Rhamnosyl-Bausteins **90**

Phenyl-2,3-di-O-methyl-1-thio- α -L-rhamnopyranosid^[170] (**90**)

Methode A: Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit HCl^[140]

(DK-264)

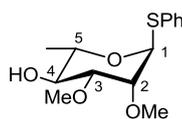
195 mg (0.482 mmol) **B2** werden in 50 ml trockenem Ethanol gelöst, mit 28 ml verdünnter Salzsäure (1 mol/l) versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird je einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) erhält man 72 mg (0.253 mmol, 53%) **90** als farbloses Öl.

Methode B: Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ^[138]

(DK-269)

92 mg (0.227 mmol) **B2** werden in 6.0 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0.3 ml Wasser versetzt. Es werden 64 mg (0.276 mmol, 1.2 Äq.) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) hinzugefügt und es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt, zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und je einmal mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) erhält man 64 mg (0.225 mmol, 99%) **90** als farblosen Feststoff.

¹⁷⁰ M. Tokarski, *Synthese eines fluorierten Derivats des Phenolischen Glykolipids I und Studien zur Synthese der Myxotyroside A und B*, Dissertation, Technische Universität Dortmund, 2013.



90

$R_f = 0.40$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H5}} = 6.2$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 2.52 (br. s, 1 H, OH), 3.40 (dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 3.0$ Hz, 1 H, H3), 3.47 (s, 3 H, C2- OCH_3), 3.49 (s, 3 H, C3- OCH_3), 3.65 (td, $^3J_{\text{H4-H3,H5}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H4-OH}} = 1.8$ Hz, 1 H, H4), 3.90 (dd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H2-H1}} = 1.5$ Hz, 1 H, H2), 4.13 (dq, $^3J_{\text{H5-H4}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H5-CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H5), 5.62 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 0.8$ Hz, 1 H, H1), 7.26 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, *p*-Ph), 7.31 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, *m*-Ph), 7.48 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2 H, *o*-Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.7 (q, C5- CH_3), 57.1, 58.3 (2 q, C2- OCH_3 , C3- OCH_3), 69.4 (d, C5), 72.0 (d, C4), 77.8 (d, C2), 81.5 (d, C3), 85.0 (d, C1), 127.4 (d, *p*-Ph), 129.2 (d, *m*-Ph), 131.2 (d, *o*-Ph), 134.9 (s, *S-ipso*-Ph).

6.10.2 Synthese von Disaccharid 89

Methode A: Aktivierung mit Lewis-Säure nach klassischer Methode^[164]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Glycosylakzeptor **90** und Glycosyldonor **66** werden unter Argon in trockenem Dichlormethan gelöst, mit pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und ggf. auf 0 °C gekühlt. Dann wird das Aktivierungsreagenz hinzugefügt und bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 47** aufgelistet.

Tabelle 47: Methode A: Aktivierung mit Lewis-Säure nach klassischer Methode.

Nr.	66	90	Reagenzien	Ergebnis
DK-250 ^[a]	60 mg (131 μmol)	45 mg (158 μmol , 1.2 Äq.)	16 μl (69 μmol , 0.5 Äq.) TESOTf	20 mg (34 μmol , 26%) 89 , 23 mg Mischfraktion (89/90 \approx 25:75)
DK-263 ^[b]	230 mg (501 μmol)	168 mg (591 μmol , 1.2 Äq.)	2 x 50 μl (259 μmol , 0.5 Äq.) TMSOTf	komplexes Gemisch, Spuren 89

^[a] Bedingungen: 1.2 ml DCM, 100 mg MS (4Å), RT, 24 h, Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). ^[b] Bedingungen: 2.5 ml DCM, 150 mg MS (4Å), 0 °C, 4 h, dann 0 °C \rightarrow RT, 14 h, Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

Methode B: Aktivierung mit Lewis-Säure nach inverser Methode^[142]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Glycosylakzeptor **90** wird unter Argon in der Hälfte des trockenen Lösungsmittels gelöst, mit pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und ggf. auf 0 °C gekühlt. Das Aktivierungsreagenz wird hinzugefügt und es wird 15 Minuten gerührt. Danach wird Glycosyldonor **66**, in der zweiten Hälfte des Lösungsmittels gelöst, hinzugegeben und es wird unter Erwärmen auf Raumtemperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 48** aufgelistet.

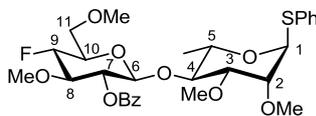
Tabelle 48: Methode B: Aktivierung mit Lewis-Säure nach inverser Methode.

Nr.	Glycosyldonor	Glycosylakzeptor	Reagenzien	LM	Bedingungen	Chromatographie	Ergebnis
DK-267	88 mg 66 (216 µmol, 1.5 Äq.)	36 mg 90 (127 µmol)	2x 13 µl (1 µmol, 0.01 Äq.) TMSOTf (1 mol/l in Et ₂ O)	1.0 ml Et ₂ O	RT, 4 h	4:1, HPLC: HEPT/IPA = 99:1	26 mg (45 µmol, 35%) 89
DK-277	75 mg 66 (164 µmol, 1.2 Äq.)	38 mg 90 (134 µmol)	3 µl (34 µmol, 0.3 Äq.) TfOH	1.7 ml DCM, 300 mg MS (4Å)	RT, 12 h	---	kein Umsatz
DK-287	109 mg 66 (238 µmol, 1.2 Äq.)	61 mg 90 (215 µmol)	7 µl (36 µmol, 0.1 Äq.) TMSOTf	1.0 ml DCM, 100 mg MS (4Å)	RT, 5.5 h	4:1, HPLC: HEPT/IPA = 99:1	69 mg (119 µmol, 55%) 89
DK-315	150 mg 66 (327 µmol, 1.2 Äq.)	80 mg 90 (281 µmol)	3x 20 µl (104 µmol, 0.4 Äq.) TMSOTf	1.5 ml DCM	RT, 7 h	6:1	84 mg (145 µmol, 31%) 89 , 8 mg (14 µmol, 5%) α- 89 , 26 mg 89/90 ≈ 90:10
DK-330	57 mg 66 (124 µmol, 1.2 Äq.)	30 mg 90 (105 µmol)	8 µl (41 µmol, 0.4 Äq.) TMSOTf	1.0 ml DCM, 100 mg MS (4Å)	0 °C→RT, 19 h	10:1	32 mg (55 µmol, 52%) 89 , 18 mg Mischfraktion (25% 89 , 7% 90) ^[a]
DK-376	380 mg 66 (828 µmol, 1.1 Äq.)	215 mg 90 (756 µmol)	43 µl (222 µmol, 0.3 Äq.) TMSOTf	7.0 ml DCM, 1.5 g MS (4Å)	0 °C→RT, 24 h	10:1, HPLC: HEPT/IPA = 98:2	285 mg (491 µmol, 65%) 89 , 27 mg (95 µmol, 13%) 90

^[a] Ausbeuten in der Mischfraktion berechnet mittels ¹H-qNMR-Messung.

Phenyl-(2-*O*-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-methyl-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (89**)**

(DK-376)



89

$R_f = 0.65$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -142.5$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H5}} = 6.2$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 3.09 (s, 3 H, C3- OCH_3), 3.26 (dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 3.0$ Hz, 1 H, H3), 3.40 (s, 3 H, C2- OCH_3), 3.41 (s, 3 H, C11- OCH_3), 3.49 (s, 3 H, C8- OCH_3), 3.55-3.67 (m, 4 H, H8, H10, H11a, H11b), 3.69 (t, $^3J_{\text{H4-H3,H5}} = 9.4$ Hz, 1 H, H4), 3.75 (dd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H2-H1}} = 1.2$ Hz, 1 H, H2), 4.06 (dq, $^3J_{\text{H5-H4}} = 9.2$, $^3J_{\text{H5-CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H5), 4.53 (dt, $^2J_{\text{H9-F}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{H9-H8,H10}} = 8.9$ Hz, 1 H, H9), 4.92 (d, $^3J_{\text{H6-H7}} = 8.1$ Hz, 1 H, H6), 5.13 (t, $^3J_{\text{H7-H6,H8}} = 8.7$ Hz, 1 H, H7), 5.53 (s, 1 H, H1), 7.21-7.30 (m, 3 H, C1-S-*m*-Ph, C1-S-*p*-Ph), 7.41 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, C1-S-*o*-Ph), 7.46 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H, *m*-Bz), 7.58 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, *p*-Bz), 8.13 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, *o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.8 (q, C5- CH_3), 56.9 (q, C3- OCH_3), 58.2 (q, C11- OCH_3), 60.0 (q, C2- OCH_3), 60.2 (q, $^4J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 1.9$ Hz, C8- OCH_3), 68.4 (d, C5), 70.9 (t, C11), 73.0 (d, $^2J_{\text{C10-F}} = 13.0$ Hz, C10), 73.2 (d, $^3J_{\text{C7-F}} = 1.4$ Hz, C7), 77.96 (d, C2), 78.00 (d, C4), 81.3 (d, C3), 82.5 (d, $^2J_{\text{C8-F}} = 18.2$ Hz, C8), 84.5 (d, C1), 89.7 (d, $^1J_{\text{C9-F}} = 183.8$ Hz, C9), 101.3 (d, C6), 127.4 (d, C1-S-*p*-Ph), 128.5 (d, *m*-Bz), 129.1 (d, C1-S-*m*-Ph), 129.9 (d, *o*-Bz), 130.0 (s, *ipso*-Bz), 131.3 (d, C1-S-*o*-Ph), 133.2 (d, *p*-Bz), 134.6 (s, C1-S-*ipso*-Ph), 165.1 (s, C7- OC(O)Ph); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -196.7 (dd, $^2J_{\text{F-H4}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}} = 16.1$ Hz); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 2932, 1731, 1602, 1584, 1452, 1385, 1269, 1111, 1086, 1026, 981, 846, 760, 712, 692, 665$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_9\text{FNaS}$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+ 603.2035$, gefunden: 603.2035.

6.10.3 Darstellung von Trisaccharid 78 ausgehend von 89

Methode A: Aktivierung mit BSP und Tf_2O ^[119]

(DK-335)

Unter Argon werden 25 mg (43 μmol) Glycosyldonor **89** in 0.75 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 100 mg pulverisiertem Molekularsieb (4 \AA) versetzt und 15 Minuten bei -60 $^\circ\text{C}$ gerührt. Danach werden 10 mg (46 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) 1-(Phenylsulfinyl)piperidin (BSP) und 8 μl (48 μmol , 1.1 $\text{\AA}q.$) frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O) hinzugefügt und es wird weitere 15 Minuten bei -60 $^\circ\text{C}$ gerührt. Schließlich werden 29 mg (65 μmol , 1.3 $\text{\AA}q.$) Glycosylakzeptor **38**,

gelöst in 0.75 ml trockenem Dichlormethan, hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Erwärmen auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) gereinigt. Man erhält 11 mg (12 μmol , 28%) **78** sowie 16 mg (17 μmol , 41%) eines Gemisches aus **78** und **92** (**78/92** \approx 60:40). Die Gesamtausbeute beträgt somit 68% (**78/92** \approx 75:25). Zusätzlich wurden 6 mg (12 μmol , 21%) **38** reisoliert.

Methode B: Aktivierung mit NIS und AgOTf^[127]

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Unter Argon werden der Glycosyldonor und der Glycosylakzeptor in trockenem Lösungsmittel gelöst, mit pulverisiertem Molekularsieb (4Å) versetzt und 10-15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird ggf. gekühlt und es werden *N*-Iodsuccinimid und Silber(I)trifluormethansulfonat hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird mit wenigen Tropfen Triethylamin gequencht, über Hyflo Super Cel[®] medium filtriert und je zweimal mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 49** aufgelistet.

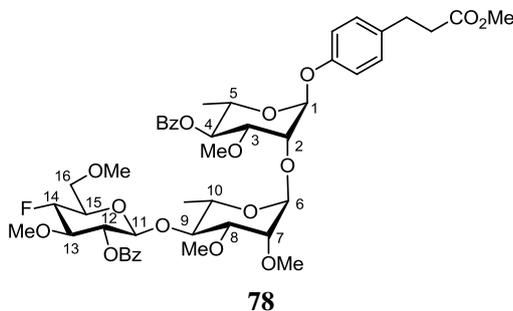
Tabelle 49: Dritter Weg: Synthese von Trisaccharid **78** ausgehend von **89**.

Nr.	Glycosyldonor 89	Glycosylakzeptor 38	Reagenzien	LM	Bedingungen	Chromatographie	Ergebnis ^[a]
DK-284	25 mg (43 μ mol, 1.1 Äq.)	17 mg (38 μ mol)	13 mg (57 μ mol, 1.3 Äq.) NIS, 4 mg (15 μ mol, 0.4 Äq.) AgOTf	2 ml DCM, 50 mg MS 4Å	RT, 20 Min.	1:1	10 mg (11 μ mol, 29%) 78 ^[b]
DK-253	20 mg (34 μ mol, 1.2 Äq.)	13 mg (29 μ mol)	9 mg (93 μ mol, 1.3 Äq.) NIS, 3 mg (12 μ mol, 0.4 Äq.) AgOTf	200 μ l DCM, 25 mg MS 4Å	RT, 5 h	4:1	6 mg (7 μ mol, 23%) 78 , 11 mg (12 μ mol, 41%) 78/92 \approx 67:33, (Summe: 64% 78/92 \approx 75:25)
DK-336	25 mg (43 μ mol)	29 mg (65 μ mol, 1.5 Äq.)	10 mg (44 μ mol, 1.0 Äq.) NIS, 4 mg (15 μ mol, 0.4 Äq.) AgOTf	1.5 ml DCM, 250 mg MS 4Å	RT, 2 h	6:1	24 mg (26 μ mol, 61%) 78 , 12 mg (13 μ mol, 30%) 92 , (Summe: 91% 78/92 \approx 67:33), 6 mg (13 μ mol, 21%) 38
DK-337	25 mg (43 μ mol)	29 mg (65 μ mol, 1.5 Äq.)	10 mg (44 μ mol, 1.0 Äq.) NIS, 4 mg (15 μ mol, 0.4 Äq.) AgOTf	1.5 ml DCM, 250 mg MS 4Å	0 °C, 1 h	6:1	19 mg (21 μ mol, 48%) 78 , 11 mg (12 μ mol, 28%) 92 , 7 mg (8 μ mol, 18%) 78/92 \approx 83:17, (Summe: 94% 78/92 \approx 67:33), 8 mg (9 μ mol, 28%) 38
DK-338	24 mg (41 μ mol)	28 mg (63 μ mol, 1.5 Äq.)	10 mg (44 μ mol, 1.0 Äq.) NIS, 4 mg (15 μ mol, 0.4 Äq.) AgOTf	1.5 ml DCM/Et ₂ O (90:10), 250 mg MS 4Å	RT, 1 h	6:1	35 mg (38 μ mol, 93%) 78/92 \approx 75:25, 8 mg (18 μ mol, 29%) 38
DK-339	24 mg (41 μ mol)	28 mg (63 μ mol, 1.5 Äq.)	10 mg (44 μ mol, 1.0 Äq.) NIS, 4 mg (15 μ mol, 0.4 Äq.) AgOTf	1.5 ml Et ₂ O, 250 mg MS 4Å	RT, 19 h	6:1	20 mg (22 μ mol, 53%) 78/92 \approx 88:12, 8 mg (18 μ mol, 29%) 38
DK-377	140 mg (241 μ mol)	165 mg (371 μ mol, 1.5 Äq.)	56 mg (244 μ mol, 1.0 Äq.) NIS, 25 mg (97 μ mol, 0.4 Äq.) AgOTf	7.5 ml Et ₂ O, 1.5 g MS 4Å	RT, 19 h	2:1	109 mg (119 μ mol, 49%) 78 , 89 mg (20 μ mol, 54%) 38 , Mischfraktion ^[c]

^[a] Angegeben sind nach Säulenchromatographie reisoliertes Edukt **38**, isolierte Produktfraktionen **78** und **92**, Produktgemischfraktionen aus **78/92** sowie durch Auswertung der ¹H-NMR-Spektren berechnete Produktverhältnisse. Berechnete Gesamtausbeuten in Klammern; ^[b] Nach Säulenchromatographie und HPLC (Eurosphere II 100-10-Si, *n*-Heptan/2-Propanol = 98:2, 20 ml/min, 1.4 MPa); ^[c] Mischfraktion von 81 mg. Enthält **38/92** \approx 50:50 sowie ein unbekanntes Nebenprodukt.

***p*-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2-*O*-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-di-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-4-*O*-benzoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (78)**

(DK-337)



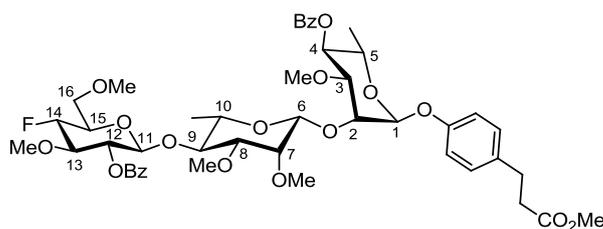
78

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{25} = -79.7$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_5} = 6.0$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 1.27 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_{10}} = 5.3$ Hz, 3 H, C10- CH_3), 2.62 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.8$ Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.92 (t, $^3J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 7.8$ Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.16 (s, 3 H, C8- OCH_3), 3.38 (dd, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_9} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 3.0$ Hz, 1 H, H8), 3.40 (s, 3 H, C3- OCH_3), 3.41 (s, 3 H, C16- OCH_3), 3.44 (s, 3 H, C7- OCH_3), 3.49 (s, 3 H, C13- OCH_3), 3.55-3.67 (m, 6 H, H9, H10, H13, H15, H16a, H16b), 3.68 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.70 (dd, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 1.6$ Hz, 1 H, H7), 3.87 (dd, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 3.0$ Hz, 1 H, H3), 3.93 (dq, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_5-\text{CH}_3} = 6.3$ Hz, 1 H, H5), 4.28 (br. t, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1, \text{H}_3} = 2.4$ Hz, 1 H, H2), 4.53 (dt, $^2J_{\text{H}_{14}-\text{F}} = 50.4$ Hz, $^3J_{\text{H}_{14}-\text{H}_{13}, \text{H}_{15}} = 9.0$ Hz, 1 H, H14), 4.93 (d, $^3J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{12}} = 8.0$ Hz, 1 H, H11), 5.12 (t, $^3J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{11}, \text{H}_{13}} = 8.8$ Hz, 1 H, H12), 5.17 (d, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 1.2$ Hz, 1 H, H6), 5.24 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3, \text{H}_5} = 9.8$ Hz, 1 H, H4), 5.43 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 1.3$ Hz, 1 H, H1), 7.02 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, C1-*o*-Ph), 7.15 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, C1-*m*-Ph), 7.45 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, C4-*o*-*m*-Bz), 7.48 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, C12-*o*-*m*-Bz), 7.57 (br. t, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, C4-*o*-*p*-Bz), 7.60 (br. t, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, C12-*o*-*p*-Bz), 8.04 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, C4-*o*-*o*-Bz), 8.14 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, C12-*o*-*o*-Bz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.6 (q, C5- CH_3), 18.0 (q, C10- CH_3), 30.3 (t, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 36.0 (t, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 51.8 (q, CO_2CH_3), 57.2 (q, C8- OCH_3), 58.8 (q, C16- OCH_3), 59.1 (q, C7- OCH_3), 60.0 (q, C3- OCH_3), 60.3 (q, $^4J_{\text{CH}_3-\text{F}} = 1.9$ Hz, C13- OCH_3), 67.6 (d, C5), 67.9 (d, C10), 71.0 (t, C16), 72.7 (d, C2), 73.0 (d, $^2J_{\text{C}_{15}-\text{F}} = 8.6$ Hz, C15), 73.2 (d, $^3J_{\text{C}_{12}-\text{F}} = 5.8$ Hz, C12), 73.6 (d, C4), 76.3 (d, C7), 77.8 (d, C9), 79.6 (d, C3), 80.5 (d, C8), 82.7 (d, $^2J_{\text{C}_{13}-\text{F}} = 18.2$ Hz, C13), 89.8 (d, $^1J_{\text{C}_{14}-\text{F}} = 183.3$ Hz, C14), 97.4 (d, C1), 98.5 (d, C6), 101.3 (d, C11), 116.5 (d, C1-*o*-Ph), 128.56 (d, C12-*o*-*m*-Bz), 128.58 (d, C4-*o*-*m*-Bz), 129.6 (d, C1-*o*-*m*-Ph), 129.8 (d, C4-*o*-*o*-Bz), 130.0 (d, C12-*o*-*o*-Bz), 130.1 (s, C4/C12-OC(O)-*ipso*-Ph), 133.32, 133.34 (2 d, C4-*o*-*p*-Bz, C12-*o*-*p*-Bz), 134.6 (s, C1-*o*-*p*-Ph), 154.7 (s, C1-*o*-*ipso*-Ph), 165.3 (s, C12-OC(O)Ph), 165.9 (s, C4-OC(O)Ph), 173.5 (s, CO_2CH_3); weitere Signale konnten aufgrund von Überlagerungen nicht identifiziert werden;

^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -197.3 (dd, $^2J_{\text{F-H14}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}} = 13.8$ Hz); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 2928, 2854, 1731, 1602, 1510, 1451, 1386, 1315, 1268, 1123, 1096, 1072, 1028, 999, 844, 803, 712, 634$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{O}_{17}\text{FNa}$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 937.3629, gefunden: 937.3629.

***p*-(2-Methoxycarbonyl)phenyl-(2-*O*-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-di-*O*-methyl- β -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-4-*O*-benzoyl-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (92)**

(DK-338)



92

$R_f = 0.55$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{25} = -17.7$ ($c = 1$, CHCl_3); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H5}} = 6.2$ Hz, 3 H, C5-CH₃), 1.33 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H10}} = 6.2$ Hz, 3 H, C10-CH₃), 2.61 (t, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 7.8$ Hz, 2 H, Ph-CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 2.91 (t, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph-CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 2.96 (dd, $^3J_{\text{H8-H9}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H8-H7}} = 3.1$ Hz, 1 H, H8), 3.08 (s, 3 H, C8-O-CH₃), 3.21 (dq, $^3J_{\text{H10-H9}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H10-CH}_3} = 6.1$ Hz, 1 H, H10), 3.39 (s, 3 H, C16-O-CH₃), 3.44 (s, 3 H, C3-O-CH₃), 3.49 (s, 3 H, C13-O-CH₃), 3.53 (dq, $^3J_{\text{H15-H14}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H15-H16a,H16b,F}} = 3.1$ Hz, 1 H, H15), 3.56-3.69 (m, 5 H, H7, H9, H13, H16a, H16b), 3.67 (s, 3 H, C7-O-CH₃), 3.71 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.88 (dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 3.3$ Hz, 1 H, H3), 4.00 (dq, $^3J_{\text{H5-H4}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H5-CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H5), 4.43 (t, $^3J_{\text{H2-H1,H3}} = 2.9$ Hz, 1 H, H2), 4.51 (s, 1 H, H6), 4.52 (dt, $^2J_{\text{H14-F}} = 50.4$ Hz, $^3J_{\text{H14-H13,H15}} = 8.9$ Hz, 1 H, H14), 4.91 (d, $^3J_{\text{H11-H12}} = 8.1$ Hz, 1 H, H11), 5.08 (t, $^3J_{\text{H12-H11,H13}} = 8.7$ Hz, 1 H, H12), 5.26 (t, $^3J_{\text{H4-H3,H5}} = 9.1$ Hz, 1 H, H4), 5.48 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 2.4$ Hz, 1 H, H1), 7.00 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, C1-O-*o*-Ph), 7.13 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph), 7.43 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H, C4-O-*m*-Bz), 7.46 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H, C12-O-*m*-Bz), 7.56 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, C4-O-*p*-Bz), 7.58 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, C12-O-*p*-Bz), 8.03 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, C4-O-*o*-Bz), 8.10 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, C12-O-*o*-Bz); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 17.8 (q, C10-CH₃), 18.1 (q, C5-CH₃), 30.3 (t, Ph-CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 36.0 (t, Ph-CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 51.8 (q, C7-O-CH₃), 56.5 (q, C8-O-CH₃), 57.4 (q, C3-O-CH₃), 60.0 (q, C16-O-CH₃), 60.3 (q, $^4J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 1.9$ Hz, C13-O-CH₃), 61.8 (q, CO₂CH₃), 67.8 (d, C5), 70.9 (t, C16), 71.60 (d, C10), 71.63 (d, C2), 73.1 (d, $^2J_{\text{C15-F}} = 24.0$ Hz, C15), 73.2 (d, $^3J_{\text{C12-F}} = 9.6$ Hz, C12), 73.5 (d, C4), 75.9 (d, C7), 77.5 (d, C3/C9), 82.5 (d, $^2J_{\text{C13-F}} = 18.2$ Hz, C13), 83.3 (d, C8), 89.7 (d, $^1J_{\text{C14-F}} = 183.8$ Hz, C14),

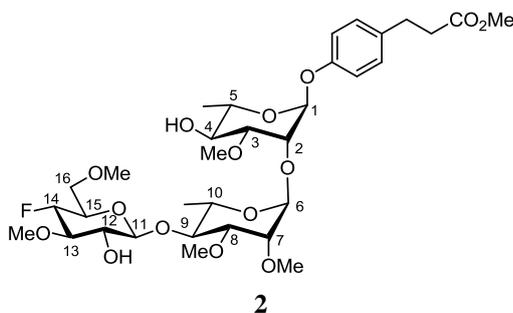
95.8 (d, C1), 99.0 (d, C6), 101.2 (d, C11), 116.5 (d, C1-O-*o*-Ph), 128.50, 128.51 (2 d, C4-O-*m*-Bz, C12-O-*m*-Bz), 129.5 (d, C1-O-*m*-Ph), 129.85 (d, C4-O-*o*-Bz), 129.93 (d, C12-O-*o*-Bz), 130.0 (s, C12-OC(O)-*ipso*-Ph), 130.2 (s, C4-OC(O)-*ipso*-Ph), 133.2 (d, C4-O-*p*-Bz), 133.3 (d, C12-O-*p*-Bz), 134.7 (s, C1-O-*p*-Ph), 155.1 (s, C1-O-*ipso*-Ph), 165.2 (s, C12-OC(O)Ph), 165.8 (s, C4-OC(O)Ph), 173.4 (s, CO₂CH₃); weitere Signale konnten aufgrund von Überlagerungen nicht identifiziert werden; ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -197.4 (dd, ²J_{F-H14} = 50.5 Hz, ³J_{F-H} = 16.1 Hz); IR (Film): ν_{max} = 2927, 2854, 1731, 1602, 1510, 1451, 1375, 1315, 1269, 1110, 1082, 1027, 986, 847, 803, 713, 594 cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₄₇H₅₉O₁₇FN_a (m/z): [M+Na]⁺ 937.3629, gefunden: 937.3624.

6.11 Darstellung der PGL-I-Derivate **2** und **93**

***p*-(2-Methoxycarbonyl)ethylphenyl-(4-desoxy-4-fluor-3,6-di-*O*-methyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(2,3-di-*O*-methyl-α-L-rhamnopyranosyl)-(1→2)-3-*O*-methyl-α-L-rhamnopyranosid (**2**)**

(DK-380)

90 mg (98 μmol) **78** werden unter Argon in 1.8 ml trockenem Methanol gelöst und mit 185 μl (986 μmol, 10 Äq.) Natriummethanolat-Lösung (30wt%, 5.33 mol/l in Methanol) versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Amberlite® IR120 (H-Form) neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 25:1) erhält man 65 mg (92 μmol, 94%) **2** als farbloses Öl.



2

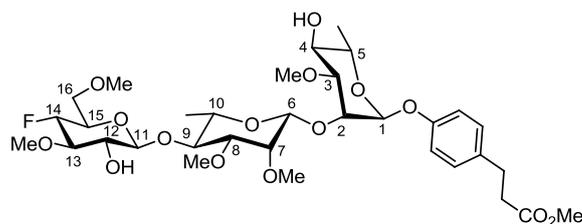
R_f = 0.50 (Dichlormethan/Methanol = 10:1); [α]_D²⁰ = -60.0 (c = 1, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (d, ³J_{CH₃-H5} = 6.2 Hz, 3 H, C5-CH₃), 1.32 (d, ³J_{CH₃-H10} = 6.0 Hz, 3 H, C10-CH₃), 2.37 (br. s, 1 H, C4-OH), 2.60 (t, ³J_{CH₂-CH₂} = 7.8 Hz, 2 H, Ph-CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 2.89 (t, ³J_{CH₂-CH₂} = 7.7 Hz, 2 H, Ph-CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 3.32-3.43 (m, 2 H, H12, H13), 3.37 (s, 3 H, C16-O-CH₃), 3.47 (s, 3 H, C8-O-CH₃), 3.47-3.53 (m, 1 H, H15), 3.49 (s, 3 H, C7-O-CH₃), 3.52 (s, 3 H, C3-O-CH₃), 3.54-3.64 (m, 6 H, H3, H4, H8, H9, H16a, H16b), 3.63 (d, ⁵J_{CH₃-F} = 1.0 Hz, 3 H, C13-O-CH₃), 3.66 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.69-3.78 (m, 3 H, H5, H7, H10), 3.85 (s, 1 H, C12-OH), 4.21 (t, ³J_{H2-H1,H3} = 2.2 Hz, 1 H, H2),

4.38 (dt, $^2J_{\text{H14-F}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{H14-H13,H15}} = 9.7$ Hz, 1 H, H14), 4.45 (d, $^3J_{\text{H11-H12}} = 7.4$ Hz, 1 H, H11), 5.09 (s, 1 H, H6), 5.42 (s, 1 H, H1), 6.95 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, C1-O-*o*-Ph), 7.11 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.7 (q, C10- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 17.9 (q, C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 30.2 (t, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - CO_2CH_3), 35.9 (t, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - CO_2CH_3), 51.7 (q, CO_2CH_3), 56.7 (q, C8-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 57.8 (q, C3-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 59.2 (q, C7-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 59.8 (q, C16-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 60.5 (q, $^4J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 2.4$ Hz, C13-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 68.3 (d, C10), 69.1 (d, C5), 71.0 (t, C16), 71.9 (d, C4), 72.3 (d, C2), 73.4 (d, $^2J_{\text{C15-F}} = 24.5$ Hz, C15), 74.3 (d, $^3J_{\text{C12-F}} = 10.1$ Hz, C12), 76.0 (d, C7), 80.3 (d, C8), 81.5 (d, C3), 81.6 (d, C9), 83.7 (d, $^2J_{\text{C13-F}} = 17.3$ Hz, C13), 89.9 (d, $^1J_{\text{C14-F}} = 184.3$ Hz, C14), 97.4 (d, C1), 98.6 (d, C6), 105.3 (d, C11), 116.4 (d, C1-O-*o*-Ph), 129.5 (d, C1-O-*m*-Ph), 134.5 (s, C1-O-*p*-Ph), 154.8 (s, C1-O-*ipso*-Ph), 173.4 (s, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -198.1 (dd, $^2J_{\text{F-H14}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}} = 13.8$ Hz); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3440, 2933, 2832, 1734, 1611, 1510, 1450, 1385, 1294, 1229, 1197, 1117, 1057, 1000, 912, 838, 750, 666$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{O}_{15}\text{FNa}$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 729.3104, gefunden: 729.3119.

***p*-(2-Methoxycarbonyl)ethylphenyl-(4-desoxy-4-fluor-3,6-di-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-di-*O*-methyl- β -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-3-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid (93)**

(DK-379)

15 mg (16 μmol) **92** werden unter Argon in 300 μl trockenem Methanol gelöst, mit 30 μl (160 μmol , 9.8 Äq.) Natriummethanolat-Lösung (30wt%, 5.33 mol/l in Methanol) versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Amberlite[®] IR120 (H-Form) neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 25:1) erhält man 4 mg (6 μmol , 35%) **93** als farbloses Öl sowie 10 mg eines Gemisches von **93** mit einer unbekanntenen Verunreinigung als gelbes Öl. Nach nochmaliger säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 40:1) dieses Gemisches erhält man weitere 4 mg (6 μmol , 35%) **93** als farbloses Öl. Die Gesamtausbeute von **93** beträgt somit 8 mg (11 μmol , 69%).



93

$R_f = 0.50$ (Dichlormethan/Methanol = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = 23.4$ ($c = 0.4$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H}5} = 6.2$ Hz, 3 H, C5- CH_3), 1.41 (d, $^3J_{\text{CH}_3\text{-H}10} = 6.2$ Hz, 3 H, C10- CH_3), 2.45 (s, 1 H, C4-OH), 2.61 (t, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 2.91 (t, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 7.7$ Hz, 2 H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 3.24 (dd, $^3J_{\text{H}8\text{-H}9} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H}8\text{-H}7} = 3.1$ Hz, 1 H, H8), 3.29 (dq, $^3J_{\text{H}10\text{-H}9} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H}10\text{-CH}_3} = 6.2$ Hz, 1 H, H10), 3.32-3.41 (m, 2 H, H12, H13), 3.38 (s, 3 H, C16-O CH_3), 3.45 (s, 3 H, C8-O CH_3), 3.49-3.51 (m, 1 H, H15), 3.51 (s, 3 H, C3-O CH_3), 3.57 (ddd, $^2J_{\text{H}16\text{a-H}16\text{b}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{H}16\text{a-H}15} = 4.5$ Hz, $^4J_{\text{H}16\text{a-F}} = 1.8$ Hz, 1 H, H16a), 3.61-3.67 (m, 5 H, H3, H4, H9, H16b, C12-OH), 3.63 (d, $^5J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 1.0$ Hz, 3 H, C13-O CH_3), 3.65 (s, 3 H, C7-O CH_3), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.78 (dq, $^3J_{\text{H}5\text{-H}4} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H}5\text{-CH}_3} = 6.0$ Hz, 1 H, H5), 3.80 (d, $^3J_{\text{H}7\text{-H}8} = 2.9$ Hz, 1 H, H7), 4.32 (s, 1 H, H2), 4.40 (dt, $^2J_{\text{H}14\text{-F}} = 50.4$ Hz, $^3J_{\text{H}14\text{-H}13,15} = 9.0$ Hz, 1 H, H14), 4.46 (d, $^3J_{\text{H}11\text{-H}12} = 7.6$ Hz, 1 H, H11), 4.50 (s, 1 H, H6), 5.46 (d, $^3J_{\text{H}1\text{-H}2} = 1.2$ Hz, 1 H, H1), 7.00 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H C1-O-*p*-Ph), 7.13 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, C1-O-*m*-Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 17.6 (q, C10- CH_3), 18.1 (q, C5- CH_3), 30.3 (t, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 36.0 (t, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 51.8 (q, CO_2CH_3), 56.41 (q, C3-O- CH_3), 56.44 (q, C8-O- CH_3), 59.8 (q, C16-O- CH_3), 60.6 (q, $^4J_{\text{CH}_3\text{-F}} = 1.9$ Hz, C13-O- CH_3), 61.6 (q, C7-O- CH_3), 69.2 (d, C5), 70.9 (t, C16), 71.66 (d, C4), 71.72 (d, C2), 71.8 (d, C10), 73.4 (d, $^2J_{\text{C}15\text{-F}} = 25.0$ Hz, C15), 74.2 (d, $^3J_{\text{C}12\text{-F}} = 10.1$ Hz, C12), 76.0 (d, C7), 79.3 (d, C3), 81.2 (d, C9), 82.8 (d, C8), 83.8 (d, $^2J_{\text{C}13\text{-F}} = 17.3$ Hz, C13), 89.8 (d, $^1J_{\text{C}14\text{-F}} = 182.3$ Hz, C14), 96.2 (C1), 99.8 (C6), 105.3 (C11), 116.5 (d, C1-O-*o*-Ph), 129.5 (d, C1-O-*m*-Ph), 134.7 (s, C1-O-*p*-Ph), 155.0 (s, C1-O-*ipso*-Ph), 173.4 (s, CO_2CH_3); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ -198.2 (dd, $^2J_{\text{F-H}14} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}} = 13.8$ Hz); IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3443, 2923, 2853, 1732, 1510, 1453, 1376, 1299, 1229, 1112, 1066, 1024, 985, 910, 834, 752, 666, 580$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{O}_{15}\text{FNa}$ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 729.3104, gefunden: 729.3118.

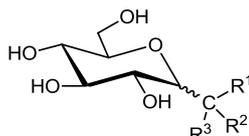
II. TEIL:

SYNTHESE VON *C*-GLYCOSIDEN DURCH GOLD-KATALYSIERTE
OXIDATIVE CYCLISIERUNG-ARYLIERUNG VON HEX-5-EN-2-OLEN

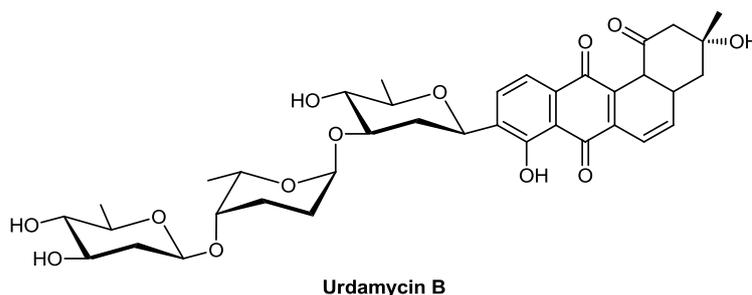
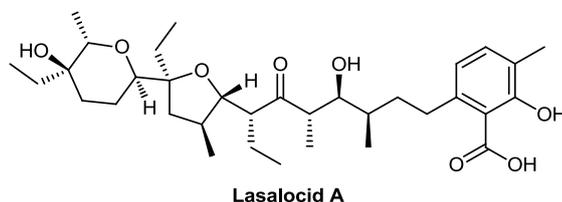
7 EINLEITUNG

7.1 C-Glycoside

Als C-Glycosid bezeichnet man gewöhnlich ein Glycosylderivat, bei dem das anomere Zentrum eines Kohlenhydrats oder eines Kohlenhydrat-Analogons über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung (C-glycosidische Bindung) mit einem Aglycon oder einem anderen Kohlenhydrat verbunden ist (**Schema 62**).^[171]

**Schema 62**

C-Glycoside kommen in der Natur eher selten vor. Meist findet man sie als Strukturelement in komplexeren Naturstoffen. In **Schema 63** sind zwei Beispiele C-glycosidischer Naturstoffe abgebildet. Bei Lasalocid A handelt es sich um einen natürlichen Wirkstoff, der als Antibiotikum verwendet wird.^[172] Urdamycin B ist ein C-Glycosid der Gruppe der Angucycline, welche unter anderem antibakterielle oder antitumorale Aktivität zeigen.^[173]

**Schema 63**

Häufiger dagegen wird über die synthetische Herstellung von C-glycosidischen Analoga natürlich vorkommender Kohlenhydrate berichtet. Diese besitzen aufgrund ihrer

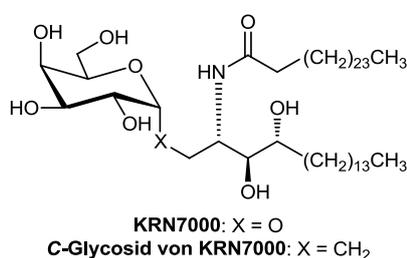
¹⁷¹ B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem (Hrsg.), *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, Springer-Verlag, Berlin, **2008**, 755-757.

¹⁷² M. H. D. Postema, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8545-8599.

¹⁷³ T. Bililign, B. R. Griffith, J. S. Thorson, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 742-760.

C-glycosidischen Bindung im Vergleich zum O-Glycosid besondere chemische Eigenschaften. Sie sind stabiler gegenüber chemischer und enzymatischer Spaltung und können dadurch stärkere biologische Wirksamkeiten besitzen. Dabei rückten besonders C-glycosidische Analoga von Kohlenhydratverbindungen aus der Glycobiologie (z. B. Glycoproteine, Glycolipide) ins Interesse der Forschung.^[174]

Ein Beispiel dafür ist der Wirkstoff KRN7000 (**Schema 64**). Dabei handelt es sich um ein aus dem natürlichen Sphingolipid Agelasphin 9b (aus dem Schwamm *Agelas mauritianus*) synthetisch entwickeltes Anticancerogen. Das zu KRN7000 analog synthetisierte C-Glycosid zeigte in Untersuchungen in einigen Fällen eine 100 bis 1000-fach höhere Antitumor-Aktivität als das O-Glycosid KRN7000.^[171]



Schema 64

Aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften werden C-Glycoside oft zur Untersuchung der Rolle von Kohlenhydraten in biologischen Prozessen eingesetzt (z. B. Kohlenhydrat-Rezeptor-Wechselwirkungen). In neuerer Zeit wurden dafür zahlreiche Arbeiten zu synthetischen Darstellungsmethoden von C-Glycosiden veröffentlicht.^[174]

7.2 Gold in der organischen Katalyse

In seiner elementaren Form ist Gold seit tausenden Jahren bekannt. Es kommt in der Natur zumeist gediegen vor und lässt sich dadurch verhältnismäßig leicht gewinnen. Durch seine chemischen Eigenschaften besitzt das Metall einen besonderen Glanz und außerdem verhält es sich zu seiner Umwelt weitestgehend inert, sodass es seine Erscheinung praktisch ewig behält und daher als unvergänglich gilt. Bereits in alten Kulturen besaß Gold eine besondere Bedeutung und einen außergewöhnlichen Wert. Es wurde schon früh zu Schmuck verarbeitet oder zur Herstellung von Kunstgegenständen genutzt und fand später auch als Zahlungsmittel Verwendung. Bis heute steht das Edelmetall für Schönheit und Wertbeständigkeit und hat über die Zeit nichts von seiner Besonderheit verloren. Im letzten Jahrhundert fand Gold in verschiedenen Anwendungsbereichen wie der Medizin oder der Elektronik neue Bedeutung. Auch

¹⁷⁴ B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem (Hrsg.), *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, Springer-Verlag, Berlin, **2008**, 2021-2024.

wurde der Nutzen des Übergangsmetalls und seiner Verbindungen auf dem Gebiet der chemischen Katalyse erkannt. Von größerem Interesse sind dabei die Einsatzmöglichkeiten von löslichen Goldverbindungen in der homogenen organischen Katalyse.^[175,176]

In diesem Bereich wurden erst in den letzten Jahren vermehrt Forschungsarbeiten durchgeführt. Besondere Effektivität zeigten Goldkomplexe bei der Aktivierung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen für nucleophile Additionsreaktionen (**Abbildung 23**).^[177]

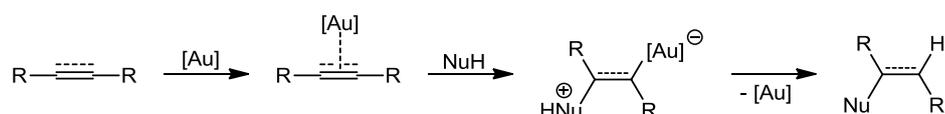
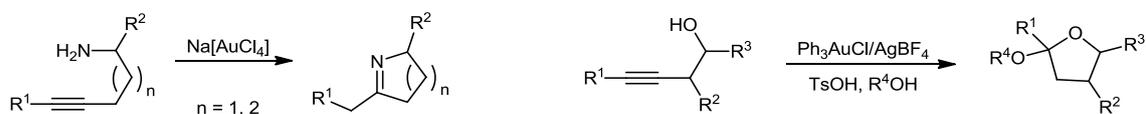


Abbildung 23: Allgemeiner Mechanismusvorschlag zur gold-katalysierten nucleophilen Addition an C-C-Mehrfachbindungen.^[177]

Bei diesen Reaktionen geht man im Allgemeinen davon aus, dass der Goldkatalysator am π -System der Mehrfachbindung koordiniert und diese für einen nucleophilen Angriff aktiviert. Über eine intermediär meist in *anti*-Stellung gebildete Vinyl-Gold-Spezies entsteht daraus nach abschließender Protodeaurierung das jeweilige Additionsprodukt.^[177]

Für gold-katalysierte nucleophile Additionen wurden bereits zahlreiche Substrate, wie Alkine, Allene und Alkene, eingesetzt. Als Beispiele für solche Reaktionen sind die Hydroaminierung und die Hydroalkoxylierung von Alkinen zu nennen. Insbesondere die verbesserten Möglichkeiten der intramolekularen nucleophilen Addition an π -Systeme unter den besonders milden Bedingungen der Gold(I)- oder Gold(III)-Katalyse sind von großem Interesse.^[178]



Schema 65

Beispielsweise untersuchten *Utimoto et al.*^[179] die Hydroaminierung von Alkinen unter den milden Bedingungen der Goldkatalyse, wobei sich nach der Cyclisierung und Tautomerisierung stabile Imine bildeten. Ein weiteres Beispiel ist die Bildung von

¹⁷⁵ A. Laguna (Hrsg.), *Modern Supramolecular Gold Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 1-63.

¹⁷⁶ A. F. Hollemann, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, **2007**, 1466-1469.

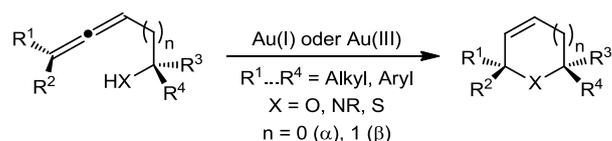
¹⁷⁷ A. Laguna (Hrsg.), *Modern Supramolecular Gold Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 429-490.

¹⁷⁸ A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211.

¹⁷⁹ Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, *11*, 975-978.

Tetrahydrofuranyl-Ethern durch gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Homopropargylalkoholen (**Schema 65**).^[180]

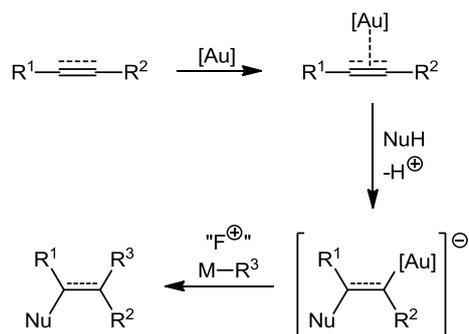
Exemplarisch sind auch die Arbeiten von *Krause et al.*^[181] zur gold-katalysierten *endo*-Cycloisomerisierung α - oder β -heterofunktionalisierter Allene zu nennen (**Schema 66**). Mit dieser Methode ist die Darstellung komplexer heterocyclischer Verbindungen möglich, die zum Beispiel für die Naturstoffsynthese von Bedeutung sind.



Schema 66

Auch für Alkene sind ebenso wie für die anderen oben genannten Stoffgruppen zahlreiche Beispiele für Hydroalkoxylierungen oder Hydroaminierungen sowie verschiedener anderer nucleophiler Additionen bekannt.^[178]

Eine besondere Variation der nucleophilen Additionsreaktionen an Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen ist die gold-katalysierte nucleophile Addition in Gegenwart eines Fluorierungsreagenzes. Dabei besteht einerseits die Möglichkeit der Bildung fluorierter Additionsprodukte. Von größerem Interesse ist jedoch die Fähigkeit eines elektrophilen Fluorierungsreagenzes, kaskadische Homokupplungen oder Kreuzkupplungen zu erleichtern und damit in einem Reaktionsschritt die Bildung zweier C-C-Bindungen oder C-X-Bindungen zu ermöglichen (**Schema 67**).^[182]



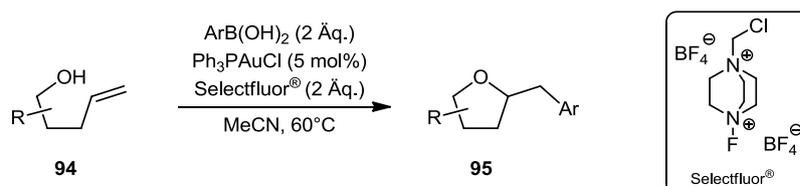
Schema 67

¹⁸⁰ V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489-4492.

¹⁸¹ N. Krause, V. Belting, C. Deutsch, J. Erdsack, H.-T. Fan, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Morita, F. Volz, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063-1069.

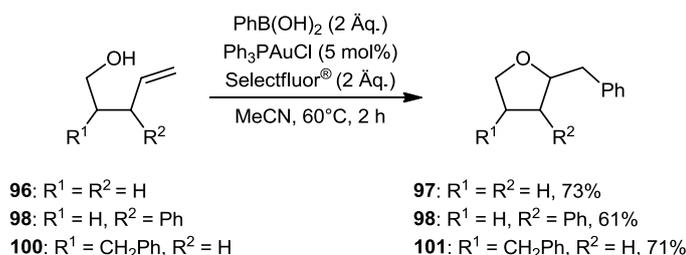
¹⁸² M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 675-690.

Eine Anwendungsmöglichkeit dieser Methode ist die gold-katalysierte Arylierung von Hydroxyalkenen mit Arylboronsäuren. Dazu sind Arbeiten von *Zhang et al.*^[183] bekannt, in denen die Bildung von Tetrahydrofuran-Ringen durch gold-katalysierte oxidative Cyclisierung-Arylierung von Pent-4-en-1-ol-Derivaten beschrieben wird. Das eingesetzte Alkenol **94** wird dabei in einem Schritt durch einen gold-katalysierten intramolekularen nucleophilen Angriff cyclisiert und anschließend durch oxidative Arylierung mit dem Arylrest der eingesetzten Arylboronsäure zu **95** funktionalisiert (**Schema 68**).



Schema 68

Als beste Bedingungen für diese Reaktion erwies sich nach *Zhang et al.*^[183] der Einsatz von 2.0 Äquivalenten Arylboronsäure in Gegenwart von 2.0 Äquivalenten Selectfluor[®] als elektrophilem Fluorierungsreagenz sowie 5 mol% Chlor(triphenylphosphin)gold(I) als Katalysator in Acetonitril bei 60 °C. Damit gelang die Bildung der gewünschten funktionalisierten Cyclisierungsprodukte in guten bis sehr guten Ausbeuten. Als Testsubstanzen wurden zumeist einfache Alkenole eingesetzt, die keine bzw. nur wenige Funktionalisierungen besaßen. In **Schema 69** sind dazu drei Beispiele dargestellt.



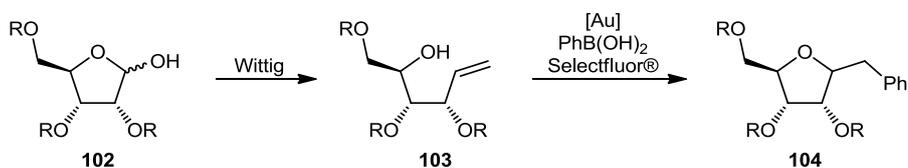
Schema 69

Die Umsetzung von Pent-4-en-1-ol (**96**) mit Phenylboronsäure zu 2-Benzyltetrahydrofuran (**97**) gelang unter den oben genannten Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 73%. Entsprechend ergaben sich für die Umsetzung von **98** zu Tetrahydrofuran **99** 61% Ausbeute und aus Alkenol **100** wurde Tetrahydrofuran **101** mit 71% Ausbeute erhalten.

¹⁸³ G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1474-1475.

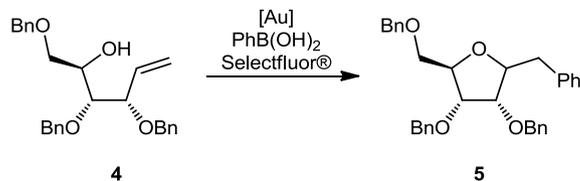
8 PROBLEMSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

Mit der Kenntnis der Ergebnisse von *Zhang et al.*^[183] ergab sich für diese Arbeit die Fragestellung, ob die Bedingungen der gold-katalysierten oxidativen Cyclisierung-Arylierung auch auf höher funktionalisierte Alkenole übertragbar sind. Es sollte dazu untersucht werden, ob es möglich ist, aus einem Polyalkoxyalkenol, wie **103**, ein entsprechendes C-Glycosid (**104**) herzustellen (**Schema 70**). Die verwendeten Alkenole **103** sollten dafür aus geschützten Monosacchariden (**102**) durch Wittig-Reaktion zugänglich gemacht werden.



Schema 70

In den ersten Untersuchungen sollten die für die Tetrahydrofuran-Bildung optimierten Reaktionsbedingungen nach *Zhang et al.*^[183] auf die Umsetzung eines funktionalisierten Hex-5-en-2-ols zum entsprechenden C-Glycosid übertragen werden. Als Substrat wurde das benzylgeschützte Alkenol **4** ausgewählt, mit dem durch gold-katalysierte oxidative Cyclisierung-Arylierung das C-Glycosid **5** synthetisiert werden sollte (**Schema 71**).



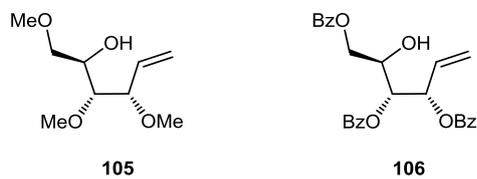
Schema 71

Das Alkenol **4** wurde ausgewählt, da es sich dabei um eine literaturbekannte Verbindung handelt, welche in vier Stufen aus D-(-)-Ribose zugänglich ist.^[184,185] Überdies war die Voraussetzung für eine Reaktionsoptimierung, dass die Schutzgruppen unter den weiteren Reaktionsbedingungen stabil sind und den Schlüsselschritt der Synthese aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften möglichst nicht negativ beeinflussen. Als einfache Arylquelle sollte Phenylboronsäure verwendet werden und als Goldkatalysator sollte Chlor(triphenylphosphin)gold(I) eingesetzt werden.

¹⁸⁴ G. Xu, K. D. Moeller, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2590-2593.

¹⁸⁵ G. Sudhakar, V. D. Kadam, S. Bayya, G. Pranitha, B. Jagadeesh, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5452-5455.

Um den Einfluss verschiedener Schutzgruppen auf die Synthese zu untersuchen, sollten zusätzlich die beiden Alkenole **105** und **106** hergestellt werden, welche analog zu **4** Methyl- bzw. Benzoyl-Schutzgruppen tragen (**Schema 72**).

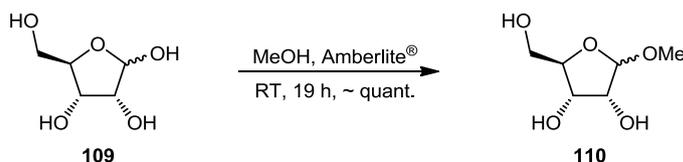


Schema 72

9 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

9.1 Synthese der Ribofuranosen **3**, **107** und **108**

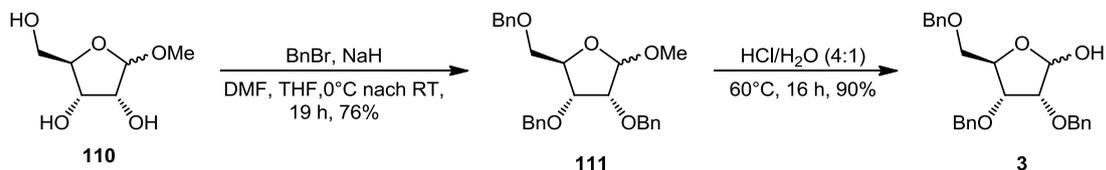
Die Synthese der drei Ribofuranosen **3**, **107** und **108** als Startmaterialien für die Wittig-Reaktionen erfolgte entsprechend literaturbekannten Bedingungen ausgehend von D-(-)-Ribose (**109**).



Schema 73

Im ersten Schritt wurde dazu D-(-)-Ribose (**109**) durch eine säurekatalysierte Fischer-Glycosylierung mit Methanol und saurem Ionentauscher Amberlite[®] IR120 (H-Form) in den gemeinsamen Vorläufer Methyl-D-ribofuranosid (**110**) überführt (Schema 73).^[186,187] Man erhielt **110** mit einer Ausbeute von 99%. Das Anomerenverhältnis betrug $\alpha/\beta \approx 36:64$ (DK-295).

