

Die Synthese substituierter C-Trehalose Analoga

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Jurij Alexander Keßler
aus Tübingen

Tübingen

2022

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:	15.09.2022
Dekan:	Prof. Dr. Thilo Stehle
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Ziegler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin E. Maier

*Meinen Eltern Margit und Michael
in großer Liebe und Dankbarkeit gewidmet.*

„The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds new discoveries, is not 'Eureka!' but 'That's funny...!‘“

– Isaac Asimov

Mein Dank gilt:

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. *Thomas Ziegler* für die Überlassung des interessanten und anspruchsvollen Themas, welches ich eigenständig und unter Einbringung eigener Ideen bearbeiten durfte. Ich möchte mich für die hervorragende Betreuung, freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und das durch ihn geförderte, gute Arbeitsklima bedanken. Weiterhin für die stetige moralische Unterstützung und Gefühl der Sicherheit, das er stets ausgestrahlt hat.

Herrn Dr. *Gregor Lemanski* für die Unterstützung in allen chemischen Fragestellungen sowie bei der Korrektur und schriftlichen Ausarbeitung dieser Dissertation. Seine philosophischen Fragestellungen und Expertisen weit über die Chemie hinaus sind unersetzlich.

Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier danke ich für seine Tätigkeit als zweiter Berichtersteller.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises Ziegler, für die freundliche Aufnahme, Zusammenarbeit und sehr gute Zeit im Labor sowie außerhalb:

Dr. *Felix Bächle*, Dr. *Marius Bayer*, Dr. *Daniel Borowski*, Dr. *Axel Daikeler*, *Katharina Fegert*, *Patricia Hafner*, Dr. *Michael Imrich*, *Carsten Jeuck*, *Alexander Klaiber*, *Thomas Klein*, *Dennis Köhn*, *Amiera Madani*, *Christian Mahlenbrey*, *Vincent Mehrmann*, *Florian Menzel*, Dr. *Jochen Neumaier*, *Felix Preusch*, Dr. *Laura Sršan*, *Simon Stocker* und *Tobias Zweiböhmer*, die mir bei Fragen und Problemen immer zur Seite standen.

Besonders *Alexander Klaiber*, danke für die vielen unterhaltsamen Stunden im Labor, rücksichtsvolle Musikauswahl und die gute Praxis.

Frau *Petra Schülzle* für ihre stetige Hilfsbereitschaft, unzählige Ausflüge zum Glasladen und die Durchführung der Elementaranalysen.

Frau Dr. *Dorothee Wistuba*, Herrn Dr. *Peter Haiss*, Herrn Dr. *Norbert Grzegorzek* und Frau *Claudia Krause* für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Dr. Markus Kramer, Frau *Priska Kolb*, Herrn *Dominik Brzecki*, und Herrn Dr. *Norbert Grzegorzek* für die Aufnahme der NMR Spektren.

Frau Dr. *Cäcilia Maichle-Mössmer*, *Elke Niquet* und Herrn Dr. *Markus Ströbele* für die Vermessung und Berechnung der Einkristalle.

Meinen Bacheloranden *Manuel Salzer* und *Daniel Baschnagel*, sowie meinen Modulpraktikanten *Maria Mikova* und *Claudius Grauer* für den Einsatz und fleißige Arbeit.

Der SOHENA GmbH für die Möglichkeit viele unersetzliche Erfahrungen zu machen und mich weiter zu bilden. Ich danke Herrn Dr. *Felix Bächle*, Dr. *Daniel Borowski*, Dr. *Ulrich Heber*, Dr. *Daniel Schmollinger* und Frau Dr. *Heike Sowinski*. Weiterhin danke ich dem aktuellen Team, *Katharina Fegert*, *Alexander Klaiber*, *Tobias Zweiböhmer*, *Timo Neumann* und *Ali Öztürk* sowie allen ehemaligen Kollegen.

Allen Kommilitonen die mich im Studium und darüber hinaus begleitet haben. Im Besonderen: *Katharina Fegert*, *Wiebke Grahneis*, *Jaqueline Händel*, *Alexander Klaiber*, *Amiera Madani*, *Felix Preusch* und *Tobias Zweiböhmer*.

Allen Tübinger Freunden für all die zahllosen Wochenenden, Tage und Abende zusammen. Mein größter Dank gilt *Patrick Binder*, der seit über 20 Jahren meine Interessen teilt, immer ein Ohr für mich hat und der Bruder ist den ich nie hatte.

Meiner geliebten Freundin *Daniela*, die mir in jeder Situation zur Seite steht und täglich Kraft und Mut verleiht.

Meinen Eltern *Margit* und *Michael*, die mir durch finanzielle und moralische Unterstützung das Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung.....	1
2	C-Disaccharide	6
2.1	Kohlenhydrat-Mimetika	8
2.2	Retrosynthetische Betrachtung	13
2.3	C-Disaccharidsynthesen in der Literatur	17
3	Ergebnisse und Diskussion.....	22
3.1	Additionen an 1-Formyl-Kohlenhydrate	24
3.1.1	Darstellung und Reaktion des 1-Formyl-Glucals.....	25
3.1.2	Darstellung und Reaktion der 1-Formyl-Glucose	28
3.2	Ramberg-Bäcklund-Reaktionen	36
3.2.1	Synthesestrategie	38
3.2.2	Darstellung der S-Disaccharide	40
3.2.3	Oxidation der S-Disaccharide zu Sulfonylen	46
3.2.4	Synthese der <i>exo</i> -Glycale	51
3.2.5	Reaktionen der <i>exo</i> -Glycale	59
4	Zusammenfassung	69
4.1	Glucose	69
4.2	Galactose	70
4.3	Mannose.....	71
5	Experimenteller Teil.....	73
5.1	Allgemeines und generelle Methoden	73
5.1.1	Spezielle Reagenzien.....	75
5.2	Bezifferung der Verbindungen	76
5.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	77
5.4	Synthese der Verbindungen.....	79
6	Anhang	121
6.1	Abkürzungsverzeichnis	121
6.2	Substanzverzeichnis.....	125
6.3	Kristallographische Daten	130
6.4	NMR-Spektren.....	136
6.4.1	2D-NMR Spektren	167
7	Literaturverzeichnis.....	172

1 Einleitung und Zielsetzung

Mit oder ohne Zucker?

Jeder, der schon einmal einen Kaffee oder Tee bestellt hat, bekam diese Frage zu hören. Die Antwort variiert je nach eigenem Geschmack, doch für die Natur ist die Antwort klar. Zucker, genauer D-Ribose, gehört zu den elementaren Bausteinen der RNA bzw. DNA und damit dem Grundbaustein organischen Lebens.^[1] Eine Vielzahl anderer Zucker findet sich ebenfalls in der Natur, unter den gesellschaftlich bekanntesten sind wohl die Monosaccharide D-Glucose **A**, D-Fructose **B** oder das Disaccharid Saccharose **C** (Abbildung 1). Doch bilden Zucker auch das Grundgerüst pflanzlicher Zellen als Polysaccharide. Diese langen Kohlenhydratketten wie Cellulose **D**, oder Chitin **E**, bilden das Exoskelett vieler Insekten.