Für die Synthese des benzylgeschützten Bausteins **3** wurde **110** entsprechend der literaturbekannten Bedingungen nach Xu und Möller^[184] weiter umgesetzt (Schema 74).



Schema 74

Zuerst wurden die drei freien Hydroxylgruppen unter Verwendung von Natriumhydrid und Benzylbromid durch basenkatalysierte nucleophile Substitution als Benzylether geschützt. Nach der Reaktion über Nacht erhielt man das gewünschte Produkt **111** als Anomerenmisch, das bei der säulenchromatographischen Reinigung getrennt wurde. Man erhielt 18% α -**111** sowie 58% β -**111**. Die Gesamtausbeute betrug somit 76% (DK-EZ8).

Anschließend sollte das Methylglycosid **111** mithilfe von verdünnter Salzsäure wieder zum Lactol gespalten werden. Die entsprechende Literaturvorschrift^[184] enthielt für diese Reaktion widersprüchliche Angaben bezüglich der Säurekonzentration, sodass **111** in

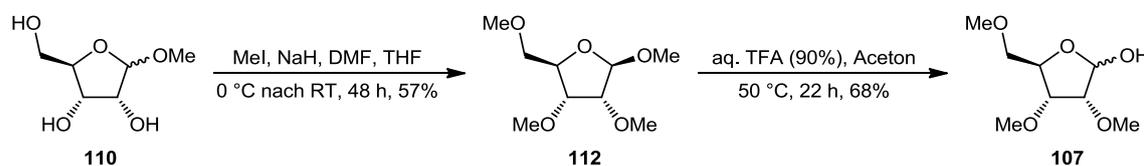
¹⁸⁶ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2400-2412.

¹⁸⁷ S. Buchini, C. J. Leumann, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 14, 3152-3168.

einem ersten Versuch mit verdünnter Salzsäure-Lösung (Salzsäure/Wasser, v/v = 1:4) bei 60 °C umgesetzt wurde. Nach 36 Stunden wurde die Reaktion abgebrochen, obwohl der Umsatz laut DC-Kontrolle noch nicht vollständig war. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man das Produkt **3** mit einer Ausbeute von 27%. Zusätzlich wurden 71% des Edukts **111** reisoliert. Das Edukt wurde daher erneut umgesetzt, jedoch mit konzentrierterer Salzsäure-Lösung (Salzsäure/Wasser, v/v = 4:1). Nach 16 Stunden Reaktionszeit bei 60 °C erhielt man das gewünschte Produkt **3** mit weiteren 63% Ausbeute. Die Gesamtausbeute betrug somit 90%. Das Anomerenverhältnis lag bei $\alpha/\beta \approx 40:60$ (DK-EZ10).

Mit der anfangs gewählten, niedrigen Salzsäure-Konzentration wurde auch bei verlängerter Reaktionszeit kein vollständiger Umsatz erreicht. Es zeigte sich, dass zur Spaltung des Methylglycosids stark saure Bedingungen bei erhöhter Reaktionstemperatur notwendig sind.

Zur Darstellung des methylgeschützten Bausteins **107** wurde das Methylglycosid **110** ebenfalls nach *Xu* und *Möller*^[184] zunächst durch Umsetzung mit Natriumhydrid und Iodmethan vollständig mit Methylethern geschützt. Anschließend wurde das Methylglycosid am anomeren Zentrum ebenfalls wieder gespalten (**Schema 75**).



Schema 75

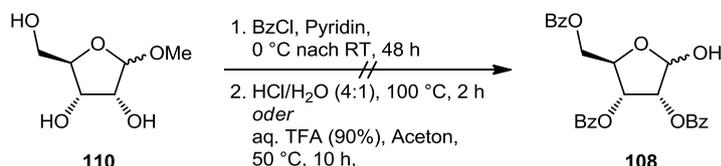
Im ersten Versuch erhielt man bei der Reaktion von **110** mit Natriumhydrid und Iodmethan nach Säulenchromatographie das gewünschte Produkt **112** nach 19 Stunden Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 55% als β -Anomer (DK-269). In einem zweiten Versuch wurde **112** bei verlängerter Reaktionszeit von 48 Stunden mit einer Ausbeute von 57% erhalten (DK-370).

Die anschließende säurekatalysierte Spaltung des Methylglycosids **112** erfolgte mit einer konzentrierteren Salzsäure-Lösung (Salzsäure/Wasser, v/v = 4:1). Nach einer Reaktionszeit von 19 Stunden bei 60 °C wurde das gewünschte Produkt **107** mit einer Ausbeute von 41% und einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 25:75$ erhalten (DK-299). Aufgrund der im Vergleich zum Literaturwert von 85% niedrigen Ausbeute, wurde ein weiterer Versuch mit alternativen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Dabei wurde **112** mit wässriger Trifluoressigsäure (90%) in Aceton für 22 Stunden bei 50 °C umgesetzt.^[188]

¹⁸⁸ Y. Du, Q. Pan, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 17-24.

Man erhielt das gewünschte Produkt **107** mit einer Ausbeute von 68% und einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 20:80$ (DK-374).

Die Darstellung des dritten, benzoylgeschützten Bausteins **108** sollte in einer Zweistufensynthese ausgehend von **110** erfolgen (**Schema 76**).



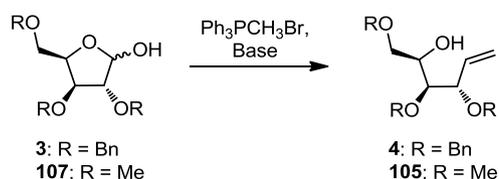
Schema 76

Dazu wurde Baustein **110** im ersten Schritt mit Benzoylchlorid in Pyridin umgesetzt.^[69] Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Rohprodukt direkt zur Spaltung des Methylglycosids weiter verwendet. Beim ersten Versuch mit der bei den anderen Bausteinen bereits eingesetzten Salzsäure-Lösung (Salzsäure/Wasser, v/v = 4:1) erhielt man nach zwei Stunden bei 100 °C nach Säulenchromatographie mehrere bisher unbekannte, komplexe Produkte im Gemisch mit Benzoesäure (DK-EZ6/DK-297).^[184] Das gleiche Ergebnis erzielte die alternative Spaltung des Methylglycosids mit verdünnter Trifluoressigsäure nach zehn Stunden Reaktionszeit bei 50 °C (DK-297).^[188]

Der benzoylgeschützte Ribofuranosebaustein **108** wurde mit dieser Synthesefolge nicht dargestellt. Die erhaltenen komplexen Produktgemische lassen vermuten, dass die Benzoyl-Schutzgruppen den Bedingungen zur Spaltung des Methylglycosids nicht standhielten und abgespalten wurden. Für die Synthese dieses Bausteins ist die Durchführung weiterer Optimierungsversuche notwendig.

9.2 Wittig-Reaktionen der Ribofuranosen **3** und **107** zu den Alkenolen **4** und **105**

Zur Darstellung der Alkenole **4** und **105** für die gold-katalysierte oxidative Cyclisierung wurden die beiden Ribofuranosen **3** und **107** in einer Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphonium-Salz umgesetzt (**Schema 77**).^[189]



Schema 77

Der vorgeschlagene Mechanismus für diese Reaktion ist in **Abbildung 24** dargestellt.

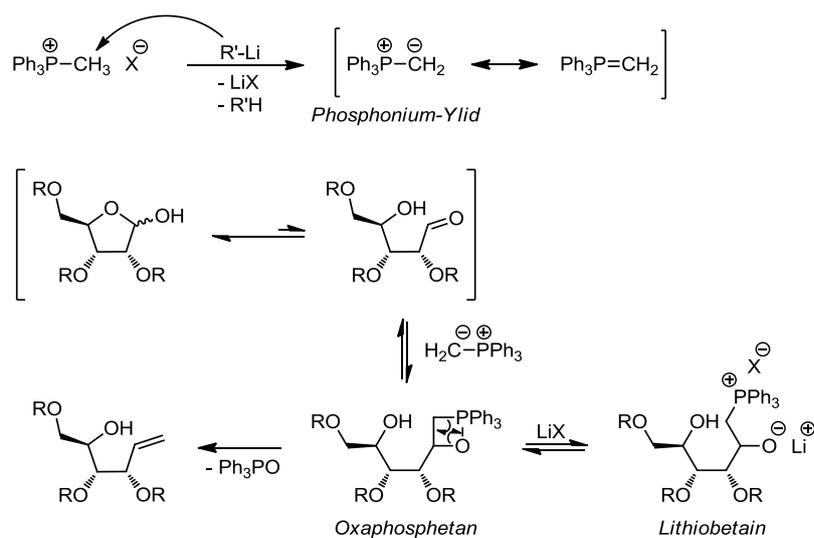


Abbildung 24: Mechanismusvorschlag der Wittig-Reaktion.^[189,190]

Als Kohlenstoffquelle für die neu zu bildende Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung wird ein Methyltriphenylphosphonium-Salz verwendet. Dieses wird durch die Reaktion mit einer starken Lithium-Base in ein sehr reaktives, labiles Phosphonium-Ylid überführt. Das Monosaccharid **3** steht in Lösung im dynamischen Gleichgewicht zwischen den cyclischen Verbindungen des α - und β -Anomers (Furanose- oder Pyranose-Form) sowie der acyclischen Form. Dabei liegt das Gleichgewicht größtenteils auf der Seite der Furanose-Form. Bei der Öffnung des Halbacetals entsteht eine Aldehydfunktion, an deren Carbonylkohlenstoff das carbanionische Kohlenstoffatom des Phosphonium-Ylids in einer konzertierten [2+2]-Cycloaddition angreift. Es entsteht ein Oxaphosphetan, das unter diesen Bedingungen im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Lithiobetain steht. Der Zerfall des Oxaphosphetans unter Freisetzung von Triphenylphosphanoxid führt schließlich zur Bildung des gewünschten Alkenols. Eine treibende Kraft dieser Reaktion ist die Bildung von Triphenylphosphanoxid aufgrund der hohen Oxophilie des Phosphors. Die irreversible Ausbildung der stabilen P=O-Doppelbindung begünstigt die Bildung der Produkte.

Für die Umsetzung von **3** zu **4** mittels Wittig-Reaktion wurden verschiedene Bedingungen untersucht. Die Ergebnisse dazu sind in **Tabelle 50** aufgeführt.

¹⁸⁹ G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318-1330.

¹⁹⁰ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**, 458-466.

Tabelle 50: Ergebnisse der Wittig-Reaktionen von **3**.

Nr.	Wittig-Reagenz (3.0 Äq.)	Base (3.0 Äq.)	LM	Temperatur	Zeit	Ergebnis
DK-257	ICH ₃ PPh ₃	<i>n</i> -BuLi	THF	0 °C → RT	23 h	13 % 4 , ~39% 3
DK-298	BrCH ₃ PPh ₃	<i>n</i> -BuLi	THF	0 °C → RT, dann 70 °C	23 h, 2 h	26% 4
DK-329	BrCH ₃ PPh ₃	PhLi	THF	0 °C → RT	24 h	45% 4
DK-372	BrCH ₃ PPh ₃	PhLi	Toluol	0 °C → RT	23 h	25% 4 , 63% 3
DK-373	BrCH ₃ PPh ₃	KO ^t Bu	THF	0 °C → RT	23 h	66% 4 , 21% 113

Zu Beginn wurden Bedingungen in Anlehnung an *Sudhakar et al.*^[185] getestet. Dabei wurden jeweils 3.0 Äquivalente Methyltriphenylphosphonium-Salz und Base eingesetzt. Im ersten Versuch wurde **3** mit Methyltriphenylphosphoniumiodid und *n*-Butyllithium für 23 Stunden unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur in Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhielt das gewünschte Alkenol **4** mit einer Ausbeute von 13%. Zusätzlich wurden ca. 39% des Edukts **3** reisoliert (DK-257). Im Vergleich zum Literaturwert^[185] von 31% war die Produktausbeute hier relativ niedrig. Diese Beobachtung ging mit einem unvollständigen Umsatz einher, da das Edukt **3** teilweise reisoliert wurde.

In einem zweiten Versuch unter Verwendung des entsprechenden Bromid-Salzes und *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran wurde das Reaktionsgemisch nach Ablauf der 23 Stunden Reaktionszeit unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur für weitere zwei Stunden auf 70 °C erhitzt. Mit diesen Bedingungen konnte die Produktausbeute von **4** auf 26% verdoppelt werden (DK-298). Es zeigte sich, dass auch hier der Umsatz zunächst nicht vollständig war. Erst durch das Erhitzen auf 70°C wurde das Startmaterial vollständig umgesetzt (DC-Kontrolle).

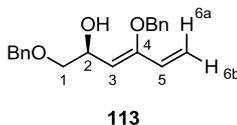
Im dritten Versuch wurde daraufhin eine stärkere Base verwendet. Durch Reaktion von **3** mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und Phenyllithium wurde das gewünschte Alkenol **4** mit einer Ausbeute von 45% dargestellt (DK-329). Durch den Einsatz der stärkeren Base Phenyllithium konnte die Ausbeute noch weiter gesteigert werden. Hier war nach Ablauf der Reaktionszeit kein Edukt mehr zu beobachten (DC-Kontrolle).

Bei dem Einsatz von Toluol als Lösungsmittel und sonst gleichen Bedingungen verschlechterte sich die Ausbeute wiederum auf 25% (DK-372). Hierbei wurden zusätzlich 63% des Edukts **3** wiedergewonnen.

Die bisherigen Ergebnisse zeigten, dass die Wittig-Reaktion des Monosaccharids **3** unter den getesteten Bedingungen mit den Lithium-Basen relativ langsam und oft unvollständig erfolgte. Ein vollständiger Umsatz konnte nur durch Verschärfung der

Reaktionsbedingungen wie das Erhitzen oder die Verwendung einer stärkeren Base erzielt werden. Trotzdem wurde in allen Fällen nur eine moderate Ausbeute an **4** von unter 50% erzielt. Außerdem ließ sich die Differenzmenge an Edukt **3** zum erhaltenen Produkt in keinem Versuch vollständig reisolieren. Es wird daher vermutet, dass sich während der Reaktion Zwischen- oder Nebenprodukte bildeten, welche bei der wässrigen Aufarbeitung oder der säulenchromatographischen Reinigung unbeabsichtigt abgetrennt wurden.

Wie oben beschrieben, ist bekannt, dass Lithium-Salze im Reaktionsverlauf die Bildung von Lithiobetainen induzieren.^[190] Um zu verhindern, dass diese die Reaktion in eine Sackgasse führen, können sogenannte salzfreie Bedingungen mit lithiumfreien Reagenzien verwendet werden, wodurch die Bildung von Betainen verhindert werden kann. Zur Untersuchung dieser Bedingungen wurde ein weiterer Versuch mit Kalium-*tert*-butanolat als Base durchgeführt. Dabei wurde das gewünschte Produkt **4** mit einer Ausbeute von 66% erhalten. Das Edukt **3** wurde nicht reisoliert, jedoch wurde zusätzlich das Nebenprodukt **113** mit einer Ausbeute von 22% isoliert. Es wird angenommen, dass es sich dabei um das Dienol (*S,Z*)-1,4-Bis(benzyloxy)hexa-3,5-dien-2-ol (**Schema 78**) handelt.



Schema 78

Für die Strukturaufklärung von **113** wurden verschiedene ¹H- und ¹³C-NMR-Experimente durchgeführt. Weiterhin wurden die literaturbekannten Verbindungen **3** und **4** für die Zuordnungen vergleichend herangezogen. Darüber hinaus wurde mittels hochaufgelöster ESI-MS-Messung die Molekülmasse der abgebildeten Molekülstruktur bestätigt.

Über das gemessene ¹H-¹H-NOESY-Spektrum wurden die CH₂-Protonen der Benzyl-Schutzgruppen aufgrund der auftretenden Kern-Overhauser-Effekte (NOEs) mit den räumlich benachbarten Protonen der Kohlenstoffkette zugeordnet. Für die CH₂-Gruppe bei 4.52 ppm sind NOEs mit den Protonen H1a und H1b erkennbar, für die CH₂-Gruppe bei 4.82 und 4.85 ppm hingegen nicht. Dafür zeigt diese NOEs mit den Protonen H6a und H5. Die *Z*-Konfiguration der inneren Doppelbindung von **113** wurde aufgrund des erkennbaren NOEs zwischen den beiden Protonen H3 und H5 bestimmt. Bei einer *E*-Doppelbindung wären diese beiden Protonen dafür räumlich zu weit voneinander entfernt, zudem wären dann NOEs zwischen H5 und H2 bzw. OH zu erwarten (**Abbildung 25, Schema 79**).

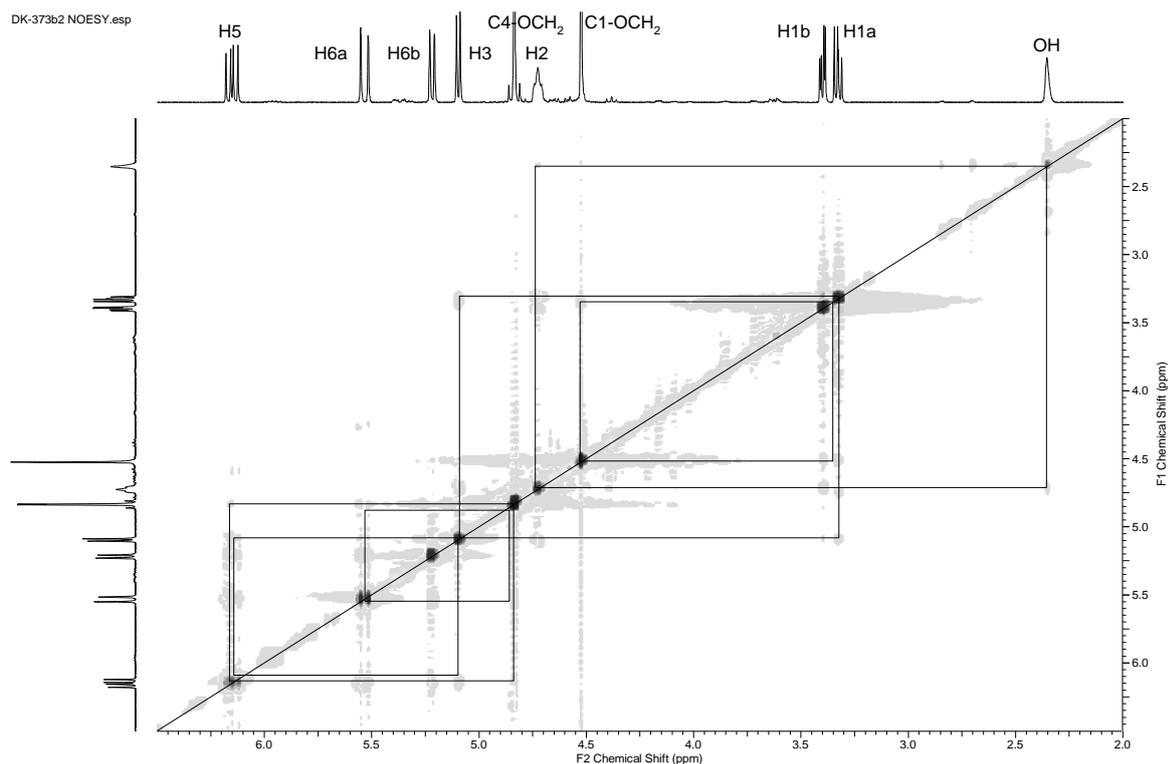
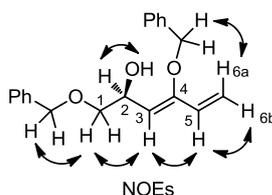


Abbildung 25: ^1H - ^1H -NOESY-Spektrum von **113**.



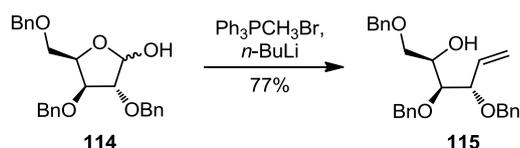
Schema 79

Die Bildung des Dienols **113** als Nebenprodukt ist vermutlich auf die stark basischen Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Vermutlich wird die Acidität des Protons H4 bei der Bildung des Oxaphosphetans erhöht, sodass als Nebenreaktion die Eliminierung eines Äquivalents Benzylalkohol durch die starke Base stattfinden kann.

Die Ausbeute der Wittig-Reaktion von **3** zum Alkenol **4** wurde durch die durchgeführten Optimierungen im Vergleich zu den bekannten Literaturbedingungen bereits mehr als verdoppelt. Unter Standardbedingungen zeigte sich insgesamt eine niedrige Reaktivität des eingesetzten Edukts, die zu einer unvollständigen Umsetzung führte. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur erbrachte eine erste Verbesserung des Umsatzes. Wesentlich verbessert wurde er schließlich durch die Verwendung einer starken salzfreien Base anstelle einer Lithiumbase.

Eine weitere Erklärung für die niedrige Reaktivität von **3** könnten, neben den Reaktionsbedingungen, sterische Einflüsse der funktionellen Gruppe am C3-Atom sein.

In einer bekannten Synthese von *Yu* und *Huang*^[191] für das diastereomere Xylose-Derivat **114** mit umgekehrter Konfiguration am C3-Atom wurde unter gleichen Bedingungen wie in DK-298 eine mehr als doppelt so hohe Ausbeute von 77% erzielt (**Schema 80**). Möglicherweise ist der aus der vorgegebenen Edukt-Struktur resultierende sterische Einfluss unter den Standardbedingungen so groß, dass der Angriff des Phosphonium-Ylids stark gehindert wird und daher nur eine geringe Ausbeute des Produkts **4** erhalten wird. Erst durch die stärkeren Reaktionsbedingungen konnte der Einfluss der sterischen Hinderung vermindert werden und es ergaben sich bessere Ausbeuten.



Schema 80

Vermutlich bestehen weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Produktausbeute. Ein Ansatz kann die Erhöhung der Reaktionstemperatur, welche allerdings vermutlich auch mit einer Begünstigung der Nebenproduktbildung einhergeht. Zudem sollten weitere lithiumfreie Basen (z. B. Natriumamid, Kaliumhexamethyldisilazid) verglichen werden. Dabei sollte die Verbesserung des Umsatzes von **3** zum Produkt **4** bei gleichzeitiger Minimierung oder Unterdrückung der Bildung des Eliminierungsprodukts ins Auge gefasst werden.

Die für die benzylgeschützte Ribofuranose optimierten Bedingungen wurden im Folgenden auch in zwei Versuchen für die Wittig-Reaktion der methylgeschützten Ribofuranose **107** zum Alkenol **105** verwendet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 51** aufgeführt.

Tabelle 51: Ergebnisse der Wittig-Reaktionen von **107**.

Nr.	Wittig-Reagenz (3.0 Äq.)	Base (3.0 Äq.)	LM	Temperatur	Zeit	Ergebnis
DK-300	BrCH ₃ PPh ₃	<i>n</i> -BuLi	THF	0 °C → RT, dann 60 °C, dann RT	48 h, 5 h, 72 h	Spuren 105
DK-375	BrCH ₃ PPh ₃	KO ^t Bu	THF	0 °C → RT	65 h	Spuren 105

Im ersten Versuch wurde die methylgeschützte Ribofuranose **107** mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und *n*-Butyllithium zunächst 48 Stunden unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur in Tetrahydrofuran umgesetzt. Trotz der langen

¹⁹¹ C.-Y. Yu, M.-H. Huang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3021-3024.

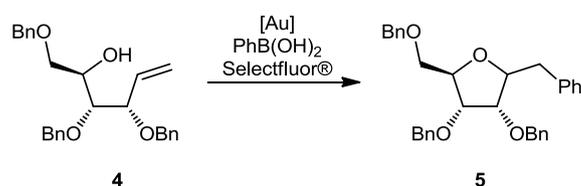
Reaktionszeit war der Umsatz von **107** nicht vollständig (DC-Kontrolle), daher wurde das Reaktionsgemisch, in Analogie zu DK-298, weitere fünf Stunden bei 60 °C erhitzt. Auch hier wurde kein vollständiger Umsatz beobachtet. Daher wurde das Reaktionsgemisch anschließend noch drei Tage bei Raumtemperatur weitergerührt (DK-300). Danach wurde die Reaktion abgebrochen und man erhielt nach Säulenchromatographie ein komplexes Gemisch, in dem das Edukt **107** und Spuren von Produkt **105** beobachtet wurden. Zusätzlich wurde ein Teil des Edukts **107** im Gemisch mit unbekanntem aromatischen Nebenprodukten erhalten, woraus nach Umkristallisation 17% **107** reisoliert wurden.

Im zweiten Versuch wurde das Edukt **107** mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und Kalium-*tert*-butanolat für 65 Stunden unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur in Tetrahydrofuran umgesetzt (DK-375). Trotz der langen Reaktionszeit war der Umsatz von **107** nicht vollständig (DC-Kontrolle). Die Reaktion wurde abgebrochen und man erhielt nach Säulenchromatographie ein komplexes Gemisch, in dem Spuren von Produkt **105** vermutet wurden. Zusätzlich wurde ein Teil des eingesetzten Edukts **107** im Gemisch mit unbekanntem aromatischen Nebenprodukten zurückgewonnen.

Diese Reaktionen zeigten, dass die methylgeschützte Ribofuranose **107** bei der Wittig-Reaktion wesentlich unreaktiver ist als das benzylgeschützte Derivat **3**. Es bedarf hier noch weiterer Anstrengungen, geeignete Reaktionsbedingungen zur zufriedenstellenden Umsetzung von **107** zu Alkenol **105** zu finden. Aufgrund des hohen Aufwandes für diese Optimierungsarbeiten wurde davon hier abgesehen und zunächst ausschließlich das erhaltene benzylgeschützte Derivat **4** als Testsubstanz für die Untersuchung der gold-katalysierten oxidativen Cyclisierung-Arylierung verwendet.

9.3 Gold-katalysierte oxidative Cyclisierung-Arylierung von **4**

Das benzylgeschützte Alkenol **4** wurde nun als Testsubstanz für die gold-katalysierte oxidative Cyclisierung zur Darstellung des C-Glycosids **5** eingesetzt. In Analogie zu der in Kapitel 7.2 beschriebenen Arbeit von Zhang *et al.*^[183] wurde die Umsetzung von **4** mit Phenylboronsäure in Gegenwart von Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und Selectfluor[®] getestet (**Schema 81**).



Schema 81

Für die kaskadische gold-katalysierte oxidative Cyclisierung und Arylierung von **4** wird der in **Abbildung 26** dargestellte Mechanismus analog zu bekannten mechanistischen Untersuchungen dieser Reaktionstyps vorgeschlagen.^[182]

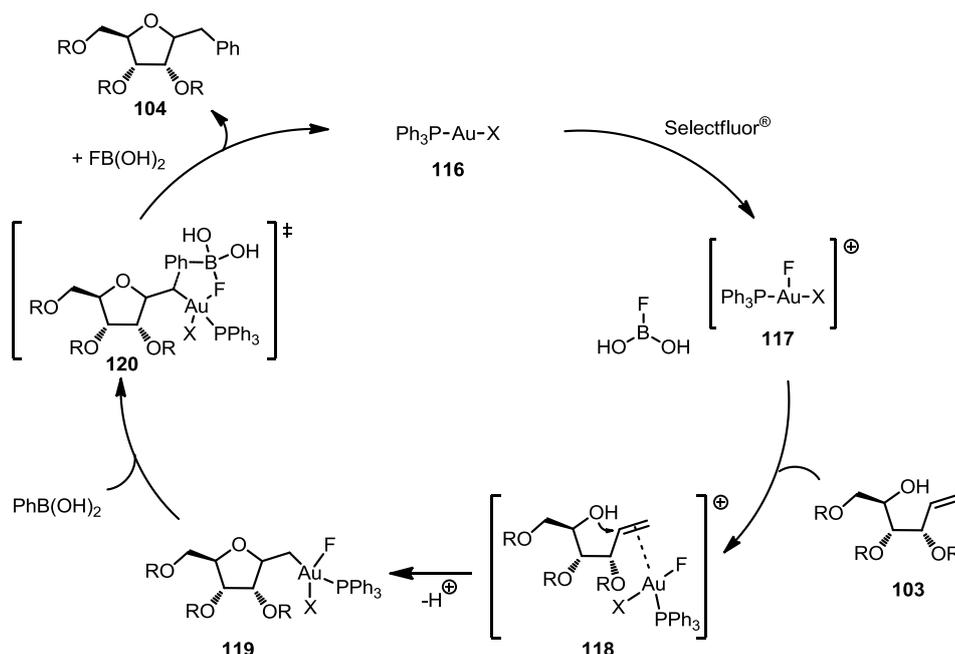


Abbildung 26: Mechanismusvorschlag zur gold-katalysierten Cyclisierung eines Hex-5-en-2-ols.^[182]

In dem vorgeschlagenen Katalysezyklus wird davon ausgegangen, dass sich am Katalysator Chlor(triphenylphosphin)gold(I) (**116**) zunächst durch Anlagerung eines F^+ -Ions unter Oxidation die kationische Gold(III)-Spezies **117** bildet. Diese reagiert mit dem Alkenol **103**, wobei der Gold(III)-Komplex an die Doppelbindung koordiniert (**118**) und sie dadurch für einen intramolekularen nucleophilen Angriff der freien Hydroxylgruppe aktiviert. Es entsteht das Cyclisierungsprodukt **119**, das mit der Phenylboronsäure unter Freisetzung des Goldkatalysators zum funktionalisierten Produkt **104** reagiert. Alle mechanistischen Details der Arylierung sind noch nicht vollständig geklärt. Zur Diskussion steht dabei ein konzertierter Mechanismus über einen fünfgliedrigen Übergangszustand (**120**), wobei das Fluorid des Goldkomplexes das Boratom aktiviert. Zudem scheint eine Art nucleophile Substitution möglich. Sofern der vorhergehende Cyclisierungsschritt durch einen *syn*-Angriff erfolgte, wäre von einer Art $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus unter Inversion der Stereokonfiguration auszugehen. Alternativ wären bei einem vorherigen *anti*-Angriff während der Cyclisierung eine Transmetallierung mit anschließender reduktiver Eliminierung oder ein $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus, beides unter Retention der Stereokonfiguration, mögliche Varianten.^[182]

Im Folgenden (**Tabelle 52**) sind die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe zur gold-katalysierten Synthese von **5** dargestellt.

Tabelle 52: Ergebnisse der gold-katalysierten Darstellung von **5** aus **4** – Teil 1.

Nr.	LM	T	Zeit	Gold-Katalysator	Silber-Katalysator	Ergebnis ^[a] 2R-5/2S-5/4
DK-260	MeCN	60 °C	2 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	---	17:17:67
DK-EZ2	MeCN	60 °C	2 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	10 mol% AgOTf	33:33:33, 26% 5 ^[b]
DK-309	MeCN	60 °C	50 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	---	37:37:26
DK-310	MeCN	60 °C	50 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	5 mol% AgOTf	33:33:33
DK-311	MeCN	60 °C	50 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	5 mol% AgBF ₄	25:25:50
DK-312	MeCN	60 °C	50 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	5 mol% AgSbF ₆	30:30:39
DK-313	MeCN	60 °C	50 h	5 mol% AuCl ₃	---	32:42:26
DK-314	MeCN	60 °C	50 h	5 mol% AuBr ₃	---	27:27:46
DK-317	MeCN	60 °C	19 h	10 mol% Ph ₃ PAuCl	---	33:33:33
DK-320	MeCN	80 °C	19 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	---	15:15:69
DK-321	MeCN	80 °C	3 h	10 mol% Ph ₃ PAuCl	---	10:10:80
DK-326	MeCN	80 °C	19 h	10 mol% Ph ₃ PAuCl	---	komplexes Gemisch, Spuren 5
DK-318	Toluol	60 °C	19 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	---	kein Umsatz
DK-319	Toluol	60 °C	19 h	10 mol% Ph ₃ PAuCl	---	kein Umsatz
DK-322	Toluol	80 °C	19 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	---	kein Umsatz
DK-323	Toluol	80 °C	19 h	10 mol% Ph ₃ PAuCl	---	kein Umsatz
DK-324	MeCN/H ₂ O (20:1)	80 °C	19 h	5 mol% Ph ₃ PAuCl	---	komplexes Gemisch
DK-327	MeNO ₂	80 °C	19 h	10 mol% Ph ₃ PAuCl	---	Zersetzung
DK-328	DMSO	80 °C	19 h	10 mol% Ph ₃ PAuCl	---	kein Umsatz

^[a] Bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

^[b] Nach Säulenchromatographie isoliert.

In Analogie zu den Bedingungen von *Zhang et al.*^[183] wurde **4** mit jeweils 1.0 Äquivalenten Phenylboronsäure und Selectfluor[®] sowie Chlor(triphenylphosphin)gold(I) als Katalysator in Acetonitril umgesetzt. Es wurden Variationen des Katalysators und der Katalysatorbeladung sowie der Reaktionszeit und der Reaktionstemperatur untersucht und zudem wurden weitere Lösungsmittel getestet.

Im ersten Versuch wurden 5 mol% Chlor(triphenylphosphin)gold(I) als Katalysator eingesetzt und das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei 60 °C erhitzt (DK-260). Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde ein Gemisch erhalten, in dem das gewünschte Produkt **5** als epimeres 2*R*/2*S*-Gemisch sowie das Edukt **4** enthalten waren. Durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum wurde ein Verhältnis von 2*R*-**5**/2*S*-**5**/**4** ≈ 17:17:67 ermittelt.

Im zweiten Versuch wurden zusätzlich 10 mol% Silber(I)trifluormethansulfonat verwendet. Man erhielt im Rohprodukt ein Gemisch aus 2*R*-**5**/2*S*-**5**/**4** ≈ 33:33:33 woraus nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung 26% **5** isoliert wurden. Das Diastereomerenverhältnis betrug 2*R*-**5**/2*S*-**5** ≈ 50:50 (DK-EZ2).

Im Vergleich zur alleinigen Verwendung von Chlor(triphenylphosphin)gold(I) als Katalysator begünstigte die Zugabe von Silber(I)trifluormethansulfonat somit die Bildung des Produkts **5**. In den nächsten Versuchen zeigten sich bei unterschiedlicher Katalysatorbeladung und der Verwendung verschiedener Silber-Salze als Zusatz bei einer Reaktionszeit von jeweils 50 h keine signifikanten Unterschiede. In der Regel lagen die Produktausbeuten von **5** im Bereich von etwa 60-65%, wobei die beiden Diastereomere 2*R*-**5** und 2*S*-**5** immer im Verhältnis 50:50 gebildet wurden (DK-309 bis DK-312). Lediglich bei der Verwendung von Silber(I)tetrafluorborat als Co-Katalysator war die Produktausbeute mit 50% etwas niedriger (DK-311). Der Einsatz eines Gold(III)-Salzes zeigte im Vergleich zu Chlor(triphenylphosphin)gold(I) kaum einen Unterschied. Bei der Verwendung von Gold(III)chlorid war das Diastereomerenverhältnis jedoch leicht zu Gunsten von 2*S*-**5** verschoben (DK-313, DK-314).

Bei alleiniger Verwendung von Chlor(triphenylphosphin)gold(I) ohne den Zusatz eines Silbersalzes wirkte sich die Verlängerung der Reaktionszeit positiv auf die Produktbildung aus (DK-260, DK-309). Bezüglich der Reaktionstemperatur deuteten die Beobachtungen auf einen negativen Einfluss höherer Temperaturen hin (DK-321, DK-326). Die Untersuchung weiterer Lösungsmittel zeigte, dass in Toluol und Dimethylsulfoxid keine Reaktion stattfindet (DK-318, DK-319, DK-322, DK-323, DK-328) und in Nitromethan sowie bei Zugabe von Wasser zum Acetonitril Zersetzung erfolgt bzw. komplexe Reaktionsgemische entstehen (DK-327, DK-324).

Aus den oben beschriebenen Versuchen lässt sich zusammenfassen, dass die Darstellung des gewünschten Produktes **5** durch gold-katalysierte oxidative Funktionalisierung von **4** unter den gewählten Reaktionsbedingungen erfolgreich durchgeführt werden konnte. Es

zeigte sich, dass das Produkt in einem Diastereomerengemisch von **2R-5** und **2S-5** im Verhältnis von 50:50 entsteht. Der Umsatz war jedoch nicht vollständig und das verbliebene Edukt **4** war durch einfache Säulenchromatographie nicht vom Produkt abzutrennen. Man erhielt immer ein Gemisch dieser drei Verbindungen. Daher wurde für weitere Optimierungsversuche eine Möglichkeit gesucht, die Produktausbeute aus dem Produktgemisch zu bestimmen, um weitere Informationen über einen positiven Trend zu erkennen und so die besten Reaktionsbedingungen zu bestimmen.

Zu diesem Zweck wurde die Methode der quantitativen NMR-Spektroskopie (qNMR-Spektroskopie) gewählt. Damit war es möglich, durch Zugabe eines Vergleichsstandards zum Rohproduktgemisch durch Integration der charakteristischen ^1H -NMR-Signale Produkt- und Edukt-Ausbeuten zu bestimmen. Geeignete qNMR-Standards müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllen, um präzise Ergebnisse zu ermöglichen. Sie müssen ungiftig, inert, nicht-flüchtig und im verwendeten Lösungsmittel löslich sein. Außerdem müssen sie sich leicht portionieren lassen und dürfen im ^1H -NMR-Spektrum keine Signale überdecken bzw. von anderen Signalen überdeckt werden. Es gibt verschiedene industriell hergestellte qNMR-Standards, die diese Anforderungen erfüllen und für unterschiedliche Anwendungsgebiete kommerziell zur Verfügung stehen. Die Hersteller garantieren für diese Produkte definierte Reinheiten nach Zertifizierungsnormen und stellen Handlungsempfehlungen zur standardisierten Durchführung der Messungen zur Verfügung.

Für die zweite durchgeführte Versuchsreihe zur gold-katalysierten Darstellung von **5** wurde 1,2,4,5-Tetramethylbenzol (Durol) als qNMR-Standard verwendet. Aufgrund seiner charakteristischen Signalverschiebungen und der leichten Handhabbarkeit als Feststoff eignete sich dieser Standard für das vorliegende Problem besonders gut. 1,2,4,5-Tetramethylbenzol zeigt im ^1H -NMR-Spektrum zwei charakteristische Signale. Ein Singulett bei 2.21 ppm, integriert zu zwölf Protonen sowie ein Singulett bei 6.93 ppm, integriert zu zwei Protonen. Bei den Messungen der Rohprodukt- ^1H -NMR-Spektren wurden diese Vergleichssignale von keinen anderen Signalen überlagert.

In der zweiten Versuchsreihe wurde **4** mit 2.1 Äquivalenten Phenylboronsäure, 2.0 Äquivalenten Selectfluor[®] und verschiedenen Katalysatorsystemen in trockenem Acetonitril umgesetzt. Aus den Rohprodukten wurde mittels qNMR-Messung die Ausbeute des Diastereomerengemisches von **5** ($2R/2S \approx 50:50$) sowie des verbliebenen Edukts **4** berechnet. Zur Bestimmung eines Trends für die Optimierung der Reaktionsbedingungen in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur, des Katalysatorsystems und der Reaktionszeit wurden die Ergebnisse graphisch aufgetragen. Sie sind in **Abbildung 27** und **Abbildung 28** dargestellt.

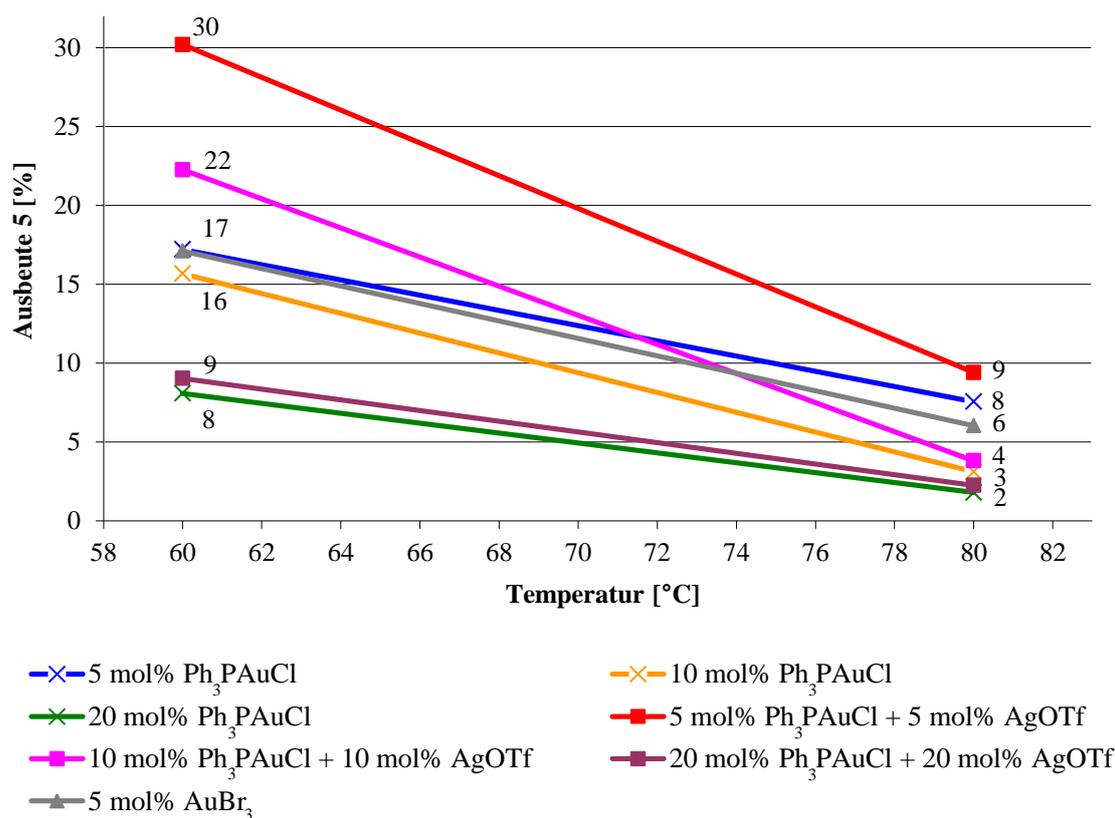


Abbildung 27: Temperaturabhängigkeit bei 17 Stunden Reaktionszeit.

In **Abbildung 27** sind die Ergebnisse der Umsetzung von **4** mit verschiedenen Katalysatorsystemen bei 60 °C bzw. 80 °C Reaktionstemperatur und jeweils 17 Stunden Reaktionszeit dargestellt.

Grundsätzlich zeigte sich, dass eine Reaktionstemperatur von 60 °C im Vergleich zu 80 °C die besseren Ausbeuten lieferte. Die höhere Reaktionstemperatur verschlechterte die Umsetzung von **4** zum gewünschten Produkt **5** dramatisch.

Darüber hinaus war zu beobachten, dass die Ausbeute von **5** mit zunehmender Katalysatorbeladung ebenfalls abnahm. Sowohl beim Einsatz von Chlor(triphenylphosphin)gold(I) allein (Kreuze), als auch bei der Verwendung von Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und Silber(I)trifluormethansulfonat im Verhältnis von 50:50 (Quadrate) waren die Ausbeuten mit jeweils 5 mol% Katalysatoreinsatz am höchsten und nahmen bei Verdopplung der Beladung auf 10 mol% bzw. 20 mol% um bis zur Hälfte ab. Die besseren Ausbeuten wurden mit dem Katalysatorsystem aus Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und Silber(I)trifluormethansulfonat im Verhältnis von 50:50 erhalten. Die Verwendung von Chlor(triphenylphosphin)gold(I) allein ergab durchgehend geringere Ausbeuten. Der vergleichende Versuch mit 5 mol% Gold(III)bromid (Dreiecke) zeigte kaum einen Unterschied zur äquivalenten Menge Chlor(triphenylphosphin)gold(I).

Insgesamt wurde das in dieser Versuchsreihe beste Ergebnis von 30% **5** mit dem Katalysatorsystem aus 5 mol% Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und 5 mol% Silber(I)trifluormethansulfonat bei 60 °C erhalten.

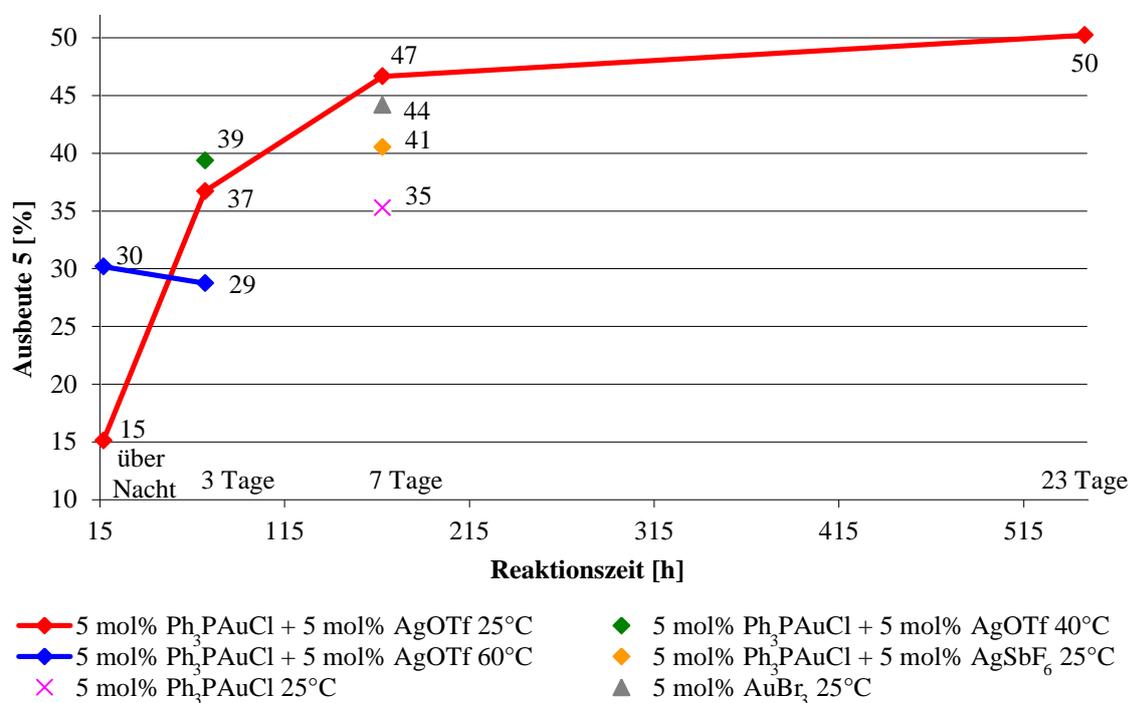


Abbildung 28: Abhängigkeit von der Reaktionszeit.

In **Abbildung 28** sind die Ergebnisse weiterer Optimierungen in Abhängigkeit von der Reaktionszeit dargestellt. Wie bereits oben festgestellt, ergab der Einsatz des Katalysatorsystems aus 5 mol% Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und 5 mol% Silber(I)trifluormethansulfonat bei 60 °C nach 17 Stunden Reaktionszeit eine Ausbeute von 30% **5**. Bei Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Tage verbesserte sich die Ausbeute nicht. Sie blieb nahezu konstant (blaue Diamanten). Durch die Verringerung der Reaktionstemperatur und die Verlängerung der Reaktionszeit wurde die Ausbeute von **5** mit diesem Katalysatorsystem jedoch signifikant verbessert. Bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C wurden nach 17 Stunden 15%, nach drei Tagen 37%, nach sieben Tagen 47% und nach 23 Tagen 50% **5** beobachtet (rote Diamanten). Der Vergleich bei einer Reaktionszeit von sieben Tagen zeigte, dass Chlor(triphenylphosphin)gold(I) (Kreuz), Gold(III)bromid (Dreieck) oder Silber(I)hexafluorantimonat (brauner Diamant) geringere Ausbeuten an **5** erbringen. Fraglich ist bisher noch die Entwicklung bei 40 °C. Hier zeigte ein Versuch mit 5 mol% Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und 5 mol% Silber(I)trifluormethansulfonat nach drei Tagen mit 39% **5** eine etwas höhere Ausbeute als bei 25 °C. Dazu müssten weitere Optimierungsversuche durchgeführt werden, um einen Trend sichtbar zu machen.

Das Rohprodukt der Testreaktion mit 23 Tagen Reaktionszeit wurde im Anschluss an die qNMR-Messung zur Isolierung des Produkts aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt das Produkt **5** mit einer Ausbeute von 48% als Diastereomerenmischung ($2R/2S\text{-}5 \approx 50:50$).

Abschließend sind in **Tabelle 53** einige weitere Kontrollversuche aufgelistet.

Tabelle 53: Ergebnisse der Umsetzung von **4** zu **5** mit qNMR-Messung – Teil 3.

Nr.	Goldkatalysator	Silberkatalysator	LM	Bedingungen	Ergebnis ^[a]	
					5 ($2R/2S \approx 50:50$)	4
DK-352	---	20 mol% AgOTf	MeCN	60 °C, 17 h	0%	37%
DK-354	---	20 mol% AgOTf	MeCN	80 °C, 17 h	0%	25%
DK-356	2 mol% Ph ₃ PAuCl	2 mol% AgOTf	MeCN	25 °C, 17 h	<5%	>95%
DK-358	5 mol% Ph ₃ PAuCl	5 mol% AgOTf	THF	25 °C, 17 h	0%	88%
DK-359	5 mol% Ph ₃ PAuCl	5 mol% AgOTf	DCM	25 °C, 17 h	0%	84%

^[a] Bestimmt durch qNMR-Messung aus der Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts (Werte nicht korrigiert).

Bei zwei Versuchen bei 60 °C bzw. 80 °C mit Silber(I)trifluormethansulfonat als alleinigen Katalysator wurde das gewünschte Produkt **5** nicht gebildet. Damit bestätigte sich, dass die Umsetzung von **4** zu **5** unter Goldkatalyse stattfindet und das Silber-Salz im Zusatz als Co-Katalysator dient (DK-352, DK-354).

Beim Vergleich der Katalysatorbeladungen wurde für das Katalysatorsystem aus Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und Silber(I)trifluormethansulfonat auch eine verminderte Menge von jeweils 2 mol% bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C getestet. Hier wurden nach 17 Stunden Reaktionszeit nur Spuren des gewünschten Produkts **5** beobachtet (DK-356).

Ein weiterer Vergleich der Lösungsmittel zeigte für das Katalysatorsystem aus 5 mol% Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und 5 mol% Silber(I)trifluormethansulfonat sowohl in Tetrahydrofuran als auch in Dichlormethan keine Produktbildung (DK-358, DK-359).

Insgesamt lässt sich aus den oben beschriebenen Testreaktionen zusammenfassen, dass sich als bisher bestes Katalysatorsystem der Einsatz von 5 mol% Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und 5 mol% Silber(I)trifluormethansulfonat erwies. Die besten Ausbeuten wurden bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C und Reaktionszeiten von mehreren Tagen erhalten. Der Unterschied zwischen der Ausbeute nach sieben Tagen

(47%, qNMR) und nach 23 Tagen (50%, qNMR) ist nur sehr gering. Die beste Ausbeute von 48% an isoliertem **5** wurde aus der Reaktion über 23 Tage bei 25 °C erhalten.

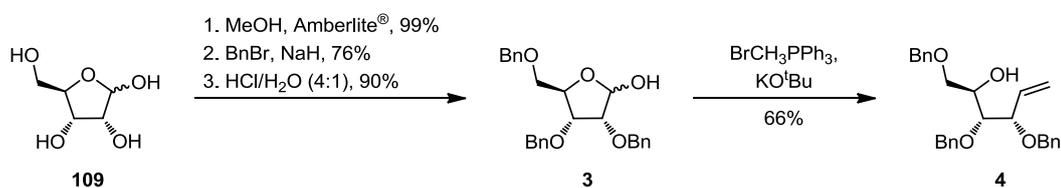
Aufgrund dieses Ergebnisses ist davon auszugehen, dass die Reaktivität der Umsetzung des Alkenols **4** und damit die Reaktionsgeschwindigkeit im Allgemeinen relativ gering sind. Erst nach etwa einer Woche Reaktionszeit wird vermutlich ein Plateauwert erreicht, nach dem eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit keine signifikante Erhöhung der Ausbeute mehr bewirkt. Ebenso wirkt sowohl eine Erhöhung der Katalysatorbeladung als auch ihre Verringerung eher negativ auf die Produktausbeute. Gleiches gilt für die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C oder darüber hinaus.

Offen bleibt, ob mit diesem Katalysatorsystem durch weitere Variationen der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit vielversprechende Verbesserungen der Umsetzung von **4** zu **5** möglich sind. Vielmehr sollten weitere Untersuchungen die Optimierung des Katalysatorsystems sowie auch den Einsatz reaktiverer Katalysatoren im Blick haben und ebenfalls sollte die bisher vorgegebene Stöchiometrie der eingesetzten Arylboronsäure und des Selectfluor[®] mit in die Überlegungen einbezogen werden.

10 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

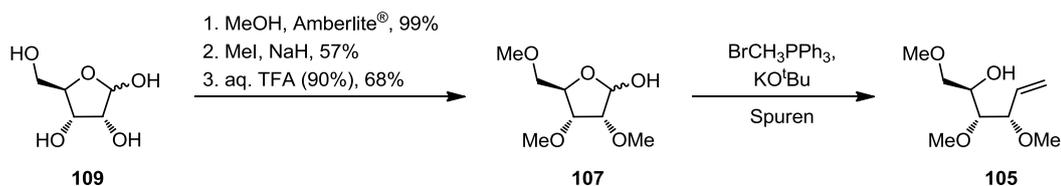
Die Darstellung eines C-Glycosids durch gold-katalysierte oxidative Funktionalisierung eines Alkenols wurde in dieser Arbeit erfolgreich durchgeführt.

Zunächst wurde dazu aus D-(-)-Ribose (**109**) in drei Stufen die benzylgeschützte Ribofuranose **3** mit einer Gesamtausbeute von 68% hergestellt. Diese wurde im Anschluss in einer Wittig-Reaktion unter optimierten Reaktionsbedingungen mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und Kalium-*tert*-butanolat mit einer Ausbeute von 66% zum Alkenol **4** umgesetzt (**Schema 82**).



Schema 82

Die Synthese der analogen, methylierten Ribofuranose **107** erfolgte ebenfalls in drei Stufen aus D-(-)-Ribose (**109**) mit einer Gesamtausbeute von 38%. Baustein **107** war in der anschließenden Wittig-Reaktion zum Alkenol **105** im Vergleich zur Darstellung des benzylgeschützten Alkenols **4** wesentlich unreaktiver, sodass unter gleichen Bedingungen nur Spuren des gewünschten Produktes beobachtet wurden (**Schema 83**).



Schema 83

Die Darstellung der zweiten analogen, benzoylgeschützten Ribofuranose **108** war bisher nicht erfolgreich. Aufgrund der Labilität der Benzoyl-Schutzgruppen unter den verwendeten Reaktionsbedingungen zur Spaltung des Methylglycosids wurde dabei die Zersetzung des Bausteins beobachtet.

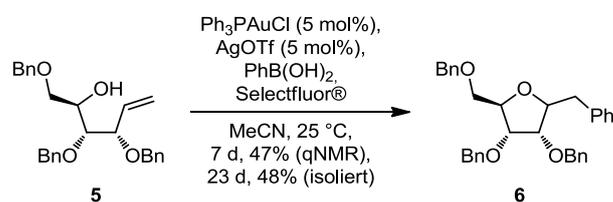
Die Darstellung des benzylgeschützten Alkenols **4** gelang mit einer zufriedenstellenden Gesamtausbeute von 45% über vier Stufen, wobei für den Schlüsselschritt der Wittig-Reaktion im Vergleich zur bisher bekannten Literatur verbesserte Bedingungen gefunden wurden, die zu einer mehr als doppelt so hohen Ausbeute führten.