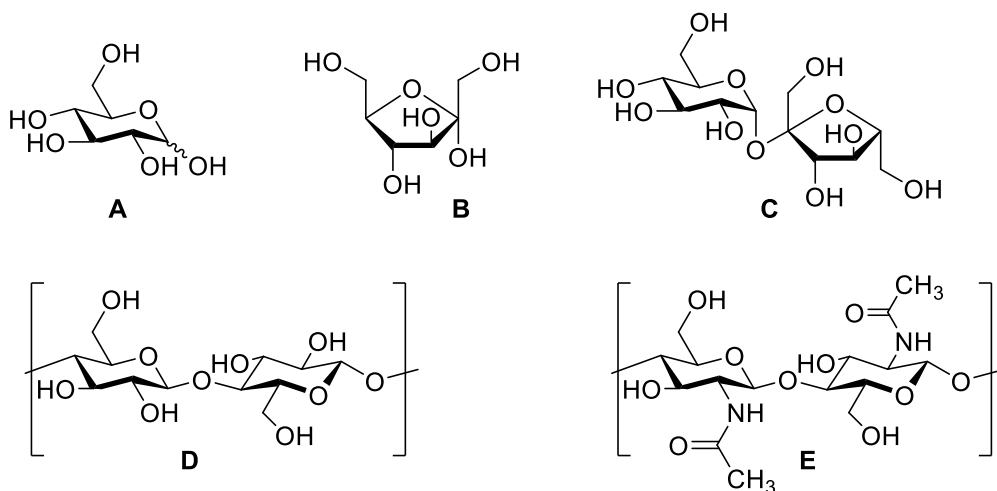


Abbildung 1: Die in der Natur vorkommenden Monosaccharide D-Glucose **A** und D-Fructose **B**, sowie das Disaccharid Saccharose **C** und die Polysaccharide Cellulose **D** und Chitin **E**.

In der modernen Zeit wird hauptsächlich der sog. raffinierte Zucker verkauft oder in Lebensmitteln verarbeitet. Darunter versteht man den aus Pflanzen isolierten, industriell aufgearbeitetem Zucker, meist Saccharose **C** oder D-Glucose **A**. Der Konsum von solch raffiniertem Zucker belief sich im Wirtschaftsjahr 20/21 allein in Deutschland auf 32.5 kg pro Kopf, das entspricht ca. 89 g Zucker pro Tag.^[2] Die WHO gibt an, dass Zucker maximal 10% der täglichen Energieaufnahme ausmachen sollte. Für einen durchschnittlichen Erwachsenen bedeutet dies ca. 50 g Zucker bei einem Bedarf von 2000 kcal.^[3] Übermäßiger Konsum kann

zu Übergewicht führen und dieses wiederum ist ein großer Risikofaktor für Krankheiten.^[4] Eine dieser Krankheiten ist Diabetes Typ 2, als Oberbegriff Diabetes mellitus genannt.

Die D-Glucose **A** ist ein wichtiges Kohlenhydrat für alle Lebewesen und, gebunden als Cellulose, das häufigste Kohlenhydrat in der Natur.^[5] Im Cytosol der Zelle wird ein Molekül D-Glucose **A** in zwei Moleküle Pyruvat metabolisiert (Glykolyse). Bei diesem Prozess entstehen zwei Äquivalente Adenosintriphosphat (ATP), dem universellen Energieträger aller Zellen. Das Pyruvat wird anschließend in der oxidativen Decarboxylierung zu Acetyl-CoA und schließlich über den Citratzyklus als Kohlenstoffdioxid ausgestoßen (Abbildung 2).

Besteht kein Energiebedarf oder ist ein Überangebot von Kohlenhydraten vorhanden, so wird in tierischen Zellen mittels Glykogenin das Glykogen aufgebaut (Glykogensynthese). Es besteht aus vielen D-Glucose-Einheiten und bildet ein großes, verzweigtes Polysaccharid. Wird nun Energie in Form von ATP benötigt, werden über die Glycogenphosphorylase (PYG) einzelne, phosphorylierte D-Glucose-Einheiten in das Blut freigesetzt und der Blutzuckerspiegel steigt (Glycogenolyse). Dieser Blutzuckerspiegel wird von der Bauchspeicheldrüse über sog. α - und β -Zellen reguliert und es kann über zelleigene, sensorische Systeme der Anteil der D-Glucose im Blut bestimmt werden. Wenn der D-Glucose-Anteil im Blut sinkt, dann werden über die α -Zellen weitere Glycogenphosphorylasen ausgeschüttet. Steigt die D-Glucose Konzentration, so werden die β -Zellen aktiv und schütten Insulin aus. Das Insulin ermöglicht den Transport der D-Glucose **A** in die Zellen um dort in den Glykolyseprozess einzutreten (Abbildung 2).

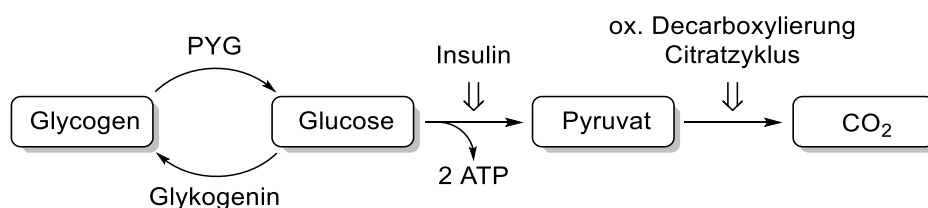


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der biologischen D-Glucose Metabolisierung und den beteiligten Enzymen bzw. Stoffwechselzyklen zur Energiegewinnung.

Menschen, die an Diabetes mellitus erkranken, sind entweder nicht in der Lage körpereigenes Insulin zu produzieren (Typ 1) oder haben eine wesentlich gehemmte Aufnahme von Kohlenhydraten in die körpereigenen Zellen (Typ 2).^[6] Im Falle von Typ 1 werden durch eine genetisch präpositionierte, chronische Autoimmunerkrankung die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse angegriffen und zerstört.^[7] Eine Folge ist die lebenslange Einnahme

externer Insulinpräparate, um den stetig steigenden Blutzuckerspiegel kontrollieren zu können. Liegt eine Erkrankung an Typ 2 vor, wird zwar ausreichend Insulin im Körper produziert, jedoch ist der Transport des Zuckers durch die Zellmembran erheblich gehemmt.^[8] Man spricht von einer sog. Insulinresistenz. Die Behandlung von Typ 2 erfolgt individuell, angepasste Ernährung, Insulintherapie oder Antidiabetika sind dabei von großer Relevanz.^[9,10]

Die Erkrankung an Diabetes mellitus hat primär zur Folge, dass erkrankte Menschen unter einem deutlich erhöhten Blutzuckerspiegel leiden.^[11] Daraus folgen Ablagerungen in den Blutgefäßen, was wiederum zu weiteren Komplikationen und Erkrankungen führen kann. Dazu zählen Herz-, Nerven-, Augen- und Nierenerkrankungen sowie Unterversorgung der Gliedmaßen, die im Extremfall bis zur Amputation führen können.^[12] Im Jahr 2021 lebten weltweit ca. 537 Millionen Menschen zwischen 20 und 79 Jahren mit Diabetes, wobei bis 2045 mit bis zu 783 Millionen gerechnet wird.^[13]

Die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin ist nur bedingt erfolgreich, daher wurden in den letzten Jahrzehnten Antidiabetika als alternativer Ansatz zur Therapie entwickelt. Diese Medikamente können die Insulinresistenz behandeln oder wirken als Glycosidase-Hemmer.^[14] Glycosidasen sind Enzyme, welche bei komplexeren Di-, Tri- oder Oligosacchariden die *O*-glycosidische Bindungen hydrolytisch spalten und in die entsprechenden Monosaccharide umwandeln. Durch die Hemmung jener Enzyme kann die Freisetzung von D-Glucose, beispielweise aus Saccharose oder Stärke, verlangsamt und ein zu hoher Blutzuckerspiegel unterbunden werden.^[15] Als früh entwickelter α -Glycosidase Hemmer kam 1986 in der Schweiz das Medikament Acarbose **F** auf den Markt (Abbildung 3). Dieses verhindert den Abbau von Kohlenhydraten, wie zum Beispiel Stärke, im Dünndarm und verhindert so den Anstieg des Blutzuckerspiegels.^[16]

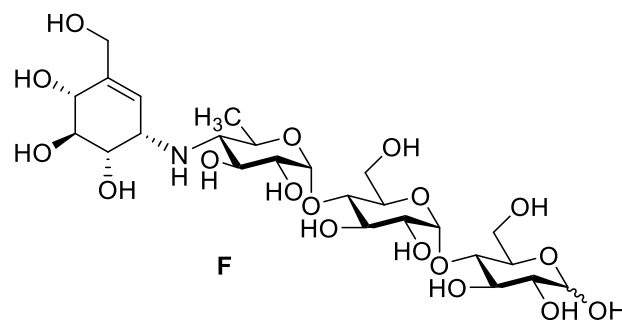


Abbildung 3: Das Pseudotetrasaccharid Acarbose **F**, entwickelt 1986 von der Bayer AG.