Für die Darstellung der beiden methylgeschützten bzw. benzoylgeschützten Alkenole **105** und **106** müssen weitere Optimierungen durchgeführt werden. Im Falle der Darstellung des methylgeschützten Alkenols **105** müssten weitere Optimierungen der Bedingungen der Wittig-Reaktion untersucht werden oder alternativ auch andere Verfahren zur Methylierung des Kohlenhydrats getestet werden (z. B. Tebbe-Reaktion).^[192]

Für die Synthese des benzoylgeschützten Alkenols **108** müssten zunächst die Bedingungen zur Spaltung des Methylglycosids optimiert werden. Dabei ist die Stabilität der Benzoyl-Schutzgruppen der bestimmende Faktor.

Schließlich wurden verschiedene Testreaktionen zur Untersuchung geeigneter Bedingungen für die gold-katalysierte oxidative Cyclisierung und Arylierung von **4** zum C-Glycosid **5** durchgeführt.

Bei der Umsetzung von **4** mit Phenylboronsäure und Selectfluor[®] in Gegenwart des Katalysatorsystems aus 5 mol% Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und 5 mol% Silber(I)trifluormethansulfonat wurde **5** nach sieben Tagen Reaktionszeit bei 25 °C laut qNMR-Messung mit einer Ausbeute von 47% ($2R/2S$ -**5** \approx 50:50) erhalten bzw. nach 23 Tagen Reaktionszeit bei 25 °C mit einer Ausbeute von 48% **5** ($2R/2S$ -**5** \approx 50:50) isoliert.



Schema 84

Zur weiteren Optimierung dieser Reaktion können zusätzliche Untersuchungen bezüglich anderer Katalysatoren oder auch im Hinblick auf die Stöchiometrie der verwendeten Phenylboronsäure und des Selectfluor[®] beitragen.

Darüber hinaus sind weitere generelle Fragen zu den Einsatzmöglichkeiten der gold-katalysierten oxidativen Funktionalisierung von Interesse. So bleibt zu untersuchen, ob sich analog zum furanoiden C-Glycosid **5** auch Hept-6-en-2-ole zu pyranoiden C-Glycosiden cyclisieren lassen. Außerdem wäre die Möglichkeit mit dieser Methode andere Reste (z. B. Kohlenhydrat-Bausteine) an das C-Glycosid zu knüpfen von großer Bedeutung, um über diesen Weg dimere oder oligomere C-glycosidische Verbindungen aufzubauen.

¹⁹² F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.

11 EXPERIMENTELLES

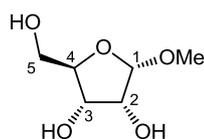
11.1 Allgemeine Angaben

Die allgemeinen Angaben sind analog zu Kapitel 6.1.

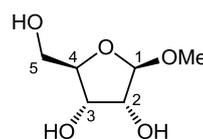
11.2 Synthese der Ribofuranosen **3**, **107** und **108****Methyl-D-ribofuranosid**^[184,187] (**110**)

(DK-295)

Unter Argon werden 10.0 g (65.3 mmol) D-(-)-Ribose (98%, **109**) in 200 ml trockenem Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 4.00 g Amberlite[®] IR120 (H-Form) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird 19 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 10.9 g (quant.) Rohprodukt **110** als gelbes Öl mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 30:70$.



α -**110**



β -**110**

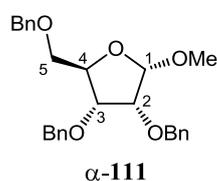
$R_f = 0.75/0.70$ (Dichlormethan/Methanol = 7:1); α -**110**: ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 3.42 (s, 3 H, OCH₃), 3.60 (dd, ² $J_{H5a-H5b} = 12.0$ Hz, ³ $J_{H5a-H4} = 4.0$ Hz, 1 H, H5a), 3.67 (dd, ² $J_{H5b-H5a} = 12.0$ Hz, ³ $J_{H5b-H4} = 3.5$ Hz, 1 H, H5b), 3.91-3.98 (m, 2 H, H2, H4), 3.99 (dd, ³ $J_{H3-H4} = 6.5$ Hz, ³ $J_{H3-H2} = 4.5$ Hz, 1 H, H3), 4.85 (d, ³ $J_{H1-H2} = 4.3$ Hz, 1 H, H1); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄): δ 55.6 (q, OCH₃), 63.2 (t, C5), 73.0 (d, C3), 76.2 (d, C2), 86.3 (d, C4), 104.5 (d, C1); β -**110**: ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (dd, ² $J_{H5a-H5b} = 11.8$ Hz, ³ $J_{H5a-H4} = 6.5$ Hz, 1 H, H5a), 3.72 (dd, ² $J_{H5b-H5a} = 11.7$ Hz, ³ $J_{H5b-H4} = 3.4$ Hz, 1 H, H5b), 3.86 (dd, ³ $J_{H2-H3} = 4.5$ Hz, ³ $J_{H2-H1} = 1.0$ Hz, 1 H, H2), 3.93 (td, ³ $J_{H4-H3,H5a} = 6.7$ Hz, ³ $J_{H4-H5b} = 3.0$ Hz, 1 H, H4), 4.02 (dd, ³ $J_{H3-H4} = 7.0$ Hz, ³ $J_{H3-H2} = 4.8$ Hz, 1 H, H3), 4.74 (s, 1 H, H1); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄): δ 55.4 (q, OCH₃), 64.9 (t, C5), 72.6 (d, C3), 76.0 (d, C2), 84.7 (d, C4), 109.7 (d, C1).

Methyl-2,3,5-tri-O-benzyl-D-ribofuranosid^[184] (**111**)

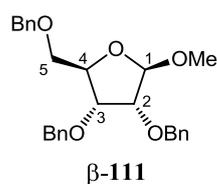
(DK-EZ8)

1.01 g (6.17 mmol) **110** werden unter Argon in einem Gemisch aus 6 ml trockenem *N,N*-Dimethylformamid und 12 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 2.22 g (55.5 mmol, 9.0 Äq.) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) versetzt.

Anschließend werden 3.70 ml (30.9 mmol, 5.0 Äq.) Benzylbromid hinzugegeben und es wird unter Erwärmen auf Raumtemperatur 19 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird wieder auf 0 °C gekühlt, mit Wasser hydrolysiert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) erhält man 488 mg (1.12 mmol, 18%) α -**111** als gelbes Öl sowie 1.55 g (3.57 mmol, 58%) β -**111** als gelbes Öl. Die Gesamtausbeute von **111** beträgt somit 2.04 g (4.69 mmol, 76%) mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 25:75$.



$R_f = 0.22$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.41 (dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 4.0$ Hz, 1 H, H5a), 3.46 (dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 4.0$ Hz, 1 H, H5b), 3.53 (s, 3 H, OCH_3), 3.85 (dd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{H2-H1}} = 4.3$ Hz, 1 H, H2), 3.91 (dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3.0$ Hz, 1 H, H3), 4.34 (q, $^3J_{\text{H4-H5a,H5b,H3}} = 3.7$ Hz, 1 H, H4), 4.46 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.52 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.64 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.65 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.69 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.74 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.94 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 4.3$ Hz, 1 H, H1), 7.25-7.44 (m, 15 H, Ph).

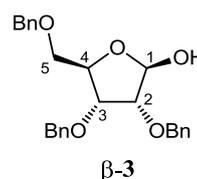
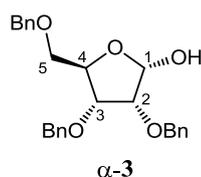


$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.33 (s, 3 H, OCH_3), 3.53 (dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 5.9$ Hz, 1 H, H5a), 3.63 (dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 3.8$ Hz, 1 H, H5b), 3.86 (d, $^3J_{\text{H2-H3}} = 4.5$ Hz, 1 H, H2), 4.03 (dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 4.6$ Hz, 1 H, H3), 4.36 (ddd, $^3J_{\text{H4-H3}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5a}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5b}} = 3.8$ Hz, 1 H, H4), 4.46 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.56 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.57 (d, $^2J = 12.5$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.60 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.63 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.69 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.94 (s, 1 H, H1), 7.25-7.40 (m, 15 H, Ph).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose^[184] (3)

(DK-EZ10)

2.04 g (4.69 mmol) **111** werden mit 34 ml wässriger Salzsäure-Lösung (Salzsäure/Wasser, v/v = 1:4) versetzt und 36 Stunden bei 60 °C erhitzt. Die Säure wird durch dreimalige azeotrope Destillation mit Toluol am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1→2:1 →1:1) gereinigt. Man erhält 528 mg (1.26 mmol, 27%) Produkt **3** mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 40:60$ sowie 1.44 g (3.31 mmol, 71%) Edukt **111**. Das reisolierte Edukt **111** wird noch einmal mit 25 ml wässriger Salzsäure-Lösung (Salzsäure/Wasser, v/v = 4:1) versetzt und 16 Stunden bei 60 °C erhitzt. Die Säure wird durch dreimalige azeotrope Destillation mit Toluol am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 1.25 g (2.98 mmol, 63%) **3** als α/β -Gemisch ($\alpha/\beta \approx 40:60$). Die Gesamtausbeute von **3** beträgt somit 1.78 g (4.23 mmol, 90%) mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 40:60$.



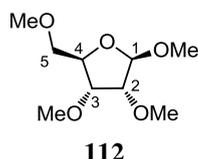
$R_f = 0.50$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); α -**3**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.50 (dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 2.8$ Hz, 1 H, H5a), 3.68 (dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 2.8$ Hz, 1 H, H5b), 3.88 (d, $^3J_{\text{H2-H3}} = 4.8$ Hz, 1 H, H2), 4.23 (dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 4.6$ Hz, 1 H, H3), 4.34 (dt, $^3J_{\text{H4-H3}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5a,H5b}} = 3.1$ Hz, 1 H, H4), 4.45-4.76 (m, 12 H, OCH_2Ph), 5.35 (br. s, 1 H, H1), 7.24-7.42 (m, 15 H, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 69.7 (t, C5), 72.3, 72.5, 73.5 (3 t, OCH_2Ph), 100.2 (d, C1); β -**3**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.47 (dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 4.5$ Hz, 1 H, H5a), 3.51 (dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 3.5$ Hz, 1 H, H5b), 3.99 (dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 4.8$ Hz, 1 H, H3), 4.02 (dd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 4.8$ Hz, $^3J_{\text{H2-H1}} = 2.3$ Hz, 1 H, H2), 4.39 (dt, $^3J_{\text{H4-H3}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5a,H5b}} = 3.9$ Hz, 1 H, H4), 5.35 (br. s, 1 H, H1), 7.24-7.42 (m, 15 H, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 70.0 (t, C5), 72.5, 72.9, 73.5 (3 t, OCH_2Ph), 96.3 (d, C1); weitere Signale waren nicht einzeln zuzuordnen: α/β -**3**: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 77.3, 77.7, 77.8, 80.7, 80.8, 81.1 (6 d, C2, C3, C4), 127.7, 127.80, 127.88, 127.94, 127.97, 128.00, 128.03, 128.05, 128.11, 128.49, 128.52, 128.55 (12 d, Ph), 137.4, 137.5, 137.75, 137.82, 137.9 (5 s, *ipso*-Ph).

Methyl-2,3,5-tri-*O*-methyl- β -D-ribofuranosid^[184] (112)*Allgemeine Arbeitsvorschrift*

Unter Argon wird **110** in einem Gemisch aus trockenem *N,N*-Dimethylformamid und trockenem Tetrahydrofuran gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es werden 9.0 Äq. Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in drei Portionen hinzugegeben. Nach 5 Minuten Rühren bei 0 °C werden 6.0 Äq. Iodmethan hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird für die angegebene Reaktionszeit unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch wieder auf 0 °C gekühlt, mit Wasser hydrolysiert und mit Dichlormethan verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) erhält man **112** als farbloses Öl.

Tabelle 54: Synthese von **112**.

Nr.	110	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
DK-296	1.36 g (8.27 mmol)	3.00 g (75.0 mmol, 6.0 Äq.) NaH, 3.10 ml (49.8 mmol, 9.0 Äq.) MeI	8.3 ml DMF, 16.5 ml THF, 19 h, 0 °C nach RT	932 mg (4.52 mmol, 55%) 112
DK-370	275 mg (1.68 mmol)	650 mg (15.2 mmol, 6.0 Äq.) NaH, 625 μ l (10.0 mmol, 9.0 Äq.) MeI	3.5 ml DMF, 7.0 ml THF, 48 h, 0 °C nach RT	197 mg (0.955 mmol, 57%) 112



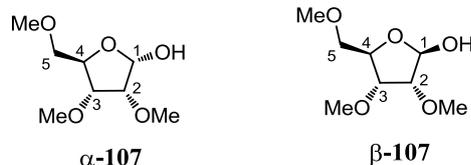
$R_f = 0.50$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.33 (s, 3 H, C1-OCH₃), 3.36, 3.37, 3.44 (3 s, je 3 H, OCH₃), 3.41 (ddd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{H5a-CH}_3} = 1.8$ Hz, 1 H, H5a), 3.50 (ddd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 3.5$ Hz, $^4J_{\text{H5b-CH}_3} = 1.7$ Hz, 1 H, H5b), 3.66 (dd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 4.7$ Hz, $^3J_{\text{H2-H1}} = 0.9$ Hz, 1 H, H2), 3.75 (ddd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{H3-CH}_3} = 1.7$ Hz, 1 H, H3), 4.10 (td, $^3J_{\text{H4-H3,H5a}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5b}} = 4.1$ Hz, 1 H, H4), 4.85 (br. s, 1 H, H1); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 55.1 (s, C1-OCH₃), 58.27, 58.33, 59.3 (3 s, OCH₃), 74.5 (t, C5), 80.0 (d, C4), 80.6 (d, C3), 81.9 (d, C2), 105.6 (d, C1).

2,3,5-Tri-*O*-methyl-D-ribofuranose^[184] (107)(DK-299)^[184]

1.41 g (6.84 mmol) **112** werden in 15 ml trockenem 1,4-Dioxan gelöst, mit 30 ml wässriger Salzsäure-Lösung (Salzsäure/Wasser, v/v = 4:1) versetzt und 19 Stunden bei 60 °C gerührt. Die Säure wird durch dreimalige azeotrope Destillation mit Toluol am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1→3:1→2:1) erhält man 538 mg (2.80 mmol, 41%) **107** mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 25:75$ als gelbes Öl sowie 70 mg (0.339 mmol, 5%) des Edukts **112**.

(DK-374)^[188]

197 mg (0.955 mmol) **112** werden mit 0.5 ml Aceton sowie 1.5 ml einer wässrigen Trifluoressigsäure-Lösung (90%) versetzt und 22 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:2). Man erhält 125 mg (0.650 mmol, 68%) **107** mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 20:80$ als gelbes Öl.



$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:2); α -**107**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.35, 3.47, 3.55 (3 s, je 3 H, OCH₃), 3.41-3.44 (m, 2 H, H5a, H5b), 3.71 (d, ³ $J_{H2-H3} = 4.6$ Hz, 1 H, H2), 3.88-3.90 (m, 1 H, H3), 4.34-4.37 (m, 1 H, H4), 5.32 (m, 1 H, H1); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 58.5, 59.3, 59.6 (3 q, OCH₃), 72.8 (t, C5), 79.5 (d, C3), 80.8 (d, C4), 83.2 (d, C2), 99.6 (d, C1); β -**107**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.38, 3.41, 3.47 (3 s, je 3 H, OCH₃), 3.47 (dd, ² $J_{H5a-H5b} = 10.0$ Hz, ³ $J_{H5a-H4} = 5.2$ Hz, 1 H, H5a), 3.58 (dd, ² $J_{H5b-H5a} = 10.7$ Hz, ³ $J_{H5b-H4} = 3.4$ Hz, 1 H, H5b), 3.73 (d, ³ $J_{H2-H3} = 4.6$ Hz, 1 H, H2), 3.85 (dd, ³ $J_{H3-H4} = 7.6$ Hz, ³ $J_{H3-H2} = 4.6$ Hz, 1 H, H3), 4.12 (ddd, ³ $J_{H4-H3} = 7.9$ Hz, ³ $J_{H4-H5a} = 5.2$ Hz, ³ $J_{H4-H5b} = 3.4$ Hz, 1 H, H4), 5.33 (s, 1 H, H1); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 58.2, 58.4, 59.3 (3 q, OCH₃), 73.6 (t, C5), 79.9 (d, C3), 80.1 (d, C4), 81.9 (d, C2), 100.4 (d, C1).

2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranose (108)(DK-EZ6/DK-297)^[69,193]

1.00 g (6.09 mmol) **110** werden in 10 ml trockenem Pyridin gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es werden 2.80 ml (24.4 mmol, 4.0 Äq.) Benzoylchlorid hinzugegeben und 19 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan und Wasser versetzt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit wässriger Salzsäure-Lösung (1 mol/l) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie anschließend dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird in 20 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 30 ml wässriger Salzsäure-Lösung (Salzsäure/Wasser, v/v = 4:1) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend über Kieselgel filtriert, mit Aceton gespült und im Vakuum eingeengt. Die Säure wird durch dreimalige azeotrope Destillation mit Toluol am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1→Ethylacetat) erhält man mehrere, bisher unbekannte Produkte im Gemisch mit Benzoesäure.

(DK-371)^[69,188]

950 mg (5.79 mmol) **110** werden in 10 ml trockenem Pyridin gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es werden 2.75 ml (23.7 mmol, 4.1 Äq.) Benzoylchlorid hinzugegeben und 19 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan und Wasser versetzt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit wässriger Salzsäure-Lösung (1 mol/l) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie anschließend zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird mit 1.5 ml Aceton sowie 10 ml wässriger Trifluoressigsäure-Lösung (90%) versetzt und 10 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1→2:1). Man erhält mehrere, bisher unbekannte Produkte im Gemisch mit Benzoesäure.

¹⁹³ M. V. Baud, C. Chavis, M. Lucas, J.-L. Imbach, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4437-4440.

11.3 Wittig-Reaktionen

(2R,3R,4S)-1,3,4-Tris(benzyloxy)hex-5-en-2-ol^[185] (**4**)*Allgemeine Arbeitsvorschrift:*

Unter Argon wird das entsprechende Methyltriphenylphosphonium-Salz in trockenem Lösungsmittel vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird die Base vorsichtig über einen Zeitraum von 15-30 Minuten hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird entsprechend den angegebenen *Bedingungen 1* gerührt. Danach wird die entstandene Lösung erneut im Eisbad auf 0 °C gekühlt und das im Lösungsmittel gelöste Edukt **3** hinzugegeben. Die Lösung wird entsprechend den angegebenen *Bedingungen 2* gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatographie.

Reaktionsbedingungen und Ergebnisse:

(DK-257)

ICH ₃ PPh ₃ (97%)	775 mg (1.86 mmol, 3.1 Äq.) in 3.5 ml Tetrahydrofuran
<i>n</i> -Butyllithium (2.5 M in Hexan)	710 µl (1.78 mmol, 3.0 Äq.)
Bedingungen 1	0 °C → RT, 4 h
3	250 mg (0.595 mmol) in 2.0 ml Tetrahydrofuran
Bedingungen 2	0 °C → RT, 19 h
Säulenchromatographie	Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1
Ausbeute	33 mg (0.079 mmol, 13%) 4 , 97 mg 3 (verunreinigt)

(DK-298)

BrCH ₃ PPh ₃ (98+%)	2.02 g (5.54 mmol, 3.0 Äq.) in 10 ml Tetrahydrofuran
<i>n</i> -Butyllithium (2.5 M in Hexan)	2.20 ml (5.50 mmol, 3.0 Äq.)
Bedingungen 1	0 °C → RT, 4 h
3	775 mg (1.84 mmol) in 10 ml Tetrahydrofuran
Bedingungen 2	0 °C → RT, 19 h; dann 70 °C, 19 h
Säulenchromatographie	Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1
Ausbeute	201 mg (0.480 mmol, 26%) 4

(DK-372)

BrCH ₃ PPh ₃ (98+%)	525 mg (1.44 mmol, 3.0 Äq.) in 2.5 ml Toluol
---	--

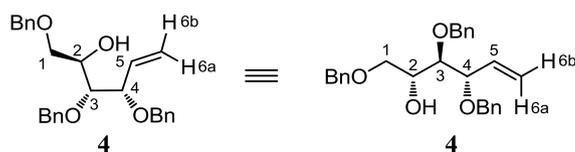
Phenyllithium (2.0 M in Diethylether)	720 μ l (1.44 mmol, 3.0 Äq.)
Bedingungen 1	0 °C \rightarrow RT, 4.5 h
3	200 mg (0.476 mmol) in 2.5 ml Toluol
Bedingungen 2	0 °C \rightarrow RT, 19 h
Säulenchromatographie	Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1
Ausbeute	49 mg (0.117 mmol, 25%) 4 , 127 mg (0.302 mmol, 63%) 3

(DK-329)

BrCH ₃ PPh ₃ (98+%)	7.80 g (21.4 mmol, 3.0 Äq.) in 40 ml Tetrahydrofuran
Phenyllithium (2.0 M in Diethylether)	10.7 ml (21.4 mmol, 3.0 Äq.)
Bedingungen 1	0 °C \rightarrow RT, 5.5 h
3	3.00 g (7.13 mmol) in 40 ml Tetrahydrofuran
Bedingungen 2	0 °C \rightarrow RT, 19 h
Säulenchromatographie	Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1
Ausbeute	1.34 g (3.19 mmol, 45%) 4

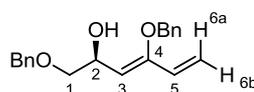
(DK-373)

BrCH ₃ PPh ₃ (98+%)	525 mg (1.44 mmol, 3.0 Äq.) in 2.5 ml Tetrahydrofuran
Kalium- <i>tert</i> -butanolat (1 M in THF)	1.44 ml (1.44 mmol, 3.0 Äq.)
Bedingungen 1	0 °C \rightarrow RT, 4.5 h
3	200 mg (0.476 mmol) in 2.5 ml Tetrahydrofuran
Bedingungen 2	0 °C \rightarrow RT, 19 h
Säulenchromatographie	Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1
Ausbeute	131 mg (0.313 mmol, 66%) 4 , 32 mg (0.103 mmol, 22%) 113



$R_f = 0.75$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63 (dd, ² $J_{H1a-H1b} = 9.8$ Hz, ³ $J_{H1a-H2} = 5.8$ Hz, 1 H, H1a), 3.67 (dd, ² $J_{H1b-H1a} = 9.5$ Hz, ³ $J_{H1b-H2} = 3.0$ Hz, 1 H, H1b), 3.74 (dd, ³ $J_{H3-H2} = 7.5$ Hz, ³ $J_{H3-H4} = 4.0$ Hz, 1 H, H3), 3.87 (ddd, ³ J_{H2}

$H_3 = 7.9$ Hz, $^3J_{H_2-H_{1a}} = 5.4$ Hz, $^3J_{H_2-H_{1b}} = 3.0$ Hz, 1 H, H2), 4.18 (dd, $^3J_{H_4-H_5} = 8.0$ Hz, $^3J_{H_4-H_3} = 4.0$ Hz, 1 H, H4), 4.41 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.51 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.55 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.60 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.68 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.82 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.39 (ddd, $^3J_{H_{6a}-H_5} = 17.1$ Hz, $^2J_{H_{6a}-H_{6b}} = 1.8$ Hz, $^4J_{H_{6a}-H_4} = 0.8$ Hz, 1 H, H6a), 5.41 (ddd, $^3J_{H_{6b}-H_5} = 10.0$ Hz, $^2J_{H_{6b}-H_{6a}} = 1.3$ Hz, $^4J_{H_{6b}-H_4} = 0.5$ Hz, 1 H, H6b), 5.98 (ddd, $^3J_{H_5-H_{6a}} = 17.1$ Hz, $^3J_{H_5-H_{6b}} = 10.5$ Hz, $^3J_{H_5-H_4} = 8.0$ Hz, 1 H, H5), 7.26-7.39 (m, 15 H, Ph); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 70.5 (t, C1), 71.2, 73.5, 74.2 (3 t, OCH_2Ph), 70.9, 81.0, 82.2 (3 d, C2, C3, C4), 119.9 (t, C6), 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.47, 128.53 (8 d, Ph), 135.3 (d, C5), 138.1, 138.5, 138.6 (3 s, *ipso*-Ph).



113

$R_f = 0.45$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.35 (br. s, 1 H, OH), 3.32 (dd, $^2J_{H_{1a}-H_{1b}} = 9.5$ Hz, $^3J_{H_{1a}-H_2} = 7.8$ Hz, 1 H, H1a), 3.39 (dd, $^2J_{H_{1b}-H_{1a}} = 9.8$ Hz, $^3J_{H_{1b}-H_2} = 3.8$ Hz, 1 H, H1b), 4.52 (s, 2 H, C1- OCH_2Ph), 4.72 (br. t, $^3J_{H_2-H_{1a}, H_3} = 7.8$ Hz, 1 H, H2), 4.82, 4.85 (2 d, je $^2J = 11.6$ Hz, je 1 H, C3- OCH_2Ph), 5.10 (d, $^3J_{H_3-H_2} = 8.4$ Hz, 1 H, H3), 5.22 (dd, $^3J_{H_{6b}-H_5} = 10.8$ Hz, $^2J_{H_{6b}-H_{6a}} = 0.8$ Hz, 1 H, H6b), 5.53 (dd, $^3J_{H_{6a}-H_5} = 17.3$ Hz, $^2J_{H_{6a}-H_{6b}} = 0.8$ Hz, 1 H, H6a), 6.15 (dd, $^3J_{H_5-H_{6a}} = 17.3$ Hz, $^3J_{H_5-H_{6b}} = 10.8$ Hz, 1 H, H5); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 66.1 (d, C2), 73.4 (t, C1- OCH_2Ph), 73.7 (t, C1), 73.8 (t, C4- OCH_2Ph), 116.2 (t, C6), 117.1 (d, C3), 127.88, 127.89, 128.2, 128.3, 128.56, 128.64 (6 d, Ph), 132.1 (d, C5), 137.4, 138.1 (2 s, *ipso*-Ph), 155.1 (s, C4); HRMS (ESI) berechnet für $C_{20}H_{22}O_3Na$ (m/z): $[M+Na]^+$ 333.1465, gefunden 333.1461.

(2R,3R,4S)-1,3,4-Trimethoxy-hex-5-en-2-ol (105)

(DK-300)^[185]

Unter Argon werden 3.50 g (9.60 mmol, 3.0 Äq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 17 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 3.80 ml (9.50 mmol, 3.0 Äq.) *n*-Butyllithium (2.5 mol/l in Hexan) vorsichtig über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft und das Reaktionsgemisch wird vier Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung erneut im Eisbad auf 0 °C gekühlt und es werden 538 mg (2.80 mmol) **107**, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, hinzugegetropft. Die Lösung wird zunächst zwei Tage bei Raumtemperatur, dann fünf Stunden bei 60 °C und nochmals drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch im

Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und einmal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1→1:1→1:2) erhält man 47 mg eines komplexen Gemischs, das vermutlich Spuren von Produkt **105** und von Edukt β -**107** enthält sowie 875 mg eines komplexen Gemischs aus β -**107** und unbekanntem aromatischen Nebenprodukten. Letztere Fraktion wird aus Diethylether/Cyclohexan = 1:1 umkristallisiert. Man erhält 105 mg (0.546 mmol, 17%) Edukt β -**107**.

(DK-375)

Unter Argon werden 585 mg (1.60 mmol, 3.1 Äq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 2.75 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 1.60 ml (1.60 mmol, 3.1 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat-Lösung (1 mol/l in Tetrahydrofuran) vorsichtig über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft und das Reaktionsgemisch wird sieben Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung erneut im Eisbad auf 0 °C gekühlt und es werden 100 mg (0.520 mmol) **107**, gelöst in 2.75 ml Tetrahydrofuran, hinzugegetropft. Die Lösung wird 65 Stunden bei Raumtemperatur, dann weitere sieben Stunden bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1→1:2) erhält man 24 mg eines Gemisches, das vermutlich Spuren des Produkts **105** enthält sowie 57 mg eines Gemisches aus dem Edukt β -**107** und unbekanntem aromatischen Nebenprodukten.

11.4 Gold-katalysierte oxidative Cyclisierung-Arylierung von **4**

Allgemeine Arbeitsvorschrift:^[183]

Unter Argon wird (2*R*,3*R*,4*S*)-1,3,4-Tris(benzyloxy)hex-5-en-2-ol (**4**) in trockenem Lösungsmittel gelöst. Nacheinander werden Phenylboronsäure, Selectfluor[®], der Goldkatalysator und ggf. der Silberkatalysator hinzugefügt und es wird unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Schließlich erfolgt die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 55** aufgelistet.

Tabelle 55: Ergebnisse der gold-katalysierten oxidativen Cyclisierung-Arylierung von **4** – Teil 1.

Nr.	4	PhB(OH)₂	Selectfluor[®]	Goldkatalysator	Silberkatalysator	LM	Bedingungen	Chromatographie	Ergebnis^[a] 2R-5/2S-12/4
DK-260	33 mg (79 µmol)	20 mg (164 µmol, 2.0 Äq.)	58 mg (164 µmol, 2.0 Äq.)	2.0 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	790 µl MeCN	60 °C, 2 h	10:1	17:17:67
DK-EZ-2	32 mg (77 µmol)	20 mg (164 µmol, 2.1 Äq.)	55 mg (155 µmol, 2.0 Äq.)	2.0 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	2 mg (8 µmol, 0.10 Äq.) AgOTf	800 µl MeCN	60 °C, 2 h	6:1	33:33:33, 10 mg (20 µmol, 26%) 5 , (2R/S ≈ 50:50)
DK-309	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	2.0 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml MeCN	60 °C, 50 h	10:1	37:37:26
DK-310	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	2.0 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	1 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) AgOTf	1.0 ml MeCN	60 °C, 50 h	10:1	33:33:33
DK-311	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	2.0 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.7 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) AgBF ₄	1.0 ml MeCN	60 °C, 50 h	10:1	25:25:50
DK-312	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	2.0 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	1.2 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) AgSbF ₆	1.0 ml MeCN	60 °C, 50 h	10:1	30:30:39
DK-313	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	1.1 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) AuCl ₃	---	1.0 ml MeCN	60 °C, 50 h	10:1	32:42:26
DK-314	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	1.6 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) AuBr ₃	---	1.0 ml MeCN	60 °C, 50 h	6:1	27:27:46
DK-317	34 mg (81 µmol)	21 mg (171 µmol, 2.1 Äq.)	58 mg (162 µmol, 2.0 Äq.)	4 mg (8 µmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml MeCN	60 °C, 50 h	10:1	33:33:33

Fortsetzung Tabelle 55.

Nr.	4	PhB(OH) ₂	Selectfluor®	Goldkatalysator	Silberkatalysator	LM	Bedingungen	Chromatographie	Ergebnis ^[a] 2R-5/2S-5/4
DK-320	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	2.0 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml MeCN	80 °C, 19 h	10:1	15:15:69
DK-321	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	3.5 mg (7 µmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml MeCN	80 °C, 19 h	10:1	10:10:80
DK-326	20 mg (48 µmol)	12 mg (100 µmol, 2.1 Äq.)	34 mg (96 µmol, 2.0 Äq.)	2.4 mg (5 µmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml MeCN	80 °C, 19 h	20:1	komplexes Gemisch, Spuren 5
DK-318	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	2.0 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml Toluol	60 °C, 50 h	---	kein Umsatz
DK-319	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	3.5 mg (7 µmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml Toluol	60 °C, 50 h	---	kein Umsatz
DK-322	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	2.0 mg (4 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml Toluol	80 °C, 19 h	---	kein Umsatz
DK-323	30 mg (72 µmol)	18 mg (151 µmol, 2.1 Äq.)	51 mg (143 µmol, 2.0 Äq.)	3.5 mg (7 µmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml Toluol	80 °C, 19 h	---	kein Umsatz
DK-324	38 mg (91 µmol)	23 mg (191 µmol, 2.1 Äq.)	64 mg (182 µmol, 2.0 Äq.)	2.2 mg (5 µmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml MeCN/ Wasser	80 °C, 19 h	10:1	komplexes Gemisch
DK-327	20 mg (48 µmol)	12 mg (100 µmol, 2.1 Äq.)	34 mg (96 µmol, 2.0 Äq.)	2.4 mg (5 µmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml MeNO ₂	80 °C, 19 h	---	Zersetzung
DK-328	20 mg (48 µmol)	12 mg (100 µmol, 2.1 Äq.)	34 mg (96 µmol, 2.0 Äq.)	2.4 mg (5 µmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	1.0 ml DMSO	80 °C, 19 h	---	kein Umsatz

^[a] Bestimmt durch Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

*11.5 Gold-katalysierte oxidative Cyclisierung von 4 mit qNMR-Messung**Allgemeine Arbeitsvorschrift:*^[183]

Unter Argon werden 18 mg (151 μmol , 2.1 Äq.) Phenylboronsäure, 51 mg (143 μmol , 2.0 Äq.) Selectfluor[®], der Goldkatalysator und ggf. der Silberkatalysator in einem Reaktionsgefäß vorgelegt. Es werden 30 mg (71.7 μmol) (2*R*,3*R*,4*S*)-1,3,4-Tris(benzyloxy)hex-5-en-2-ol (**4**) in 1.0 ml trockenem Lösungsmittel hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird unter Lichtausschluss bei der angegebenen Reaktionstemperatur für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgel filtriert, mit 50 ml Ethylacetat gespült und im Vakuum eingeeengt.

Die Bestimmung der Ausbeute von Produkt **5** und der Anteil des nicht umgesetzten Startmaterials **4** werden aus dem Rohprodukt durch quantitative NMR-Spektroskopie (qNMR) ermittelt. Dazu wird eine definierte Menge des qNMR-Standards 1,2,4,5-Tetramethylbenzol in ein NMR-Probenröhrchen eingewogen. Anschließend wird die Masse des Rohprodukts ermittelt und dieses dann vollständig in deuteriertem Chloroform gelöst. Von der Lösung werden ca. 600-700 μl zum eingewogenen Standard in das NMR-Probenröhrchen gegeben. Die restliche Lösung wird im Vakuum eingeeengt, getrocknet und erneut gewogen. Die Differenz zur Ausgangsmasse des Rohprodukts entspricht der Masse der qNMR-Probe. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 56** aufgelistet.

Tabelle 56: Ergebnisse der gold-katalysierten oxidativen Cyclisierung-Arylierung von **4** – Teil 2.

Nr.	Goldkatalysator	Silberkatalysator	LM	Bedingungen	m(Probe)	m(Standard)	Ergebnis ^[a]	
							5 (2R/2S ≈ 50:50)	4
DK-340	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	MeCN	60 °C, 17 h	110 mg	1.8 mg	17%	45%
DK-341	3.5 mg (7 μmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	MeCN	60 °C, 17 h	41 mg	1.9 mg	16%	37%
DK-342	7.1 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	MeCN	60 °C, 17 h	49 mg	2.0 mg	8%	32%
DK-343	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	MeCN	80 °C, 17 h	15 mg	0.7 mg	8%	31%
DK-344	3.5 mg (7 μmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	MeCN	80 °C, 17 h	14 mg	0.8 mg	3%	27%
DK-345	7.1 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	MeCN	80 °C, 17 h	18 mg	1.1 mg	2%	37%
DK-346	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.9 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	MeCN	60 °C, 17 h	32 mg	1.9 mg	30%	47%
DK-347	3.5 mg (7 μmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	1.8 mg (7 μmol, 0.10 Äq.) AgOTf	MeCN	60 °C, 17 h	42 mg	2.3 mg	22%	35%
DK-348	7.1 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) Ph ₃ PAuCl	3.7 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) AgOTf	MeCN	60 °C, 17 h	57 mg	2.2 mg	9%	36%
DK-349	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.9 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	MeCN	80 °C, 17 h	17 mg	0.9 mg	9%	25%
DK-350	3.5 mg (7 μmol, 0.10 Äq.) Ph ₃ PAuCl	1.8 mg (7 μmol, 0.10 Äq.) AgOTf	MeCN	80 °C, 17 h	21 mg	1.1 mg	4%	26%
DK-351	7.1 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) Ph ₃ PAuCl	3.7 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) AgOTf	MeCN	80 °C, 17 h	20 mg	1.0 mg	2%	28%

Fortsetzung Tabelle 56.

Nr.	Goldkatalysator	Silberkatalysator	LM	Bedingungen	m(Probe)	m(Standard)	Ergebnis ^[a]	
							5 (2R/2S ≈ 50:50)	4
DK-352	---	3.7 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) AgOTf	MeCN	60 °C, 17 h	21 mg	1.8 mg	0%	37%
DK-353	6.3 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) AuBr ₃	---	MeCN	60 °C, 17 h	28 mg	1.9 mg	17%	38%
DK-354	---	3.7 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) AgOTf	MeCN	80 °C, 17 h	28 mg	2.0 mg	0%	25%
DK-355	6.3 mg (14 μmol, 0.20 Äq.) AuBr ₃	---	MeCN	80 °C, 17 h	35 mg	0.7 mg	6%	47%
DK-356 ^[b]	1.2 mg (2 μmol, 0.02 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.6 mg (2 μmol, 0.02 Äq.) AgOTf	MeCN	25 °C, 17 h	29 mg	1.0 mg	<5%	>95%
DK-357 ^[b]	3.0 mg (6 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	1.5 mg (6 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	MeCN	25 °C, 17 h	31 mg	0.9 mg	15%	81%
DK-358 ^[b]	3.0 mg (6 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	1.5 mg (6 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	THF	25 °C, 17 h	37 mg	1.0 mg	0%	88%
DK-359 ^[b]	3.0 mg (6 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	1.5 mg (6 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	DCM	25 °C, 17 h	26 mg	1.0 mg	0%	84%
DK-367	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.9 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	MeCN	25 °C, 72 h	20 mg	1.1 mg	37%	55%
DK-360	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.9 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	MeCN	30 °C, 72 h	30 mg	0.9 mg	46%	33%
DK-361	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.9 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	MeCN	40 °C, 72 h	36 mg	0.8 mg	39%	36%
DK-362	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.9 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	MeCN	60 °C, 72 h	37 mg	1.0 mg	29%	40%

Fortsetzung Tabelle 56.

Nr.	Goldkatalysator	Silberkatalysator	LM	Bedingungen	m(Probe)	m(Standard)	Ergebnis ^[a]	
							5 (2 <i>R</i> / <i>S</i> ≈ 50:50)	4
DK-363	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	---	MeCN	25 °C, 7 d	26 mg	1.0 mg	35%	31%
DK-364	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.9 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	MeCN	25 °C, 7 d	36 mg	1.0 mg	47%	31%
DK-365	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	1.2 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AgSbF ₆	MeCN	25 °C, 7 d	33 mg	0.9 mg	41%	31%
DK-366	1.6 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AuBr ₃	---	MeCN	25 °C, 7 d	44 mg	1.0 mg	44%	25%
DK-368 ^[c]	1.8 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) Ph ₃ PAuCl	0.9 mg (4 μmol, 0.05 Äq.) AgOTf	MeCN	25 °C, 23 d	32 mg	1.0 mg	50%	43%

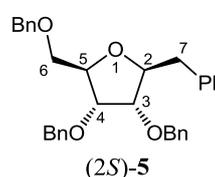
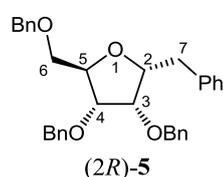
^[a] Bestimmt durch qNMR-Messung aus der Integration charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts (Werte nicht korrigiert).

^[b] Abweichend eingesetzt: 50 mg (120 μmol, 1.0 Äq.) **4**, 31 mg (251 μmol, 2.1 Äq. PhB(OH)₂, 85 mg (239 μmol, 2.0 Äq.) Selectfluor[®], 1.6 ml LM.

^[c] Das Rohprodukt wird nach der qNMR-Messung wieder mit der NMR-Probe vereinigt, in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) erhält man 17 mg (34 μmol, 48%) **5** (2*R*/*S* ≈ 50:50) als farbloses Öl und 14 mg (33 μmol, 47%) **4** als gelbes Öl.

Charakterisierung von 5

Die Rohprodukte von (DK-340) bis (DK-362) werden vereinigt, in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) erhält man 221 mg eines Gemisches aus **5** und **4** sowie 227 mg leicht verunreinigtes **4**. Das Produktgemisch wird zur Abtrennung des Startmaterials durch präparative HPLC (Kieselgel, *n*-Heptan/2-Propanol = 95:5, 20 ml/min) gereinigt. Man erhält 65 mg (131 μ mol) **5** (2*R*/2*S* \approx 50:50) als farbloses Öl.

(3*S*,4*R*,5*R*)-2-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran (5**)**

2*R*-5: $R_f = 0.50$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.06 (dd, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H7a-H2}} = 7.1$ Hz, 1 H, H7a), 3.11 (dd, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H7b-H2}} = 7.4$ Hz, 1 H, H7b), 3.55 (ddd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 3.9$ Hz, $^4J_{\text{H6a-H4}} = 1.0$ Hz, 1 H, H6a), 3.66 (dd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 3.1$ Hz, 1 H, H6b), 3.93 (t, $^3J_{\text{H3-H2,H4}} = 3.9$ Hz, 1 H, H3), 4.13 (ddd, $^3J_{\text{H4-H5}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{H4-H3}} = 4.2$ Hz, $^4J_{\text{H4-H2}} = 1.0$ Hz, 1 H, H4), 4.28 (tdd, $^3J_{\text{H2-H7a,H7b}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{H2-H3}} = 3.7$ Hz, $^4J_{\text{H2-H4}} = 1.0$ Hz, 1 H, H2), 4.31 (m, 1 H, H5), 4.42 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.48-4.55 (m, 2 H, OCH_2Ph), 4.52 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.58 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.90 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 7.20-7.24 (m, 5 H, C7-Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 36.0 (t, C7), 70.2 (t, C6), 72.8 (t, C4- OCH_2Ph), 73.3 (t, C3- OCH_2Ph), 73.5 (t, C6- OCH_2Ph), 77.6 (d, C3), 79.7 (d, C5), 80.4 (d, C4), 81.6 (d, C2), 129.4 (d, C7-Ph), 138.98 (s, C7-*ipso*-Ph);

2*S*-5: $R_f = 0.45$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.83 (dd, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H7a-H2}} = 6.2$ Hz, 1 H, H7a), 2.88 (dd, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{H7b-H2}} = 5.9$ Hz, 1 H, H7b), 3.46 (ddd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 4.4$ Hz, $^4J_{\text{H6a-H4}} = 1.0$ Hz, 1 H, H6a), 3.50 (ddd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 4.4$ Hz, $^4J_{\text{H6b-H4}} = 1.0$ Hz, 1 H, H6b), 3.60 (td, $^3J_{\text{H3-H2,H4}} = 5.5$ Hz, $^4J_{\text{H3-H5}} = 1.0$ Hz, 1 H, H3), 3.80 (td, $^3J_{\text{H4-H3,H5}} = 5.1$ Hz, $^4J_{\text{H4-H6a}} = 1.0$ Hz, 1 H, H4), 4.21 (qd, $^3J_{\text{H5-H6a,H6b,H4}} = 4.5$ Hz, $^4J_{\text{H5-H3}} = 1.0$ Hz, 1 H, H5), 4.32 (q, $^3J_{\text{H2-H3,H7a,H7b}} = 5.8$ Hz, 1 H, H2), 4.37 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.48-4.55 (m, 4 H, OCH_2Ph), 4.66 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, OCH_2Ph) 7.16-7.20 (m, 5 H, C7-Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 39.9 (t, C7), 70.5 (t, C6), 71.78 (t, C3- OCH_2Ph), 71.80 (t, C4- OCH_2Ph), 73.5 (t, C6- OCH_2Ph), 77.2 (d, C4), 79.4 (d, C3), 80.4 (d, C5), 81.8 (d, C2),

129.7 (d, C7-Ph), 137.98 (s, C7-*ipso*-Ph); weitere Signale waren nicht einzeln zuzuordnen: 2*R/S*-5: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.16-7.26 (m, 8 H, C7-Ph), 7.26-7.42 (m, 32 H, OCH_2Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 126.2, 126.4, 127.66, 127.69, 127.72, 127.80, 127.83, 127.85, 127.86, 127.90, 128.2, 128.3, 128.38, 128.43, 128.44, 128.46, 128.52 (17 d, Ph), 137.91, 137.97, 138.1, 138.39, 138.42, 138.67 (6 s, *ipso*-Ph); IR (Film, CHCl_3): ν_{max} 3086, 3062, 3029, 2923, 2857, 1951, 1876, 1809, 1739, 1604, 1585, 1496, 1454, 1361, 1208, 1093, 1027, 734, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495.2530, gefunden 495.2530.

LITERATUR

- ¹ J. F. Robyt, *Essentials of Carbohydrate Chemistry*, Springer-Verlag, New York, **1998**, 1-5.
- ² J. Lehmann, *Kohlenhydrate. Chemie und Biologie*, Thieme, Stuttgart, **1996**, 155-218.
- ³ K. P. C. Vollhardt, N. E. Shore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 1257-1298.
- ⁴ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 384-385.
- ⁵ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 90-91.
- ⁶ J. F. Robyt, *Essentials of Carbohydrate Chemistry*, Springer-Verlag, New York, **1998**, 19-22.
- ⁷ A. J. Ihde, *The Development of Modern Chemistry*, Dover Publications Inc., New York, **1984**, 344-356.
- ⁸ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 3-24.
- ⁹ J. S. C. Schweigger, *Journal für Chemie und Physik* **1815**, *14*, 389-398.
- ¹⁰ J. L. G. Meinecke, *Die chemische Meßkunst, Zweyter Theil, Erläuterungen zur chemischen Meßkunst*, Ruffschs Verlagshandlung, Halle und Leipzig, **1817**, 150.
- ¹¹ P. L. Geiger, *Handbuch der Pharmacie, Erster Band*, Verlag von August Osswald's Universitäts-Buchhandlung, Wien, **1824**, 808.
- ¹² C. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1844**, *51*, 29-62.
- ¹³ F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1541-1556.
- ¹⁴ a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3189-3232; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993; c) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3479-3483.
- ¹⁵ F. W. Lichtenthaler, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *24*, 4095-4122.
- ¹⁶ W. N. Haworth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, A43-A65.
- ¹⁷ a) M. J. Geisow, *Trends Biotechnol.* **1991**, *9*, 221-225; b) A. Kobata, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 319-324.
- ¹⁸ T. W. Rademacher, R. B. Parekh, R. A. Dwek, *Ann. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 785-838.
- ¹⁹ a) K.-A. Karlsson, *Trends Pharmacol. Sci.* **1991**, *12*, 265-272; b) M. C. Galan, D. Benito-Alifonso, G. M. Watt, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3598-3610.
- ²⁰ A. Schatz, E. Bugie, S. Waksman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1944**, *55*, 66-69.
- ²¹ O. Abian, P. Alfonso, A. Velazquez-Campoy, P. Giraldo, M. Pocovi, J. Sancho, *Mol. Pharmaceutics* **2011**, *8*, 2390-2397.
- ²² S. J. Danishefsky, J. R. Allen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 836-863.
- ²³ W. H. Feldman, H. C. Hinshaw, F. C. Mann, *American Review of Tuberculosis* **1945**, *52*, 269-298.

- ²⁴ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 384-385.
- ²⁵ B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, U. Schäfer (Hrsg.), *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 706-708.
- ²⁶ C. A. Bewley (Hrsg.), *Protein-Carbohydrate Interactions in Infectious Diseases*, The Royal Chemical Society of Chemistry, Cambridge, **2006**, 6-20.
- ²⁷ J. S. Spencer, P. J. Brennan, *Lepr. Rev.* **2011**, 82, 344-357.
- ²⁸ V. Ng, G. Zanazzi, R. Timpl, J. F. Talts, J. L. Salzer, P. J. Brennan, A. Rambukkana, *Cell* **2000**, 103, 511-524.
- ²⁹ E. Nunzi, C. Massone (Hrsg.), *Leprosy: A Pratical Guide*, Springer-Verlag, Milan, **2012**, 3-5.
- ³⁰ World Health Organization, *Weekly Epidemiological Record* **2012**, 87, 317-328.
- ³¹ Robert-Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin* **2013**, 3, 23-30.
- ³² K. C. Onwueme, C. J. Vos, J. Zurita, J. A. Ferreras, L. E. N. Quadri, *Prog. Lipid Res.* **2005**, 44, 259-302.
- ³³ a) A. Rambukkana, *Trends Microbiol.* **2000**, 8, 23-28; b) A. Rambukkana, *Curr. Op. Microbiol.* **2001**, 4, 21-27.
- ³⁴ B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, U. Schäfer (Hrsg.), *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 766.
- ³⁵ W.W. Ooi, J. Srinivasan, *Muscle Nerve* **2004**, 30, 393-409.
- ³⁶ W. J. Britton, D. N. J. Lockwood, *Lancet* **2004**, 363, 1209-1219.
- ³⁷ S. Izumi, K. Sugiyama, T. Fujiwara, S. W. Hunter, P. J. Brennan, *J. Clin. Microbiol.* **1985**, 22, 680-682.
- ³⁸ a) T. Fujiwara, S. W. Hunter, S.-N. Cho, G. O. Aspinall, P. J. Brennan, *Infect. Immun.* **1984**, 43, 245-252; b) T. Fujiwara, S. W. Hunter, P. J. Brennan, *Carbohydr. Res.* **1986**, 148, 287-298; c) T. Fujiwara, G. O. Aspinall, S. W. Hunter, P. J. Brennan, *Carbohydr. Res.* **1987**, 163, 41-52.
- ³⁹ A. Borbás, A. Lipták, *Carbohydr. Res.* **1993**, 241, 99-116.
- ⁴⁰ T. Fujiwara, S. Izumi, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, 51, 2539-2547.
- ⁴¹ D. Chatterjee, S.-N. Cho, C. Stewart, J. T. Douglas, T. Fujiwara, P. J. Brennan, *Carbohydr. Res.* **1988**, 183, 241-260.
- ⁴² M. Baerns, A. Behr, A. Brehm, J. Gmehling, H. Hofmann, U. Onken, A. Renken, *Technische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 526-527.
- ⁴³ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 53.
- ⁴⁴ A. V. Demchenko (Hrsg.), *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 8-11.
- ⁴⁵ A. V. Demchenko (Hrsg.), *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 4-7.

- ⁴⁶ K. P. C. Vollhardt, N. E. Shore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 158.
- ⁴⁷ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 44.
- ⁴⁸ R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 25, 527-548.
- ⁴⁹ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 19-20.
- ⁵⁰ D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 91-92.
- ⁵¹ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 161.
- ⁵² A. V. Demchenko (Hrsg.), *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 16-20.
- ⁵³ R. Miethchen, J. Defaye, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 1-3.
- ⁵⁴ K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881-1886.
- ⁵⁵ D. Fried, D. Mitra, M. Nagarajan, M. Mehrotra, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 234-237.
- ⁵⁶ W. A. Weber, N. Avril, M. Schwaiger, *Strahlenther. Onkol.* **1999**, 175, 356-373.
- ⁵⁷ D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308-319.
- ⁵⁸ L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung*, Verlag Chemie, Weinheim **1968**.
- ⁵⁹ T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**, 2-10.
- ⁶⁰ T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**, 137-143.
- ⁶¹ D. Kmoch, *Studien zur Synthese eines fluorierten Derivats des Phenolischen Glycolipids I*, Diplomarbeit, Technische Universität Dortmund, **2009**.
- ⁶² P. C. Dorrestein, K. Poole, T. P. Begley, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2215-2217.
- ⁶³ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 174-177.
- ⁶⁴ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 64.
- ⁶⁵ J. Yang, X. Fu, Q. Jia, J. Shen, J. B. Biggins, J. Jiang, J. Zhao, J. J. Schmidt, P. G. Wang, J. S. Thorson *Org. Lett.* **2003**, 5, 2223-2226.
- ⁶⁶ C. E. Ballou, H. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3188-3193.
- ⁶⁷ F. M. K. Nejad, P. Marchetti, R. Rondanin, P. L. Barili, G. Catelani, *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, 124, 65-69.
- ⁶⁸ W. Liao, R. D. Locke, K. L. Matta, *Chem. Commun.* **2000**, 5, 369-370.
- ⁶⁹ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 62.

- ⁷⁰ A. J. Janczuk, W. Zhang, P. R. Andreana, J. Warrick, P. G. Wang, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1247-1259.
- ⁷¹ C. Xu, H. Liu, X. Li, *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1149-1153.
- ⁷² G. Agnihotri, P. Tiwari, A. K. Misra, *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 1393-1396.
- ⁷³ G. Zemplén, E. Pascu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 1613-1614.
- ⁷⁴ D. Crich, H. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4640-4646.
- ⁷⁵ K. P. C. Vollhardt, N. E. Shore, *Organische Chemie*, **2005**, Wiley-VCH, Weinheim, 927-966.
- ⁷⁶ M. Chandrasekhar, K. L. Chandra, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4039-4045.
- ⁷⁷ K. C. Nicolaou, K. C. Fylaktakidou, H. Monenschein, Y. Li, B. Weyershausen, H. J. Mitchell, H.-X. Wei, P. Guntupalli, D. Hepworth, K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15433-15442.
- ⁷⁸ T. B. Grindley, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, 53, 17-142.
- ⁷⁹ N. Nagashima, M. Ohno, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1972-1982.
- ⁸⁰ B. Reux, V. Weber, M. J. Galmier, M. Borel, M. Madesclaire, J. C. Madelmont, E. Debiton, P. Coudert, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5004-5020.
- ⁸¹ J. Xie, A. Molina, S. Czernecki, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 481-498.
- ⁸² B. Liu, R. Roy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 8, 773-779.
- ⁸³ N. Finch, J. J. Fitt, I. H. S. Hsu, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 206-215.
- ⁸⁴ D. Lee, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3724-3727.
- ⁸⁵ L. Chan, M. S. Taylor, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3090-3093.
- ⁸⁶ K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B. J. Paul, *Carbohydr. Res.* **2000**, 37, 47-86.
- ⁸⁷ R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Synthesis* **2002**, 17, 2561-2578.
- ⁸⁸ H. Vorbrüggen, *Synthesis* **2008**, 8, 1165-1174.
- ⁸⁹ E. Petráková, H. J. C. Yeh, P. Kováč, C. P. J. Glaudemans, *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, 11, 407-412.
- ⁹⁰ T. K. Lindhorst, J. Thiem, *Carbohydr. Res.* **1991**, 209, 119-129.
- ⁹¹ B. Doboszewski, G. W. Hay, W. A. Szarek, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 412-419.
- ⁹² J.-M. Vattelè, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10557-10568.
- ⁹³ E. Attolino, G. Catelani, F. D'Andrea, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1685-1688.
- ⁹⁴ J. Hesse, A. Hölemann, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- ⁹⁵ P. J. H. Scott, I. B. Campbell, P. G. Steel, *J. Fluor. Chem.* **2005**, 126, 1196-1201.
- ⁹⁶ B. Bennua-Skalmowski, H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2611-2614.
- ⁹⁷ K. C. Mange, W. J. Middleton, *J. Fluor. Chem.* **1989**, 43, 405-413.
- ⁹⁸ P.-C. Lin, A. K. Adak, S.-H. Ueng, L.-D. Huang, K.-T. Huang, J. A. Ho, C.-C. Lin, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4041-4048.
- ⁹⁹ S. G. Withers, D. J. MacLennan, I. P. Street, *Carbohydr. Res.* **1986**, 154, 127-144.
- ¹⁰⁰ P. G. Hultin, R. M. Buffie, *Carbohydr. Res.* **1999**, 322, 14-25.
- ¹⁰¹ C. Mersch, S. Wagner, A. Hoffmann-Röder, *Synlett* **2009**, 13, 2167-2171.

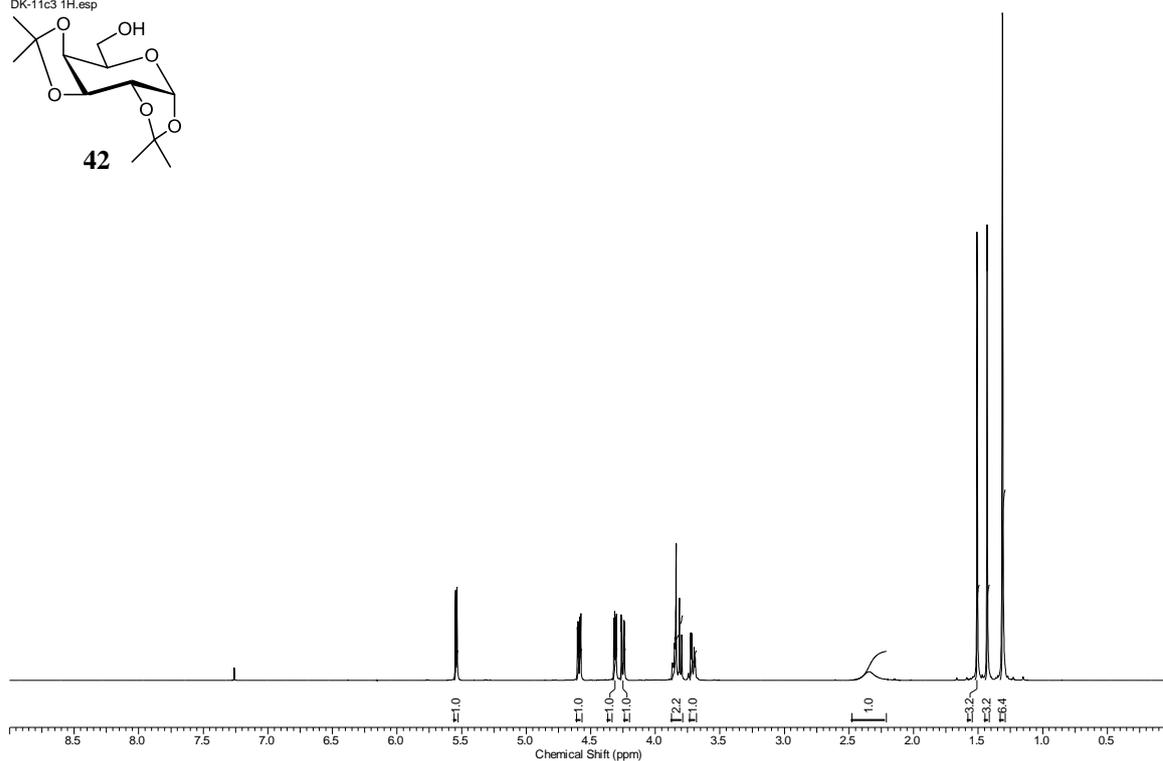
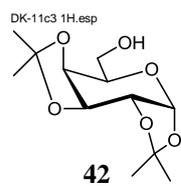
- ¹⁰² R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731-732.
- ¹⁰³ D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584.
- ¹⁰⁴ A. V. Demchenko (Hrsg.), *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 145.
- ¹⁰⁵ J. Dinkelaar, M. D. Witte, L. J. Van Den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. Van Der Marcel, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1723-1729.
- ¹⁰⁶ P. Pornsuriyasak, A. V. Demchenko, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6630-6646.
- ¹⁰⁷ E. C. Stanca-Kaposta, D. P. Gamblin, E. J. Cocinero, J. Frey, R. T. Kroemer, A. J. Fairbanks, B. G. Davis, J. P. Simons, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10691-10696.
- ¹⁰⁸ A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047-5048.
- ¹⁰⁹ G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.
- ¹¹⁰ T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 67-69.
- ¹¹¹ K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, T. Bando, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648-2667.
- ¹¹² M. Mach, U. Schlueter, F. Mathew, B. Fraser-Reid, K. C. Hazen, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7345-7354.
- ¹¹³ P. C. Dorrestein, K. Poole, T. P. Begley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2215-2217.
- ¹¹⁴ H. Lönn, *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 301-306.
- ¹¹⁵ H. Lönn, *Carbohydr. Res.* **1984**, *139*, 105-113.
- ¹¹⁶ G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.
- ¹¹⁷ P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313-4316.
- ¹¹⁸ J. D. M. Olsson, L. Eriksson, M. Lahmann, S. Oscarson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.
- ¹¹⁹ D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015-9020.
- ¹²⁰ J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, L. J. Van Den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. Van Der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769-782.
- ¹²¹ V. von Kiedrowski, *Synthese fluoriger Derivate des Phenolischen Glycolipids I und ihre Aufreinigung durch Fluor-Festphasenextraktion*, Bachelorarbeit, Technische Universität Dortmund, **2011**.
- ¹²² R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731-732.
- ¹²³ R. R. Schmidt, G. Grundler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 781-782.
- ¹²⁴ J. G. Allen, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 468-469.
- ¹²⁵ H. J. Koeners, J. Verhoeven, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 381-387.

- 126 T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 64.
- 127 M. Boysen, E. Gemma, M. Lahmann, S. Oscarson, *Chem. Commun.* **2005**, *16*, 3044-3046.
- 128 X. Wu, J.-R. Mariño-Albernas, F.-I. Auzanneau, V. Verez-Bencomo, B. M. Pinto, *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 493-503.
- 129 T. J. Boltje, C. Li, G.-J. Boons, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4636-4639.
- 130 M. E. Jung, P. Koch, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6051-6054.
- 131 J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, R. den Heeten, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, G. A. van der Marel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1519-1522.
- 132 D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7171-7172.
- 133 P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**, 26.
- 134 S. Malik, V. A. Dixit, P. V. Bharatam, K. P. Ravindranathan Kartha, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 559-564.
- 135 J. Arnarp, J. Lönngrén, *Acta Chem. Scand. B*, **1978**, *32*, 465-467.
- 136 R. M. Burk, T. S. Gac, M. B. Roof, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8111-8112.
- 137 D. B. Werz, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6315-6318.
- 138 Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885-888.
- 139 D. E. Levy, P. Fügedi (Hrsg.), *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2006**, 114-116.
- 140 D. J. Jenkins, A. M. Riley, B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7719-7726.
- 141 R. R. Schmidt, A. Toepfer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3353-3356.
- 142 A. Toepfer, W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *5*, 449-464.
- 143 M. Hesse, H. Meier, B. Zeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1995**, 108-109.
- 144 T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 163-165.
- 145 W. A. Bubb, *Concepts Magn. Reson.* **2003**, *1*, 1-19.
- 146 H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- 147 W. R. Dolbier Jr., *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2009**, 5.
- 148 IUPAC, *Nomenclature of Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1979**.
- 149 IUPAC, *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1993**.
- 150 H. A. Favre, K.-H. Hellwich, G. P. Moss, W. H. Powell, J. G. Traynham, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1327-1330.
- 151 A. D. McNaught, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919-2008.

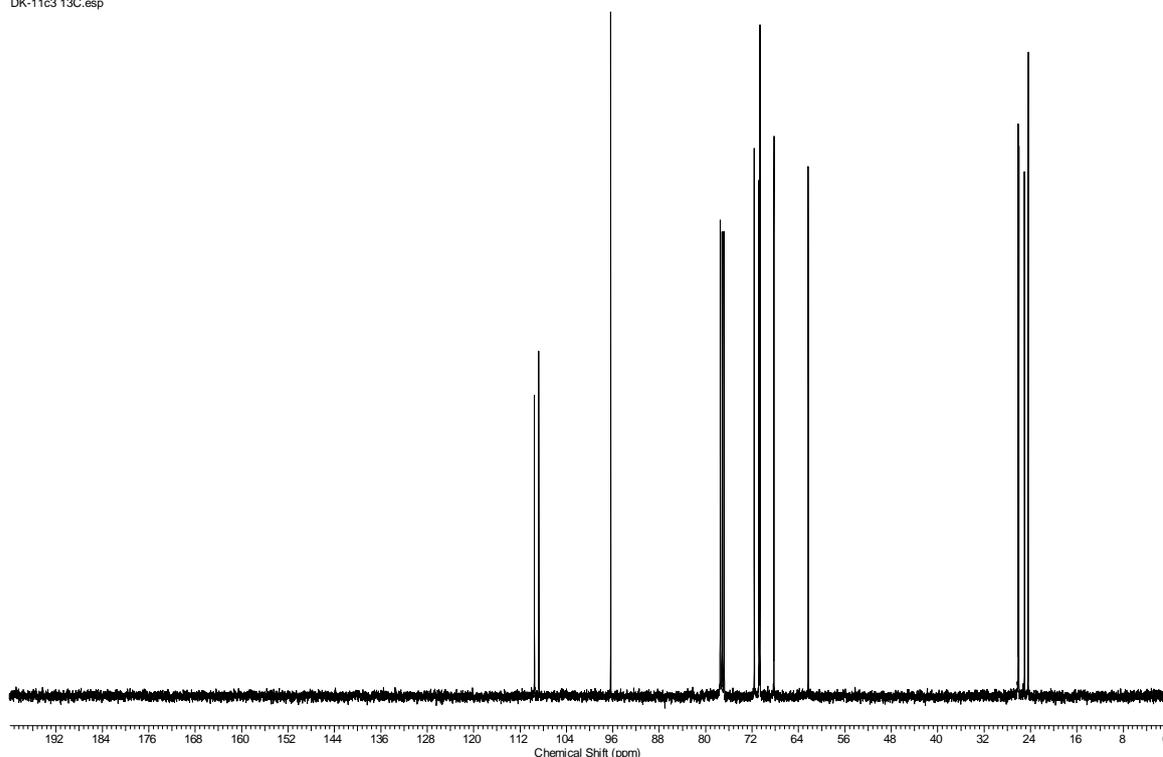
- 152 IUPAC, *Nomenclature of Inorganic Chemistry*, RSC Publishing, London, **2005**.
- 153 J. Yang, X. Fu, Q. Jia, J. Shen, J. B. Biggins, J. Jiang, J. Zhao, J. J. Schmidt, P. G. Wang, J. S. Thorson, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2223-2226.
- 154 C. E. Ballou, H. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3188-3193.
- 155 P. Girard, H. Kagan, S. David, *Tetrahedron* **1971**, 27, 5911-5920.
- 156 J. R. Snyder, A. S. Serianni, *Carbohydr. Res.* **1987**, 163, 169-188.
- 157 W. Liao, R. D. Locke, K. L. Matta, *Chem. Commun.* **2000**, 5, 369-370.
- 158 T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 62.
- 159 M. Chandrasekhar, K. L. Chandra, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4039-4045.
- 160 J. Xie, A. Molina, S. Czernecki, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 481-498.
- 161 A. J. Janczuk, W. Zang, P. R. Andreana, J. Warrick, P. G. Wang, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1247-1259.
- 162 B. Liu, R. Roy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 8, 773-779.
- 163 V. Subramaniam, T. L. Lowary, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5965-5976.
- 164 M. V. Chiesa, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 21, 3541-3554.
- 165 A. Hölemann, B. L. Stocker, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8071-8088.
- 166 P. L. DeRoy, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4163-4165.
- 167 F. Cramer, K. Pawelzik, H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1049-1054.
- 168 M. Tanabe, R. H. Peters, *Org. Syn., Coll. Vol. 7*, **1990**, 386; *Vol. 60*, **1981**, 92.
- 169 S. Reymond, J. Cossy, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5918-5929.
- 170 M. Tokarski, *Synthese eines fluorierten Derivats des Phenolischen Glykolipids I und Studien zur Synthese der Myxotyroside A und B*, Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2013**.
- 171 B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem (Hrsg.), *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, Springer-Verlag, Berlin, **2008**, 755-757.
- 172 M. H. D. Postema, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8545-8599.
- 173 T. Bililign, B. R. Griffith, J. S. Thorson, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 742-760.
- 174 B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem (Hrsg.), *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, Springer-Verlag, Berlin, **2008**, 2021-2024.
- 175 A. Laguna (Hrsg.), *Modern Supramolecular Gold Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 1-63.
- 176 A. F. Hollemann, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, **2007**, 1466-1469.
- 177 A. Laguna (Hrsg.), *Modern Supramolecular Gold Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 429-490.
- 178 A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180-3211.
- 179 Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 11, 975-978.
- 180 V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4489-4492.

- 181 N. Krause, V. Belting, C. Deutsch, J. Erdsack, H.-T. Fan, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Morita, F. Volz, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063-1069.
- 182 M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 675-690.
- 183 G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474-1475.
- 184 G. Xu, K. D. Moeller, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2590-2593.
- 185 G. Sudhakar, V. D. Kadam, S. Bayya, G. Pranitha, B. Jagadeesh, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5452-5455.
- 186 E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400-2412.
- 187 S. Buchini, C. J. Leumann, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *14*, 3152-3168.
- 188 Y. Du, Q. Pan, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 17-24.
- 189 G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.
- 190 R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**, 458-466.
- 191 C.-Y. Yu, M.-H. Huang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3021-3024.
- 192 F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
- 193 M. V. Baud, C. Chavis, M. Lucas, J.-L. Imbach, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4437-4440.

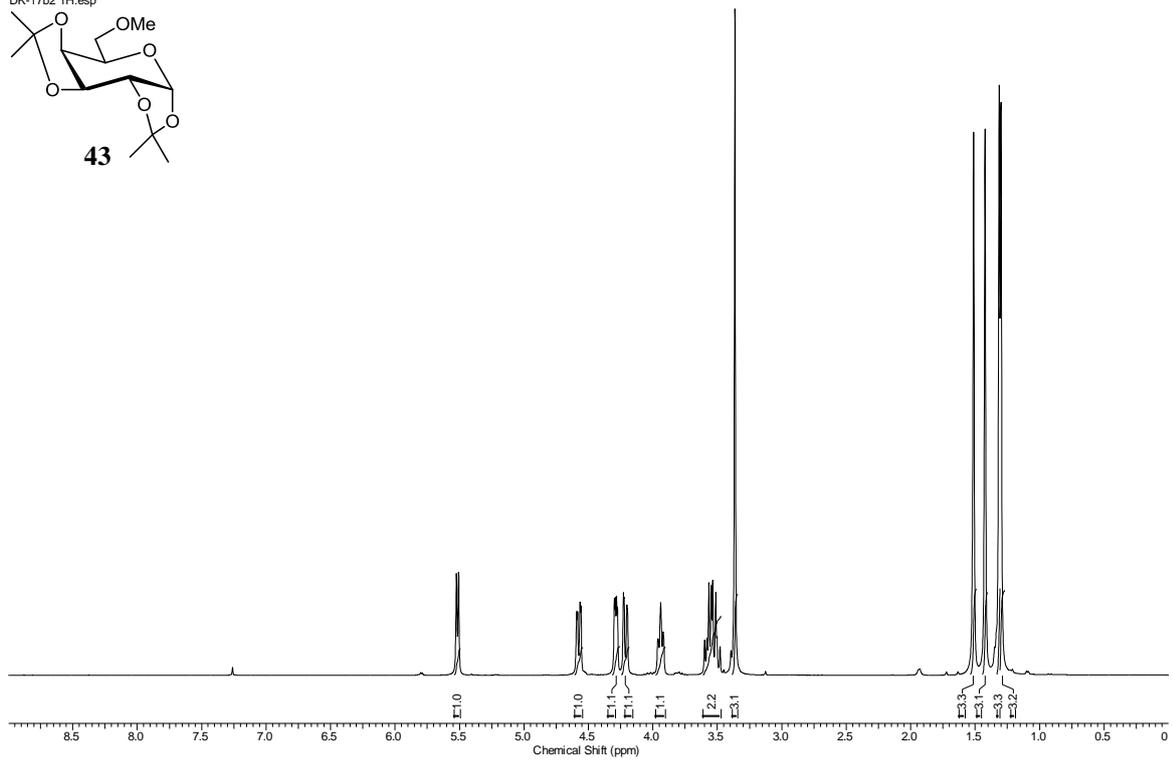
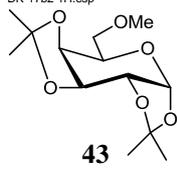
ANHANG



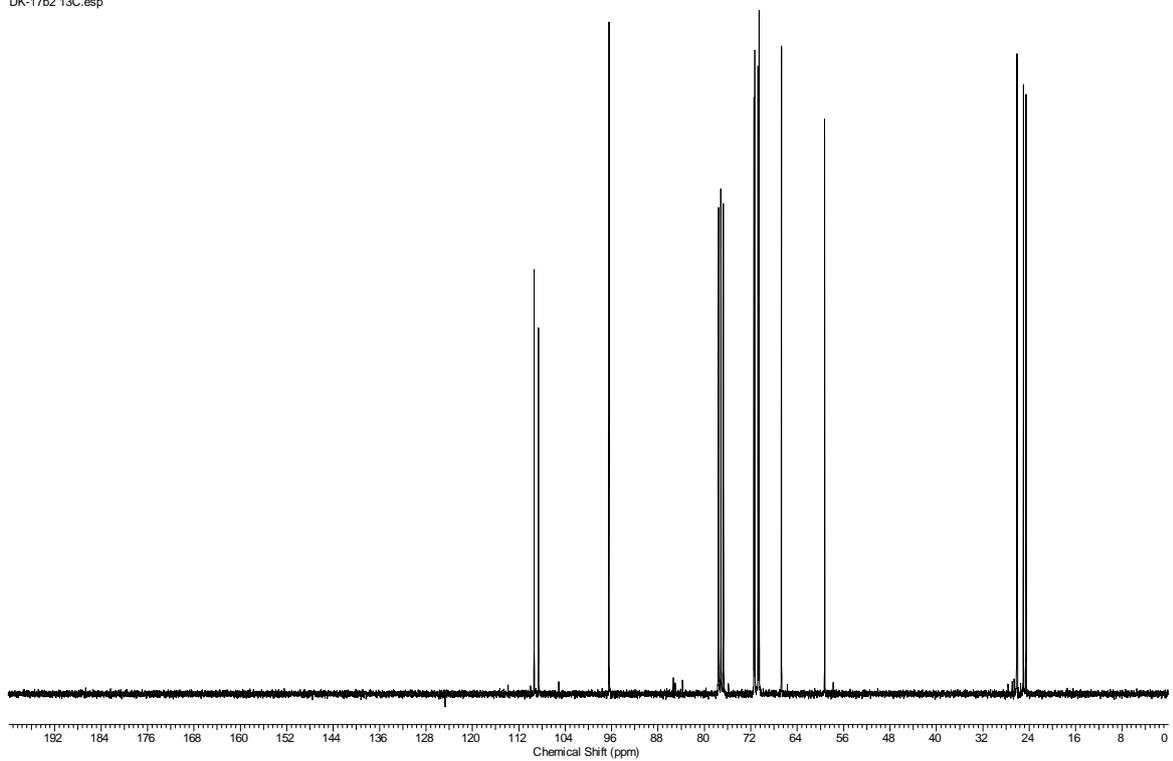
DK-11c3 13C.esp

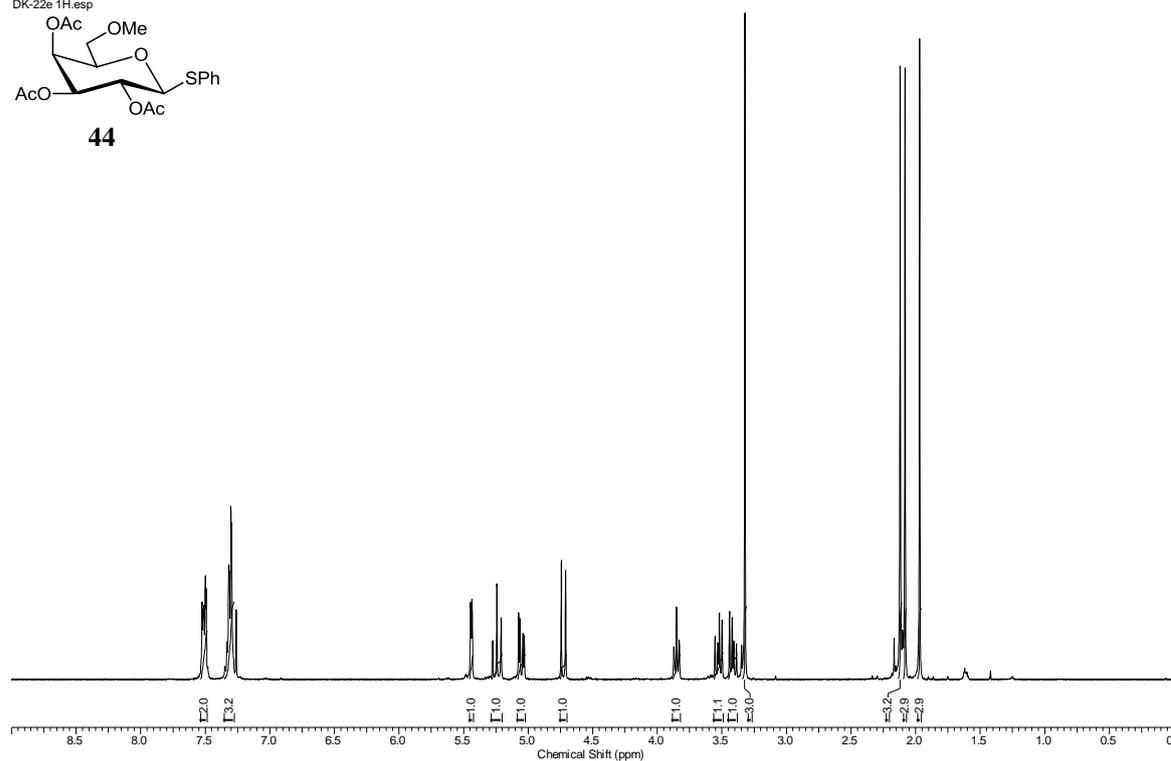
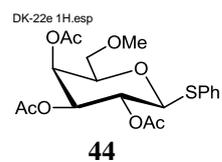


DK-17b2 1H.esp

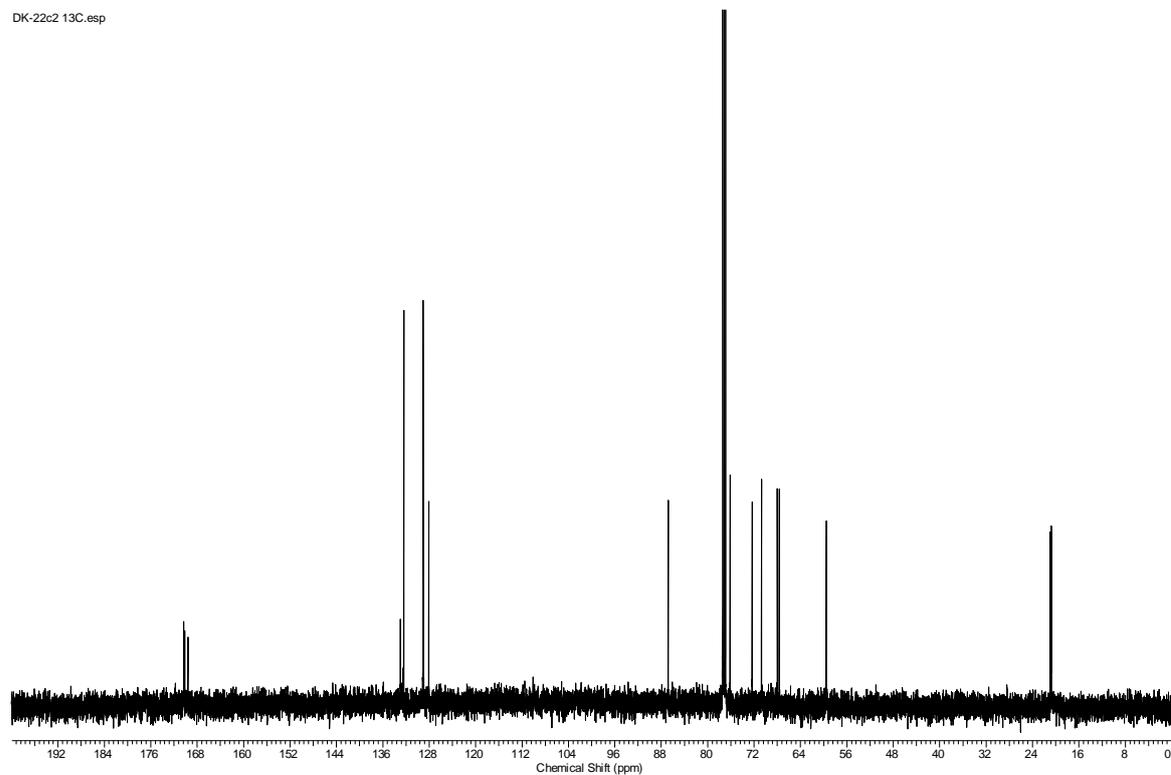


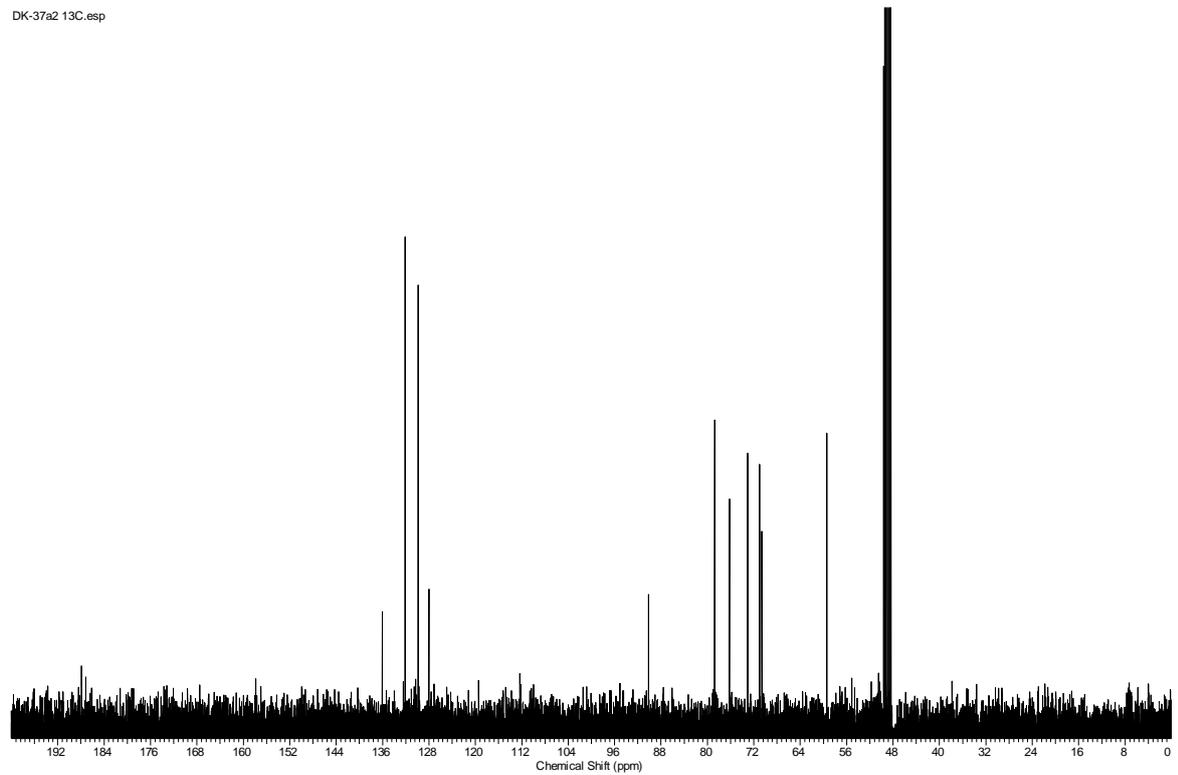
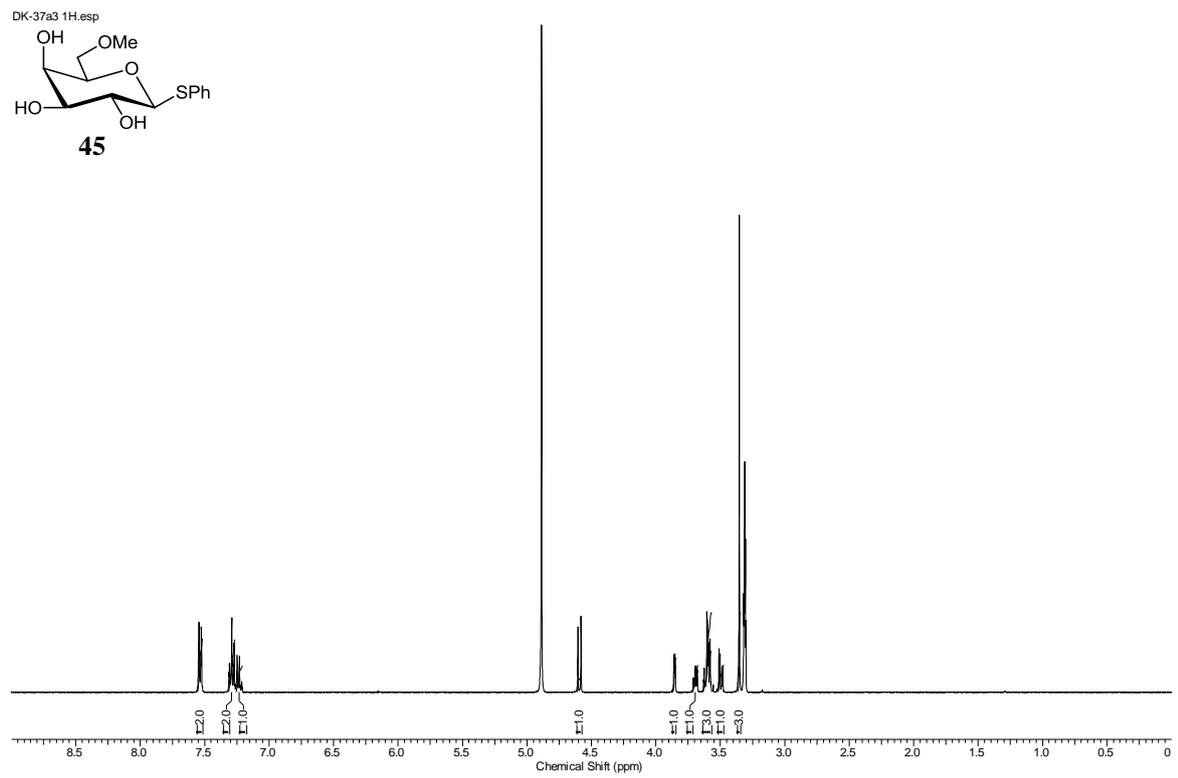
DK-17b2 13C.esp

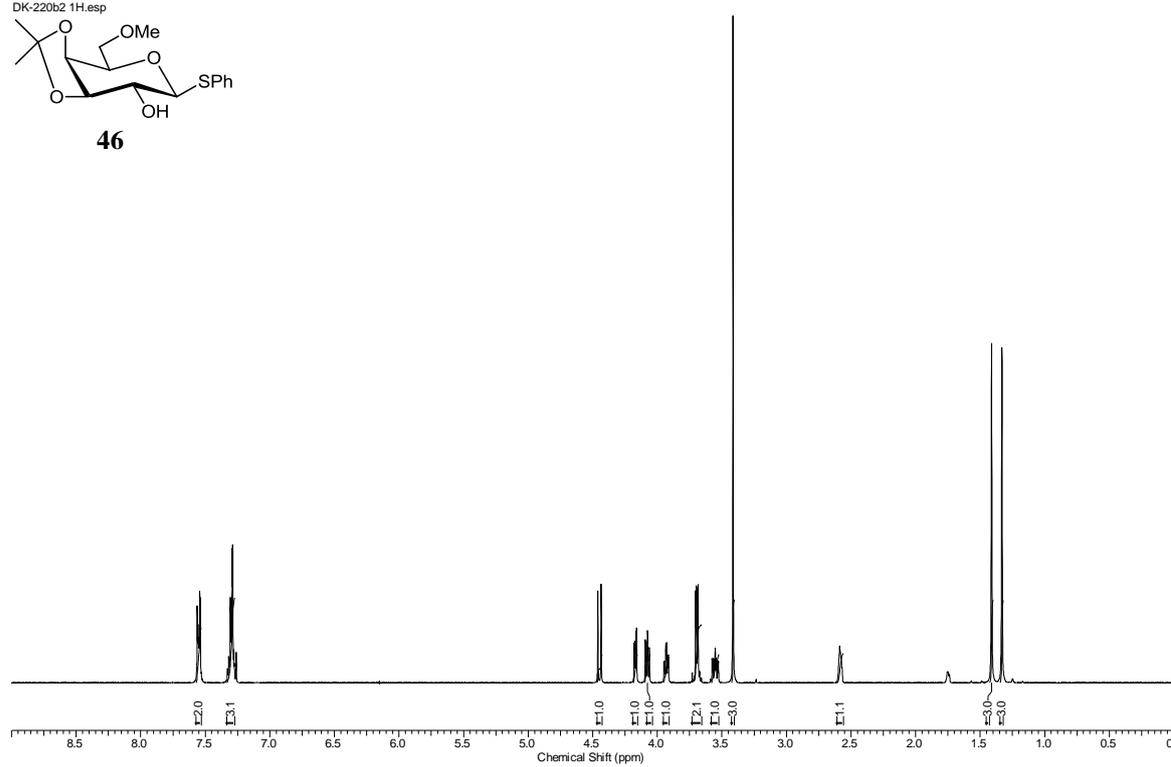
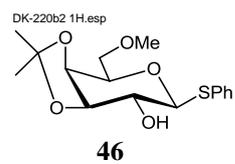




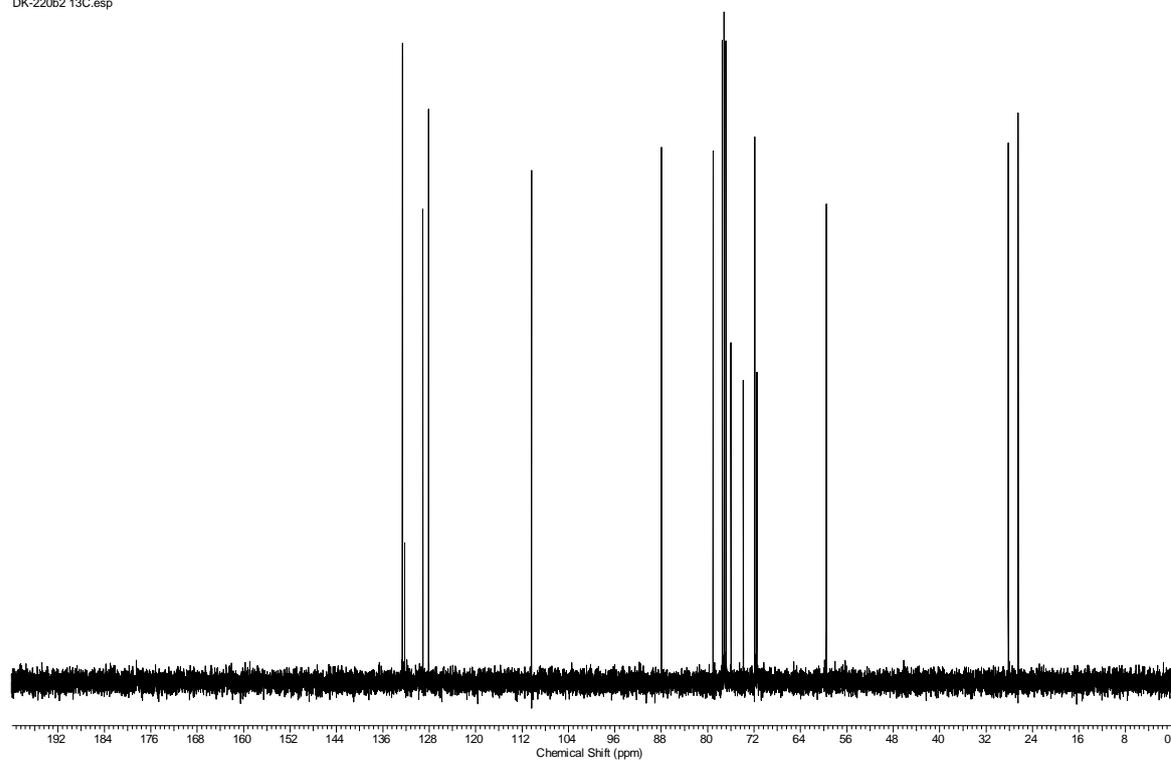
DK-22c2 13C.esp



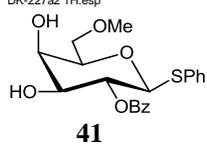
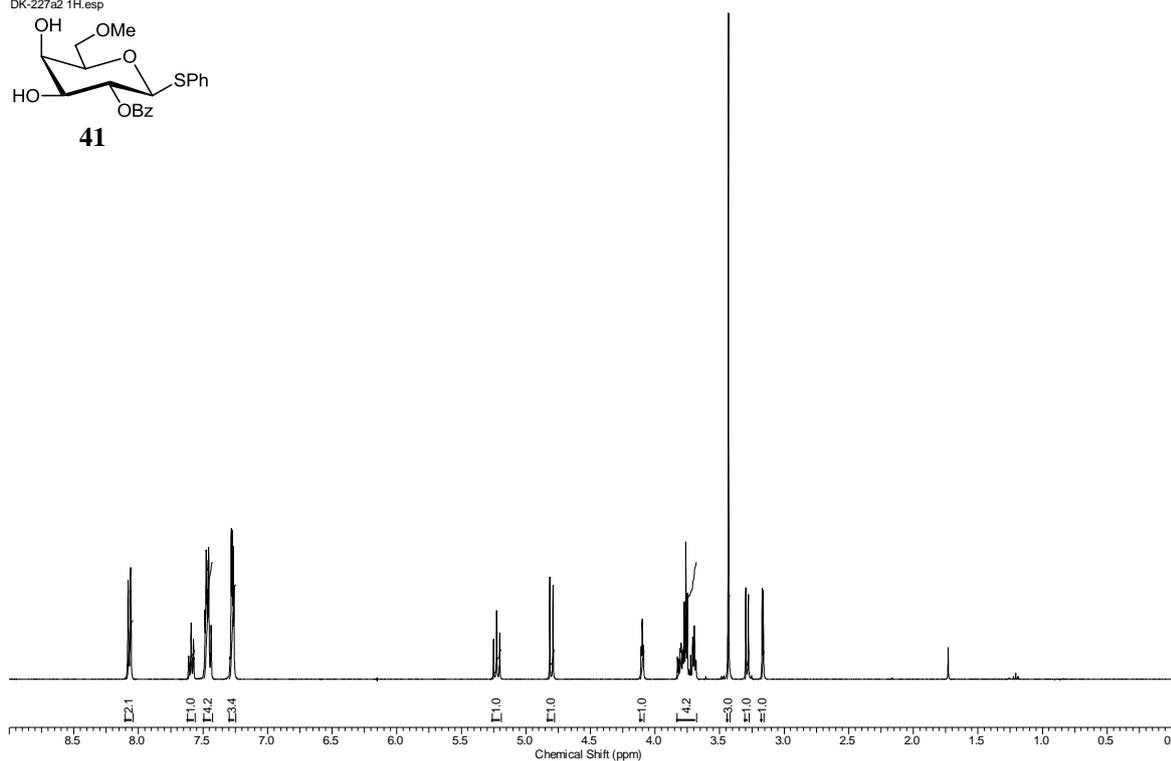




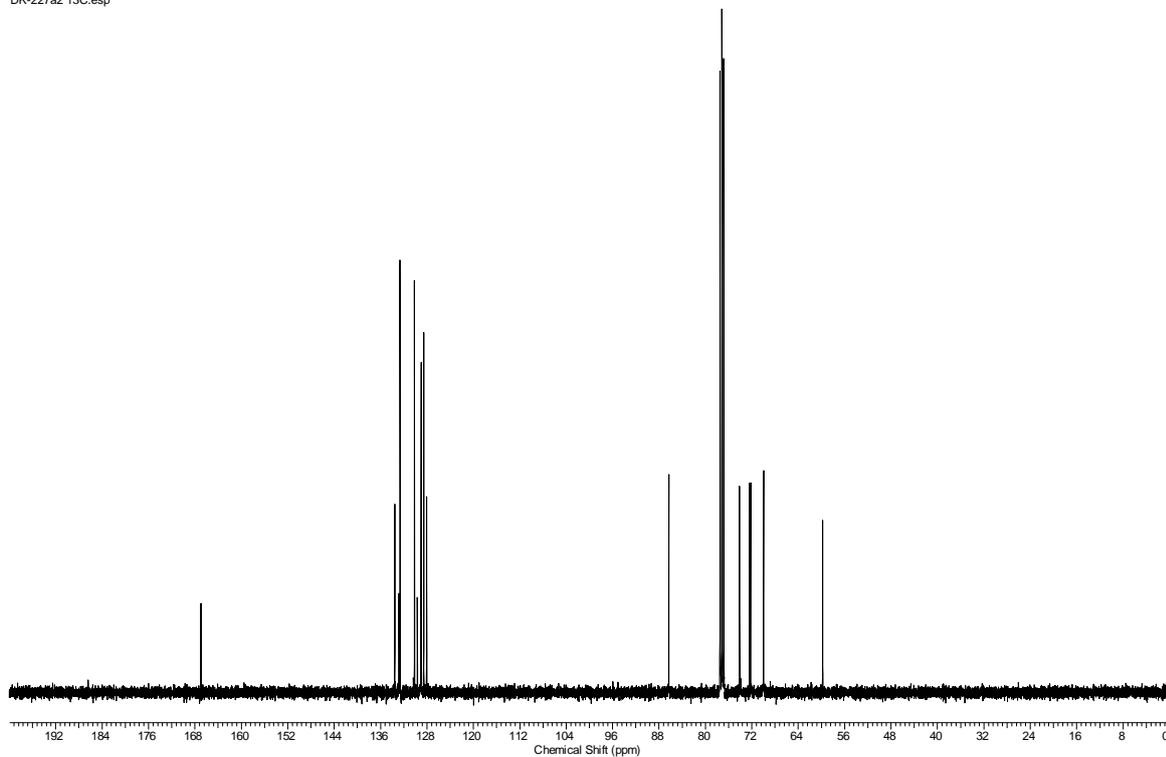
DK-220b2 13C.esp

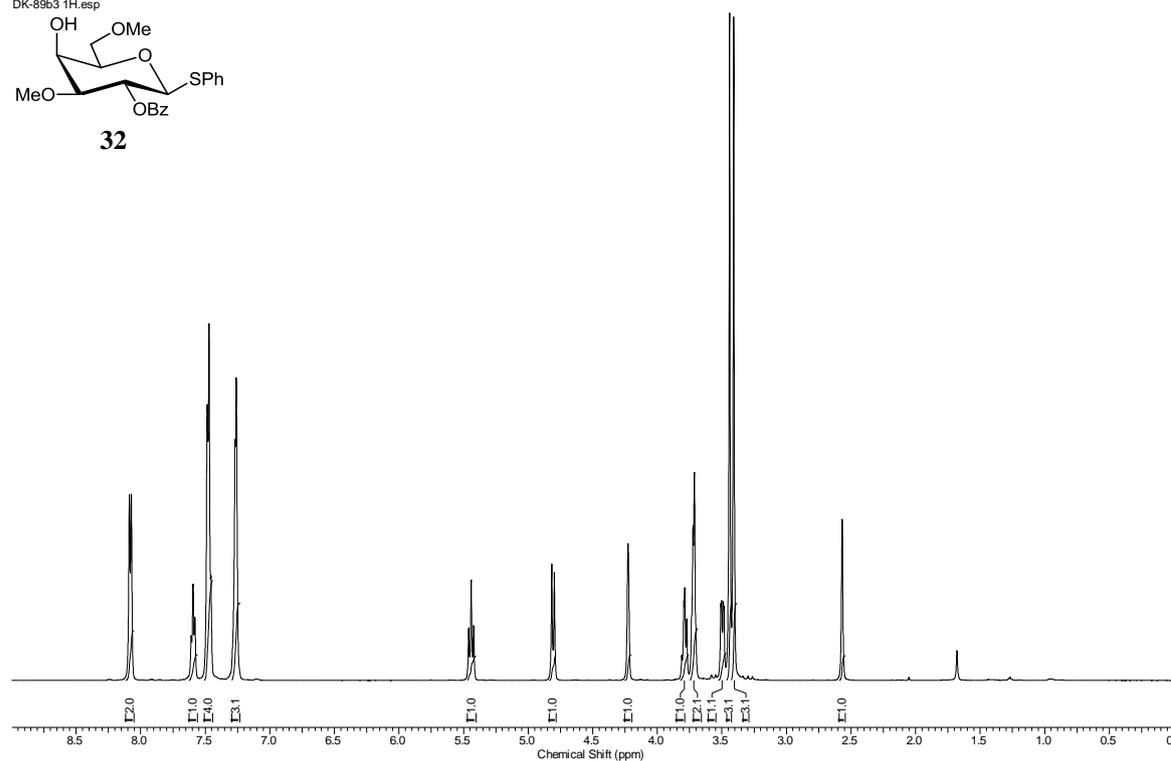
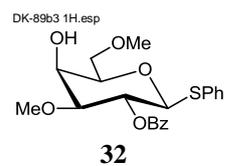


DK-227a2 1H.esp

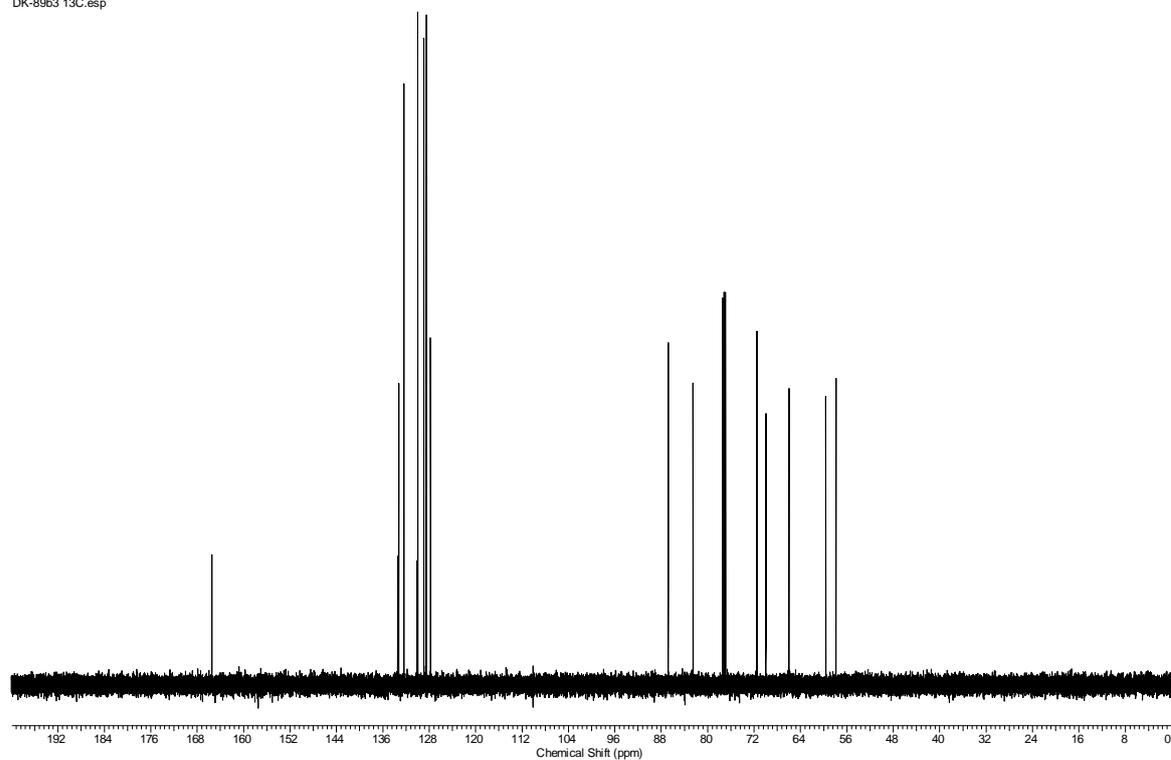
**41**

DK-227a2 13C.esp

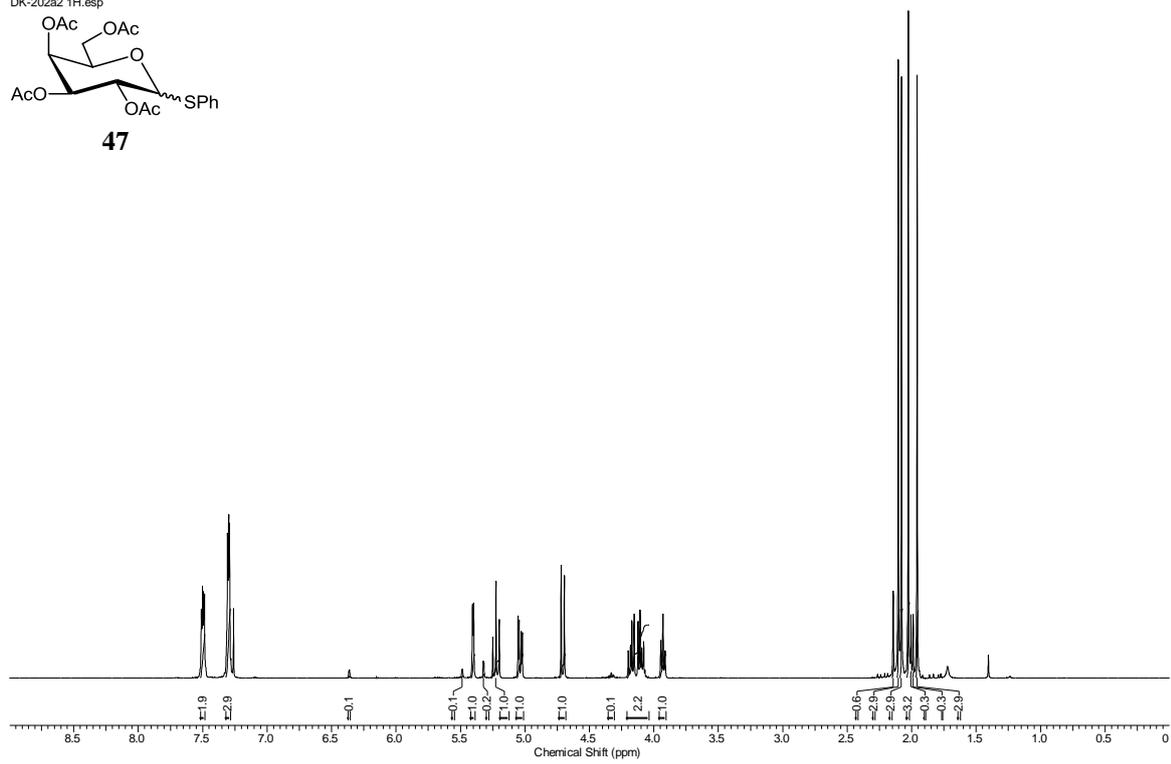
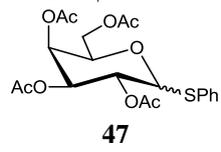




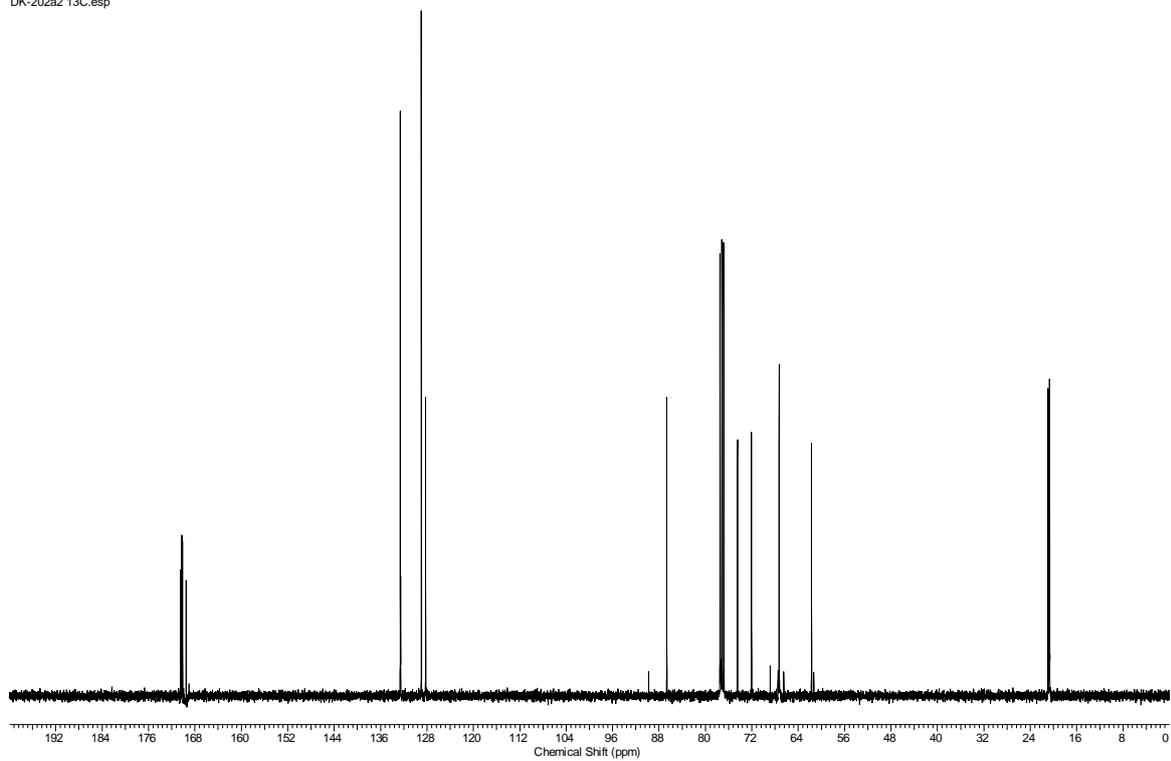
DK-89b3 13C.esp

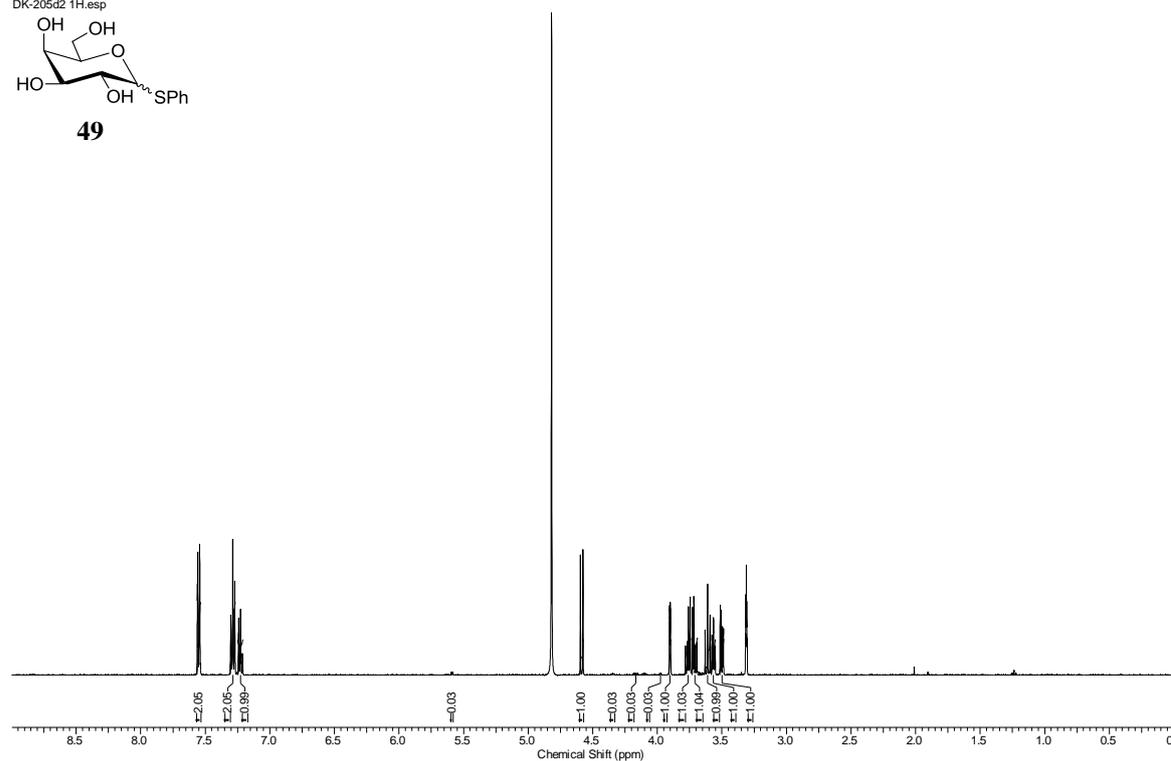
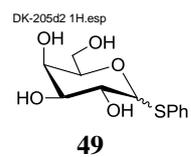