Eine Weiterentwicklung der Antidiabetika sind die sog. Kohlenstoff-Glycoside, auch C-Glycoside genannt.^[17] Dabei wird der Sauerstoff der O-glycosidischen Bindung durch ein bzw. mehrere Kohlenstoffatome ersetzt. C-Glycoside können aufgrund des glycosidischen Kohlenstoffs nicht von Enzymen in ihre Monosaccharide zerlegt werden und die korrespondierenden Glycosidasen kompetitiv hemmen.^[18–21] So konnte von Schmiege *et al.* das Kohlenstoff-Glycosid α -Galactosylceramid **G** synthetisiert werden, welches die biologische Aktivität des natürlich vorkommenden Sauerstoff-Analoga α -Galactosylceramid **H** vollständig imitieren, aber nicht wie dieses metabolisiert werden können (Abbildung 4).^[22]

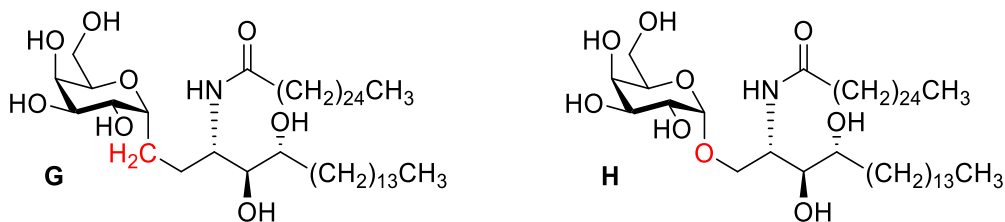


Abbildung 4: Das von Schmiege *et al.* synthetisierte C-Glycosid **G** und das natürlich vorkommende O-Glycosid **H**.

Eine besondere Form der C-Glycoside sind die C-Di- oder C-Oligosaccharide. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass statt einem Aglycon ein weiterer Zucker über eine C-glycosidische Bindung eingeführt wird. So konnten Dondoni *et al.* 2002 über eine Wittig-artige Reaktion das C-Oligosaccharid **I** darstellen (Abbildung 5).^[23] Kurz darauf folgte von Tylor *et al.* eine neue Methode für die β,β -C-Trehalose **J** und C-Disaccharid **K**, wofür vor allem die Ramberg-Bäcklund Reaktion von großer Relevanz war (Abbildung 5).^[24,25]

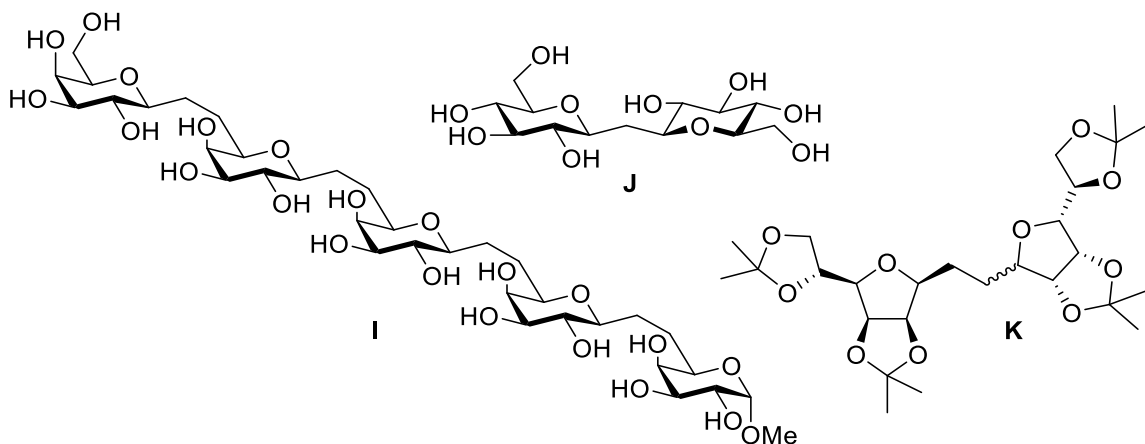


Abbildung 5: Das von Dondoni *et al.* synthetisierte C-Oligosaccharid **I** und von Taylor *et al.* synthetisierte C-Disaccharide **J** und **K**.

In dieser Arbeit sollen neue und etablierte Methoden zur Darstellung von *C*-Disacchariden mit einem Brücken-Kohlenstoff erarbeitet werden. Vorbild für diese Arbeiten ist die Struktur der Trehalose und ihre Analoga. Ein besonderer Fokus wird auf die potentiell mögliche Funktionalisierung der Kohlenstoffbrücke gelegt, da diese eine vielversprechende Position zur Erweiterung der Funktionalität und Struktur des Moleküls bietet. *C*-Disaccharide sind aufgrund ihrer besonderen, *C*-glycosidischen Verknüpfung resistent gegenüber enzymatischer Hydrolyse und eignen sich daher als mögliche Antidiabetika, genauer Glycosidase-Hemmer.^[18] Die Synthesestrategien sollen neben *D*-Glucose auch an den bioverträglichen Kohlenhydraten *D*-Galactose und *D*-Mannose getestet werden, um eine Übertragbarkeit auf andere Kohlenhydrat-Systeme zu prüfen und ermöglichen.

2 C-Disaccharide

Glycosidische Bindungen kommen in der Natur mit verschiedenen Heteroatomen vor. Sauerstoff- bzw. *O*-glycosidische Bindungen sind der überwiegende Vertreter, gefolgt von Stickstoff und Schwefel. Im Vergleich dazu sind *C*-Glycosidische Bindungen bei Säugetieren seltener vorkommend.^[26] So gelang es erst 1975 das erste natürliche *C*-Glycosid **L**, ein Metabolit des Sulfinpyrazons, aus menschlichem Urin zu isolieren.^[27] Einige Jahre später wurde 1978 das Metabolit **M** des Tetrahydrocannabinols aus Mäuselebern isoliert (Abbildung 6).^[28]

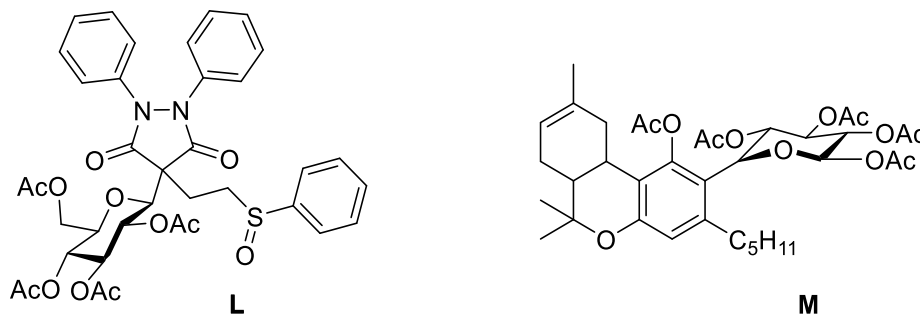


Abbildung 6: Die natürlich vorkommenden *C*-Glycoside **L** und **M**, isoliert aus Säugetieren.