DK-202a2 1H.esp

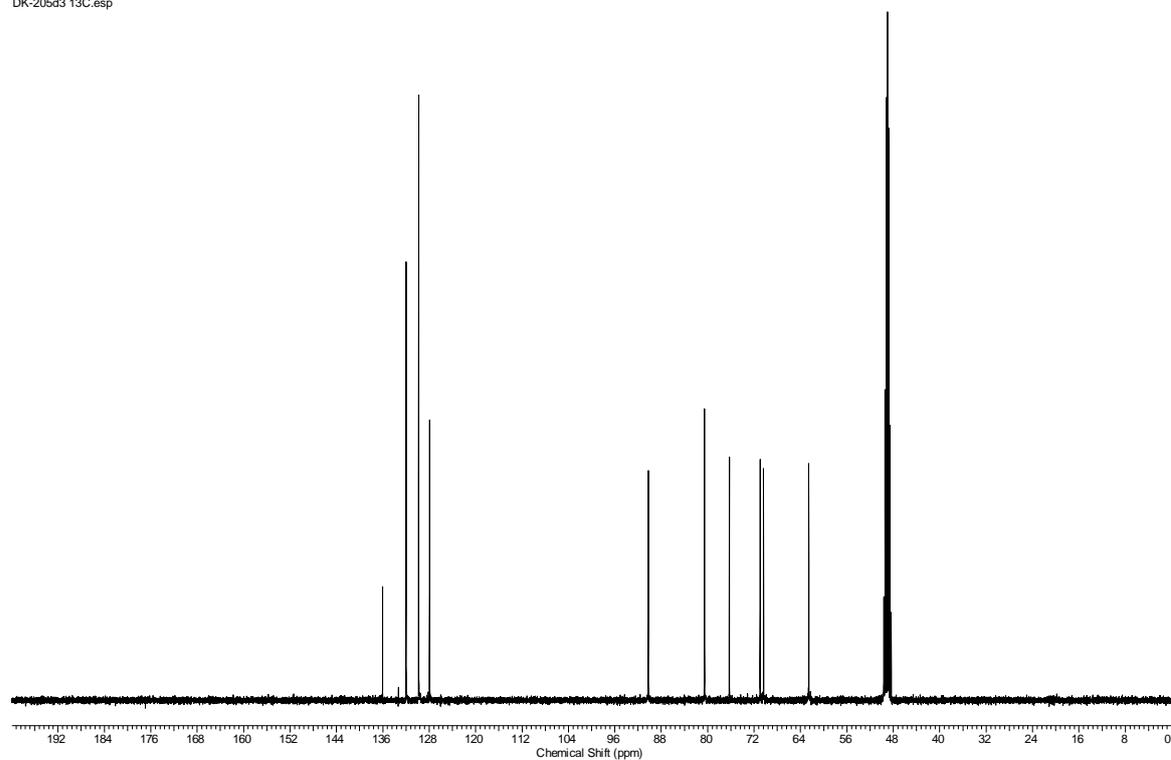


DK-202a2 13C.esp

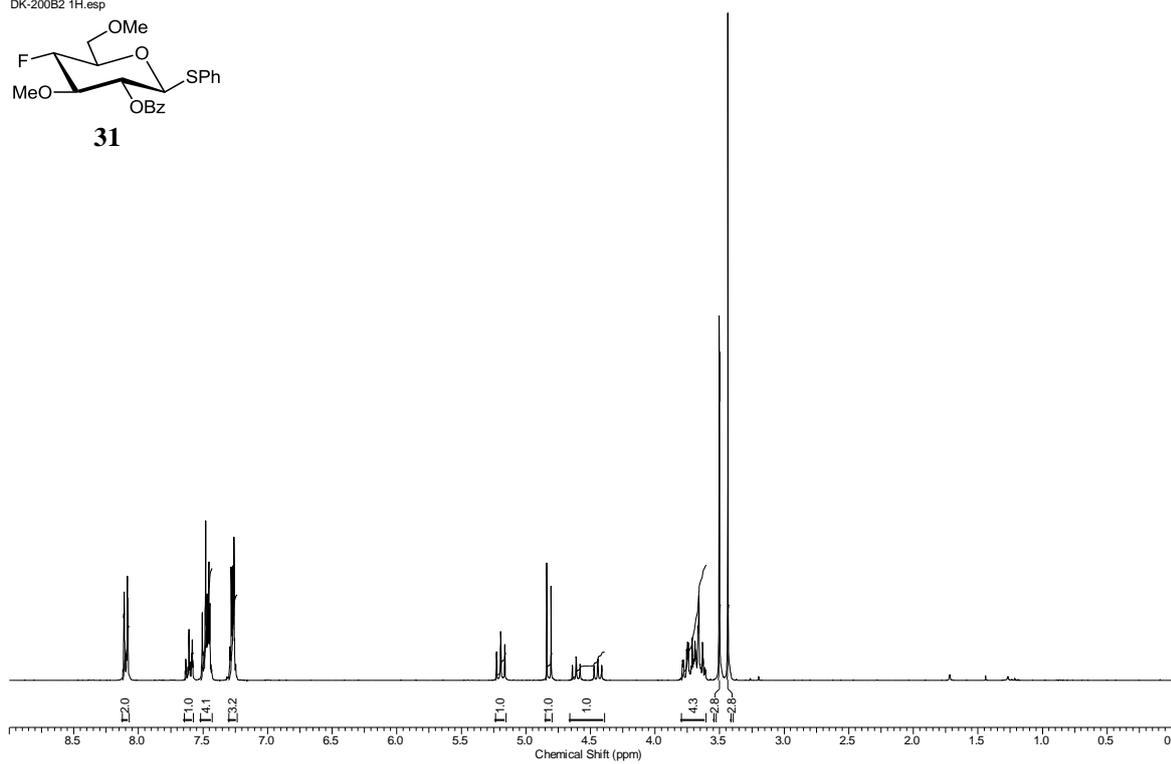
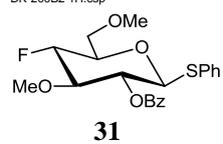




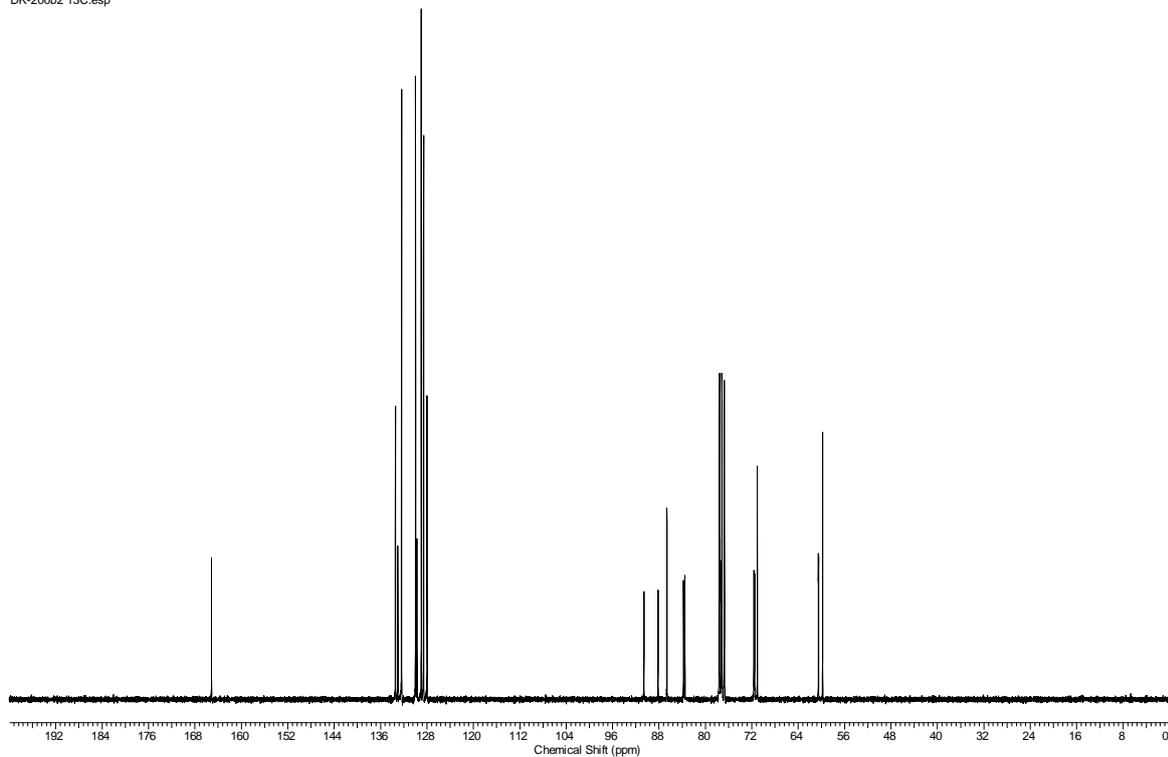
DK-205d3 13C.esp

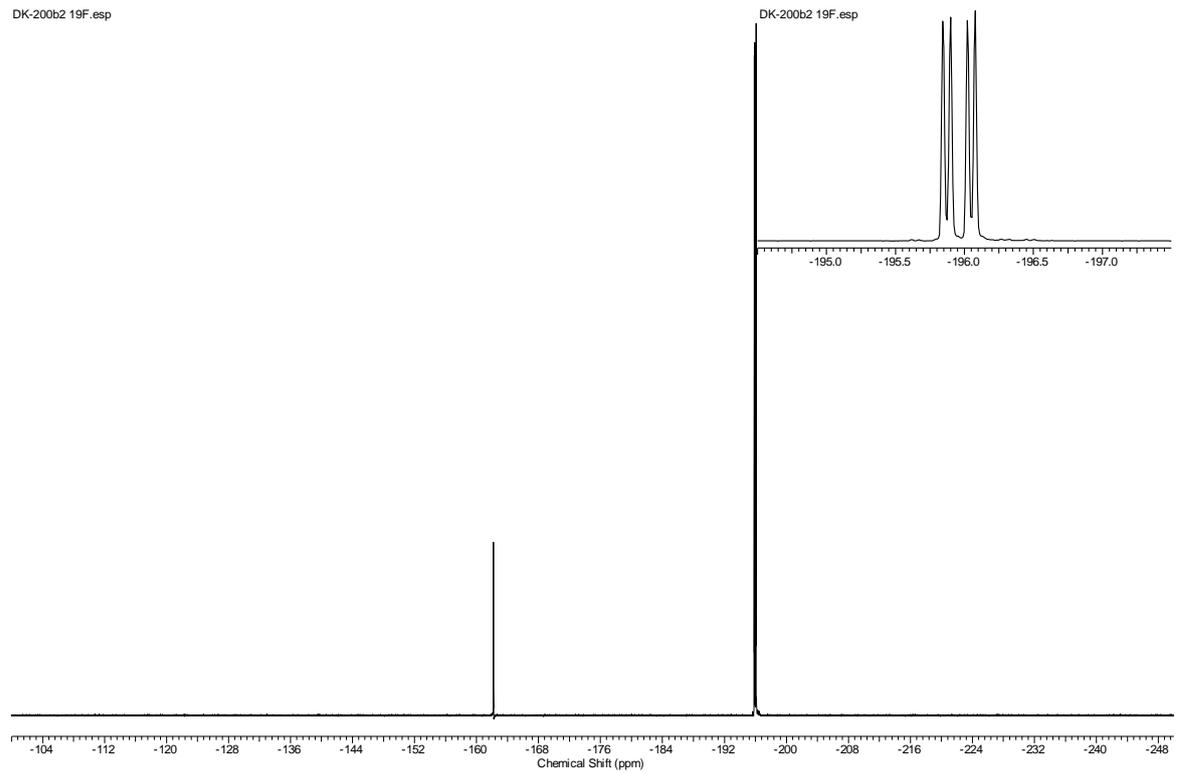


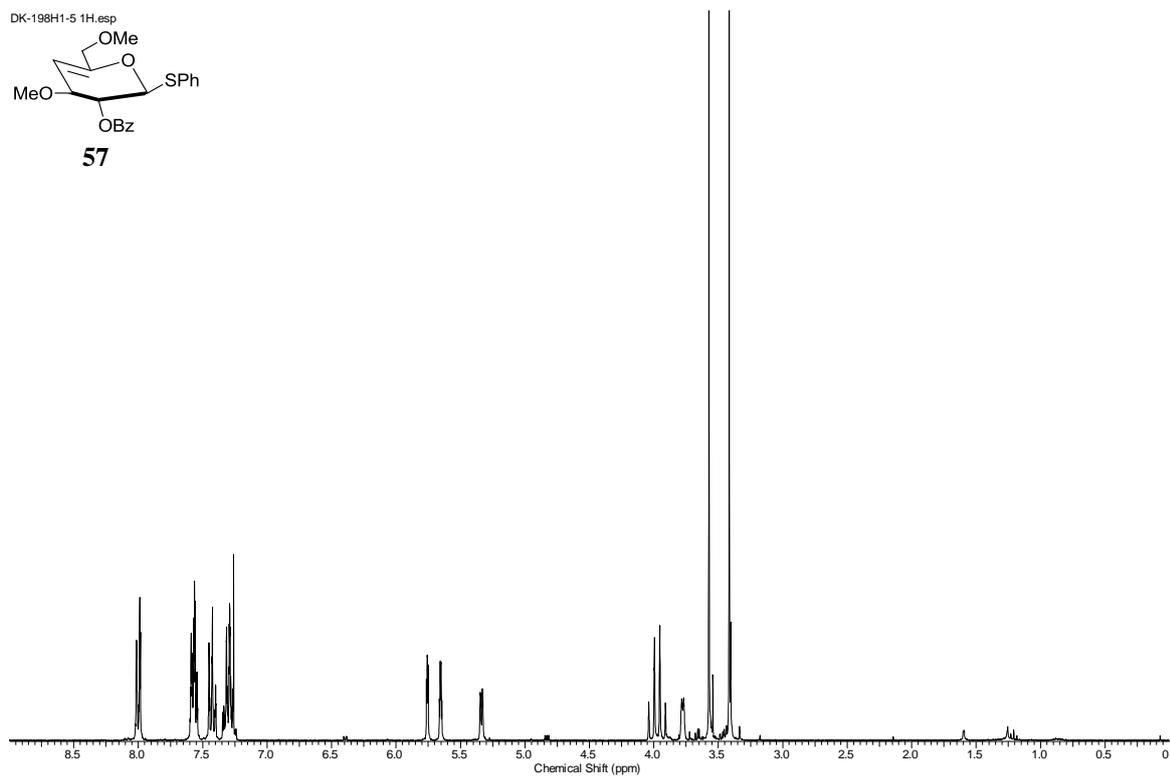
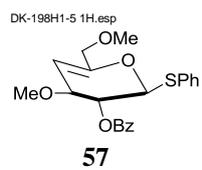
DK-200B2 1H.esp



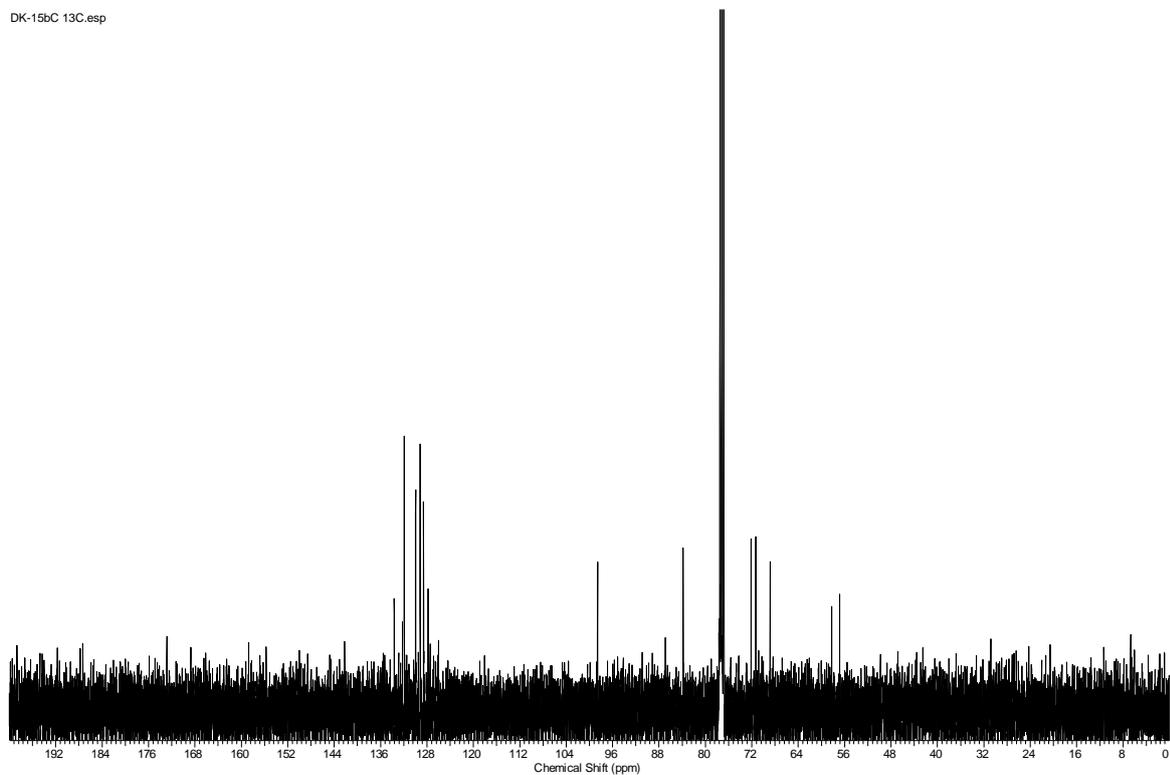
DK-200b2 13C.esp

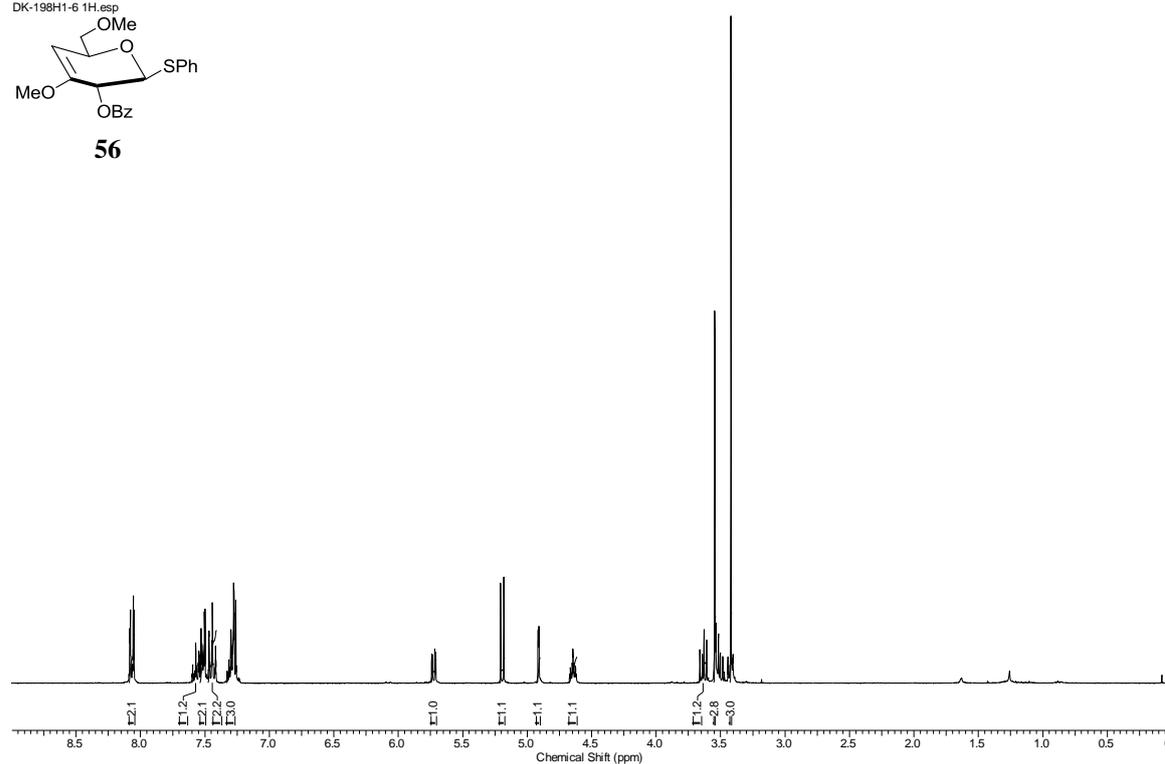
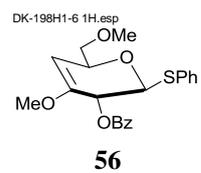




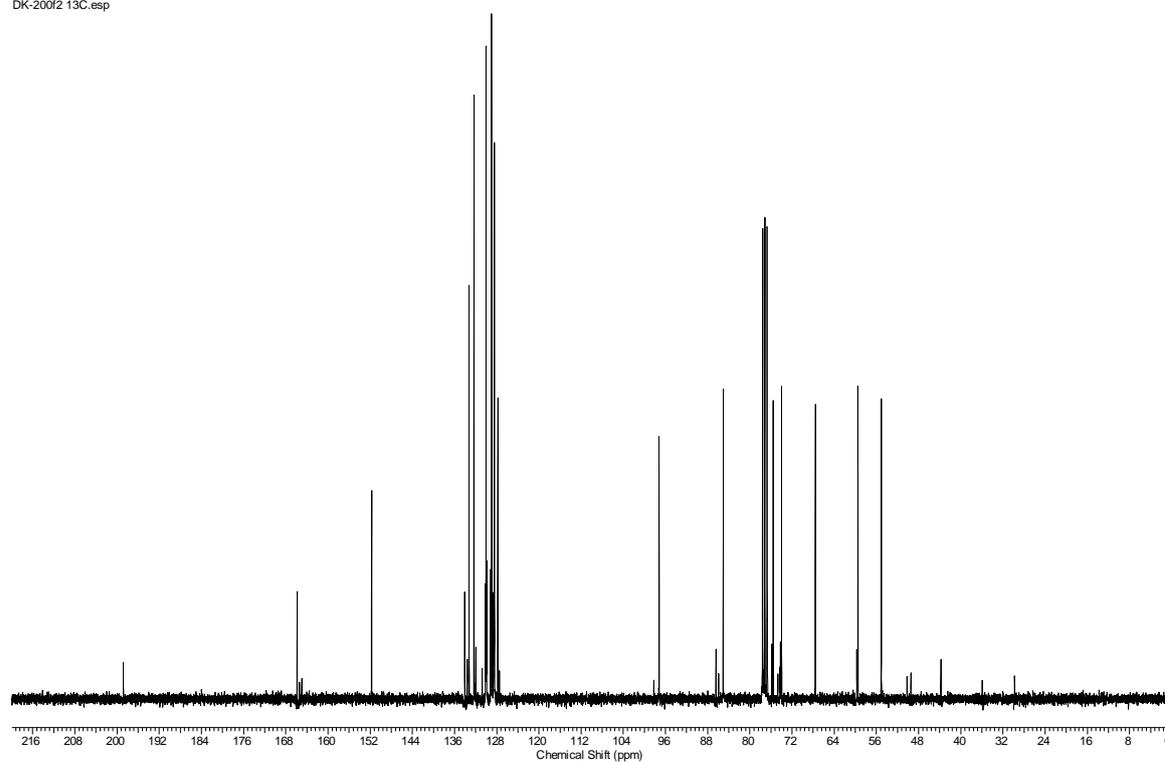


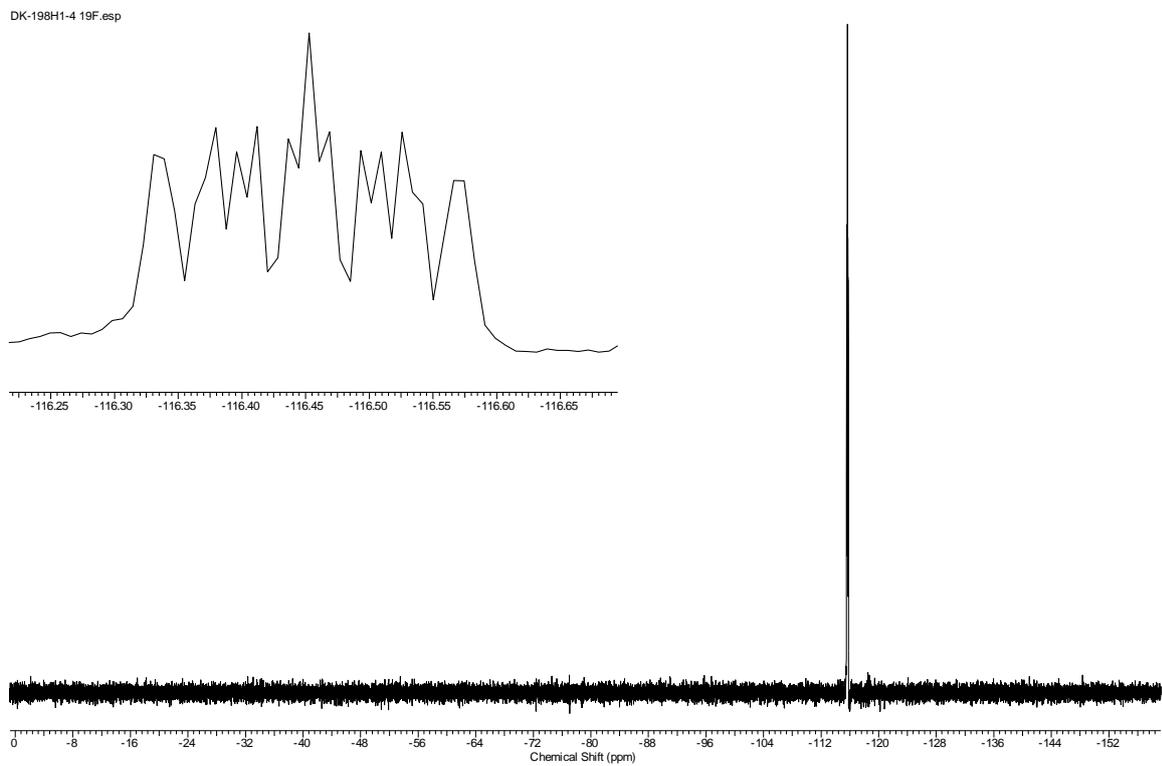
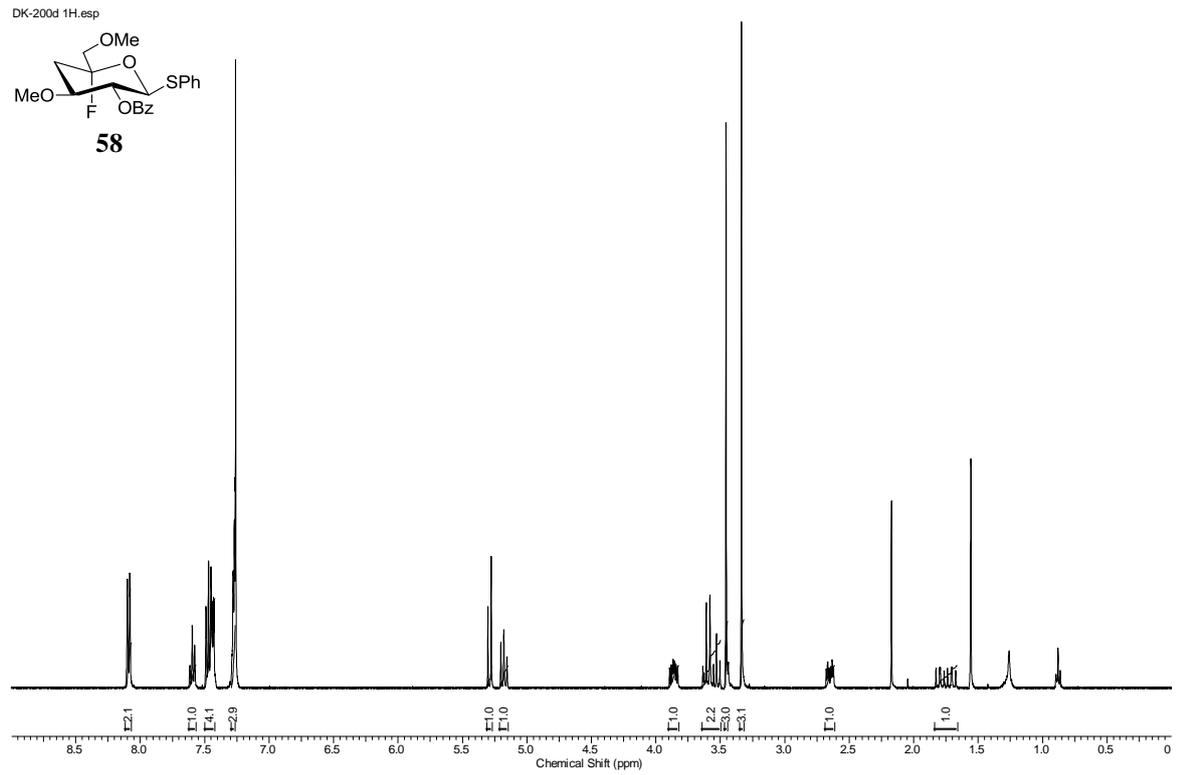
DK-15bC 13C.esp

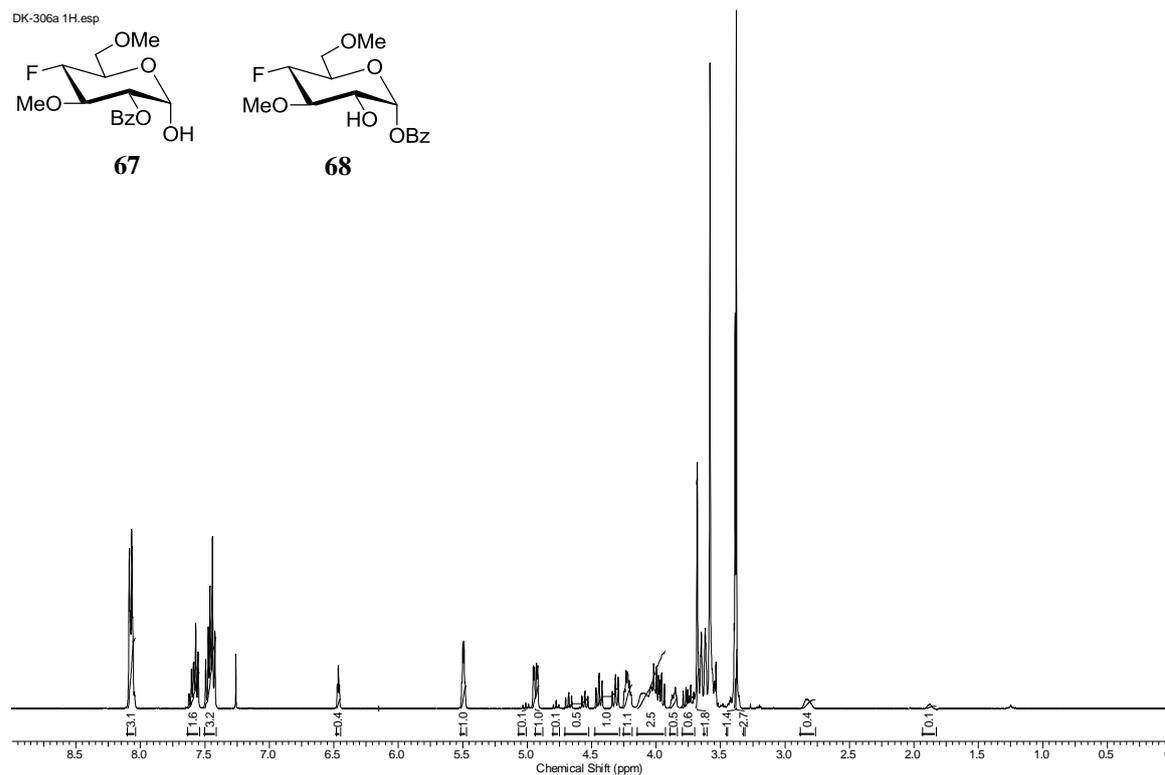
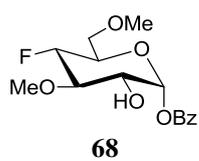
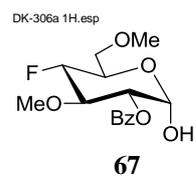




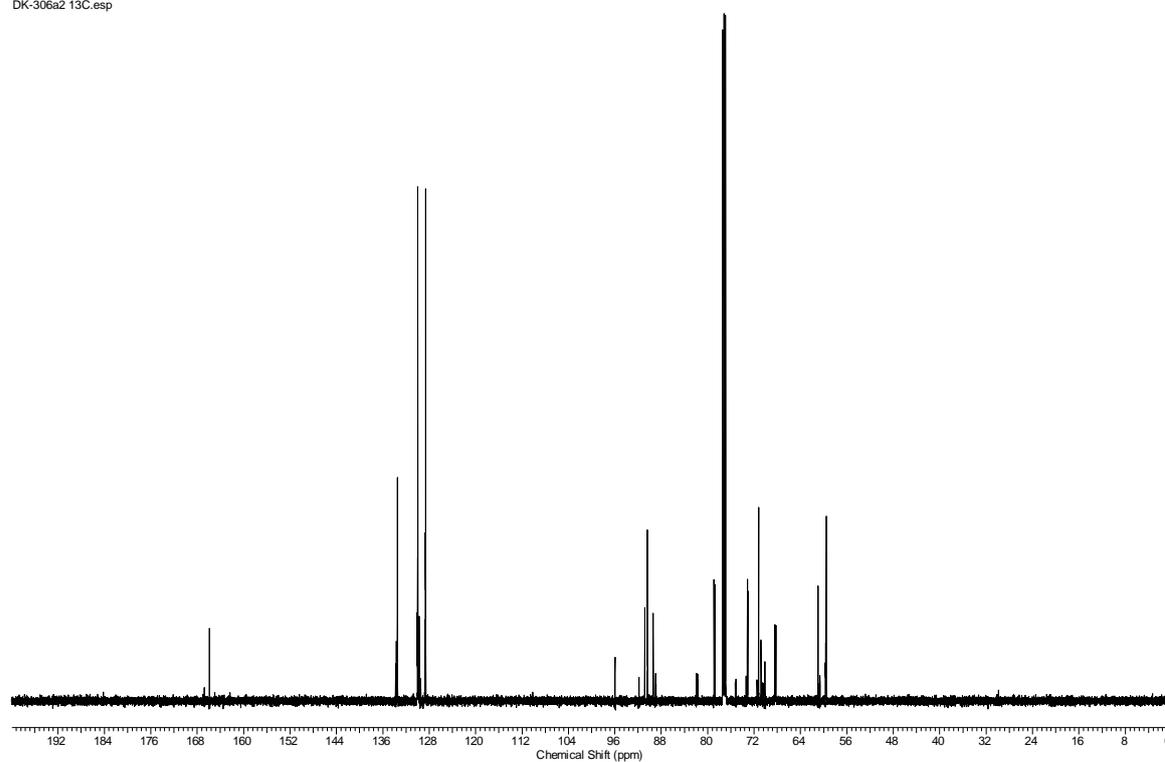
DK-200f2 13C.esp

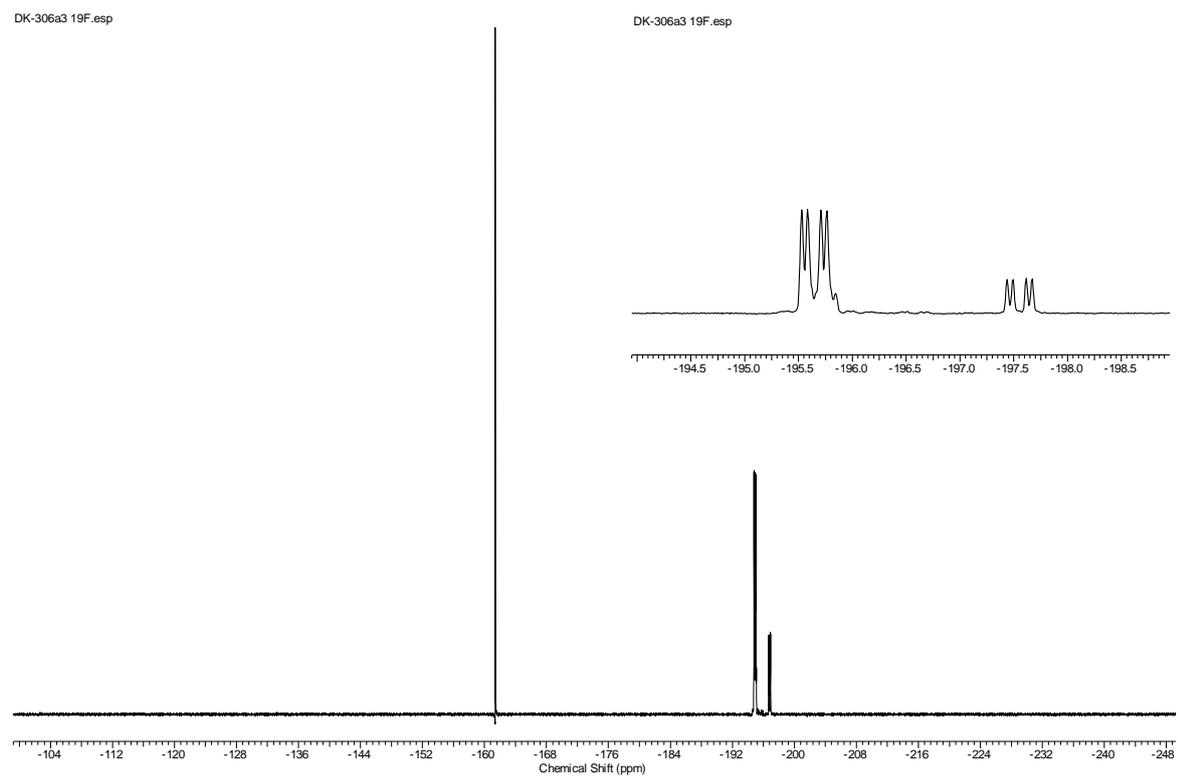




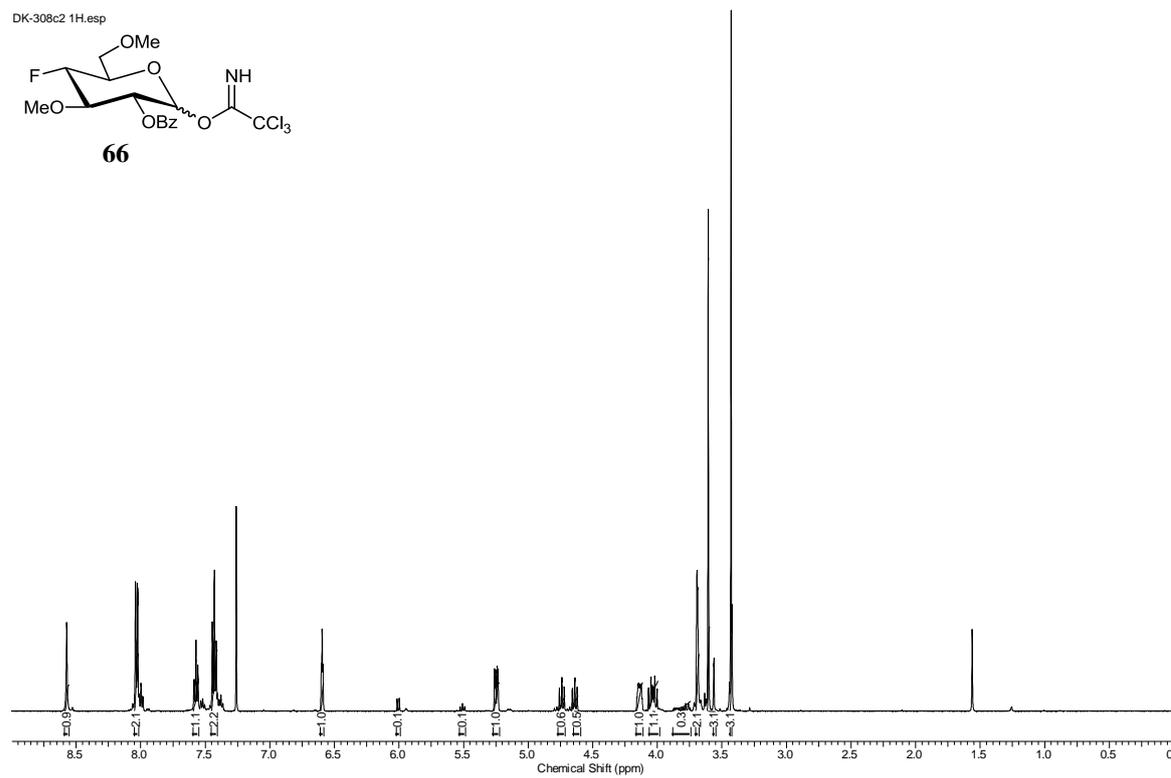
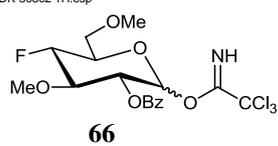


DK-306a2 13C.esp

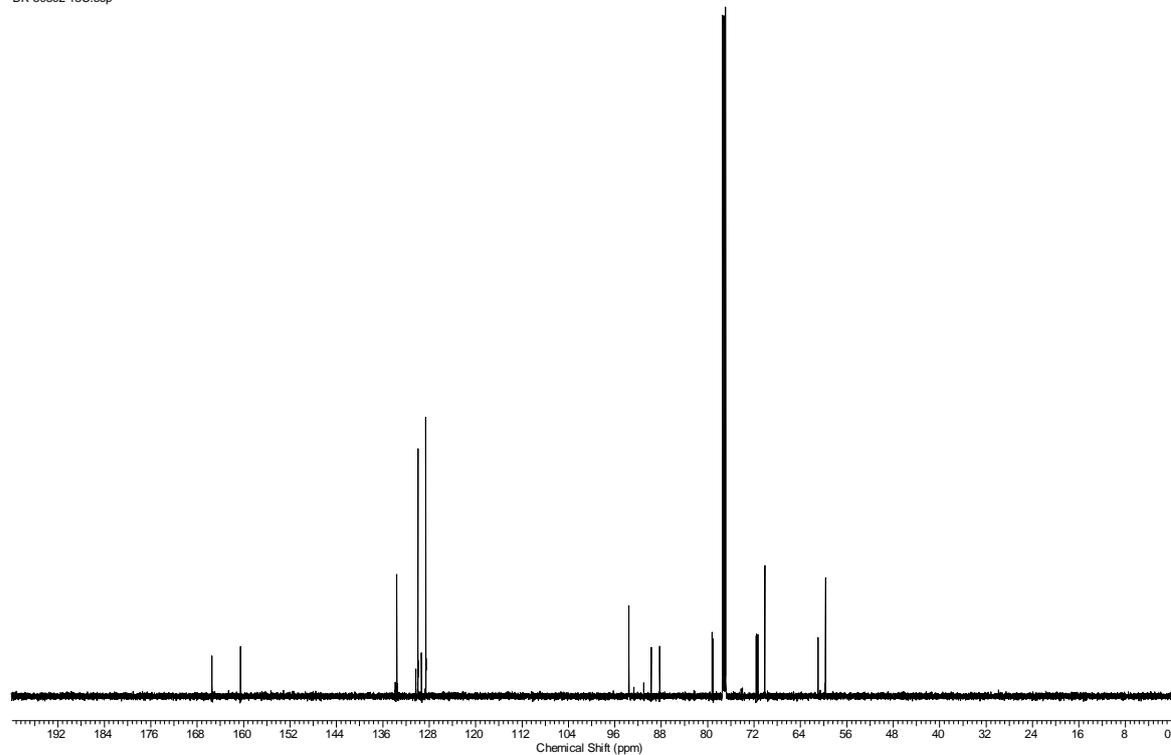


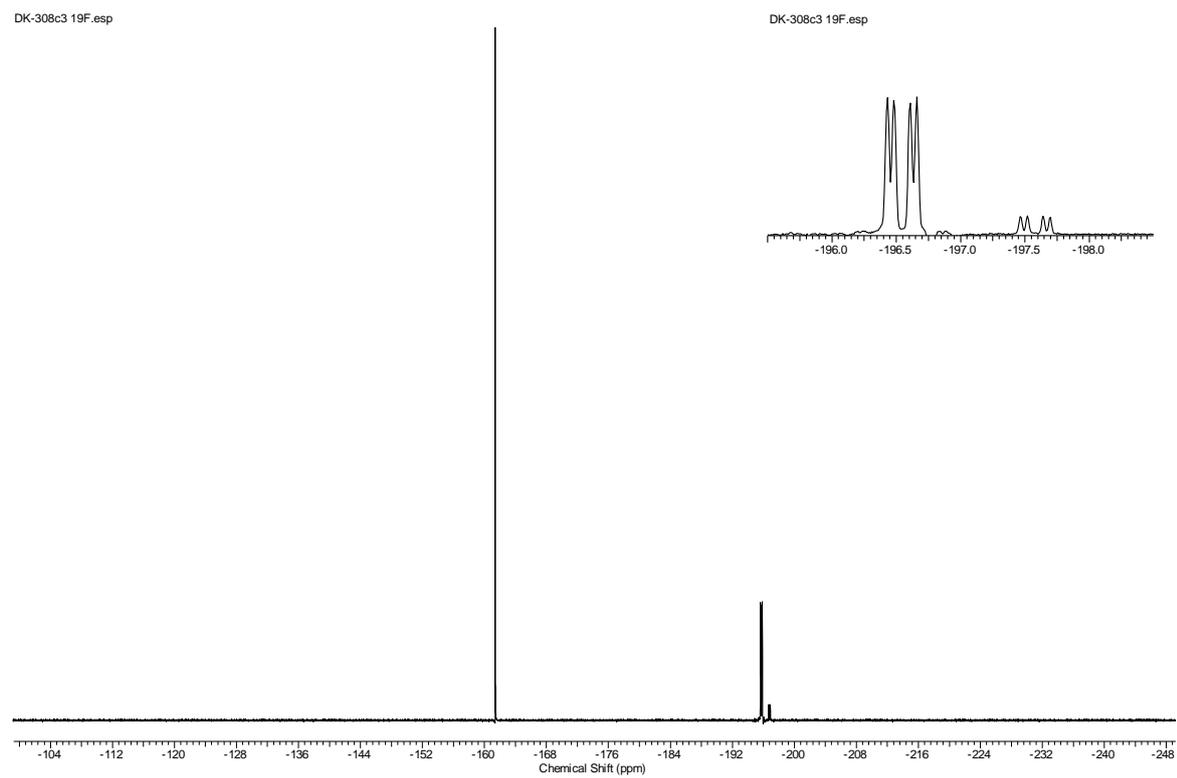


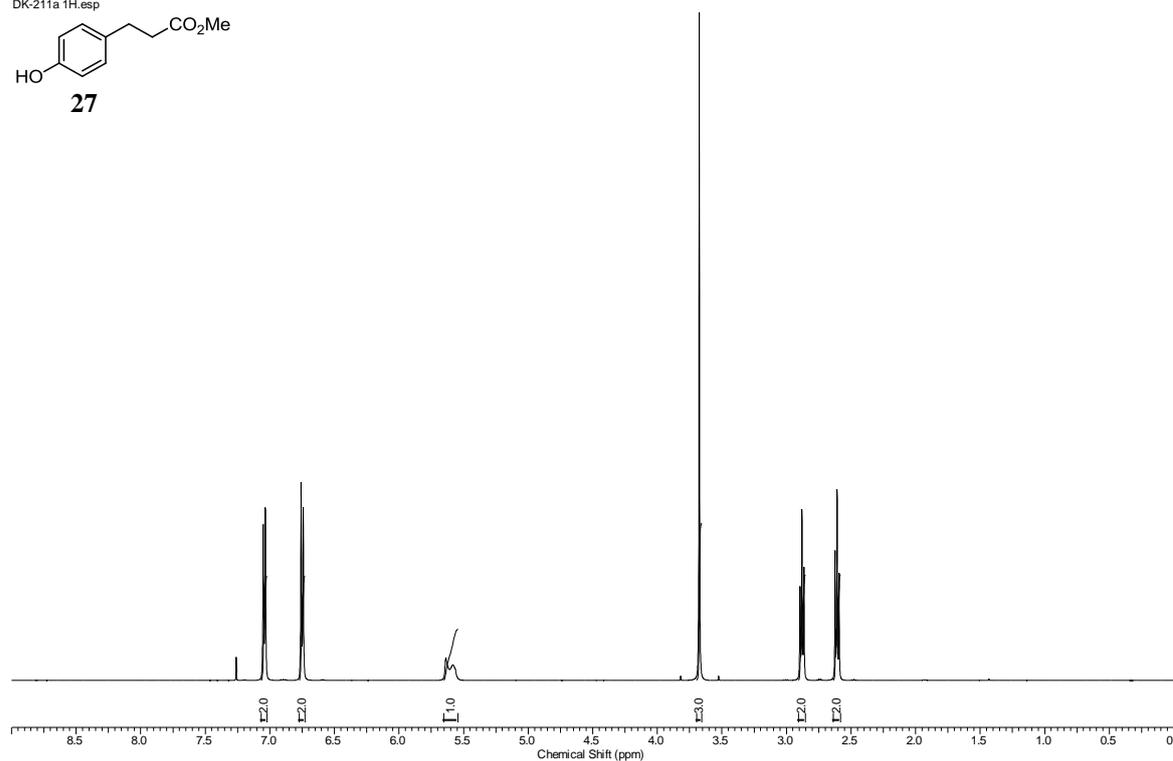
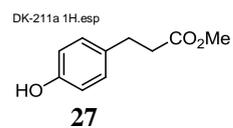
DK-308c2 1H.esp



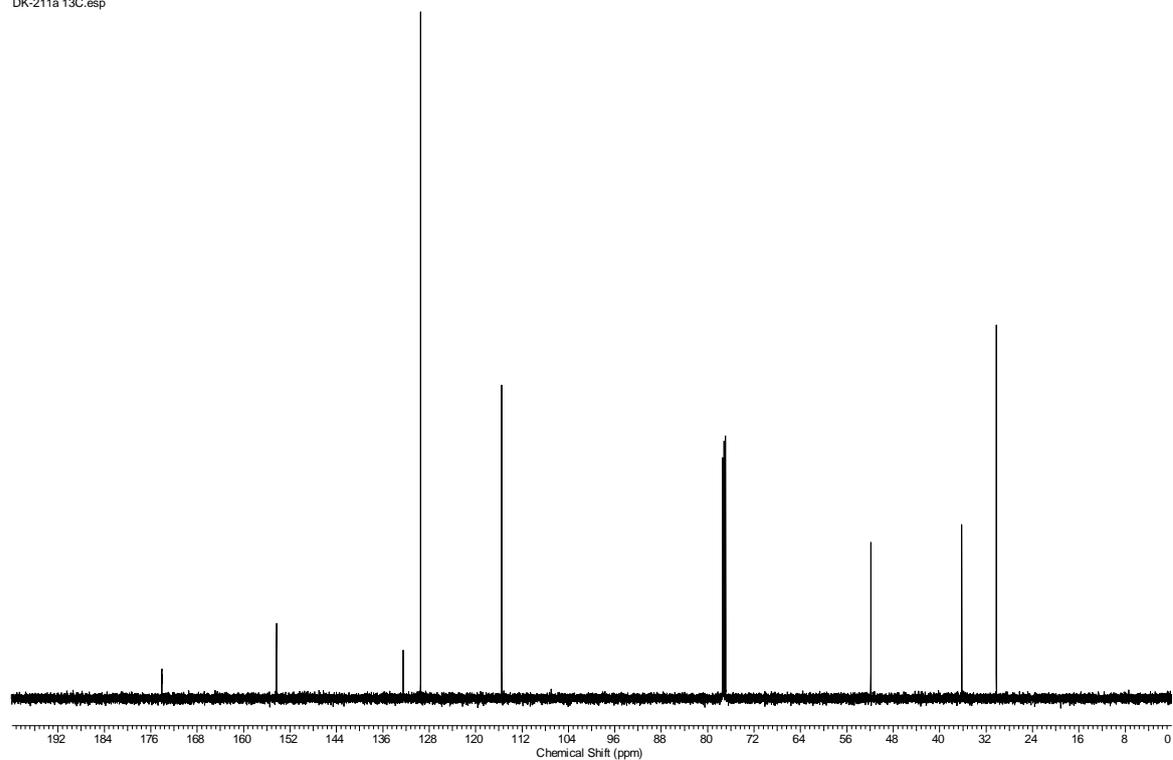
DK-308c2 13C.esp



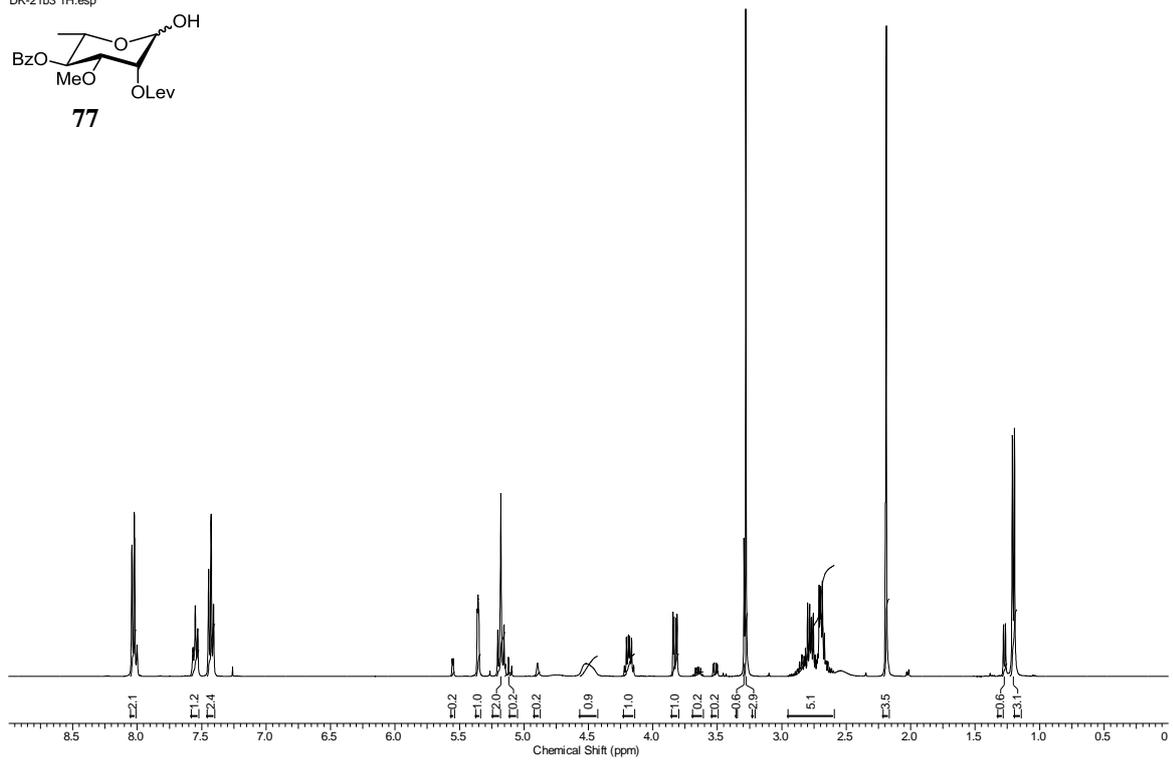
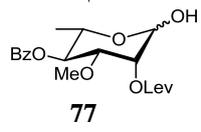