Die Familie der *C*-Glycoside ist in der Natur somit nicht unbekannt und findet eine Nischenanwendung im Metabolismus einiger Säugetiere. Darüber hinaus sind bei Bakterien, Pflanzen und auch Insekten eigene Stoffklassen an *C*-Glycosiden bekannt.^[26] Eine auffällige Gemeinsamkeit über alle Stoffklassen hinweg ist jedoch, dass es sich in jedem bekannten Fall um ein Aglycon handelt. Es sind keine natürlichen Fälle bekannt, in denen zwei oder mehrere Kohlenhydrate über eine *C*-glycosydische Bindung verknüpft sind. Dies macht besonders die Synthese und Anwendung von *C*-Disacchariden zu einer interessanten Herausforderung, da sie als potentielle Glycosidase-Hemmer eingesetzt werden können.^[29]

Kohlenhydrate können über verschiedene Positionen glycosidisch verbunden werden. Dabei folgt die Nummerierung von Verbindungen einer allgemeinen Kohlenhydrat-Nomenklatur, welche analog für *C*-Glycoside übernommen wird. Bei *C*-Disacchariden wird von beispielsweise von (1→1') oder (1→2') Verbindungen gesprochen, wenn die Art der Verbrückung angegeben werden soll. Im Beispiel einer (1→1') Verbindung sind beide Kohlenhydrate jeweils über ihren C-1-Kohlenstoff, das anomere Zentrum, verbrückt. Bei einer (1→2') Verbindung erfolgt die Verbrückung entsprechend über den C-1-Kohlenstoff des einen

und den C-2-Kohlenstoff des anderen Kohlenhydrates. Der „Strich“ einer Zahl gibt lediglich an, dass es sich um das sinngemäß andere Kohlenhydrat handelt. Die Länge der verbrückenden Kette spielt bei dieser Nummerierung keine Rolle. Diese Nomenklatur wird nur für allgemeine Aussagen verwendet, die exakte numerische Verteilung der Positionen kann für die absolute Konfiguration der jeweiligen Moleküle variieren und ist in Kapitel 5.2 aufgeführt. Die Erwähnung eines C6- oder C7-Kohlenhydrates bezieht sich immer auf die Anzahl der Kohlenstoffatome. Ein Bindungsstrich zwischen Atom und Zahl, beispielsweise C-1 oder H-1, gibt die Position des Atoms anhand der angegebenen Nummerierung an. Wird im Folgenden von der Glucose, Galactose oder Mannose gesprochen, so wird stets von der D-Konfiguration ausgegangen. Andernfalls wird dies explizit mit dem entsprechenden Stereodeskriptor erwähnt.

In diesem Kapitel wird zunächst die physiologische Wirkung von Kohlenhydrat-Mimetika und deren Wirkung als Inhibitoren für Glycosidasen beschrieben. Anschließend werden retrosynthetische Strategien für den Aufbau von höheren Kohlenhydratketten und Polyolen aufgestellt und unter deren Berücksichtigung ausgewählte Synthesen von C-Disacchariden aus der Literatur vorgestellt.

2.1 Kohlenhydrat-Mimetika

Werden komplexe Kohlenhydrate über die Nahrung aufgenommen, so können diese nicht direkt in die Glycolyse eintreten. Moleküle wie Saccharose oder Stärke müssen mittels Enzymen zunächst zu Monosacchariden hydrolysiert werden. Dies geschieht über in der Natur ubiquitär vorkommenden Glycosidasen, welche zur Familie der Hydrolasen gehören.^[30] Glycosidasen sind Enzyme, welche speziell *O*-glycosidische Bindungen von Di-, Tri-, oder Oligosacchariden spalten und die entsprechenden Monosaccharide freisetzen. Dabei reagieren die Glycosidasen nicht spezifisch mit einem Kohlenhydrat, sondern können mehrere Strukturen akzeptieren und hydrolysieren.^[30,31] Die Mechanismen dieser Substrat-Enzym-Wechselwirkungen sind nicht exakt aufgeklärt und weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.^[31,32]

Bei der Hydrolyse eines Glycosids können theoretisch zwei Diastereomere des Monosaccharids erhalten werden. In wässrigen Lösungen unterliegen Kohlenhydrate normalerweise der Mutarotation. Die Ursache dafür ist die Epimerisierung des anomeren Zentrums des Kohlenhydrats. Jedoch zeigte sich, dass bestimmte Glycoside unter Retention ihres anomeren Zentrums hydrolysiert werden, andere wiederum unter Inversion.^[33,34] Die beiden Mechanismen sind dahingehend unterschiedlich, folgen aber demselben Prinzip. Beginnend ist ein nucleophiler Angriff am anomeren Zentrum des Kohlenhydrates, im Falle der Retention über einen Rückseitenangriff des Carboxylats an der aktiven Seite der Glycosidase. Das gebildete Acetal wird im nächsten Schritt hydrolytisch gespalten und das Monosaccharid aus dem Enzym erhalten (Abbildung 7a).^[35] Bei der Inversion greift ein, zuvor aus Wasser und Carboxylat gebildetes, Hydroxid-Anion von der Rückseite des anomeren Zentrums an und in einem konzertierten Prozess entsteht das freie Monosaccharid (Abbildung 7 b).^[35] Es handelt sich formal um die nucleophile Substitution am anomeren Zentrum des Kohlenhydrats.

Mechanismus

Ein Kohlenhydrat-Mimetikum ist, wie der Name bereits erahnen lässt, ein Kohlenhydrat welches die Struktur eines natürlich vorkommenden Zuckers möglichst genau imitiert. Das Inhibierungsprinzip beruht darauf an gleiche Rezeptoren oder Enzyme zu binden, wie der nachgeahmte Wirkstoff. Ziel der Kohlenhydrat-Mimetika ist es als Inhibitor einer Glycosidase zu agieren, sodass diese auf möglichst lange Zeit keine weitere enzymatische Aktivität aufweist. Um dies zu erreichen, muss der beschriebene Hydrolyse-Mechanismus verlangsamt

oder vollständig verhindert werden und das Molekül eine hohe Verweilzeit im Enzym aufweisen (Abbildung 7).

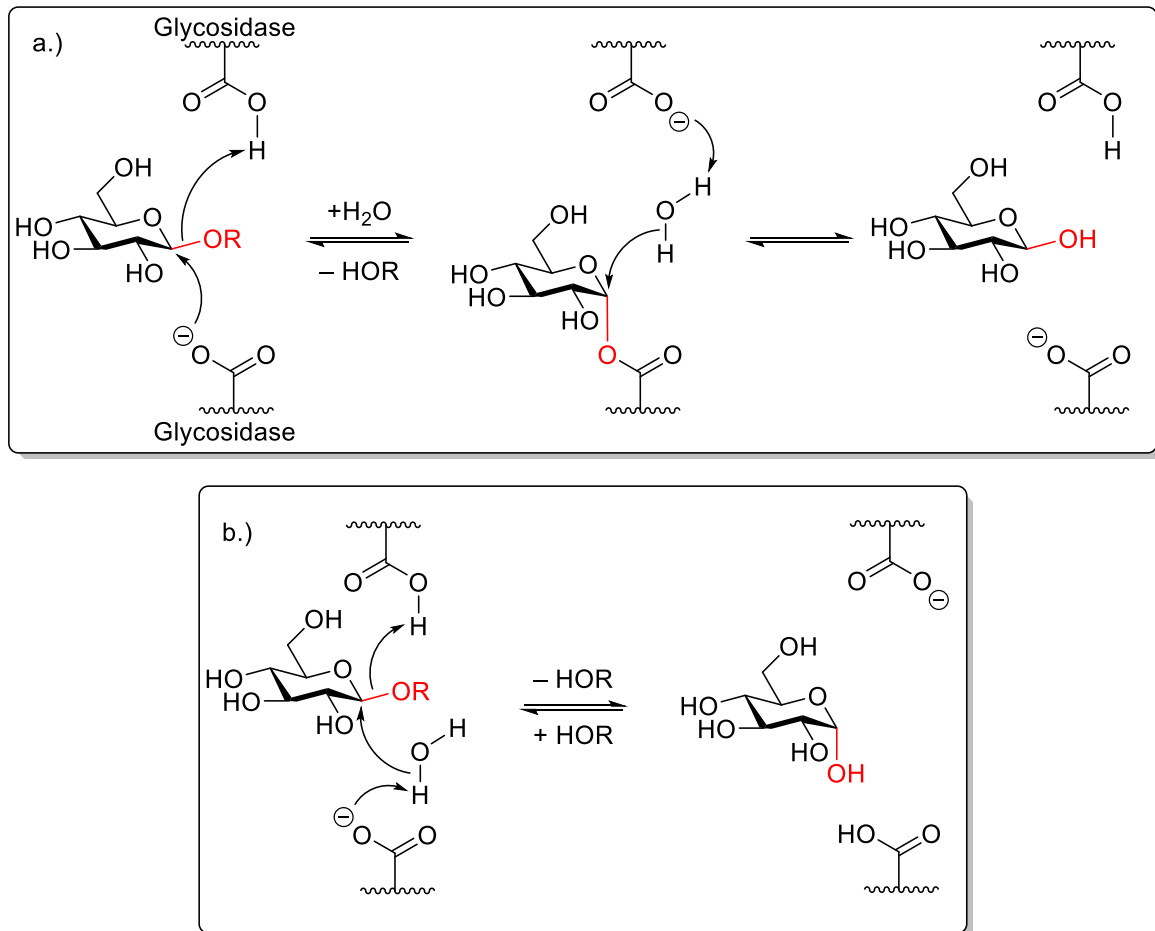


Abbildung 7: Vereinfachte Darstellung der enzymatischen Spaltung einer O-glycosidischen Bindung. a.) Zweistufige enzymatische Spaltung der glycosidischen Bindung unter Retention. b.) Konzertierte enzymatische Spaltung der glycosidischen Bindung unter Inversion.^[35]

Prinzipiell gibt es zwei mögliche Ansätze für die Wirkung eines Mimetikums, eine kovalente und eine nicht-kovalente Inhibierung der aktiven Seite der Glycosidase. Im ersten Fall bindet ein Glycosid über eine kovalente Bindung an die aktive Seite des Enzyms, entsprechend dem Mechanismus an das Carboxylat. Die Halbwertszeit des gebildeten Glycokonjugats ist abhängig von der Geschwindigkeit der Hydrolyse der gebildeten Bindung. Typischerweise werden hierfür Epoxid-, Hydroxy-, Olefin- oder Carbonyl-Glycoside eingesetzt.^[36,37] Einfluss auf die Hydrolysierungsrate haben primär die funktionellen Gruppen des Kohlenhydrats, welche Übergangszustände der Hydrolyse (de)stabilisieren können.^[36] Sekundäre Faktoren sind Konformationsänderungen des Kohlenhydrats bzw. des Enzyms und die Bedingungen des

Milieus, beispielweise der pH-Wert.^[36,38] Die Lebenszeiten des Glykokonjugats können sehr lang sein, so dass im Rahmen der Halbwertszeit des Substrat-Enzym-Komplexes von einer irreversiblen Bindung gesprochen werden kann und das Enzym langfristig und effektiv inhibiert wird.^[39] Die hohe Reaktivität dieser irreversibel bindenden Mimetika führt jedoch oft zu der Problematik, dass ohne Kontrolle über den biologischen Wirkungsort, oft toxische Wirkungen auftreten.^[40,41] Auch das Glykokonjugat kann eine toxische Antwort des Organismus oder individueller Zellen hervorrufen, weshalb durch sorgfältiges Design des kovalent-bindenden Inhibitors eine hohe Spezifität erreicht werden muss.^[37,40]

Nicht-kovalente Inhibierung basiert auf der Bildung des Substrat-Enzym-Komplexes, in welchem der Inhibitor eine nicht-kovalente Bindung mit dem Zielprotein eingeht. Die aktive Seite wird abgeschirmt und es können keine kovalenten Bindungen mit *O*-Glycosiden mehr gebildet werden.^[37] Im Vergleich zu kovalenten Inhibitoren sind die Lebenszeiten solcher Substrat-Enzym-Komplex verringert, da nur schwache Wechselwirkungen, wie zum Beispiel Van-der-Waals-Kräfte oder Wasserstoffbrücken, ausgebildet werden.^[37] Allerdings ist infolge dessen die Toxizität ein wesentlich geringerer Faktor. Es treten deutlich weniger biologische Nebenreaktionen auf und das Substrat wird nur von den entsprechenden Enzymen aufgenommen. Obwohl Glycosidasen nicht spezifisch für ein einziges Substrat sind, ist die übergeordnete Struktur der Kohlenhydrate entscheidend dafür, ob eine Anlagerung an die aktive Seite ablaufen kann.^[31] Wirksame, nicht-kovalente Mimetika sollten daher in ihrer Konformation ähnlich, im Optimalfall nahezu identisch, den natürlichen Substraten sein.

Die Trehalose

Ein anschauliches Beispiel ist das natürlich vorkommende Disaccharid Trehalose **N**. Diese setzt sich aus zwei (1→1')- α,α -*O*-glycosidisch verknüpften Glucose Einheiten zusammen und findet sich in vielen Lebewesen, wie beispielweise Säugetieren, Bakterien, Pilzen und Pflanzen.^[42] Da die Trehalose für wesentlich mehr biochemische Prozesse relevant ist als ursprünglich angenommen, ist auch die Inhibierung der komplementären Glycosidase Trehalase von steigendem Interesse. Denn neben der Rolle als Energiespeicher wird Trehalose bei tiefen Temperaturen als Frostschutz von Zellen eingesetzt oder in hohen Stresssituationen ausgeschüttet, um Proteinstrukturen zu stabilisieren.^[43] Ein potentieller Inhibitor ist die C-Trehalose **O** sowie deren Isomere, bei welcher der verbrückende Sauerstoff durch eine Methylen-Einheit ersetzt wird (Abbildung 8). In der Theorie wirken solche C-Disaccharide als nicht-kovalente Inhibitoren und stellen eine C₂-symmetrische Grundstruktur, auf deren Basis weitere Inhibitoren der Glycosidasen synthetisiert werden können.^[44]

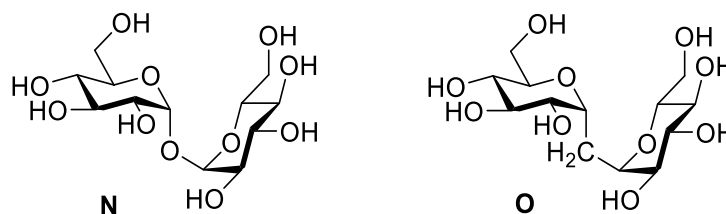


Abbildung 8: Die natürlich vorkommende α,α -Trehalose **N** und das synthetisch hergestellte Äquivalent α,α -C-Trehalose **O**.

Kishi postulierte 1993, dass C-Glycoside in Lösung die gleiche *exo*-anomerische Konformation wie ihre Sauerstoff-Analoga einnehmen und folglich nur ein Konformer der jeweiligen C-Trehalose **O** oder **J** existieren kann.^[45] Genauer formuliert ist laut Kishi die *exo*-glycosidische Bindung antiperiplanar zu ihrer jeweiligen C1-C2 Bindung (Abbildung 9 I).^[45,46] Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass in Lösung zwar nur eine absolute Konformation der C-Trehalose in Lösung existiert, jedoch ein Gleichgewicht zwischen verschiedenen gestaffelten Konformationen vorliegt (Abbildung 9 II). Das Resultat ist eine vergleichsweise hohe Flexibilität der Diederwinkel der äquatorialen C-glycosidischen Bindung, während die axiale einen eher starren Charakter aufweist.^[47] Für die Bildung einer nicht-kovalenten Bindung an die aktive Seite einer Glycosidase sind starre Konformationen bevorzugt da sich für beispielsweise Van-der-Waals-Kräfte Atome annähern müssen.^[48] Entsprechend bilden weniger rigide Substrate energetisch schwächere Bindungen aus, da die Distanz zwischen den Atomen variiert.^[49] Das Gleichgewicht verschiedener gestaffelter Konformationen ist daher nachteilig für die Verwendung der C-Trehalose als Mimetika, da eine stetige Veränderung in der Struktur eine geringere Aktivität als Substrat bzw. Inhibitor zur Folge hat.