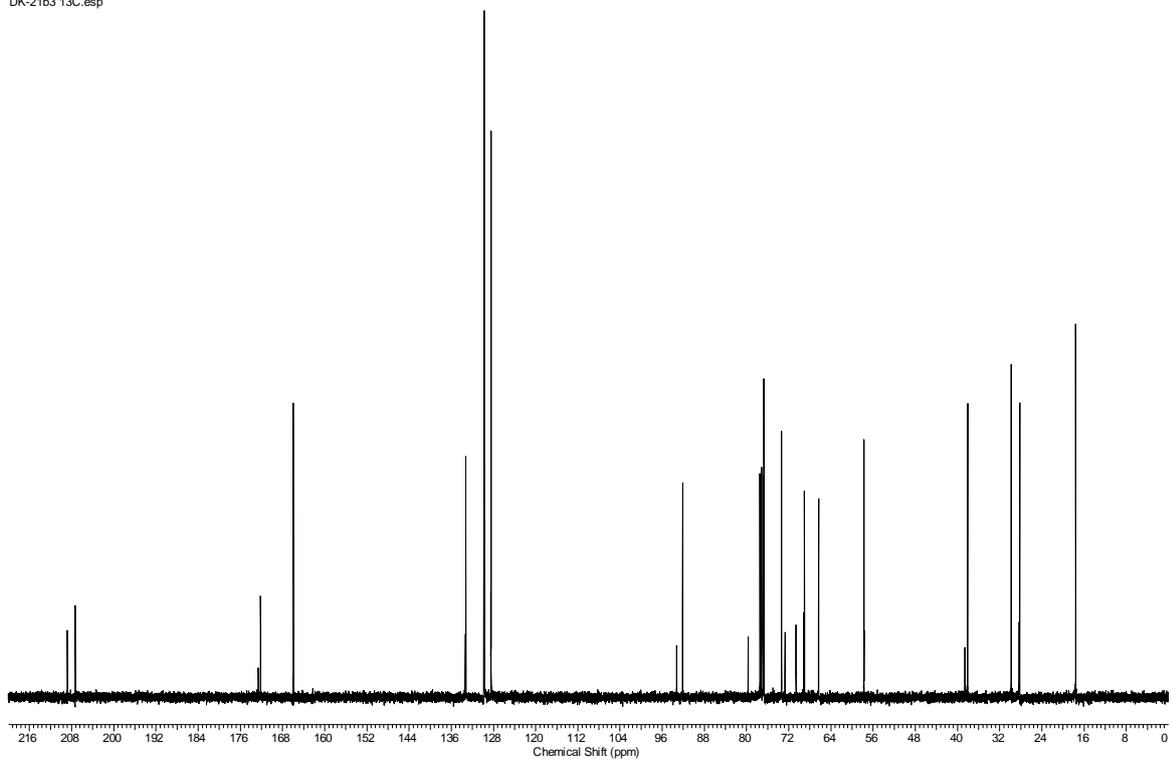
DK-211a 13C.esp



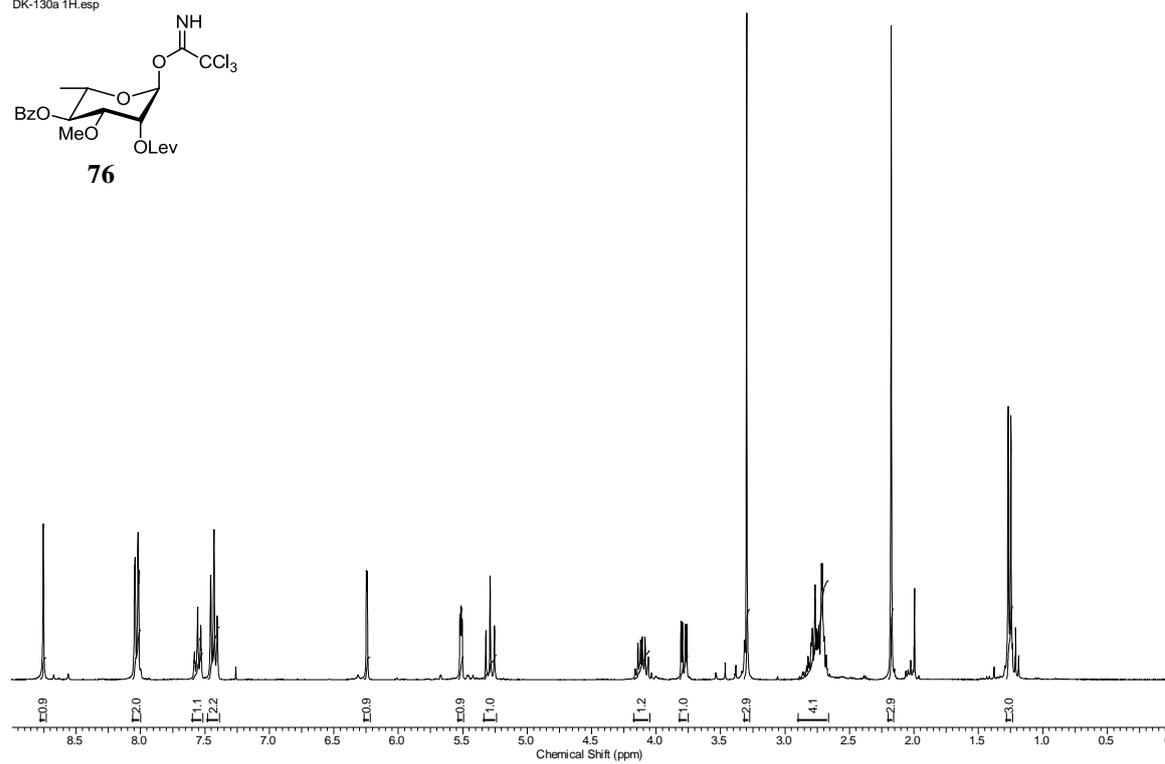
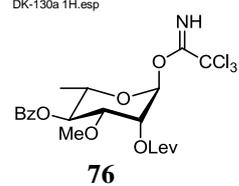
DK-21b3 1H.esp



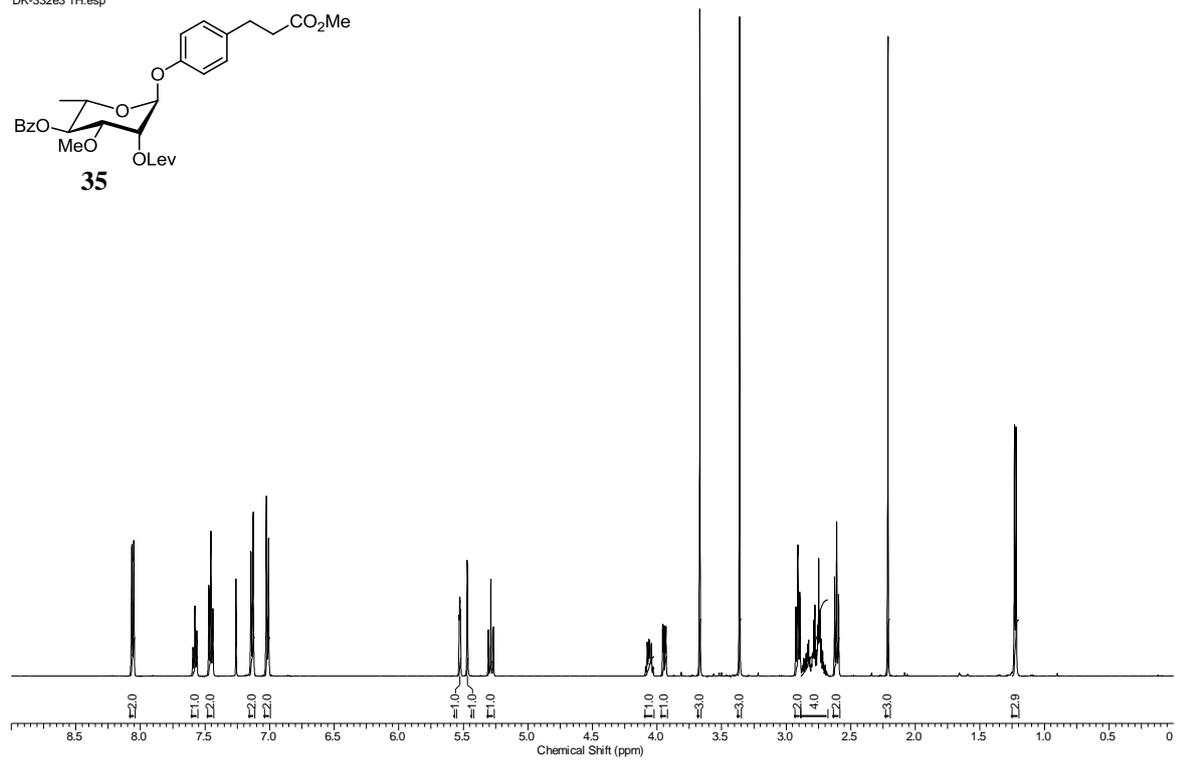
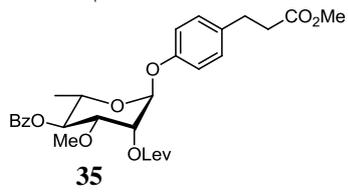
DK-21b3 13C.esp



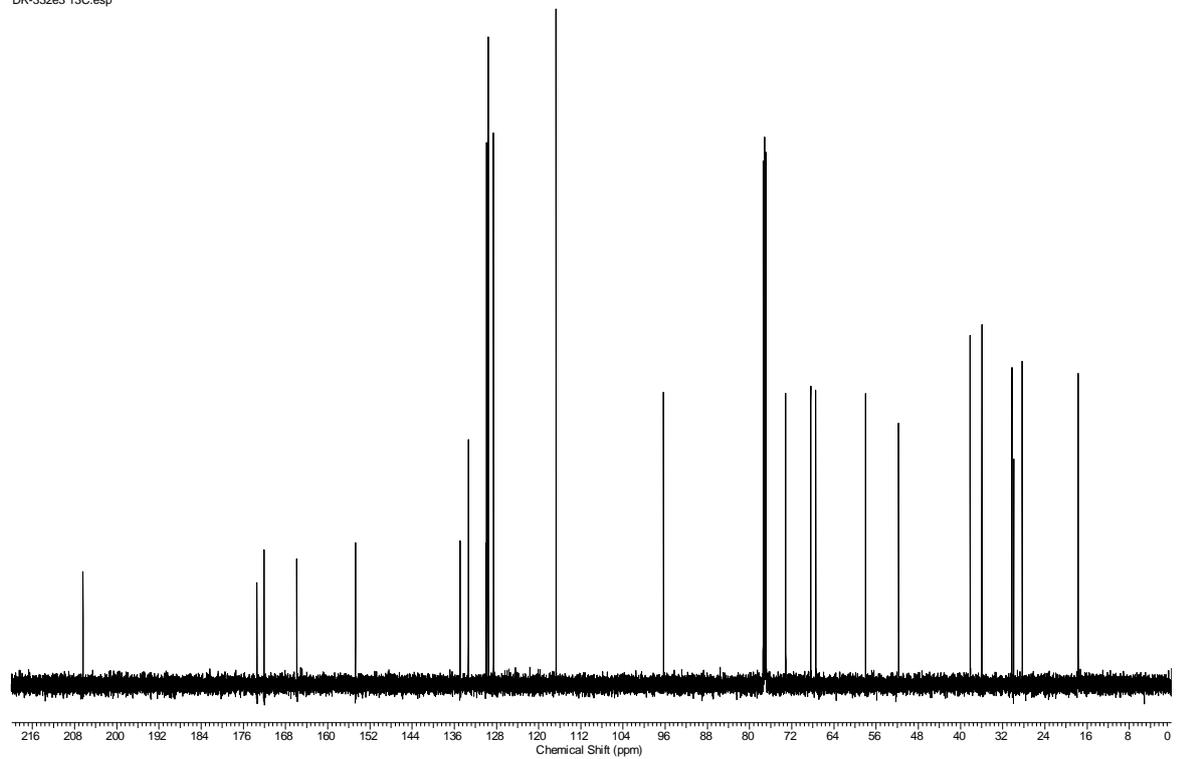
DK-130a 1H.esp



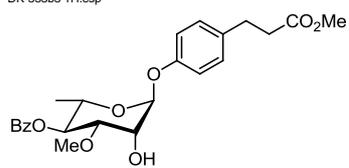
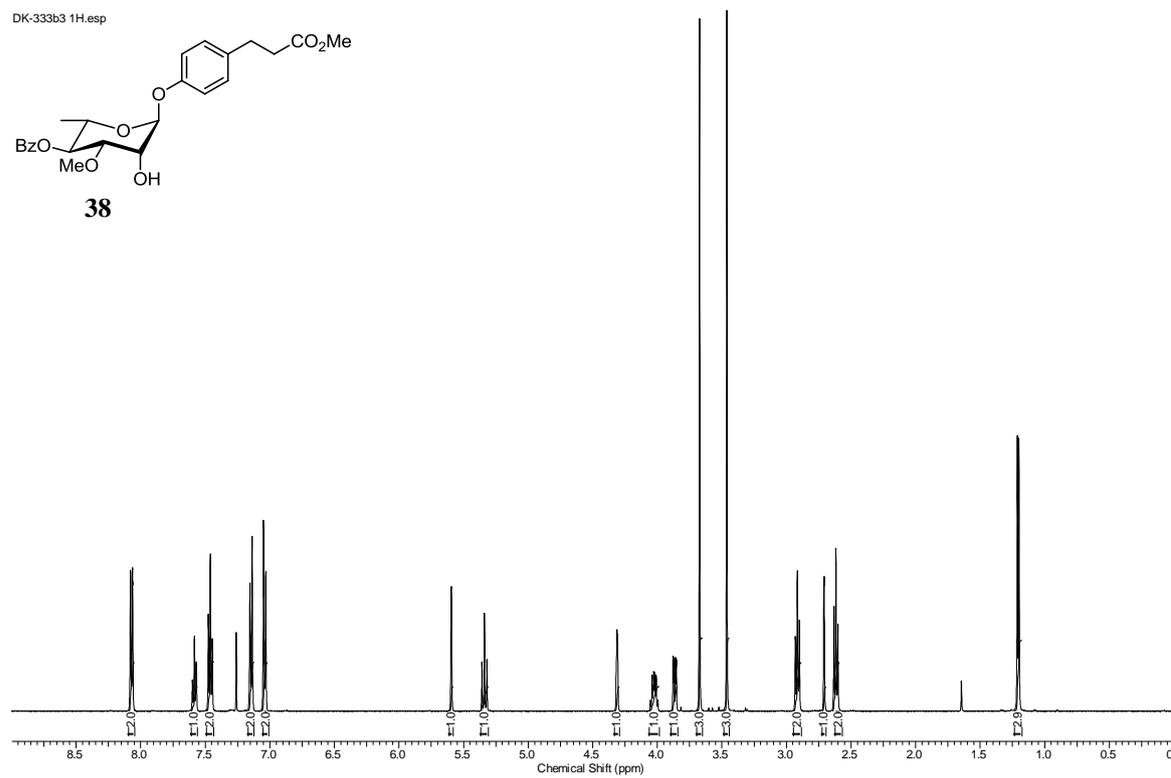
DK-332e3 1H.esp



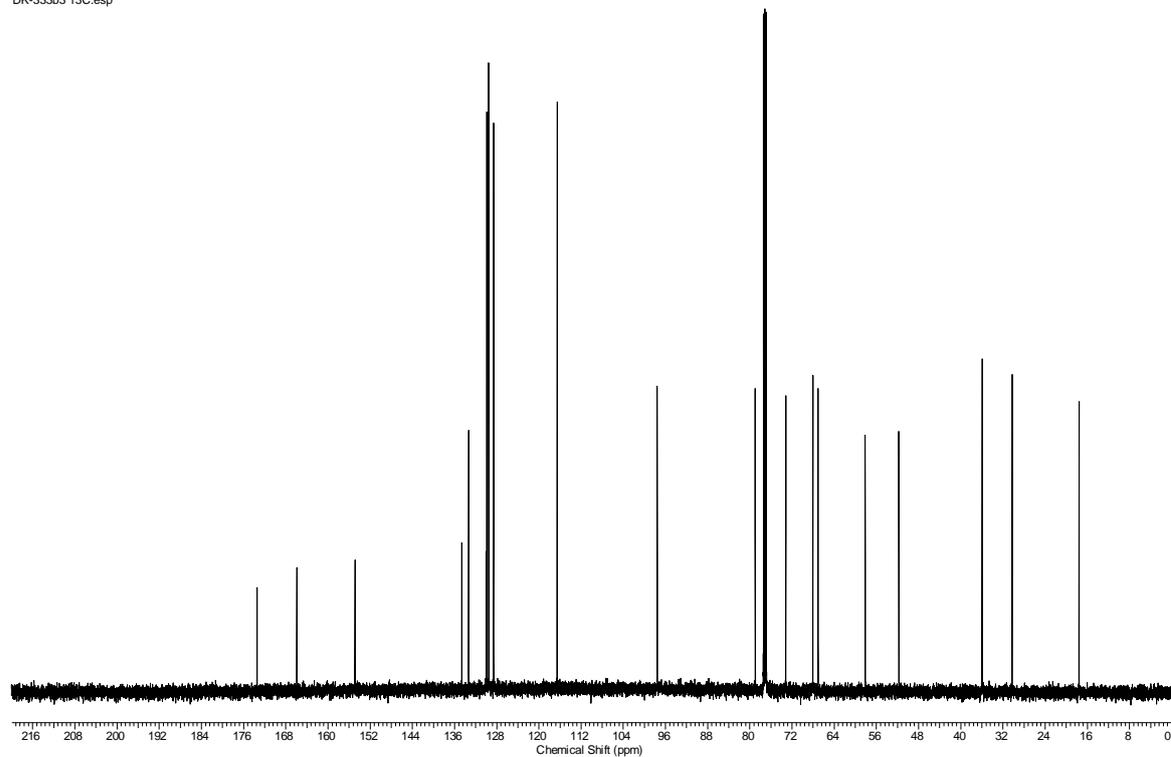
DK-332e3 13C.esp

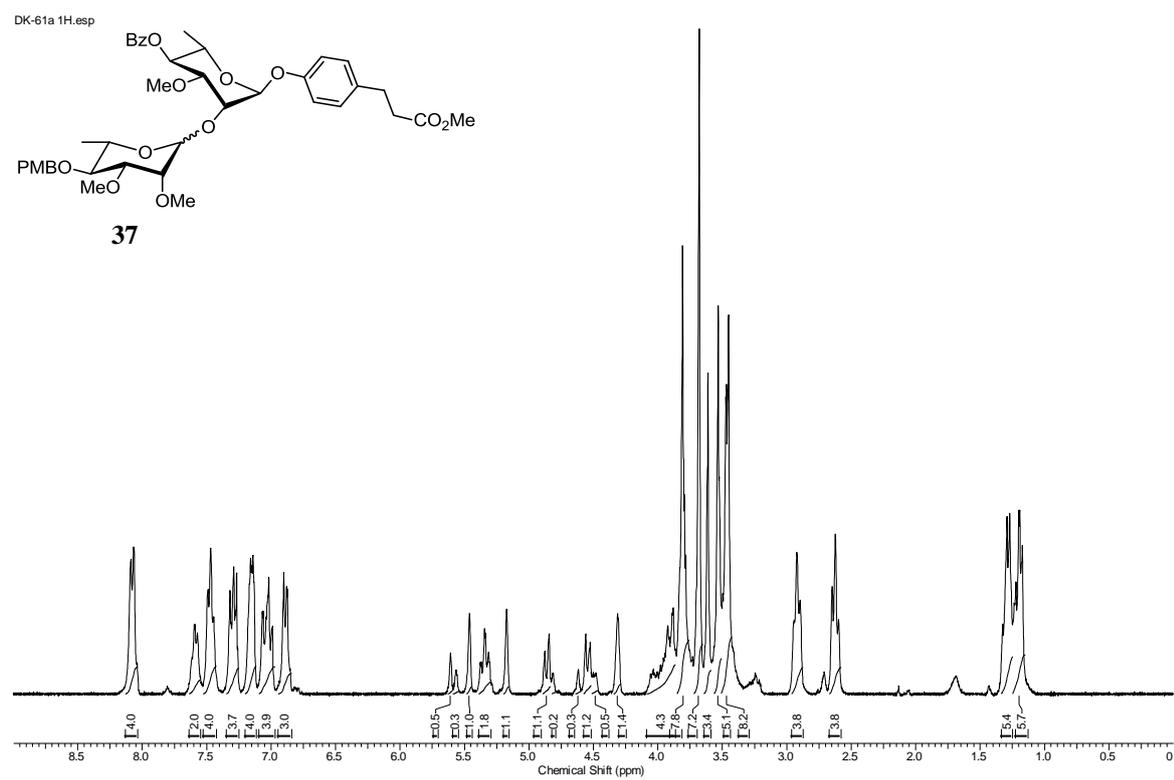


DK-333b3 1H.esp

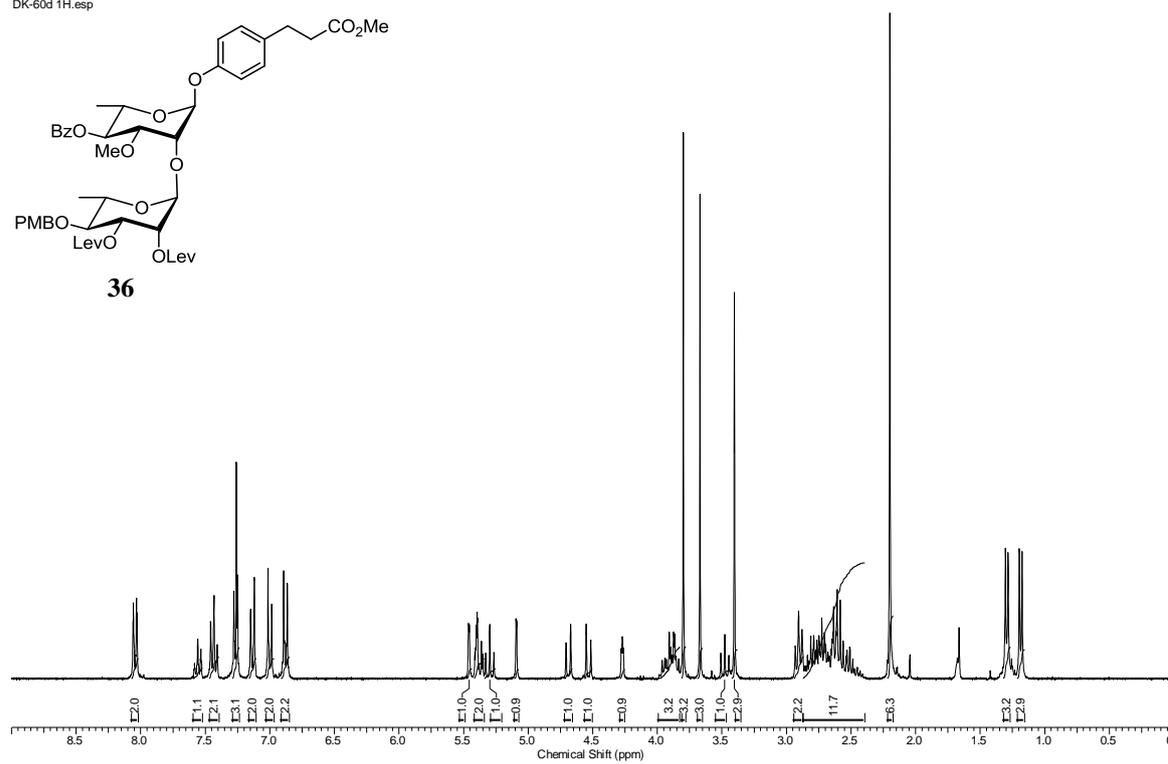
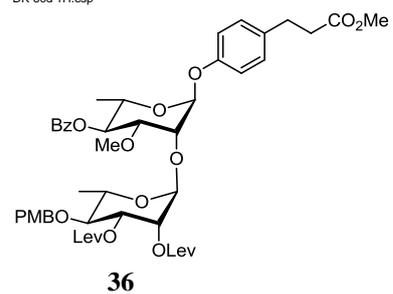
**38**

DK-333b3 13C.esp

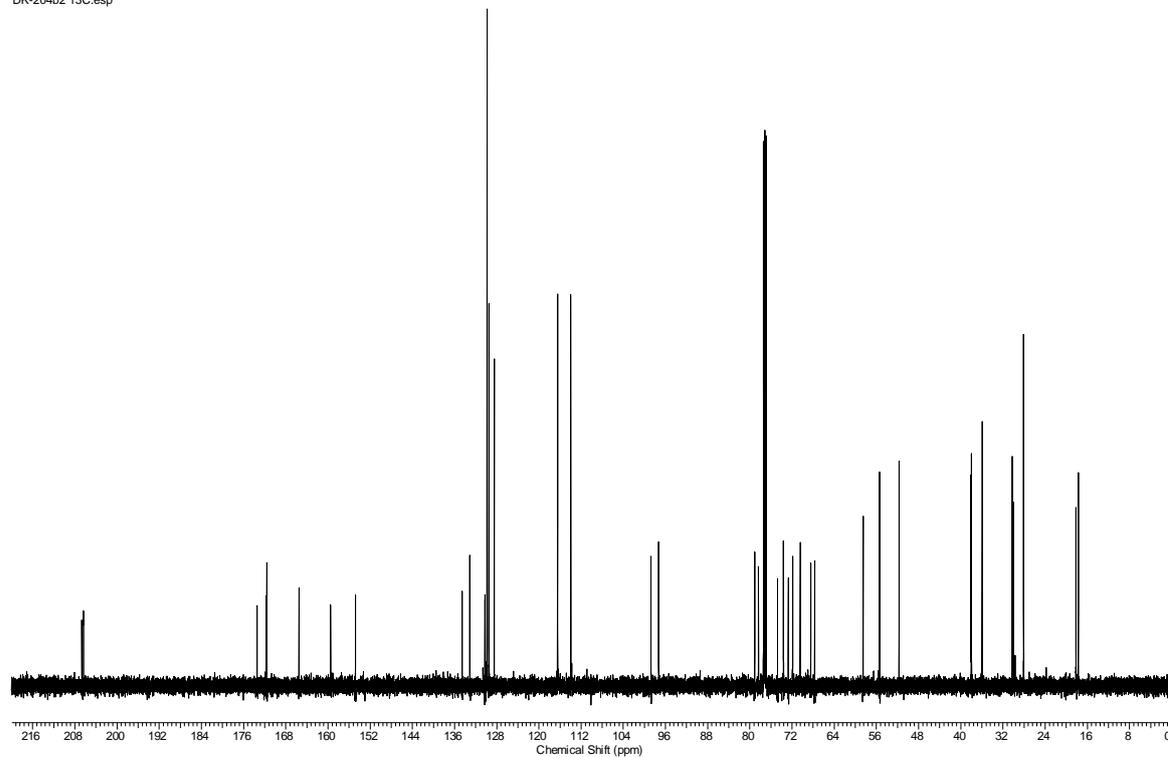




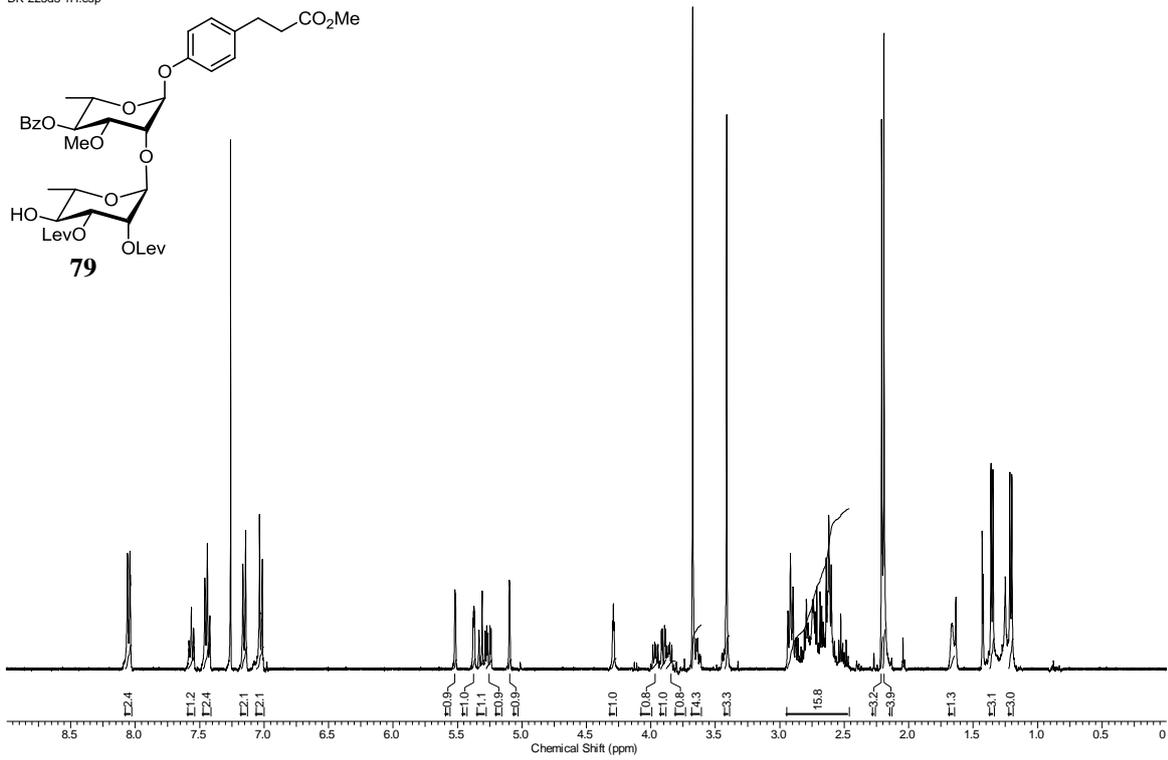
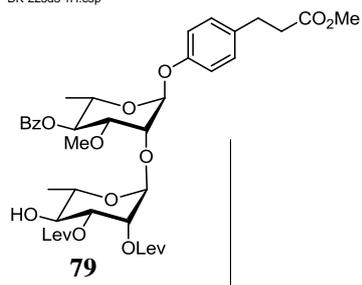
DK-60d 1H.esp



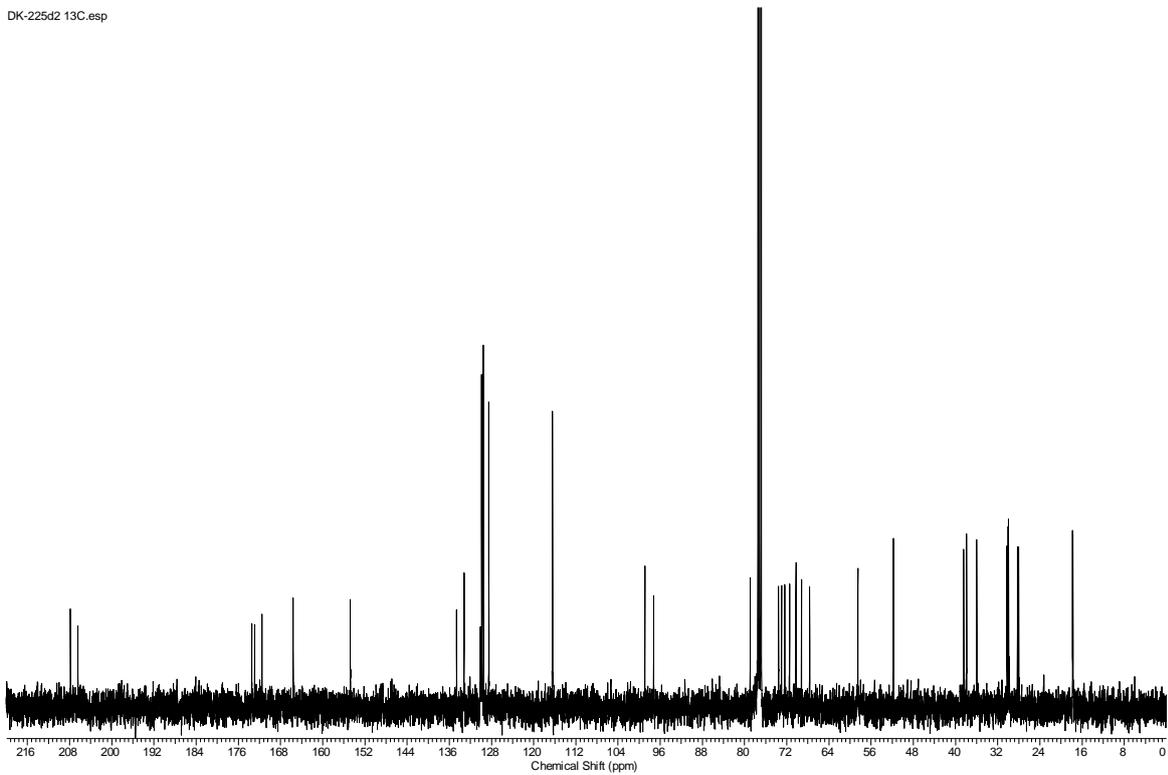
DK-204b2 13C.esp



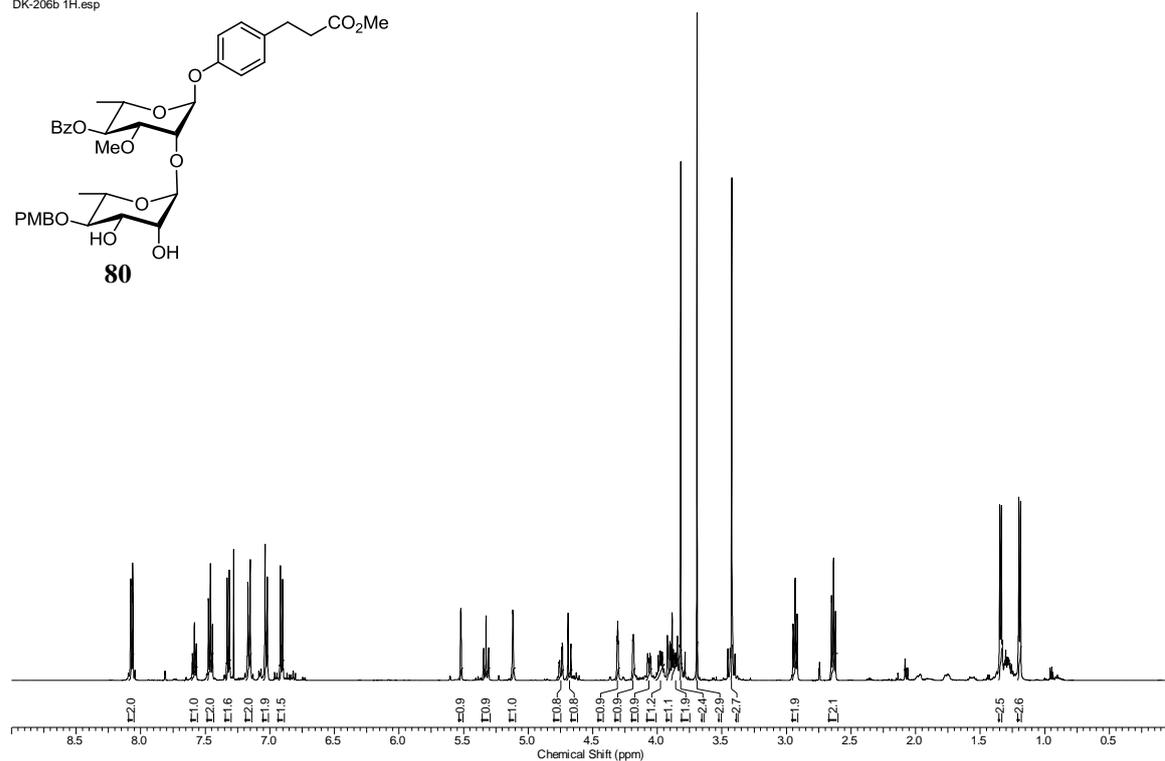
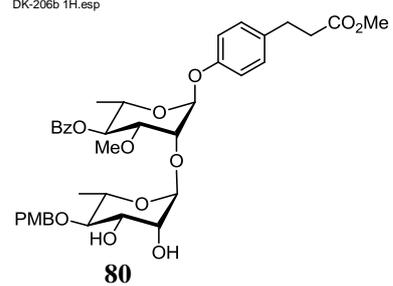
DK-225d3 1H.esp



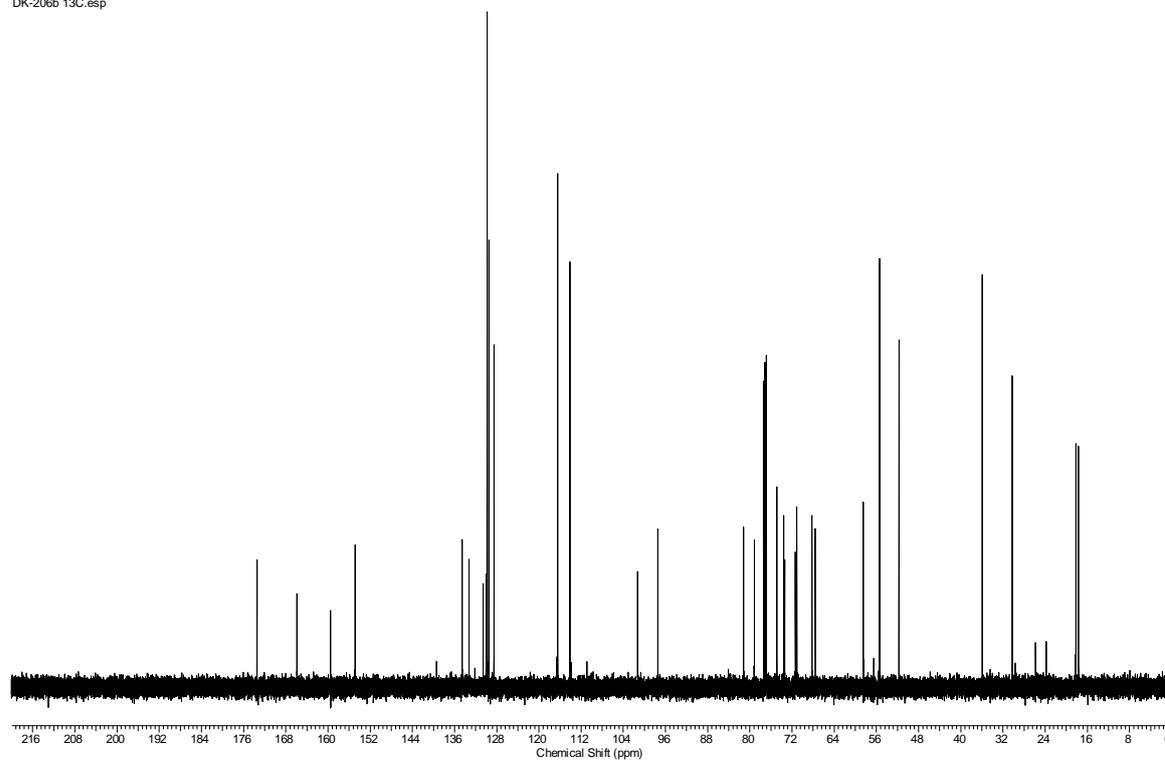
DK-225d2 13C.esp



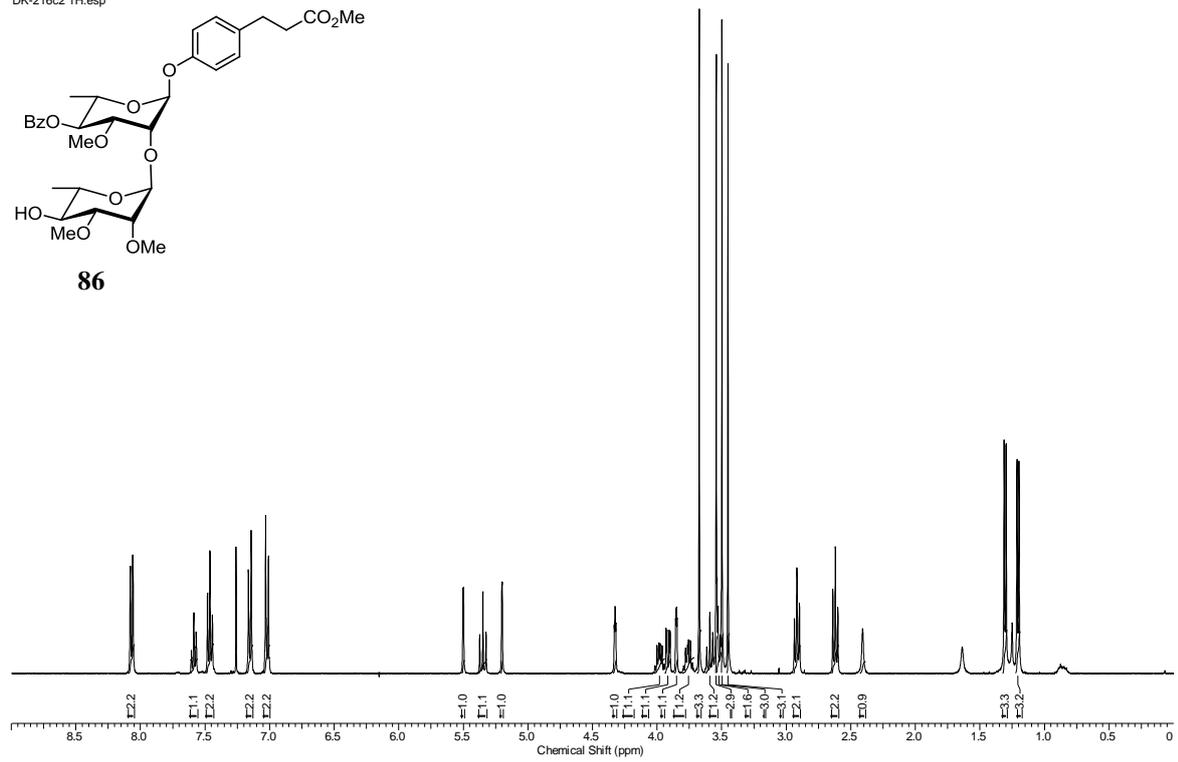
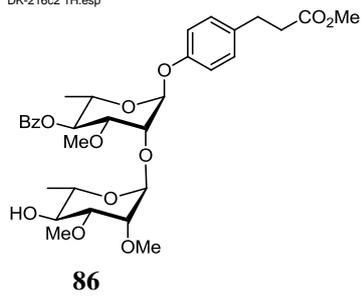
DK-206b 1H.esp



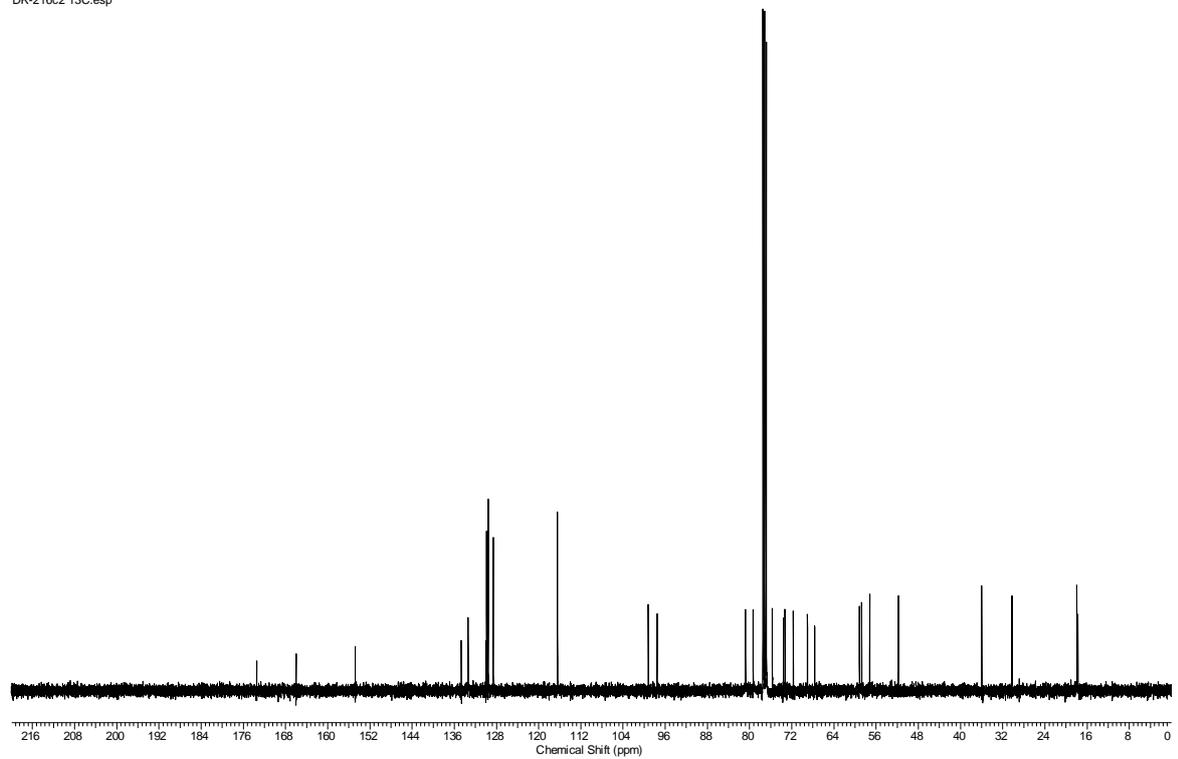
DK-206b 13C.esp



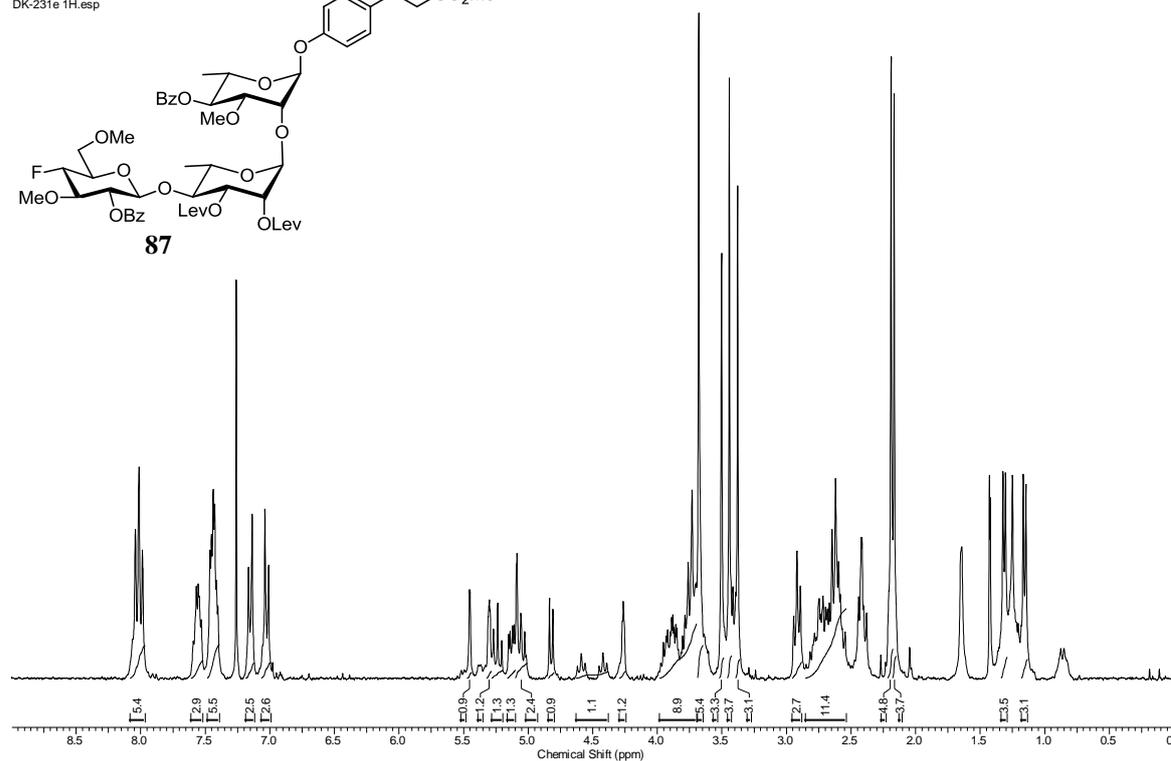
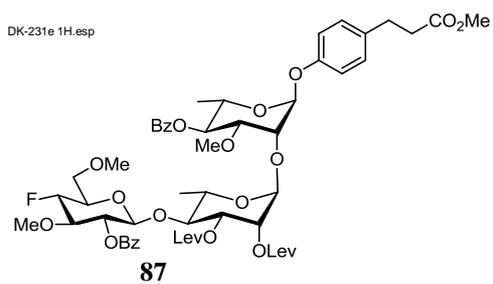
DK-216c2 1H.esp