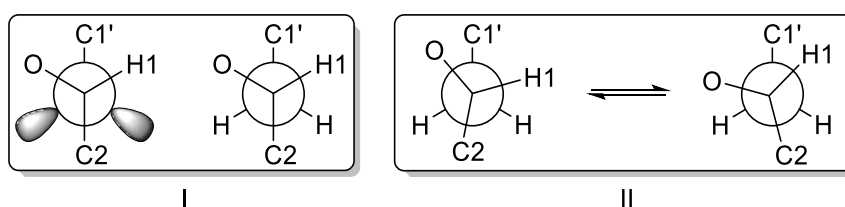


Abbildung 9: (I) Die starre, gestaffelte Konformation (mit freien Elektronenpaaren des verbrückenden Sauerstoffs) der natürlich vorkommenden Trehalose **N** und die von Kishi postulierte, identisch rigide Konformation der C-Trehalose **O**.^[45] (II) Aktuellere MM3-Kraftfeld Berechnungen gehen von einem Gleichgewicht gestaffelter Konformationen der C-Trehalose **N** aus.^[47]

Zwei Faktoren beeinflussen die Flexibilität der Trehalose **N** und ihres *C*-Analoge. Erstens und von größerer Relevanz ist die Position der Verknüpfung, denn (1→2') oder (1→3') verknüpfte *C*-Disaccharide wie *C*-Sophorose oder *C*-Cellobiose zeigen verringerte Flexibilität in ihrer Konformation.^[47] Zweitens beeinflussen exocyclische Substituenten über sterische Wechselwirkungen die Stabilität der Konformationen, denn je mehr sich der Substituent der (*C*-)glycosidischen Bindung nähert, desto größer der Effekt.^[47] Am Beispiel der *C*-Trehalose bedeutet das, dass eine Funktionalisierung der Kohlenstoffbrücke zu einer größeren Stabilität der Konformation beitragen könnte. Daher ist es naheliegend eine weitere Hydroxygruppe einzuführen, da diese von bedeutsamer Relevanz für Substrat-Enzym-Wechselwirkungen sind und die Konformation auf eine Seite des Gleichgewichts verlagern können. Alternativ kann auch ein reaktiverer Substituent eingeführt oder die Struktur grundlegender verändert werden, um ein kovalent-bindendes *C*-Trehalose Mimetika darzustellen. So sind neben der pyranoiden Form der Glucose-Einheiten auch furanoide Kohlenhydrate biokompatibel und als Mimetika vorstellbar.

2.2 Retrosynthetische Betrachtung

Die Retrosynthese ist ein wichtiges analytisches Werkzeug um eine gewünschte Molekülstruktur in einfachere, leicht verfügbare Einzelteile zu zerlegen.^[50,51] Die Tatsache, dass Kohlenhydrate in der Natur ubiquitär sind, müssen sie nicht aufwendig synthetisiert werden und sind leicht verfügbar.^[52] Verschiedenste Kohlenhydrate werden jährlich im (Mega)Tonnen-Maßstab produziert bzw. isoliert.^[53] Allerdings gilt dies in vielen Fällen nur für die D-Konfiguration der Kohlenhydrate, die L-Konfiguration einiger Kohlenhydrate ist nicht natürlich vorkommend und muss daher mit hohem Kosten- und Zeitaufwand synthetisiert werden.

Die Retrosynthese eines C-Disaccharids beginnt mit der Auswahl eines geeigneten Kohlenhydrates. Darauffolgend wird das Kohlenhydrat modifiziert und funktionalisiert, sodass es entlang der entsprechend geplanten Route synthetisiert werden kann. Der Schlüsselschritt für die Darstellung eines C-Disaccharids ist die Bildung einer glycosidischen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Für die Synthese dieser Art von Bindung hat sich über die Jahrzehnte eine Myriade an bekannten Reaktionstypen entwickelt, von der historisch bedeutsamen Diels-Alder-Reaktion bis zu modernen, komplexen Metall-katalysierten Kreuzkupplungen.^[54–56] Schutzgruppen werden je nach Reaktionsbedingungen gewählt und spielen zunächst eine untergeordnete Rolle, weshalb sie für dieses Unterkapitel nicht berücksichtigt werden. Ein oft wenig beachteter Vorteil ist die Tatsache, dass eine große Anzahl an Stereozentren durch das Kohlenhydrat bereits fest vorgegeben ist. Dies erspart die oft sehr aufwändige, stereoselektive Einführung der Substituenten und kann von Anfang an festgelegt werden. Anschaulich wird die Retrosynthese eines (1→1') verbrückten C-Disaccharids **P** betrachtet.

Symmetrische Bausteine

Betrachtet man das (1→1') verbrückte C-Disaccharid **P** aus einer retrosynthetischen Perspektive, so bieten sich mehrere Möglichkeiten an, einen oder mehrere retrosynthetische Schnitte zu machen. Eine naheliegende wäre, die verbrückende Kohlenstoff-Kette zu schneiden und zwei symmetrische Kohlenhydrate **Q** zu verwenden (Abbildung 10). Dies würde den Vorteil bieten, ein einziges Ausgangsmolekül darzustellen, welches in einem Folgeschritt direkt zu einem C-Disaccharid umgesetzt werden kann. Voraussetzung ist, dass ein geeigneter Kohlenstoff-Brückenpräkursor **R** gefunden werden kann (Abbildung 10). Dieser kann in der Anzahl der Kohlenstoffatome theoretisch beliebig variiert werden, jedoch muss bei weiteren

funktionellen Gruppen auf Kompatibilität mit den Bedingungen der Reaktion geachtet werden. Das Kohlenhydrat kann bei dieser Route die Rolle des Nucleophils oder des Elektrophils einnehmen, gleiches gilt komplementär für den Kohlenstoff-Brückenpräkursor. Eine radikalische Reaktion eignet sich hier nur bedingt, da eine direkte radikalische Dimerisierung der Kohlenhydrate ohne Einbau einer Kohlenstoff-Brücke nicht ausgeschlossen werden kann. Solche direkt über das anomere Zentrum verknüpften Disaccharide wurden in der Vergangenheit bereits über die Dimerisierung symmetrischer Kohlenhydrate synthetisiert.^[57-59]

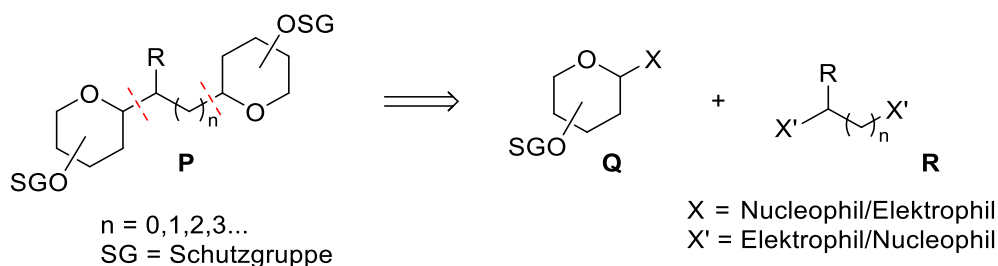


Abbildung 10: Theoretische Retrosynthese des C-Disaccharids **P** in eine Kohlenhydrat **Q** und die verbrückende Einheit **R**.

Aufbau einer Kohlenhydratkette

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, anstatt wie zuvor an einer Kohlenstoffbrücke retrosynthetisch zu schneiden, eine zweite Kohlenhydratkette direkt an einem ursprünglichen Kohlenhydrat aufzubauen. Da ein Ringschluss über einen nucleophilen Sauerstoff möglich ist, erfolgt der Schnitt daher an einer endocyclischen Bindung des Heterocyclus von C-Disaccharid **P** (Abbildung 11). Da für ein Kohlenhydrat mehrere Alkoholgruppen eingeführt werden müssen, ist es von Vorteil für die Seitenkette eine Verbindung wie Alken **S**, aber auch Alkine oder Epoxide zu verwenden.^[60,61] In stereoselektiven Dihydroxylierungen oder Epoxidöffnungen können so die gewünschten Hydroxygruppen erhalten werden.^[62,63] Weiterhin kann das Alken **S** in Kohlenhydrat **T** und Kohlenstoffkette **U** mit entsprechenden funktionellen Gruppen retrosynthetisch aufgeteilt werden. (Abbildung 11). Diese Methode ist besonders für den Aufbau strukturell komplexer Kohlenhydrate geeignet. Ist beispielsweise eine spezifische Kohlenhydrat-Konfiguration gewünscht, welche nicht über natürliche Verbindungen zugänglich ist, so ist dieser Ansatz durchaus sinnvoll. Auch annellierte Ringsysteme, welche synthetisch komplex und schwer zugänglich sind, können so dargestellt werden. Ein exzellentes Beispiel hierfür ist die Synthese der Bradyrhizose.^[60-62]

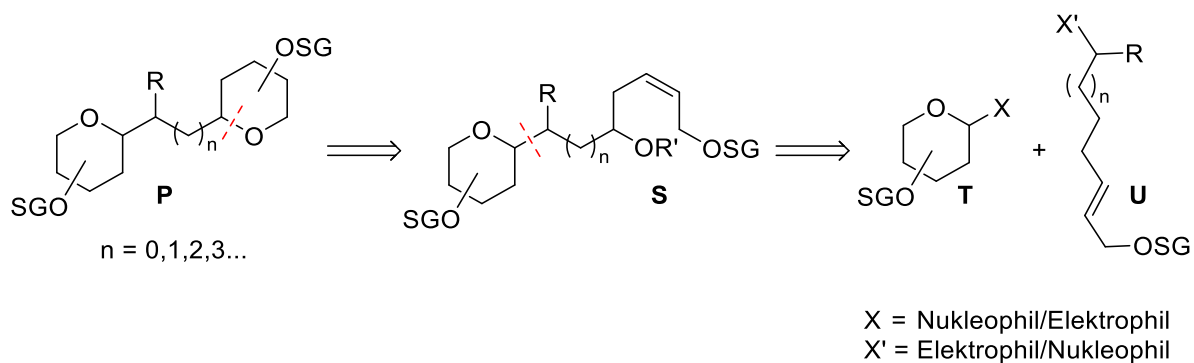


Abbildung 11: Retrosynthese des pyranoiden C-Disaccharid **P**, dargestellt aus Alken **S** welches wiederum aus Kohlenhydrat **T** und Alken **U** synthetisiert werden kann.

Der mehrstufigen, stereoselektiv aufwendigen Synthese der zweiten Kohlenhydratkette steht die Verwendung von natürlich verfügbaren und enantiomerenreinen Kohlenhydraten gegenüber. Bei diesen sind bereits alle Stereozentren vorgegeben und werden im Verlauf der Syntheseroute nur durch Schutzgruppen modifiziert.

Asymmetrische Bausteine

Die Wahl einer verbrückenden Kohlenstoffkette ist ein einschränkender Faktor für die Synthese von C-Disacchariden. Daher kann anstelle der genannten Reaktion zweier symmetrischer Kohlenhydrate die Synthese von zwei asymmetrischen Kohlenhydratbausteinen **V** und **W** angewandt werden (Abbildung 12). Ein großer Vorteil besteht darin, dass eine Verlängerung der Kohlenstoffkette des klassischen C₆-Körpers der Hexosen relativ leicht synthetisch zugänglich ist. Besonders das anomere Zentrum der Pyranosen und Furanosen ist zugänglich für eine Reihe an Reaktionen, die eine Kettenverlängerung zu Folge haben. So sind elektro- oder nucleophilen Gruppen in C-1 Position eine häufig angewandte Methode für die Synthese von C-Glycosiden und komplexeren Kohlenhydraten.

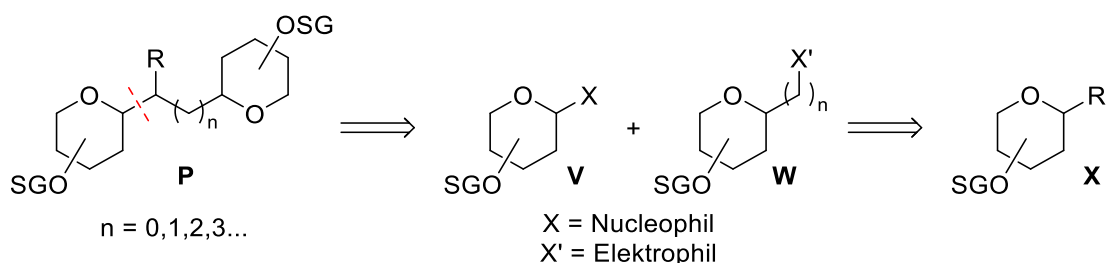


Abbildung 12: Retrosynthetischer Schnitt von C-Disaccharid **P** in zwei asymmetrische Kohlenhydrate **V** und **W**. Ausgangsverbindung ist das Kohlenhydrat **X**.

Diese retrosynthetische Herangehensweise ist eine konvergente Methode. Es werden unabhängig voneinander zwei asymmetrische Bausteine dargestellt und in einem Schlüsselschritt miteinander verbunden. Beide Verbindungen **V** und **W** können aus demselben Kohlenhydrat **X** dargestellt werden, es wird also kein Kohlenstoffbrückenpräkursor **R** benötigt. Bei Verbindung **W** handelt es sich um ein verlängertes Kohlenhydrat, häufig ein C7- oder C8-Körper, welches mit einer Vielzahl an Methoden aus klassischen Pentosen und Hexosen synthetisiert werden kann. Dieses verlängerte Kohlenhydrat **W** wird als Elektrophil dargestellt, da elektrophile Gruppen wie Aldehyde oder Halogene an exocyclischer Position synthetisch leicht zugänglich sind.^[64-68] Die komplementäre Rolle übernimmt das Kohlenhydrat **V**, da nucleophile Spezies in C-1-Position am anomeren Zentrum von Kohlenhydraten weitbekannt und synthetisch leicht zugänglich sind. Es existieren jedoch Ausnahmen.^[17]

Zusammen stellen diese drei Methoden den Hauptanteil der Synthesen von C-Disacchariden in der Literatur. Einige Methoden finden häufigere Anwendung, da sie mehr synthetische Vorteile in Hinsicht auf die Anwendung und Umsetzbarkeit der gewählten Kohlenhydrate und Routen bieten. Im nächsten Unterkapitel folgen ausgewählte Beispiele der Literatur, welche sich durch besondere Methoden, Reaktionen oder allgemeine Anwendbarkeit hervorheben.

2.3 C-Disaccharidsynthesen in der Literatur

Es findet sich eine große Anzahl an synthetisierten C-Disacchariden in der Literatur, mit einer Vielfalt an Verknüpfungspositionen (1→1', 1→2', 1→3' etc.) und Methoden. Von entscheidender Wichtigkeit ist es dabei eine Methode zu entwickeln, zwei geeignete Kohlenhydrateinheiten miteinander zu verknüpfen sowie die Kohlenhydrat-Bausteine auszuwählen. Die erste Synthese eines C-Disaccharids gelang 1983 Sinaÿ and Rouzaud, welche sich die Reaktivität des Dibrom-Olefins **Y** zu Nutze machten und es mit Lacton **Z** zu C-Disaccharid **AA** umsetzen konnten (Abbildung 13).^[69] Dabei wurde *in situ*, mittels Butyllithium, ein Acetylid-Anion aus dem Dibrom-Olefin **Y** generiert, woraus die resultierende Alkingruppe des C-Disaccharids **AA** entsteht.