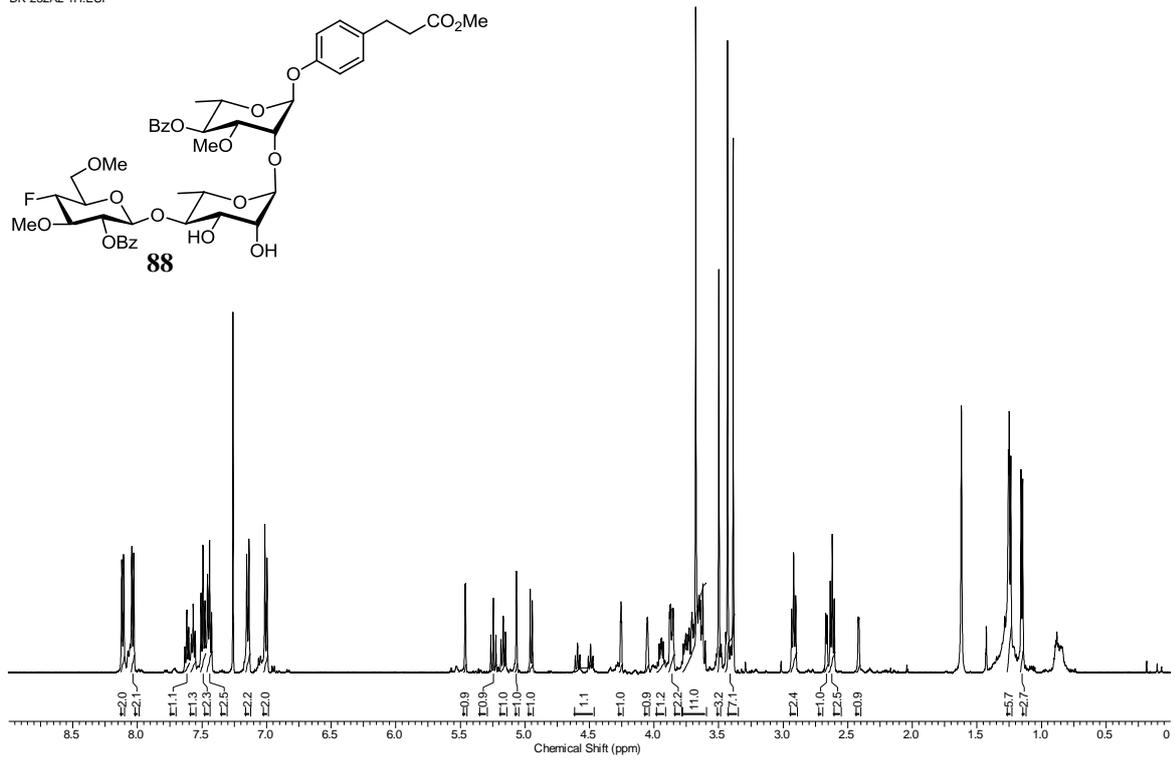
DK-216c2 13C.esp



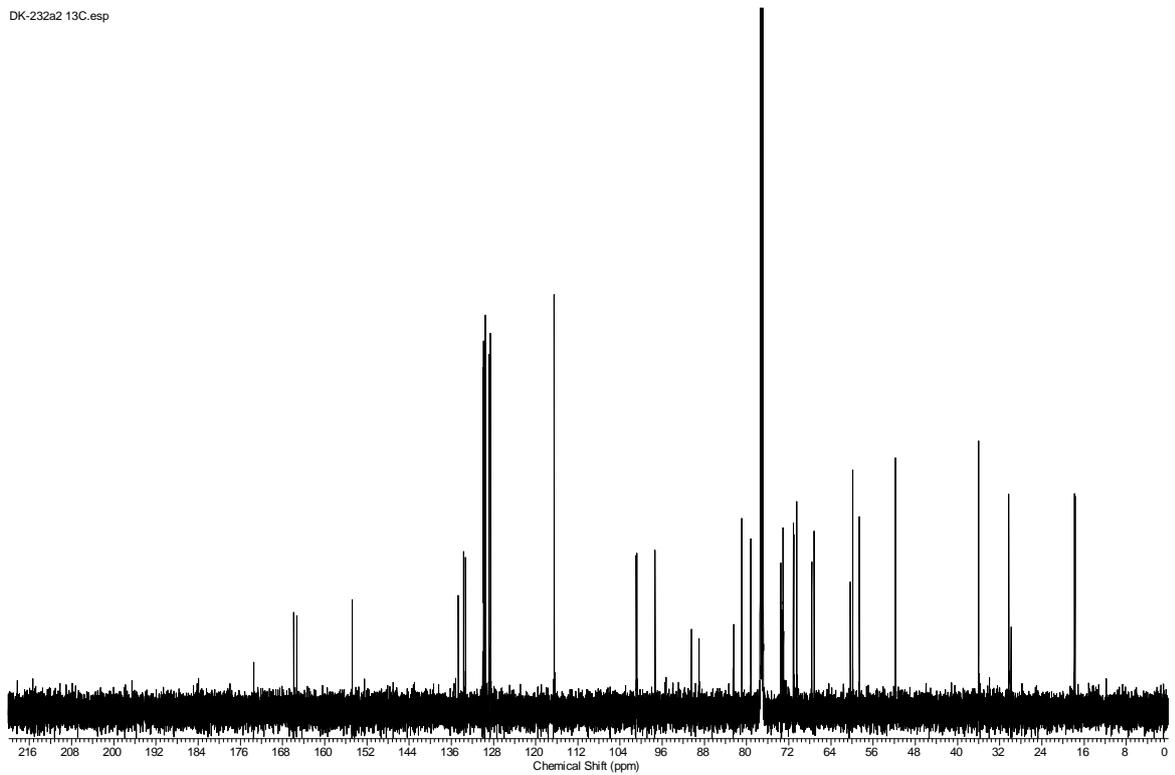
DK-231e 1H.esp

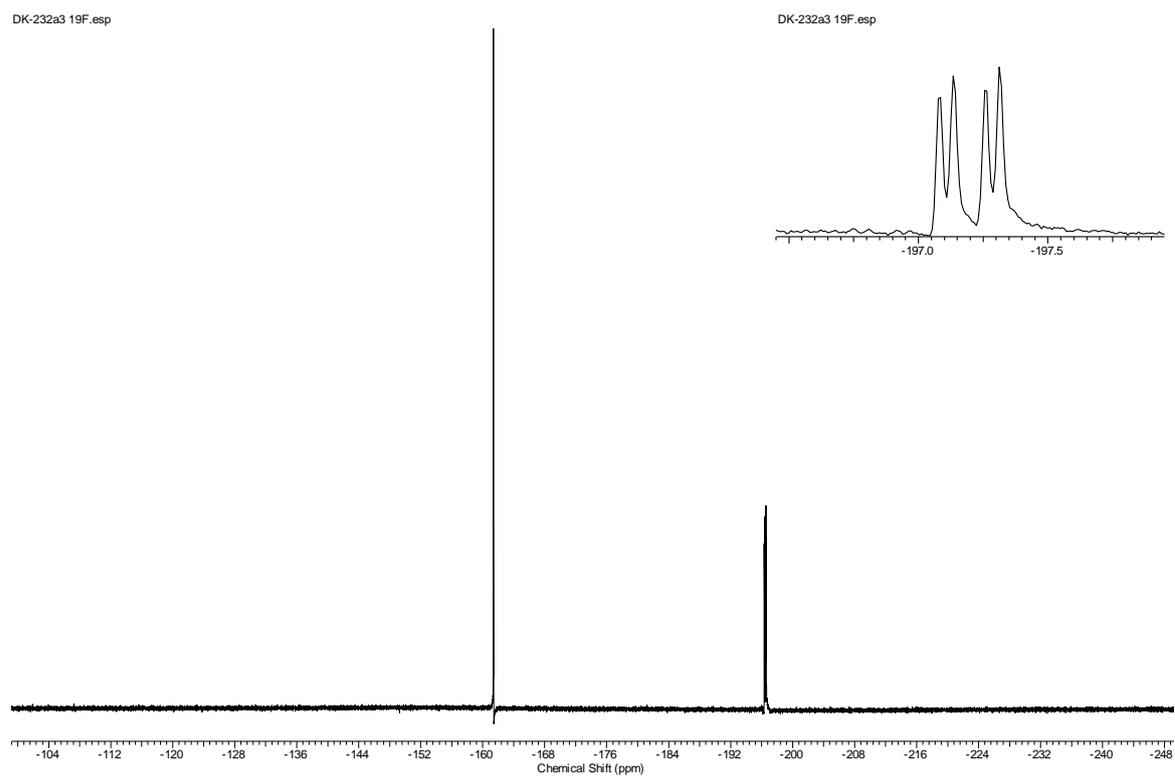


DK-232A2 1H.ESP

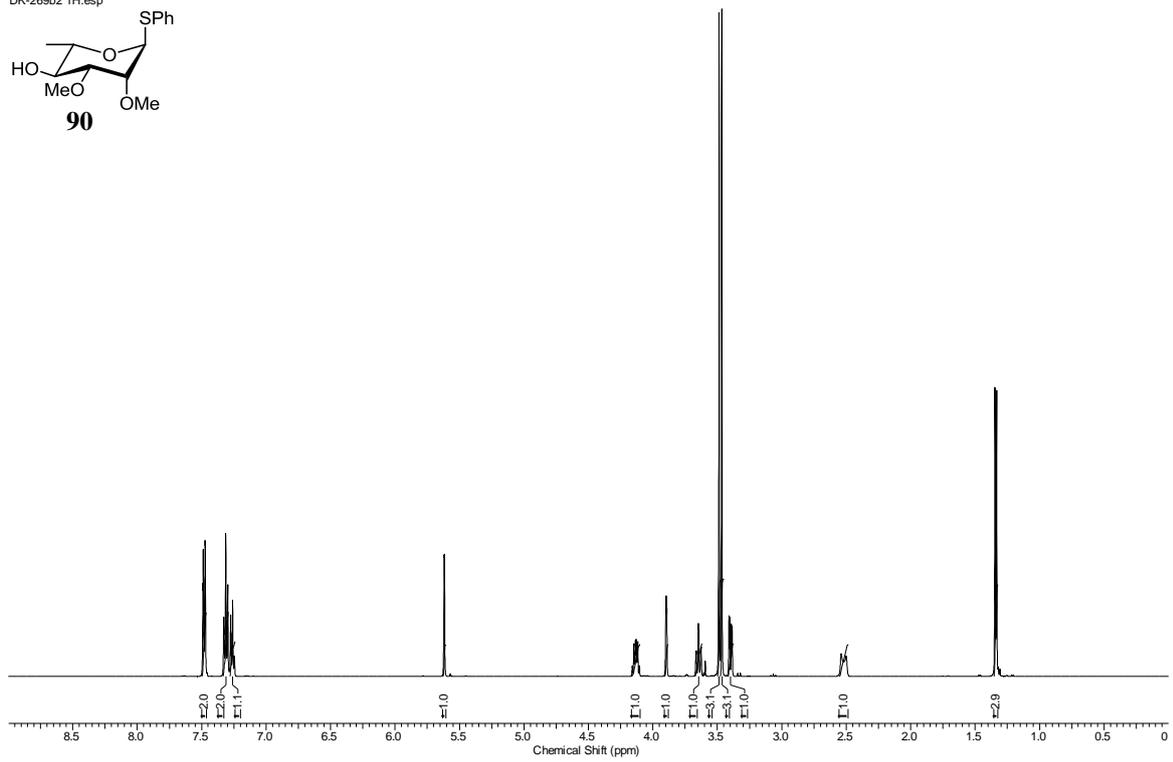
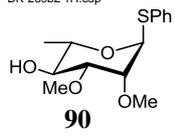


DK-232a2 13C.ESP

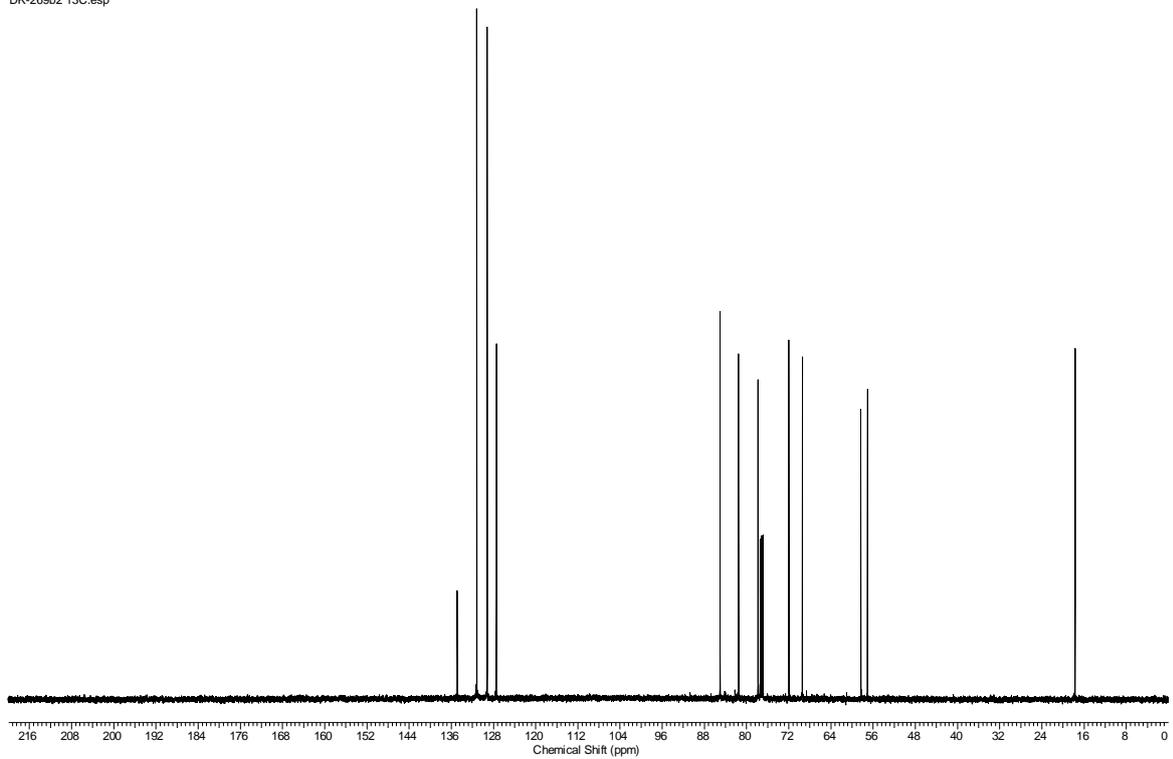




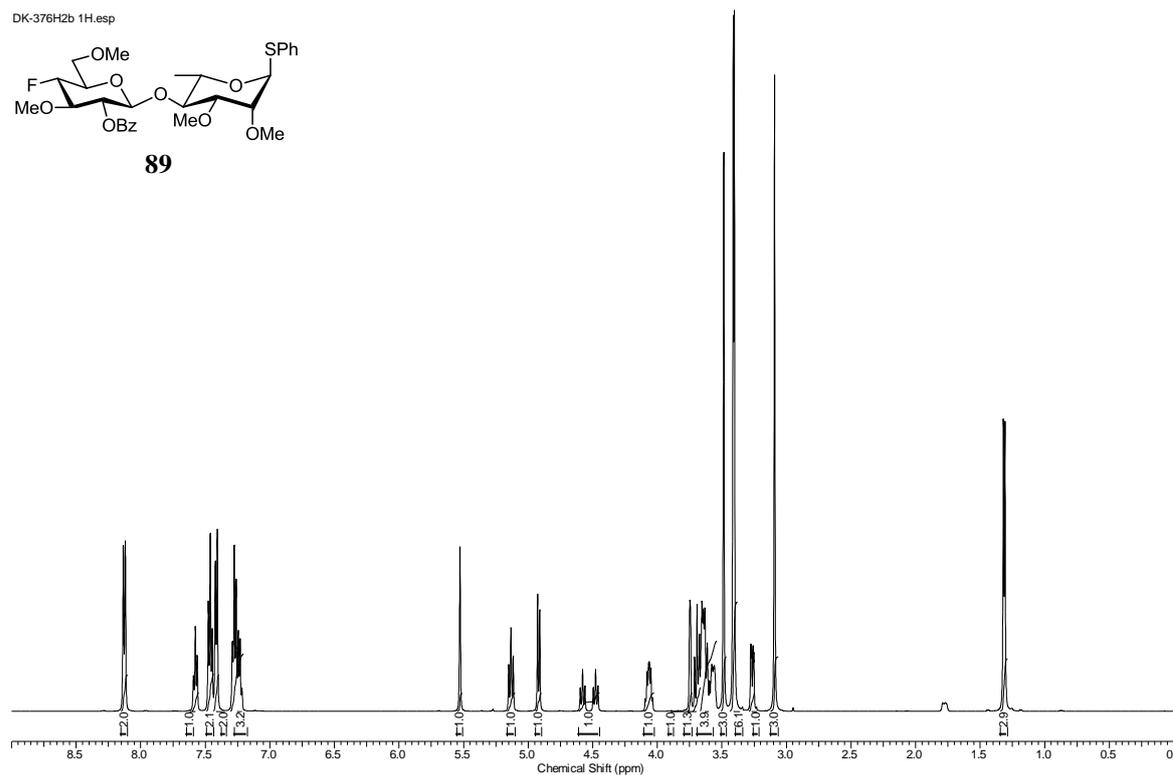
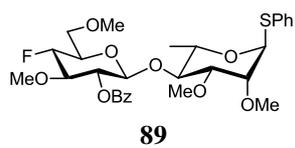
DK-269b2 1H.esp



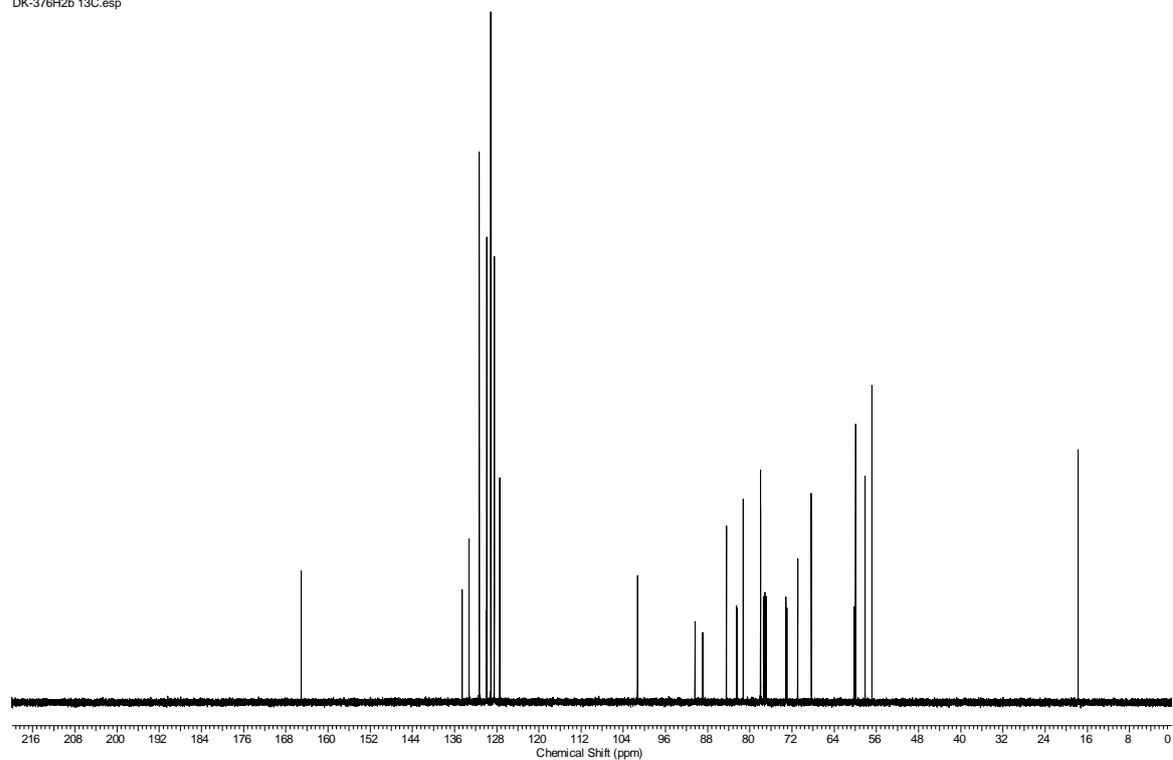
DK-269b2 13C.esp

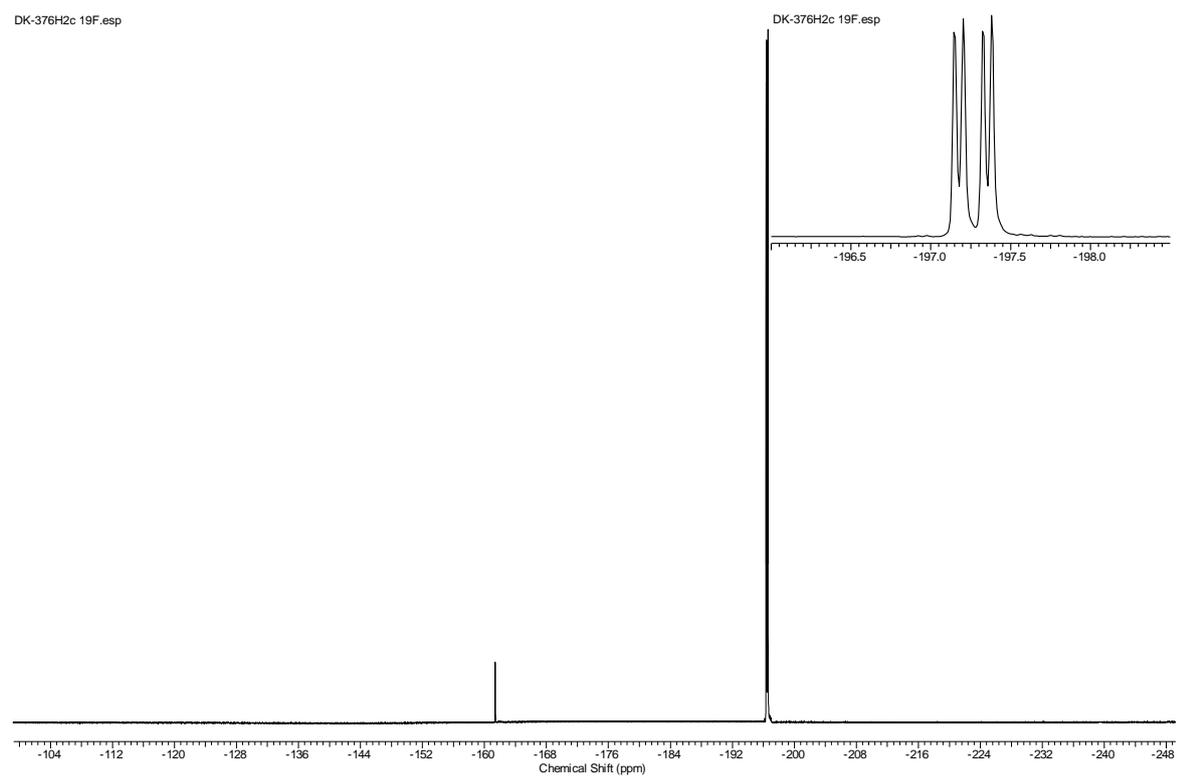


DK-376H2b 1H.esp

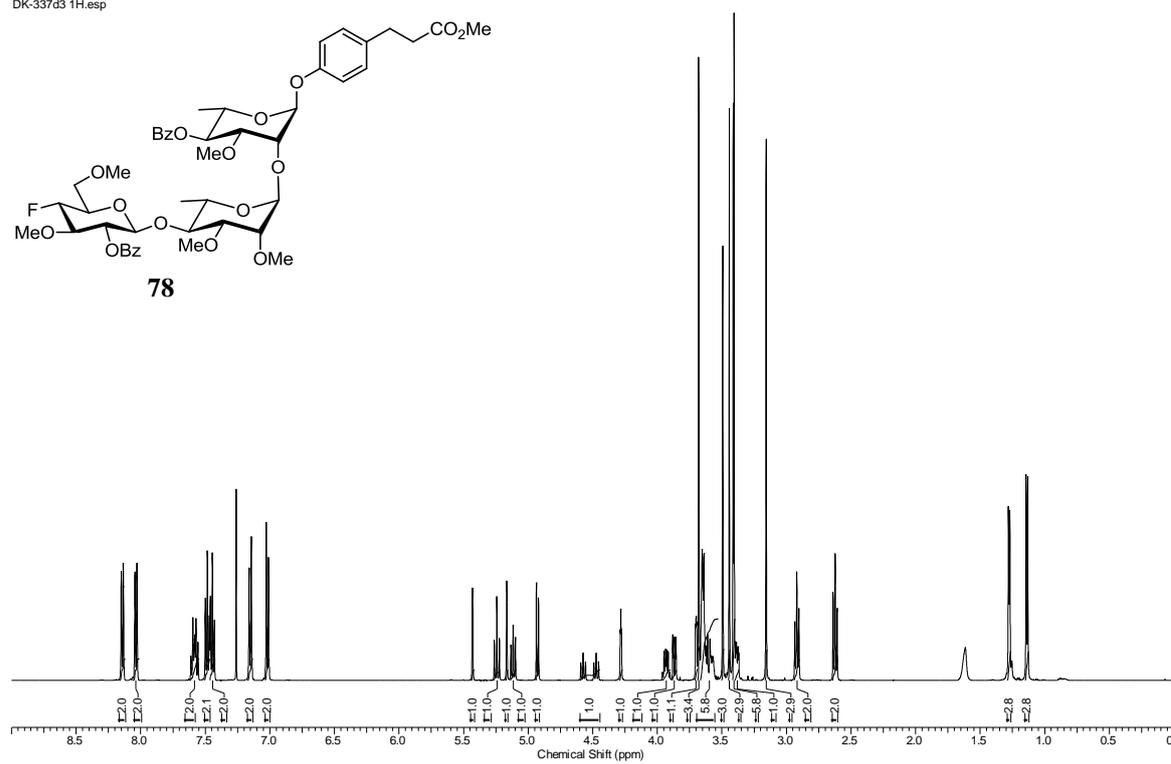
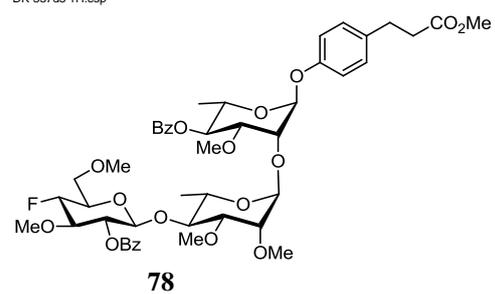


DK-376H2b 13C.esp

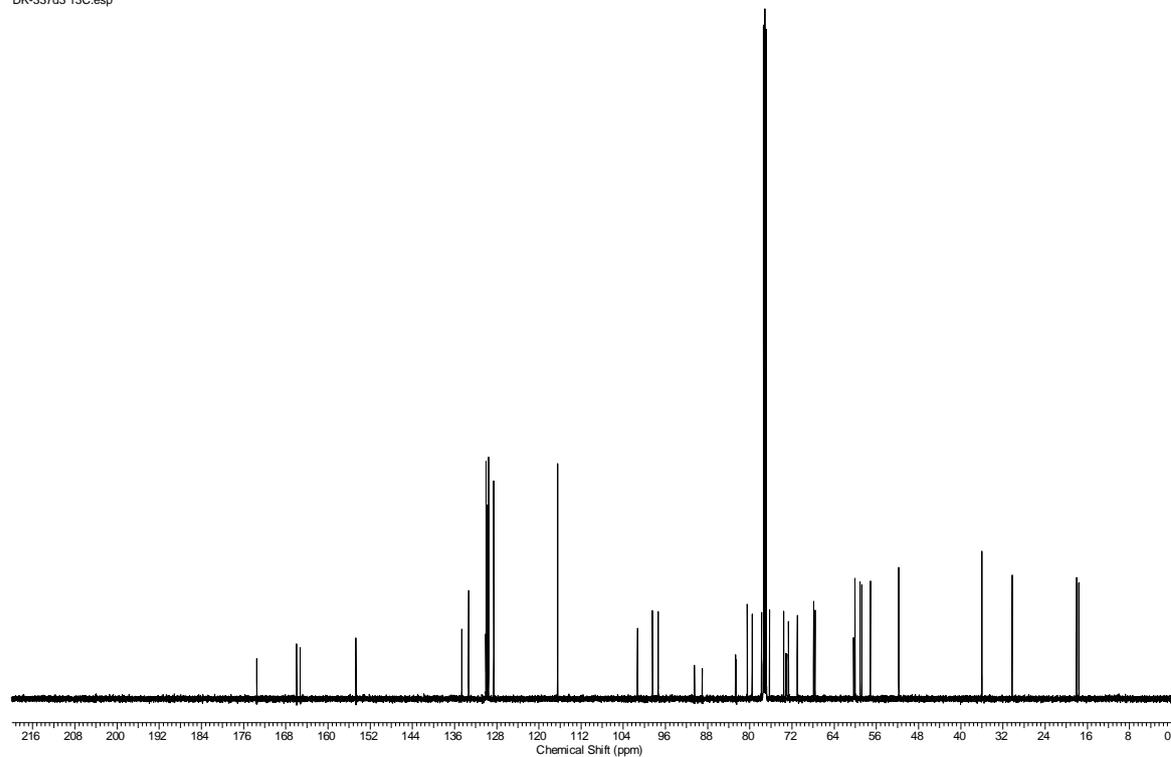


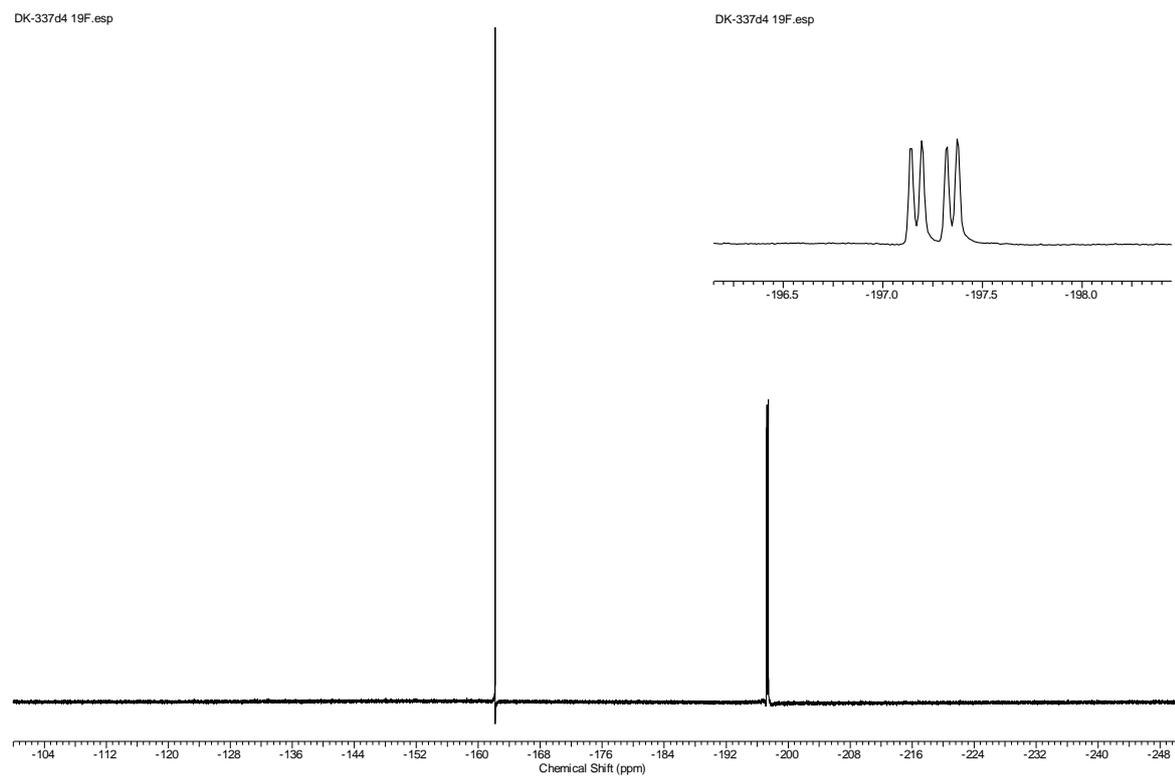


DK-337d3 1H.esp

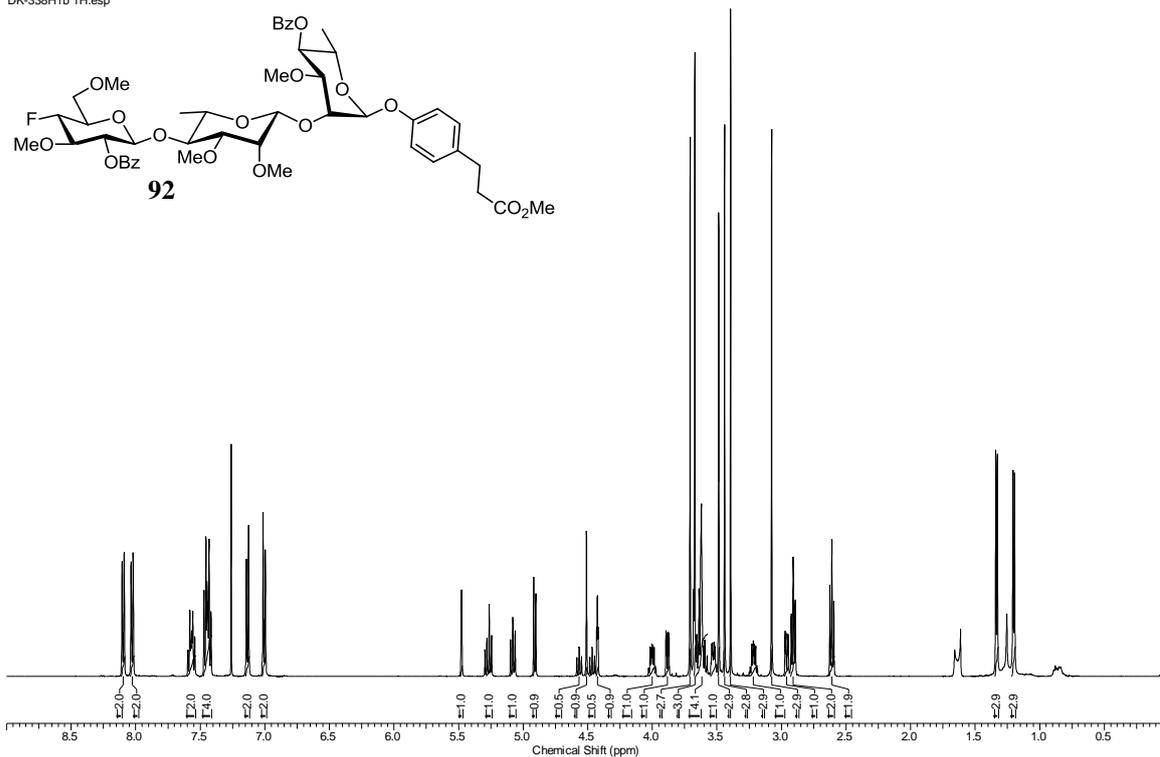


DK-337d3 13C.esp

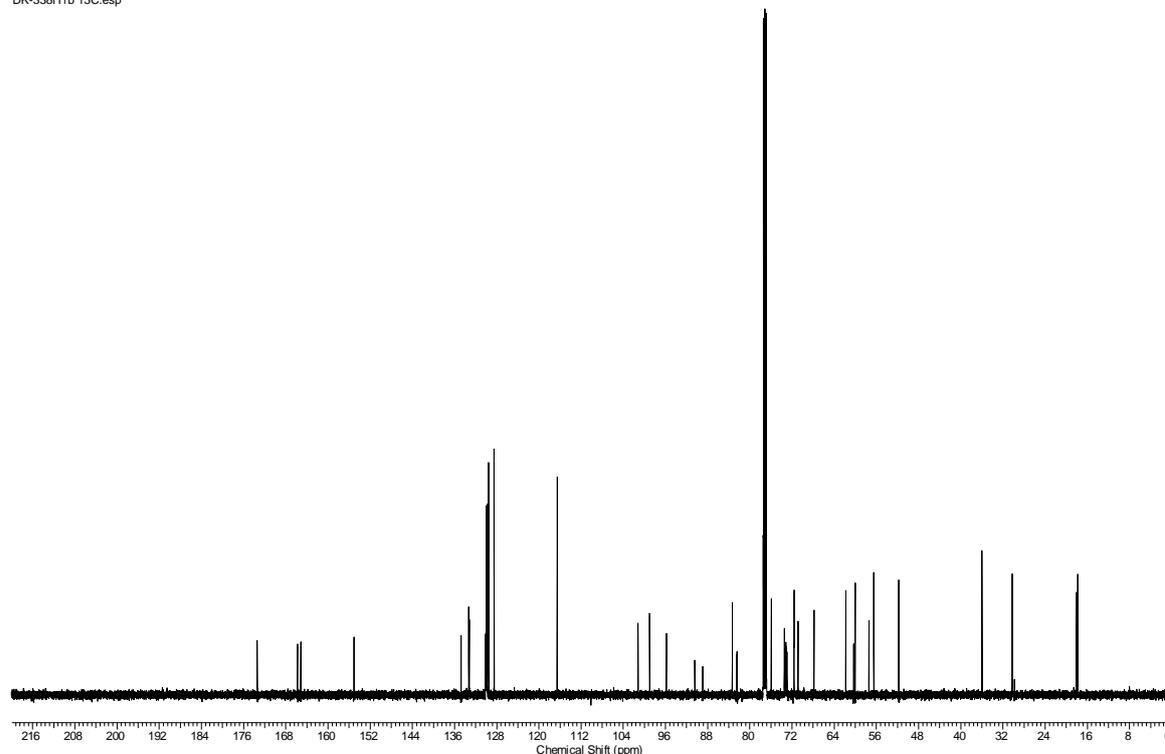


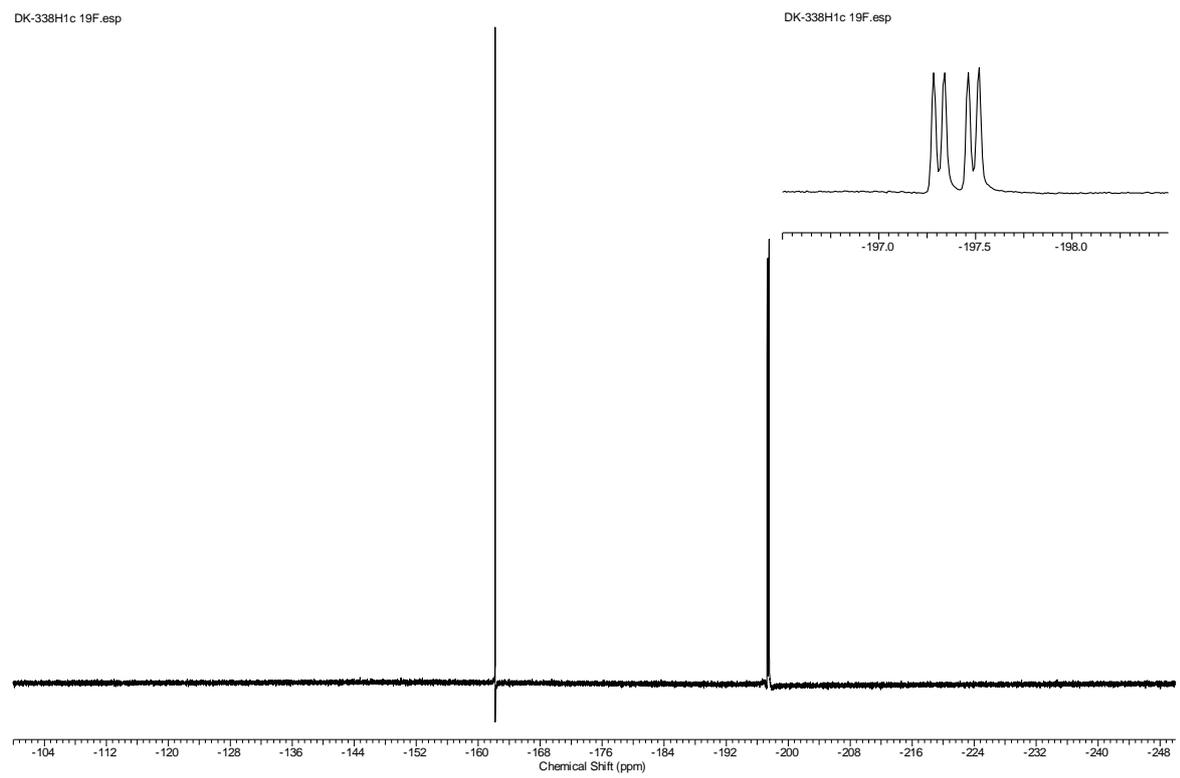


DK-338H1b 1H.esp

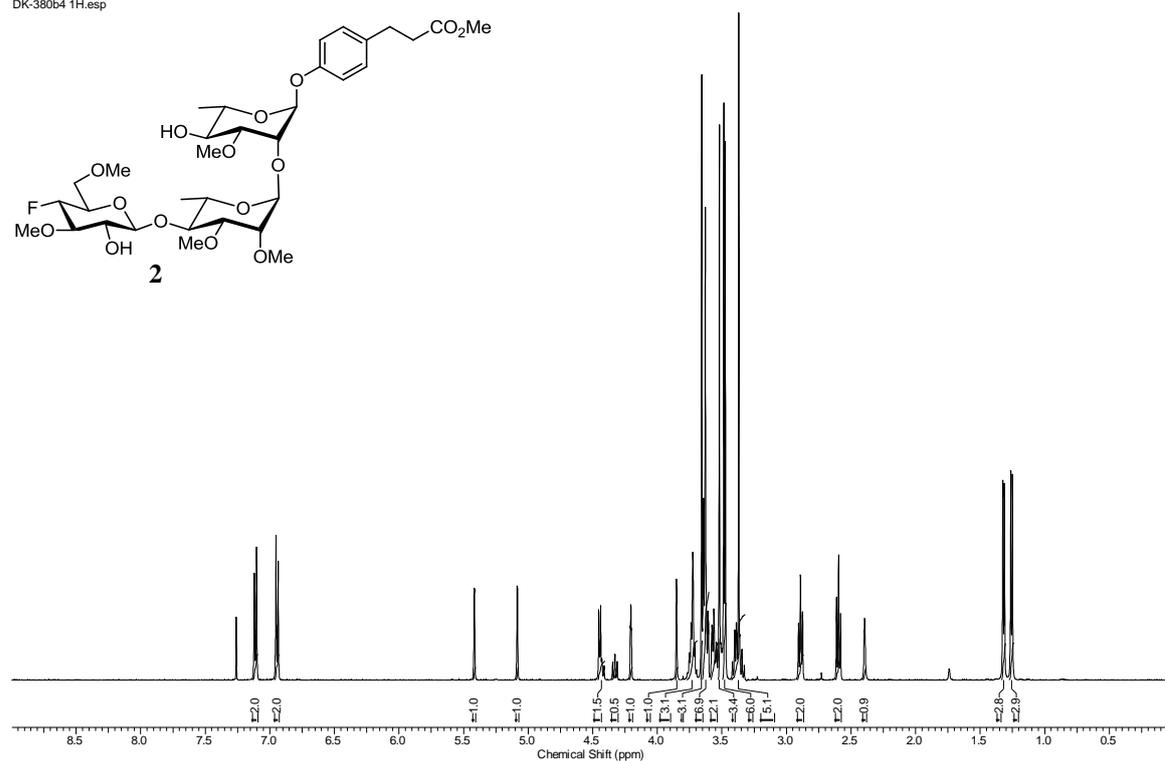
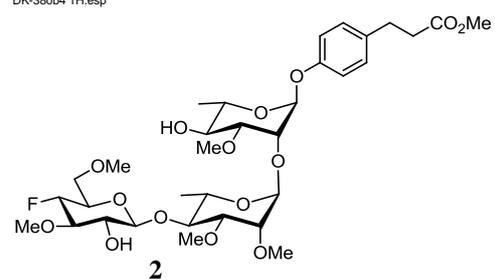


DK-338H1b 13C.esp

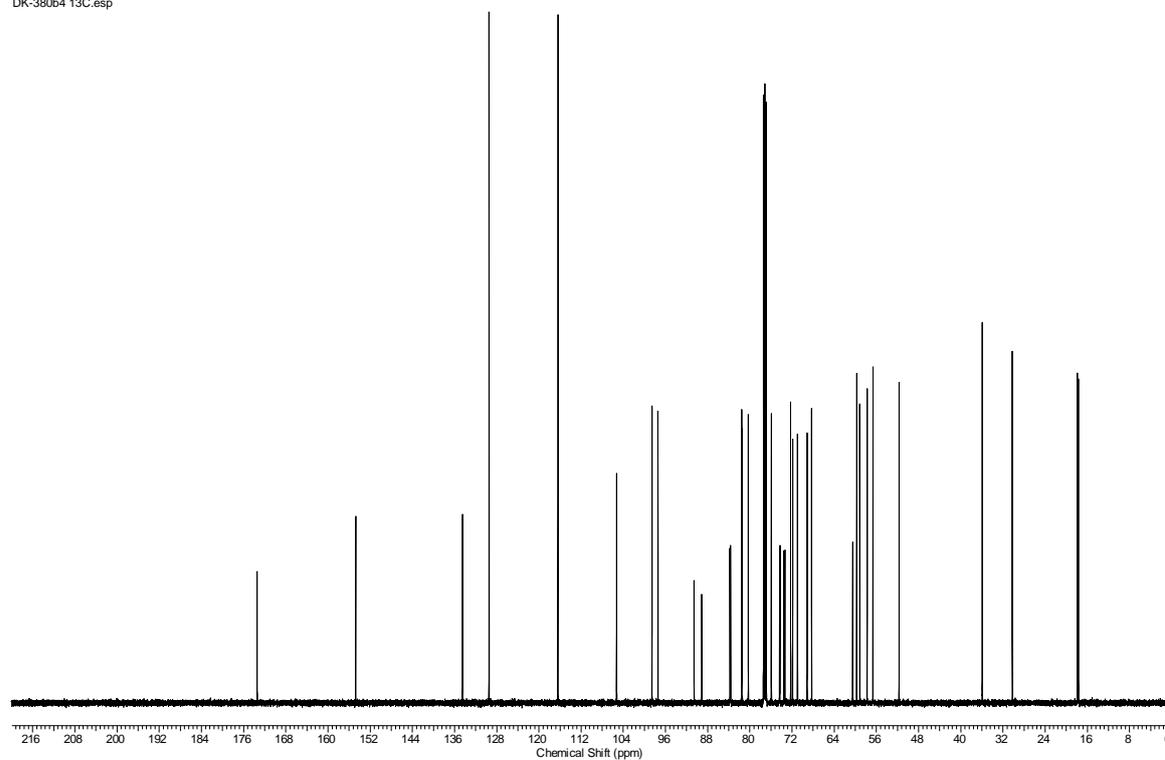


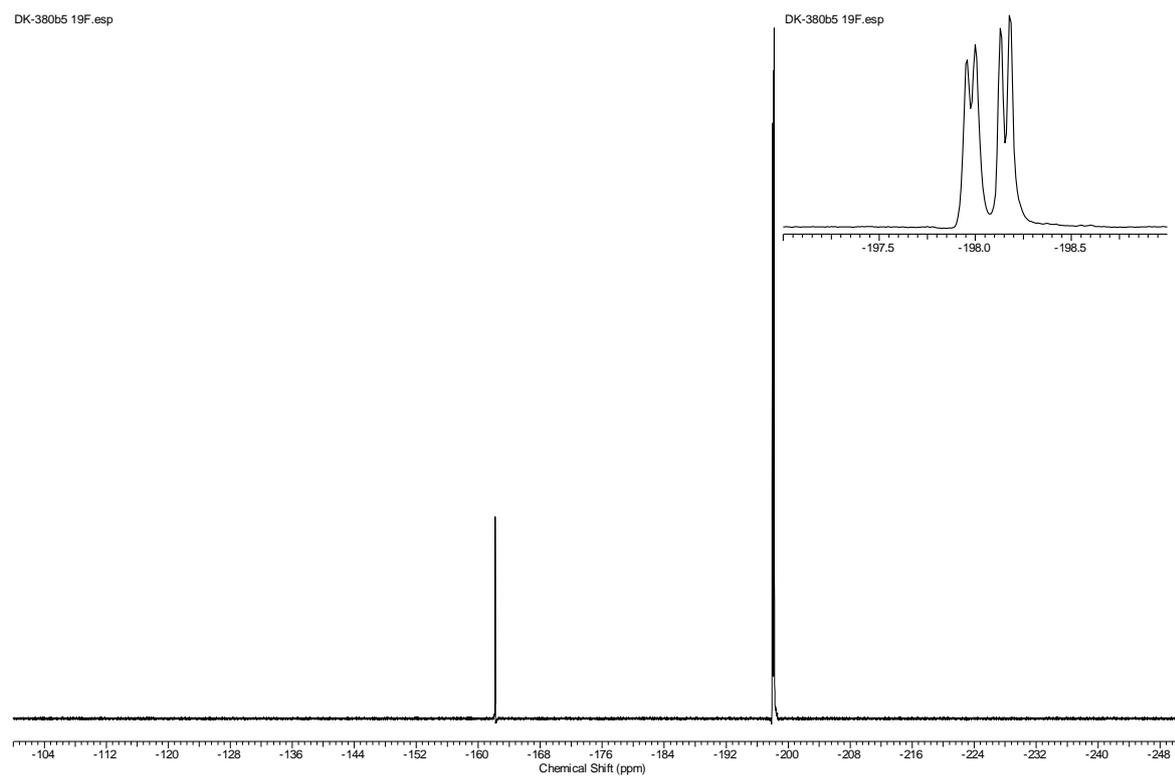


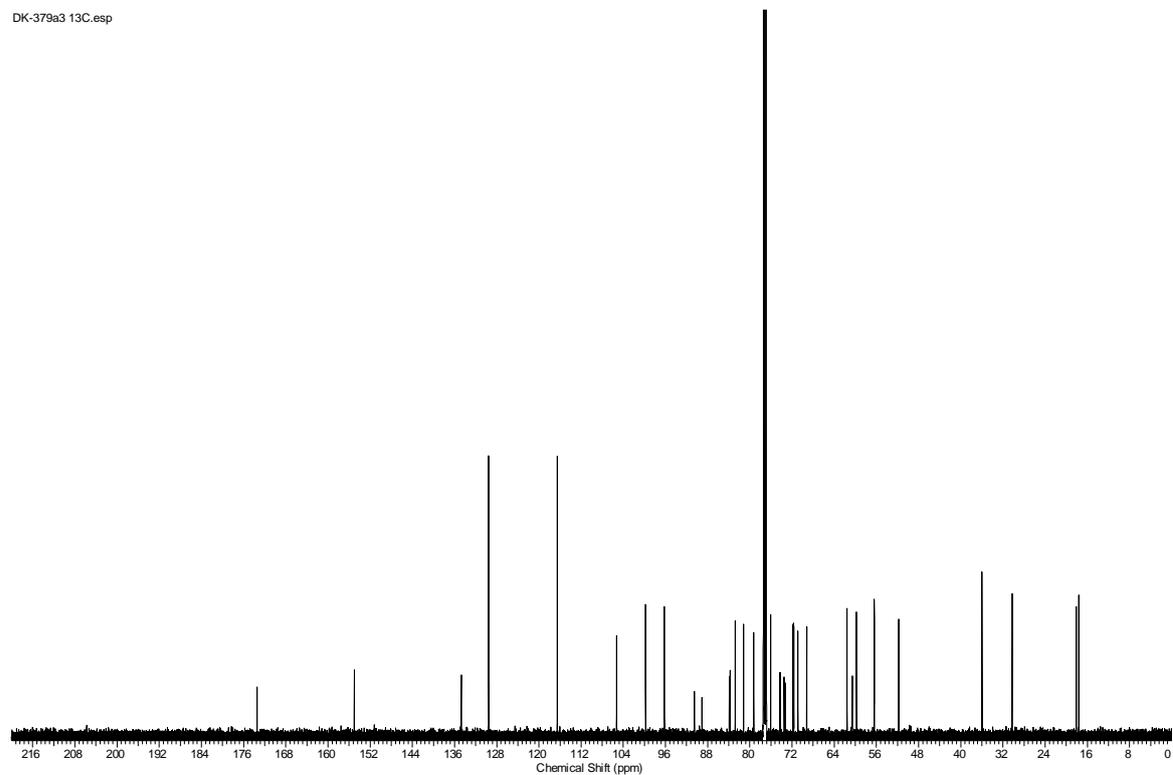
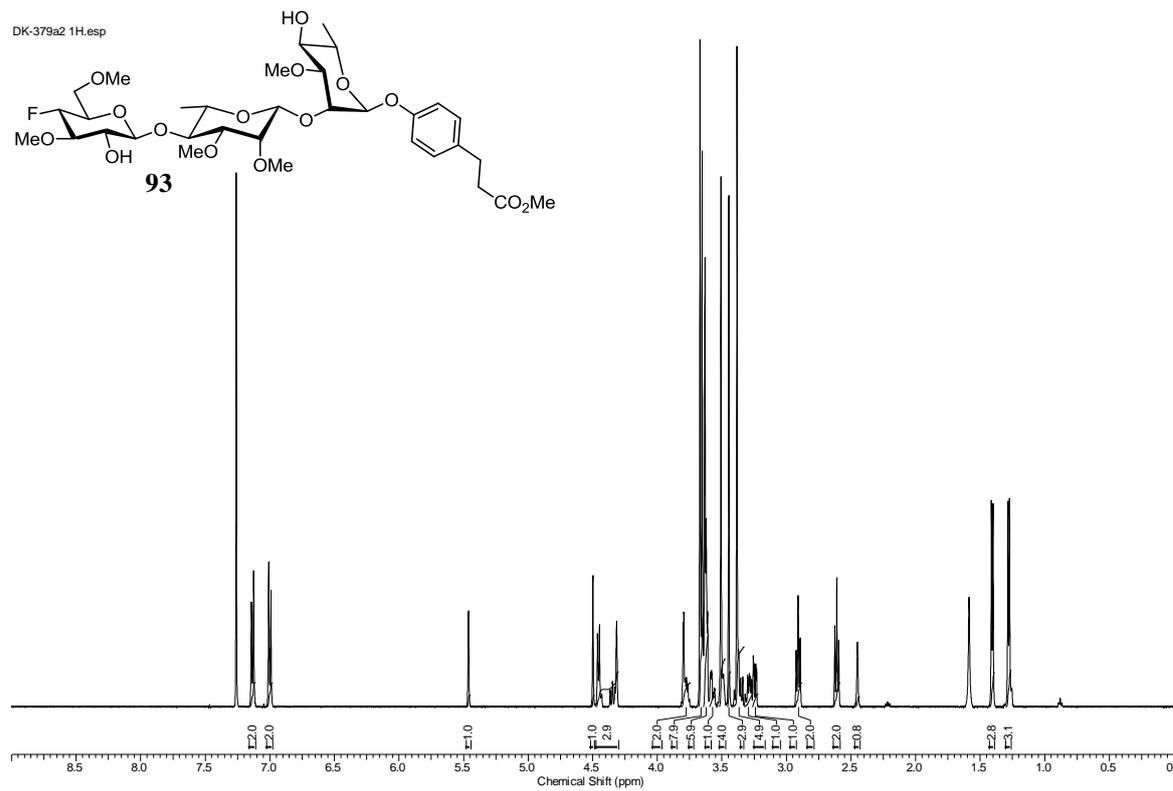
DK-380b4 1H.esp

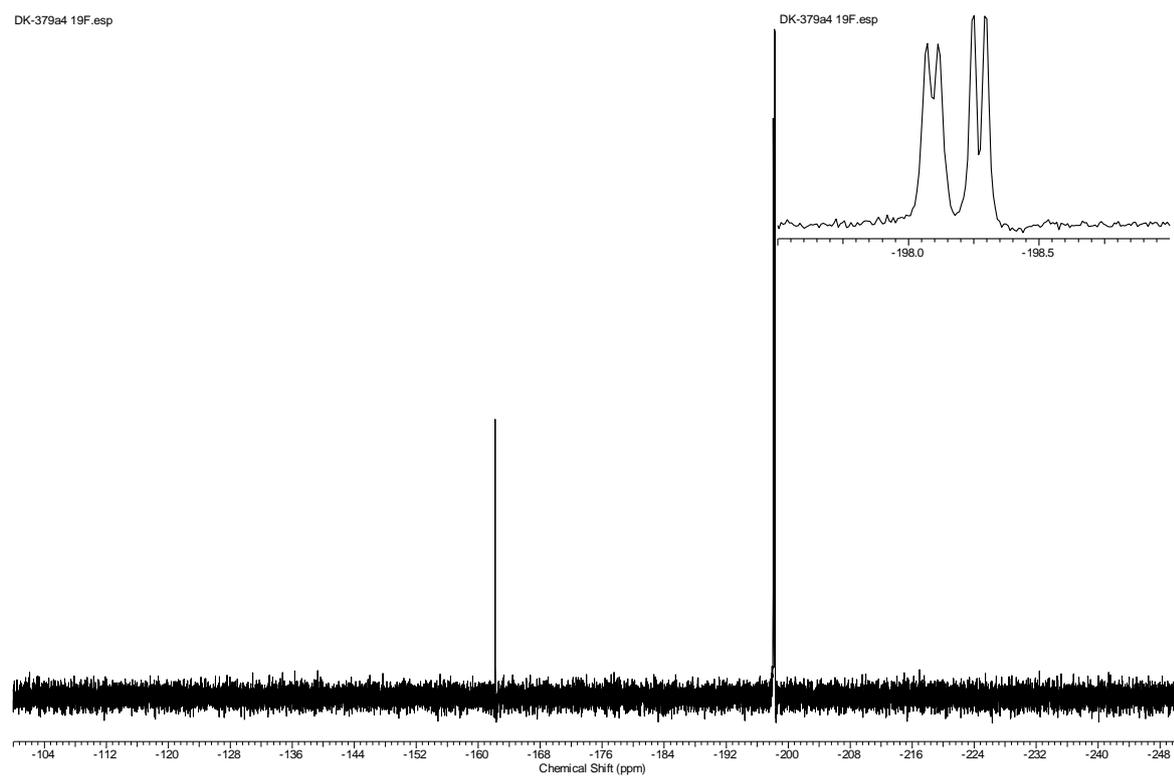


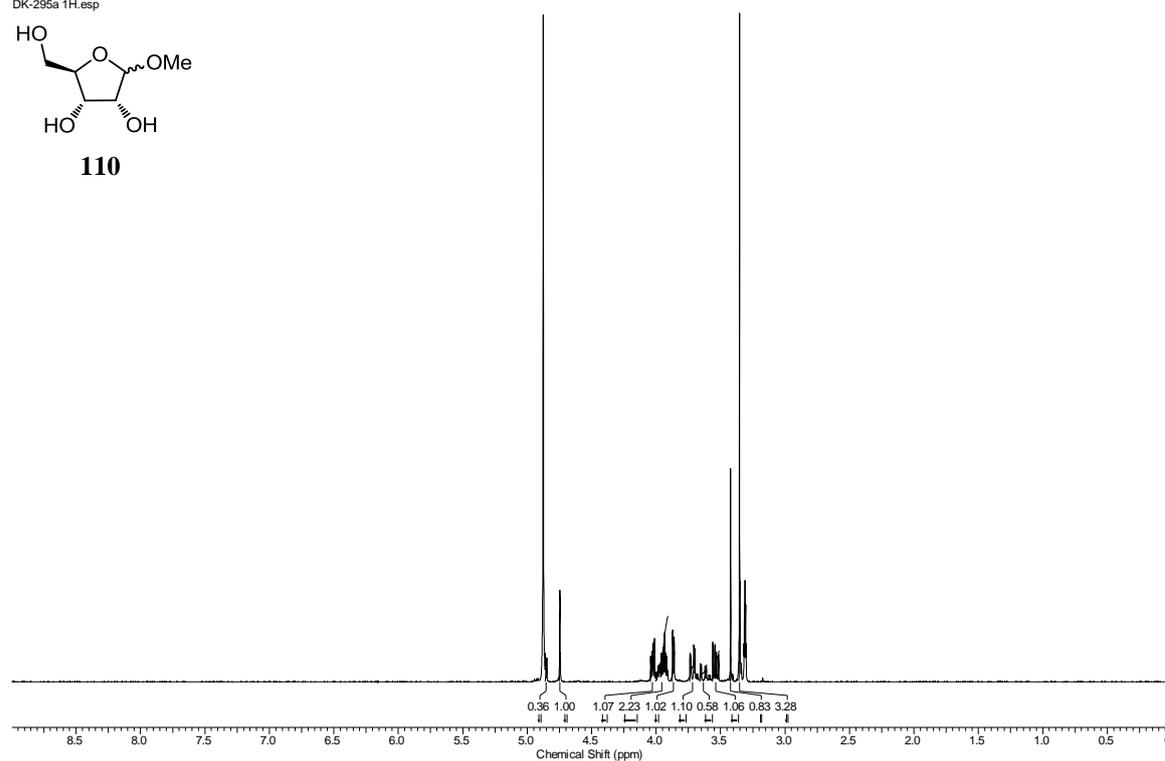
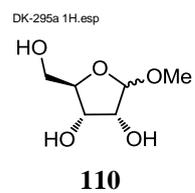
DK-380b4 13C.esp



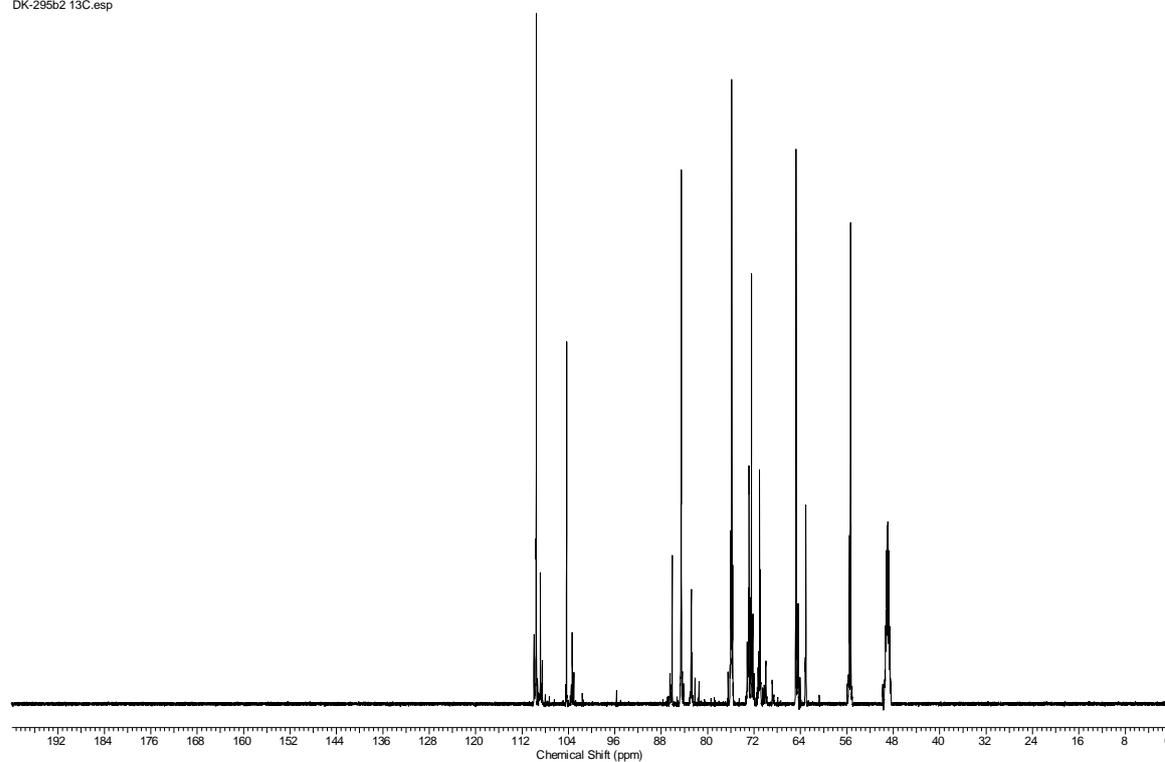




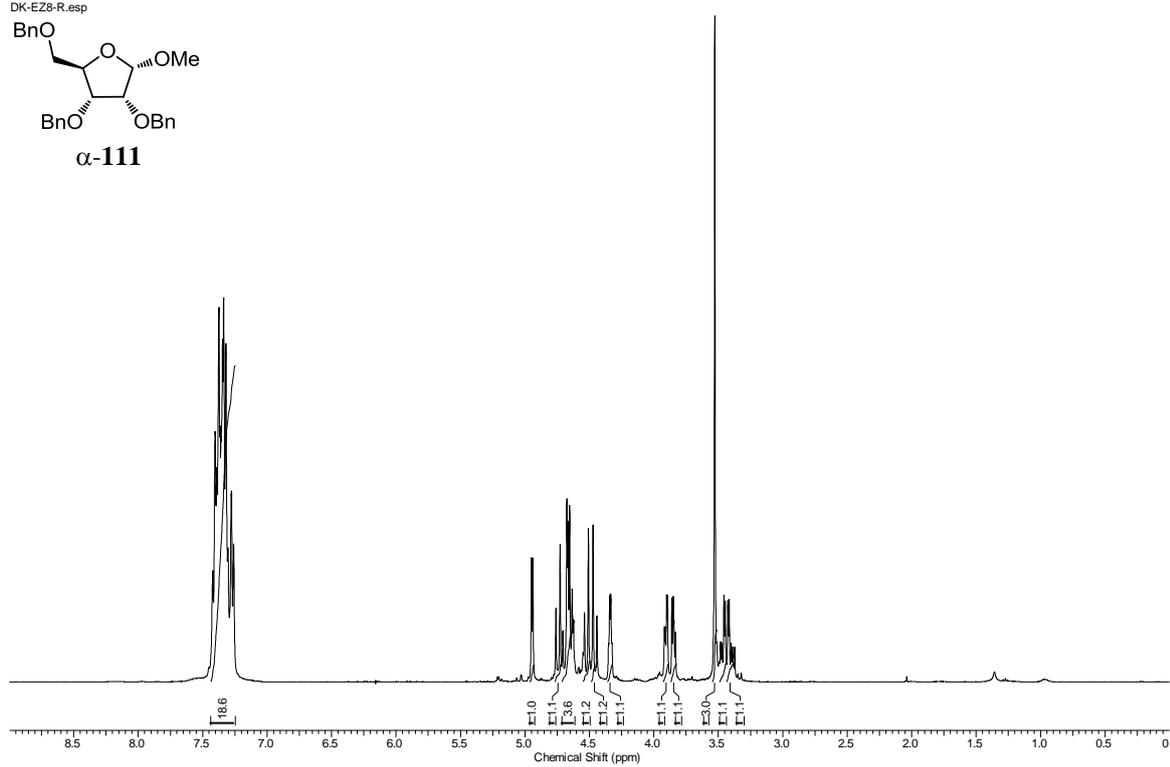
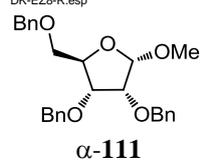




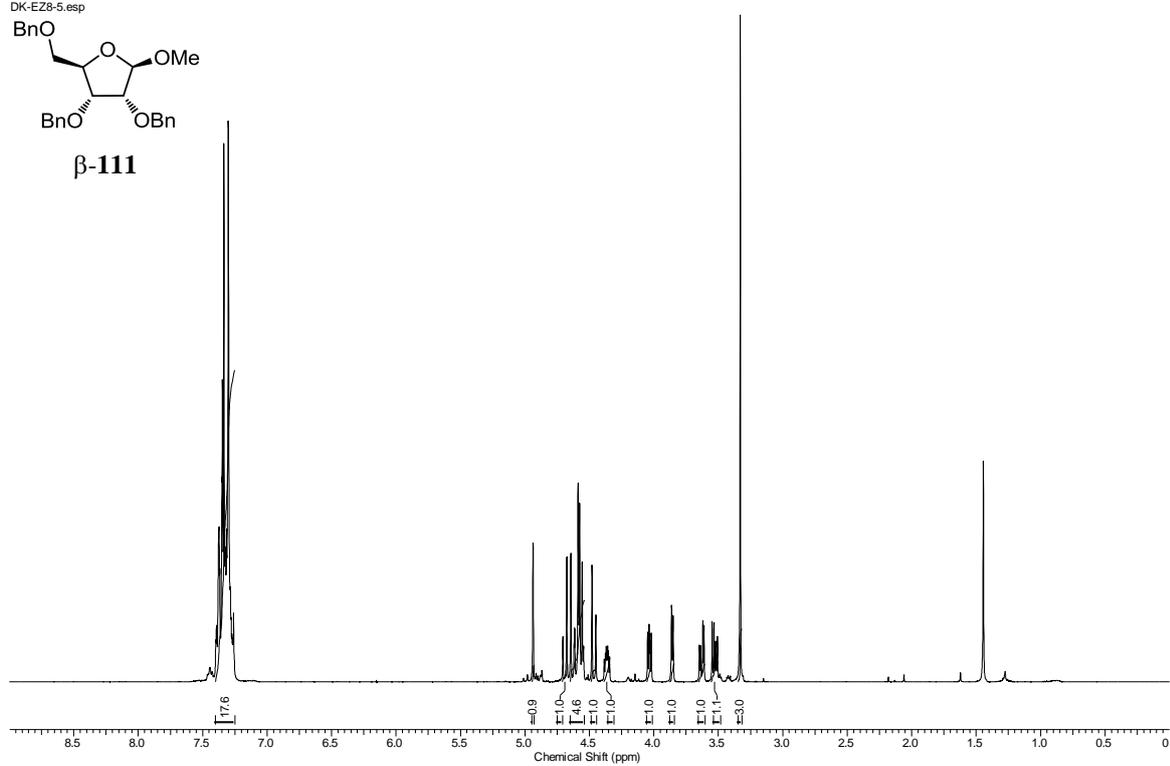
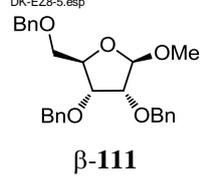
DK-295b2 13C.esp



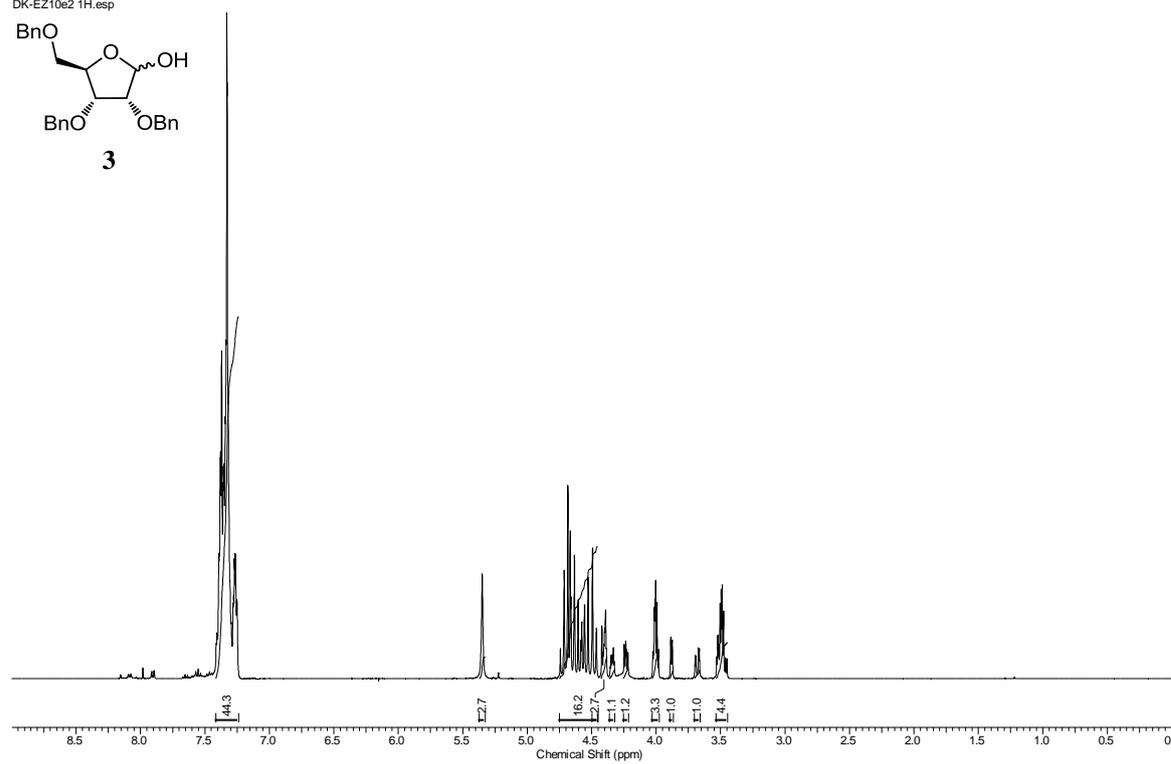
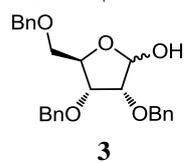
DK-EZ8-R.esp



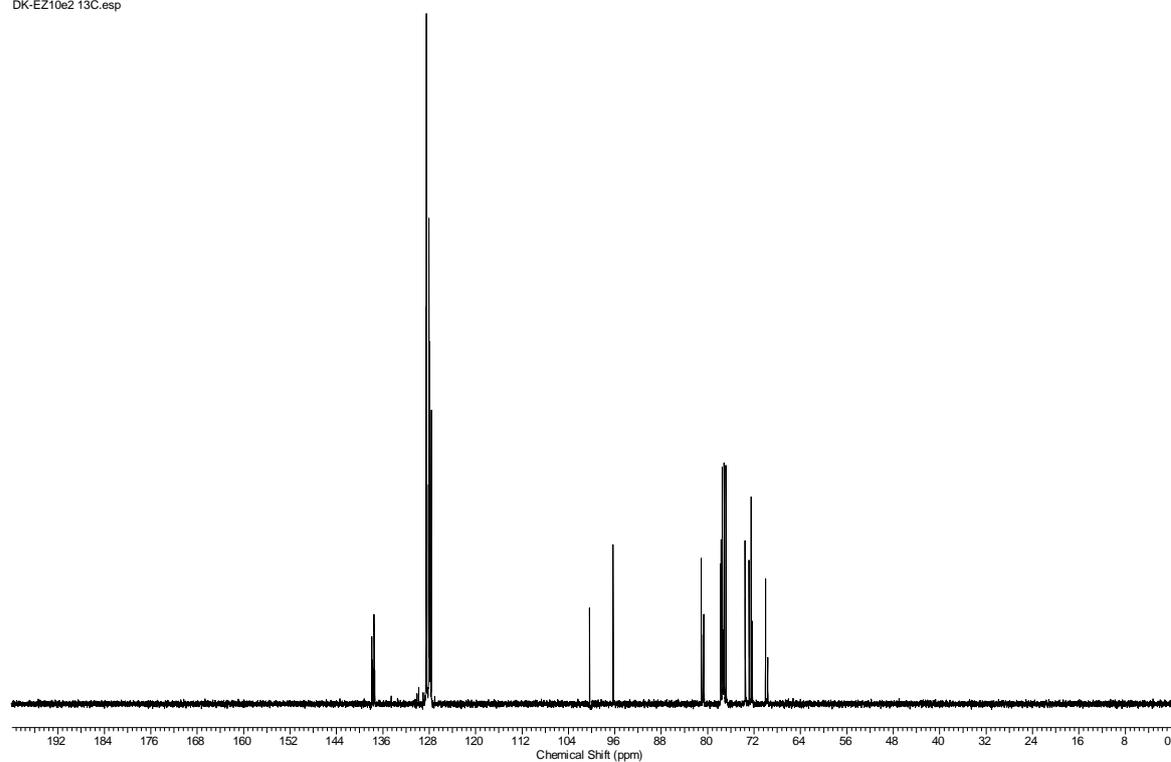
DK-EZ8-5.esp



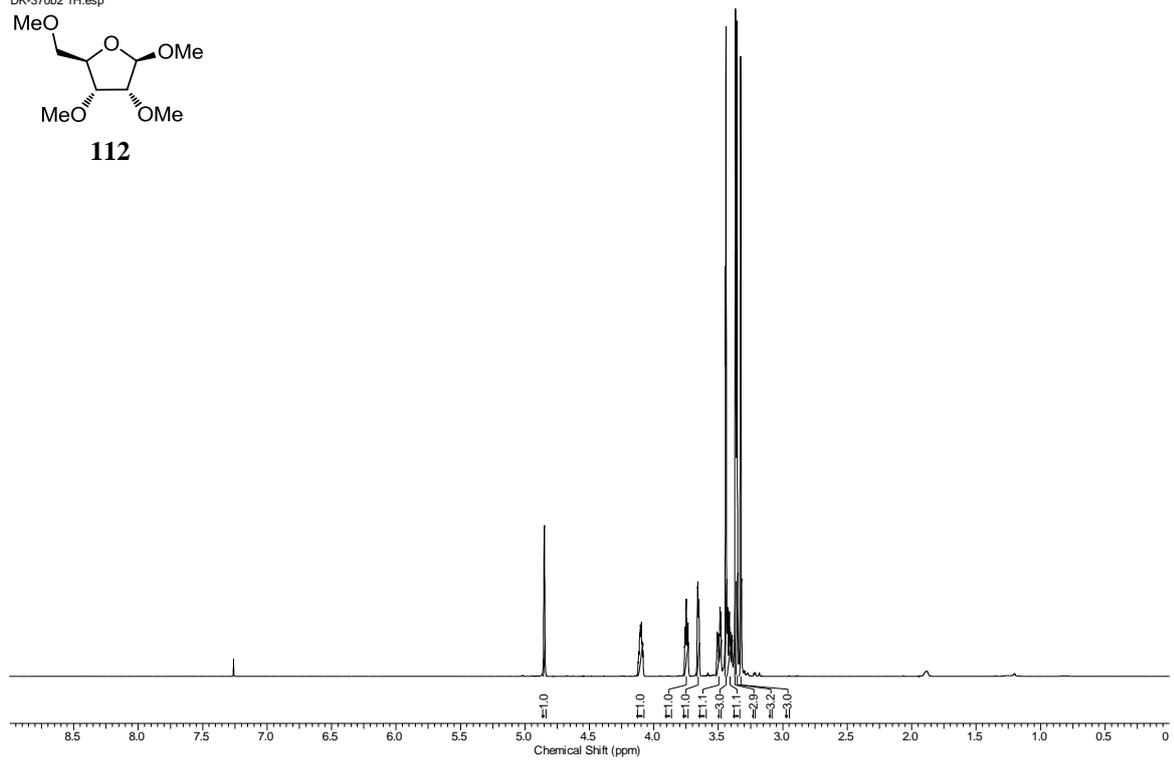
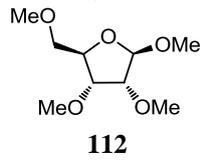
DK-EZ10e2 1H.esp



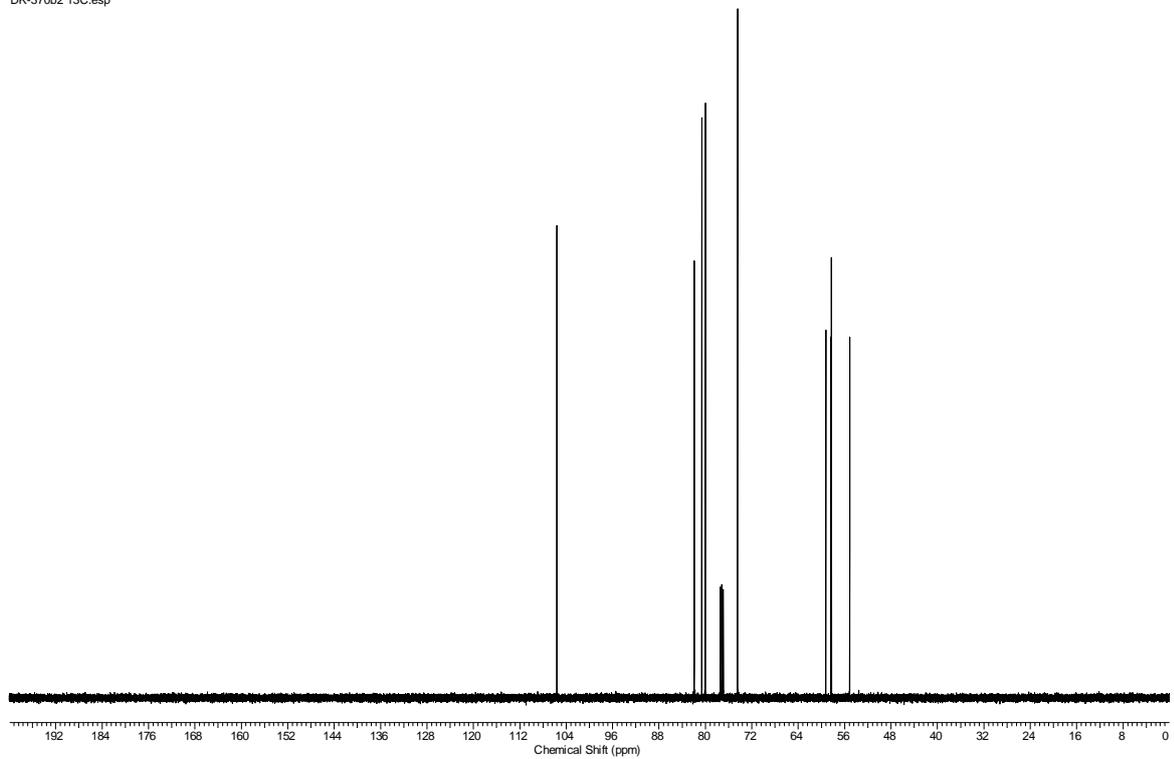
DK-EZ10e2 13C.esp



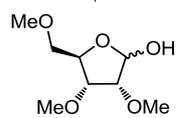
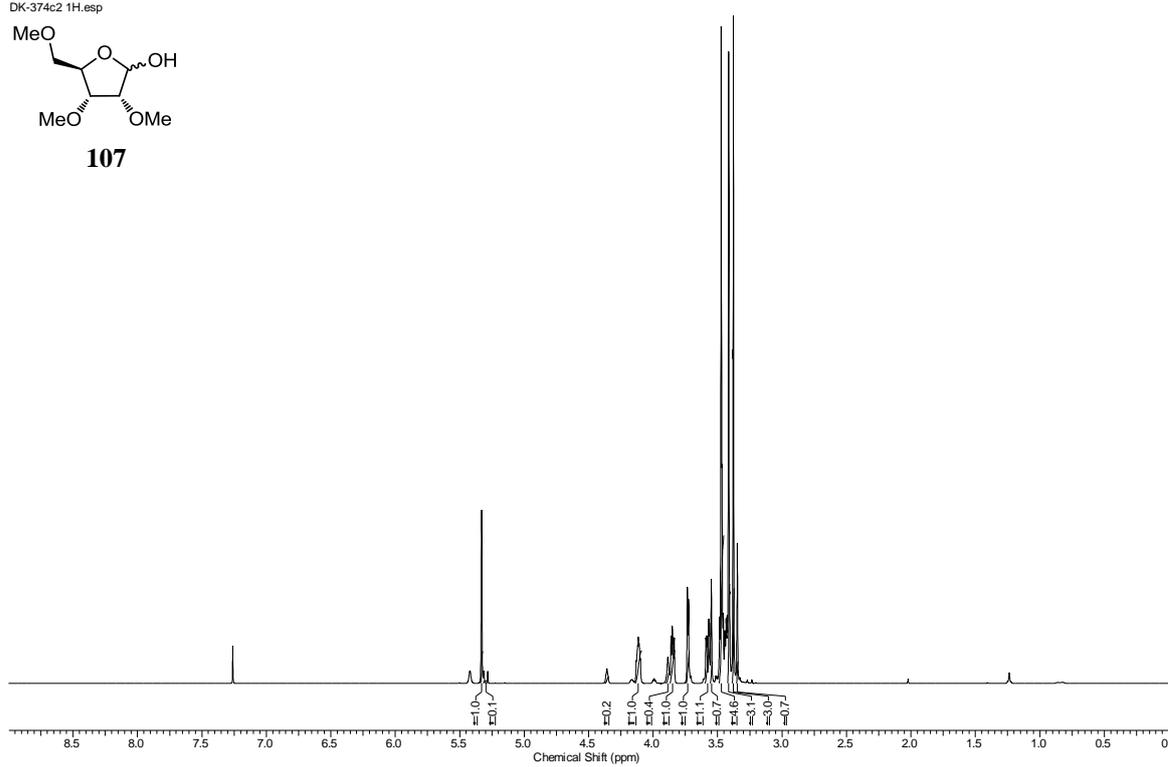
DK-370b2 1H.esp



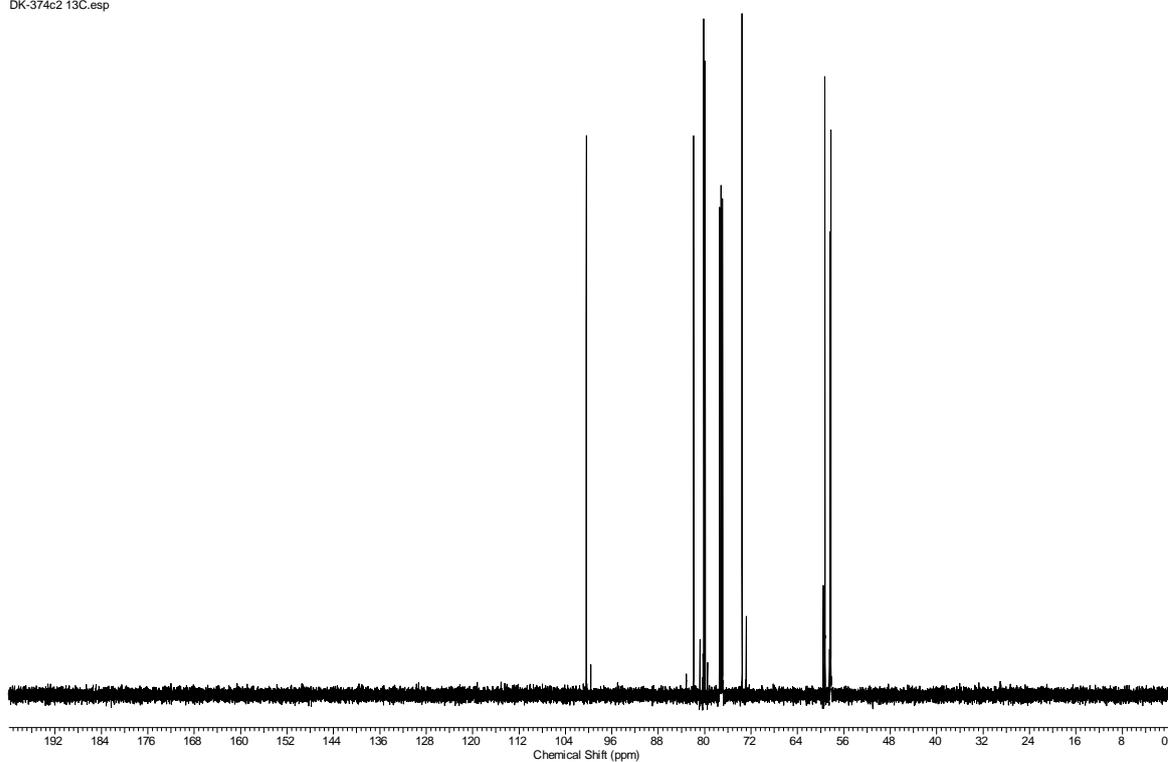
DK-370b2 13C.esp

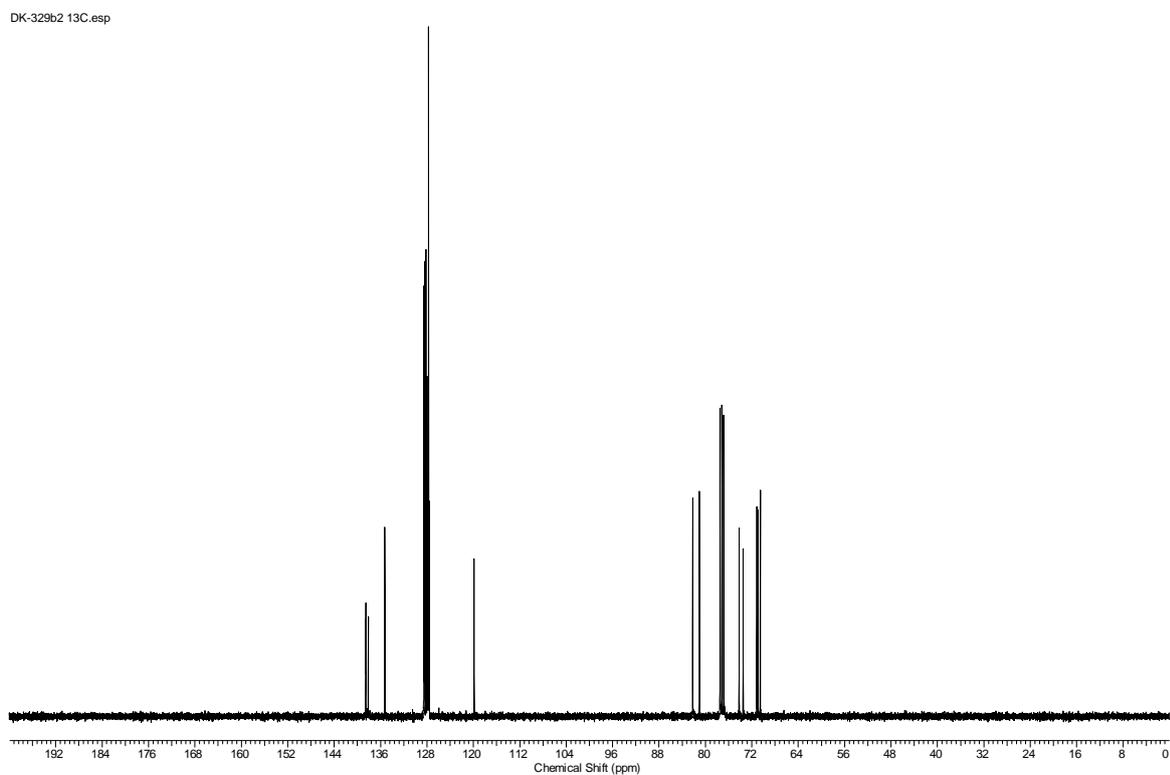
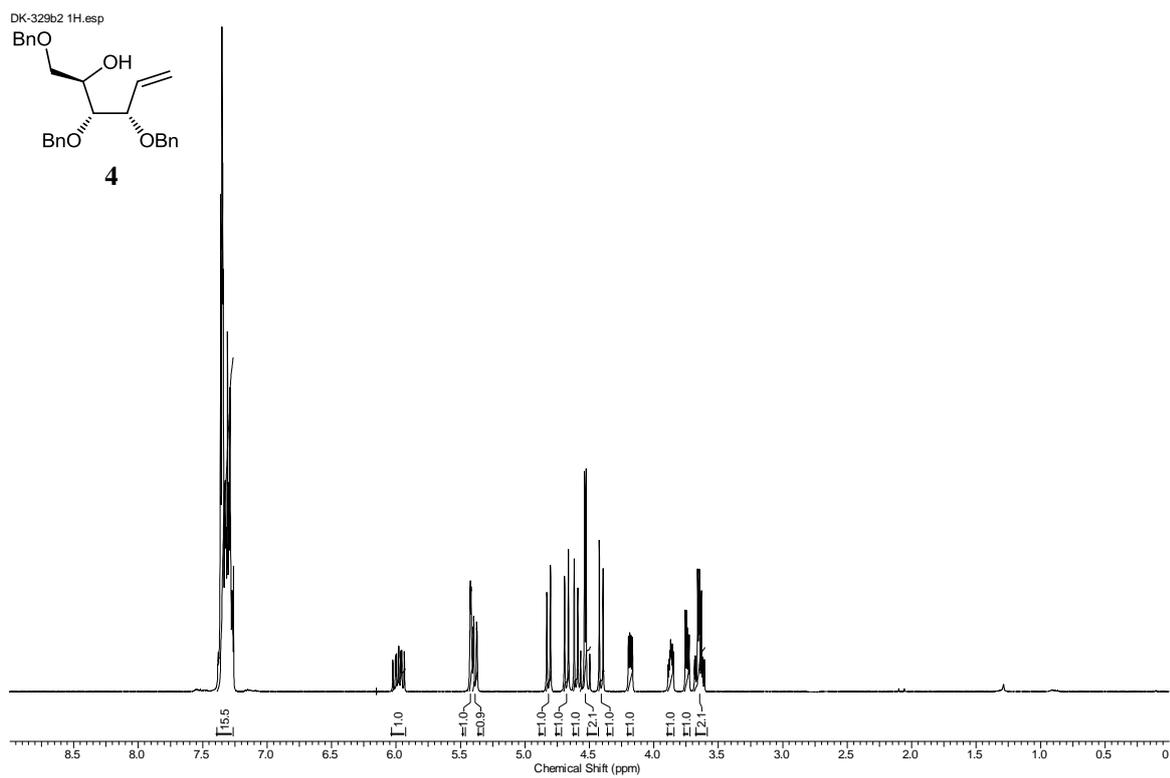


DK-374c2 1H.esp

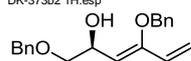
**107**

DK-374c2 13C.esp

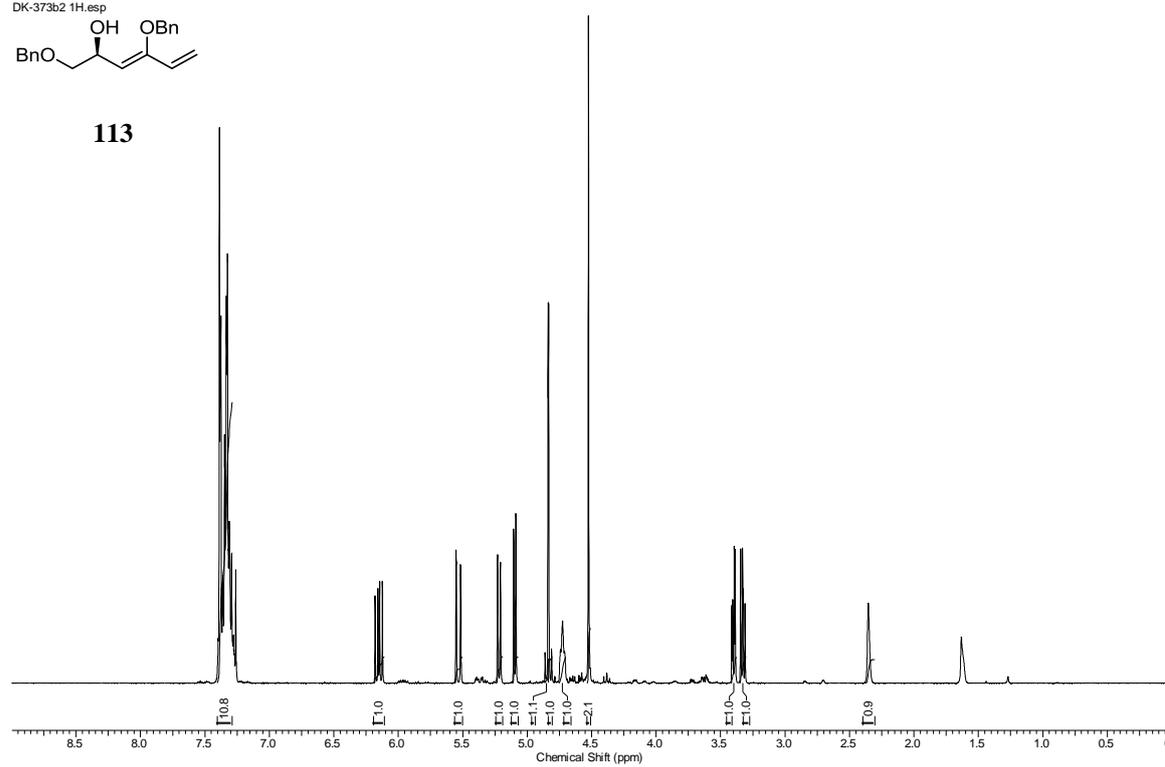




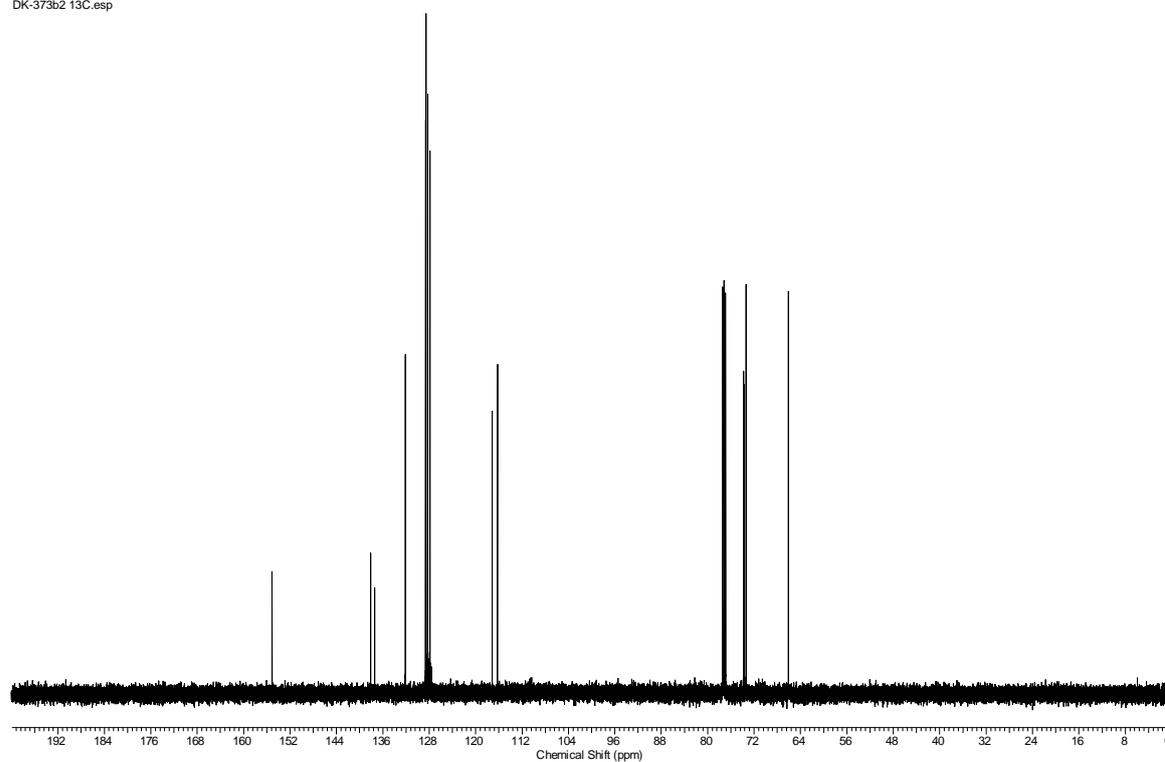
DK-373b2 1H.esp



113



DK-373b2 13C.esp



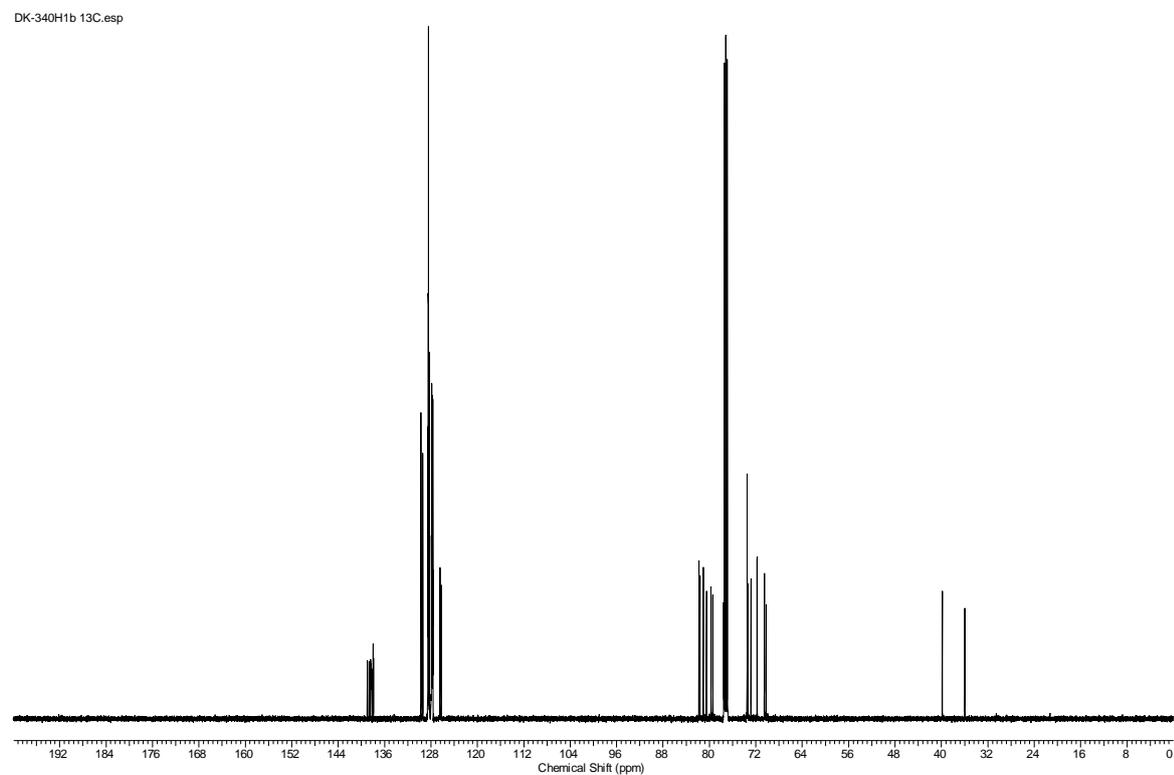
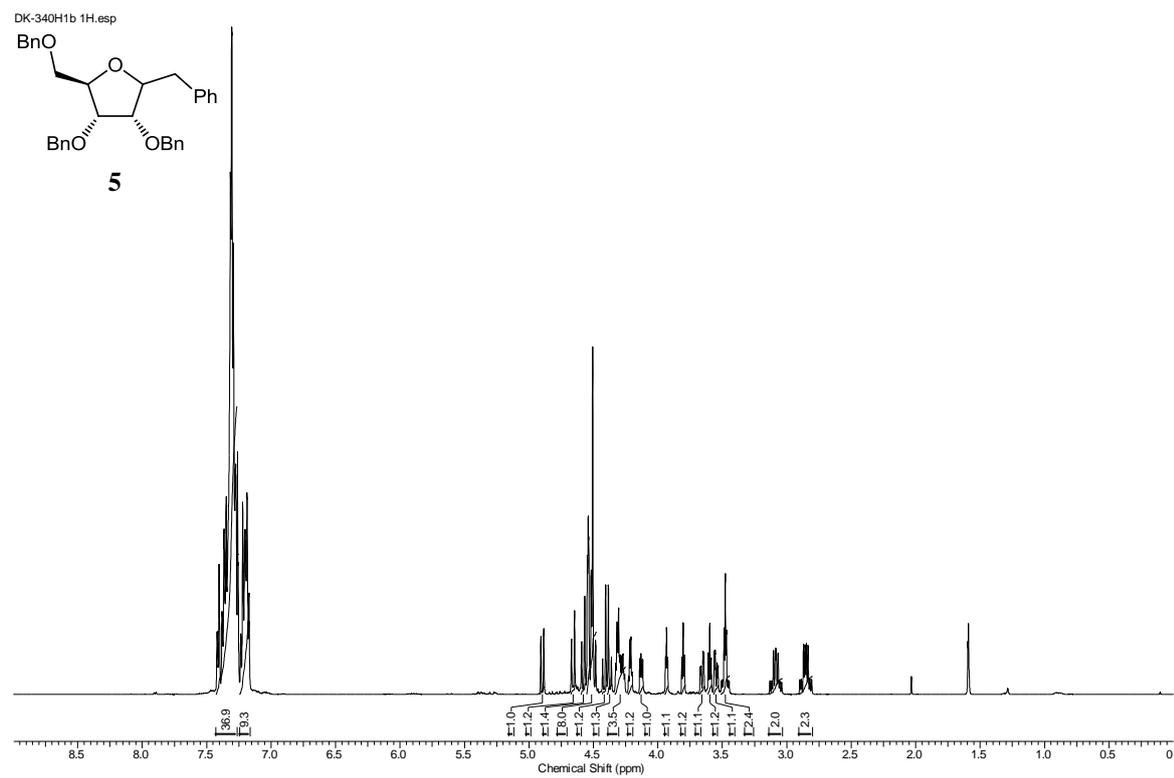
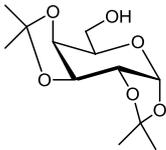
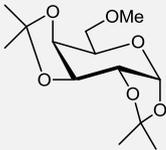
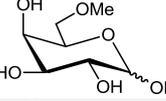
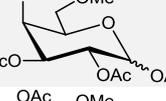
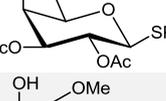
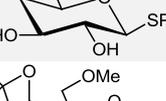
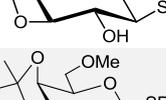
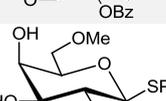
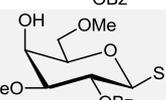
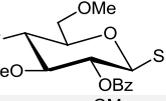
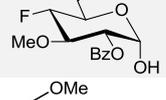
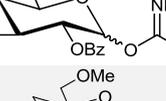
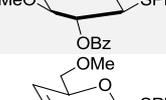
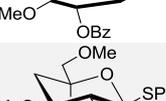
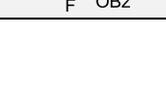


Tabelle 57: Verbindungsübersicht.

Nr.	Struktur	Name
42		1,2:3,4-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-galactopyranose
43		1,2:3,4-Di- <i>O</i> -isopropyliden-6- <i>O</i> -methyl- α -D-galactopyranose
50		6- <i>O</i> -Methyl-D-galactopyranose
51		1,2,3,4-Tetra- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -methyl-D-galactopyranose
44		Phenyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid
45		Phenyl-6- <i>O</i> -methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid
46		Phenyl-3,4- <i>O</i> -isopropyliden-6- <i>O</i> -methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid
53		Phenyl-2- <i>O</i> -benzoyl-3,4- <i>O</i> -isopropyliden-6- <i>O</i> -methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid
41		Phenyl-2- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> -methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid
32		Phenyl-2- <i>O</i> -benzoyl-3,6-di- <i>O</i> -methyl-1-thio- β -D-galactopyranosid
31		Phenyl-2- <i>O</i> -benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di- <i>O</i> -methyl-1-thio- β -D-glucopyranosid
67		2- <i>O</i> -Benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di- <i>O</i> -methyl- α -D-glucopyranose
66		2- <i>O</i> -Benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di- <i>O</i> -methyl-D-glucopyranosyl-trichloracetimidat
57		Phenyl-2- <i>O</i> -benzoyl-4-desoxy-3,6-di- <i>O</i> -methyl-1-thio- α -L- <i>threo</i> -hex-4-enopyranosid
56		Phenyl-2- <i>O</i> -benzoyl-4-desoxy-3,6-di- <i>O</i> -methyl-1-thio- β -D- <i>erythro</i> -hex-3-enopyranosid
58		(5 <i>R</i>)-Phenyl-2- <i>O</i> -benzoyl-4-desoxy-5-fluor-3,6-di- <i>O</i> -methyl-1-thio- β -D-glucopyranosid

Fortsetzung **Tabelle 57.**

Nr.	Struktur	Name
54		1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -acetyl-1-thio-D-galactopyranose
47		Phenyl-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-1-thio-D-galactopyranosid
48		Phenyl-1-thio-D-galactopyranosid
49		Phenyl-3,6-di- <i>O</i> -methyl-1-thio-D-galactopyranosid
27		Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat <i>oder</i> 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäuremethylester
77		4- <i>O</i> -Benzoyl-2- <i>O</i> -levulinoyl-3- <i>O</i> -methyl-L-rhamnopyranose
76		4- <i>O</i> -Benzoyl-2- <i>O</i> -levulinoyl-3- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl-trichloracetimidat
35		<i>p</i> -(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(4- <i>O</i> -benzoyl-2- <i>O</i> -levulinoyl-3- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4- <i>O</i> -benzoyl-2- <i>O</i> -levulinoyl-3- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester
38		<i>p</i> -(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4- <i>O</i> -Benzoyl-3- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester
37		<i>p</i> -(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2,3-di- <i>O</i> -methyl-4- <i>O</i> -(<i>p</i> -methoxybenzyl)- α -L-rhamnopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-(4- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -methyl-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4- <i>O</i> -Benzoyl-2- <i>O</i> -(4- <i>O</i> -(4-methoxybenzyl)-2,3-di- <i>O</i> -methyl-L-rhamnopyranosyl)-3- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester

Fortsetzung **Tabelle 57.**

Nr.	Struktur	Name
36		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2,3-di-<i>O</i>-levulinoyl-4-<i>O</i>-(<i>p</i>-methoxybenzyl)-α-L-rhamnopyranosyl)-(1\rightarrow2)-(4-<i>O</i>-benzoyl-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4-<i>O</i>-Benzoyl-2-<i>O</i>-(2,3-di-<i>O</i>-levulinoyl-4-<i>O</i>-(4-methoxybenzyl)-α-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäure-methylester</p>
79		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2,3-di-<i>O</i>-levulinoyl-α-L-rhamnopyranosyl)-(1\rightarrow2)-(4-<i>O</i>-benzoyl-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4-<i>O</i>-Benzoyl-2-<i>O</i>-(2,3-di-<i>O</i>-levulinoyl-α-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester</p>
80		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(4-<i>O</i>-(<i>p</i>-methoxybenzyl)-α-L-rhamnopyranosyl)-(1\rightarrow2)-(4-<i>O</i>-benzoyl-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4-<i>O</i>-Benzoyl-2-<i>O</i>-(4-<i>O</i>-(4-methoxybenzyl)-α-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester</p>
86		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2,3-di-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyl)-(1\rightarrow2)-(4-<i>O</i>-benzoyl-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4-<i>O</i>-Benzoyl-2-<i>O</i>-(2,3-di-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester</p>
89		<p>Phenyl-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-(1\rightarrow4)-2,3-di-<i>O</i>-methyl-1-thio-α-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> Phenyl-4-<i>O</i>-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3-di-<i>O</i>-methyl-1-thio-α-L-rhamnopyranosid</p>
90		<p>Phenyl-2,3-di-<i>O</i>-methyl-1-thio-α-L-rhamnopyranosid</p>

Fortsetzung **Tabelle 57.**

Nr.	Struktur	Name
87		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(2,3-di-<i>O</i>-levulinoyl-α-L-rhamnopyranosyl)-(1→2)-(4-<i>O</i>-benzoyl-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4-<i>O</i>-Benzoyl-2-<i>O</i>-(4-<i>O</i>-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3-di-<i>O</i>-levulinoyl-α-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester</p>
88		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(α-L-rhamnopyranosyl)-(1→2)-(4-<i>O</i>-benzoyl-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4-<i>O</i>-Benzoyl-2-<i>O</i>-(4-<i>O</i>-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester</p>
78		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(2,3-di-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyl)-(1→2)-(4-<i>O</i>-benzoyl-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4-<i>O</i>-Benzoyl-2-<i>O</i>-(4-<i>O</i>-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3-di-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester</p>
92		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonylethyl)phenyl-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(2,3-di-<i>O</i>-methyl-β-L-rhamnopyranosyl)-(1→2)-(4-<i>O</i>-benzoyl-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid <i>oder</i> 3-(4-(4-<i>O</i>-Benzoyl-2-<i>O</i>-(4-<i>O</i>-(2-<i>O</i>-benzoyl-4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3-di-<i>O</i>-methyl-β-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester</p>

Fortsetzung **Tabelle 57.**

Nr.	Struktur	Name
2		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonyl)ethylphenyl-(4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-(1\rightarrow4)-(2,3-di-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamno-pyranosyl)-(1\rightarrow2)-(3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid oder 3-(4-(2-<i>O</i>-(4-<i>O</i>-(4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3-di-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)-phenyl)propansäuremethylester</p>
93		<p><i>p</i>-(2-Methoxycarbonyl)ethylphenyl-(4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-(1\rightarrow4)-(2,3-di-<i>O</i>-methyl-β-L-rhamno-pyranosyl)-(1\rightarrow2)-(3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosid oder 3-(4-(2-<i>O</i>-(4-<i>O</i>-(4-desoxy-4-fluor-3,6-di-<i>O</i>-methyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3-di-<i>O</i>-methyl-β-L-rhamnopyranosyl)-3-<i>O</i>-methyl-α-L-rhamnopyranosyloxy)-phenyl)propansäuremethylester</p>
110		Methyl-D-ribofuranosid
111		Methyl-2,3,5-tri- <i>O</i> -benzyl-D-ribofuranosid
3		2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzyl-D-ribofuranose
112		Methyl-2,3,5-tri- <i>O</i> -methyl- β -D-ribofuranosid
107		2,3,5-Tri- <i>O</i> -methyl-D-ribofuranose
4		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,4-Tris(benzyloxy)hex-5-en-2-ol
113		(S,Z)-1,4-Bis(benzyloxy)hexa-3,5-dien-2-ol
5		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran

Tabelle 58: Charakterisierungsübersicht..

Nr.	¹ H	¹³ C	¹³ C _{DEPT}	¹⁹ F	COSY	NOESY	TOCSY	HSQC	HMBC	H2BC	R ₂	Smp.	[α] _D	IR	MS	Literatur
42	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X	X	bek.
43	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X	X	bek.
44	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X	X	neu
45	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X	X	neu
46	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X	X	neu
41	X	X	X	-	X	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	neu
32	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	bek.
31	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X	X	neu
67	X	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	-	-	-	-	neu
66	X	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	-	-	X	X	neu
57	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	neu
56	X	X	X	-	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	neu
58	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	neu
47	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	bek.
48	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	bek.
27	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	bek.
77	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	X	bek.
76	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	bek.
35	X	X	-	-	X	X	-	X	-	X	X	-	-	-	-	bek.
38	X	X	-	-	X	X	-	X	-	X	X	-	X	X	X	neu
37	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	neu
36	X	X	X	-	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	neu
79	X	X	X	-	X	-	-	-	-	-	X	-	-	X	X	neu
80	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	neu
86	X	X	X	-	X	-	-	-	-	-	X	-	X	X	X	neu
90	X	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	bek.
89	X	X	-	X	X	X	-	X	-	X	X	-	X	X	X	neu
87	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	X	neu
88	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	neu
78	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	neu
92	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	neu
2	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	neu
93	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	neu
110	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	bek.
111	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	bek.
3	X	X	X	-	X	X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	bek.
112	X	X	-	-	X	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	bek.
107	X	X	-	-	X	X	-	X	-	-	X	-	-	-	-	bek.
4	X	X	X	-	X	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	bek.
113	X	X	-	-	X	X	-	X	-	-	X	-	-	-	X	neu
5	X	X	-	-	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X	X	neu

LEBENS LAUF

Name	Daniel Kmoch
Anschrift	Siestedde 92 45661 Recklinghausen
E-Mail	daniel.kmoch@tu-dortmund.de
Geburtstag, -ort	26.12.1983, Recklinghausen
Familienstand	ledig

STUDIUM

06/2009-06/2013	Promotion an der TU Dortmund Schwerpunkt: Organische Chemie Forschungsthemen: „Synthese eines 4-Desoxy-4-fluor-glucosyl-Derivats des Phenolischen Glycolipids I von <i>Mycobacterium leprae</i> “ und „Synthese von C-Glycosiden durch gold-katalysierte oxidative Cyclisierung-Arylierung von Hex-5-en-2-olen“ Betreuerin: Dr. Alexandra Hölemann
10/2003-05/2009	Studium an der TU Dortmund Studiengang: Chemie, Schwerpunkt: Grundlagenvertiefung Abschluss: Diplom-Chemiker Thema der Diplomarbeit: „Studien zur Synthese von fluorierten Derivaten des Phenolischen Glycolipids I“ Betreuerin: Dr. Alexandra Hölemann

SCHULISCHE AUSBILDUNG

06/2003	Abitur , Theodor-Heuss-Gymnasium Recklinghausen
---------	--

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt.

Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen.

Dortmund, den 17. Juni 2013

Daniel Kmoch