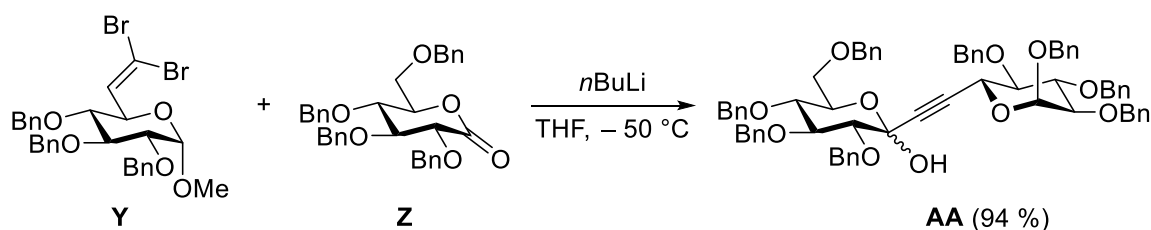


Abbildung 13: Die von Sinaÿ and Rouzaud erste veröffentlichte Darstellung eines C-Disaccharids **AA**, aus der Lithiierung von Dibrom-Olefin **Y** und Umsetzung mit Lacton **Z**.^[69]

Die entwickelte Sequenz zur Darstellung des (1→6') verknüpften C-Disaccharids **AA** aus zwei asymmetrischen Kohlenhydraten wurde in folgenden Veröffentlichungen weiterverwendet. Patro und Schmidt konnten 1998 eine effiziente Methode, zwei asymmetrische Kohlenhydrateinheiten miteinander zu verknüpfen, entwickeln (Abbildung 14).^[67] Dazu wurde als Elektrophil der ungesättigte Aldehyd **AB** gewählt, Nucleophil war das an C-1 lithiierte Galactal **AC**. Die Kombination beider Kohlenhydrate bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ ergab stereoselektiv das (1→1') C-Disaccharid **AD**. So konnte eine zugängliche Methode zur Darstellung von (1→1')-verknüpften C-Disacchariden etabliert werden.^[67,70] Die über ihre anomeren Kohlenstoff verknüpften Pyranosen stellen eine besondere Form der C-Disaccharide dar, ein C-Trehalose Derivat. Dieses ist von synthetischem Interesse, da es einerseits eine synthetische Herausforderung darstellt und andererseits als potentielles Mimetikum wirken kann.^[71,72]

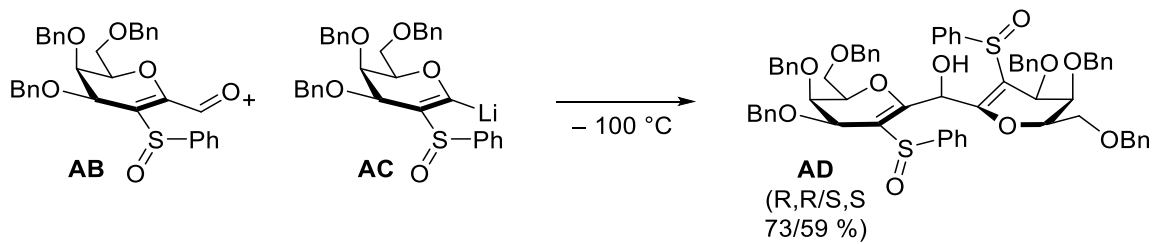


Abbildung 14: Die von Patro und Schmidt veröffentlichte Darstellung des C-Disaccharids **AD** aus den asymmetrischen Einheiten **AB** und **AC**.^[67]

Das resultierende (1→1') C-Disaccharid **AD** ist funktionalisiert und besitzt neben zwei Doppelbindungen auch eine Hydroxygruppe in Position des Brückenkohlenstoffs. Dieser synthetische Ansatz ist dementsprechend für höher funktionalisierte Kohlenhydrate geeignet und nicht ausschließlich auf Methylenebrücken eingeschränkt. Die Sulfoxidgruppe in benachbarter Position zum anomeren Zentrum des Nucleophils **AC** stabilisiert die lithiierte Spezies und verhindert zudem eine Nebenreaktion des Olefins, da es sich bei Aldehyd **AB** um ein sonst reaktionsfreudiges Michael-System handelt.^[73] Nachteile dieser Route sind die nicht risikofreie Darstellung der C-2-substituierten Sulfoxide **AB** und **AC** und die aufwendigen, weiterführenden reduktiven Entschützungen und Reaktionen des C-Trehalose-Zwischenprodukt **AD**, bis eine endgültige Kohlenhydratstruktur erreicht werden kann. Besonders hervorzuheben ist bei der beschriebenen Methode die einfache Übertragbarkeit auf Glucose, welche unter vergleichbaren Ausbeuten von 72 % erhalten werden konnte.^[67]

Ein zu den bisherig genannten Methoden unterschiedlicher Ansatz wurde von Lubineau *et al.* 1997 veröffentlicht. Das Dien **AE** reagierte in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit Glyoxylsäure **AF** als Dienophil bei 140 °C in Wasser zu einem C-Disaccharid-Analogon **AG** (Abbildung 15).^[74] Durch weitere Reaktionen kann ein Analogon der α,α -C-Trehalose dargestellt werden, welches sich in Zelltests als wirksamer Inhibitor für das Enzym Trehalase herausstellte.

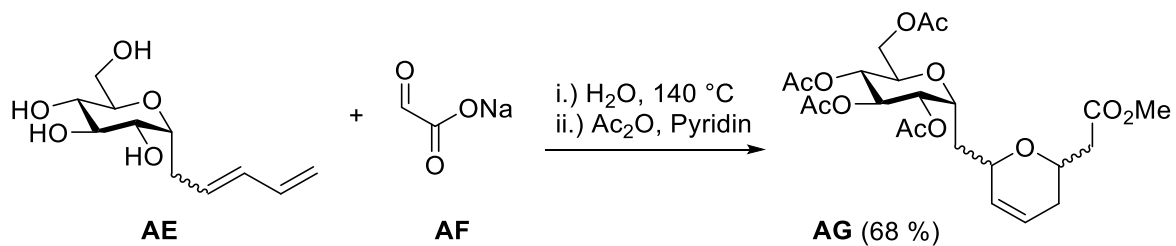


Abbildung 15: Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Diens **AE** und Dienophils **AF** zu einem C-Disaccharid-Analogon **AG**.^[74]

Die Diels-Alder Reaktion findet wenig Anwendung in der Synthese von Kohlenhydraten, weil hohe Reaktionstemperaturen oft zu Nebenreaktionen und Zersetzung führen. Weiterhin sind die benötigten Dien- oder Dienophil-Kohlenhydrate nur schwer zugänglich, jedoch konnten in den letzten Jahren weitere C-Glycoside und C-Disaccharide unter Verwendung der Diels-Alder-Reaktion dargestellt werden.^[75-77] Weitaus verbreiteter und moderner sind intramolekulare Cyclisierungen von Olefinen, die zum Beispiel mittels metall-katalysierter Olefin-Metathese oder Lewis-sauer katalysiert ablaufen.^[78-81]

Da viele Synthesen in der Literatur auf eine bestimmte Verknüpfung, meist (1→1'), beschränkt sind, wurden im letzten Jahrzehnt einige generelle Methoden entwickelt, um mehrere Positionen am Kohlenhydrat zugänglich zu machen. Von Bedeutung ist es, eine Reaktion zu wählen, die generell auf Kohlenhydrate anwendbar ist und gleichzeitig verschiedene Substrate miteinander verknüpfen kann. So wendeten Werz *et al.* die Stille Kupplung als Schüsselschritt an um ein 1-Stannylglucal **AH** mit diversen exocyclischen Bromolefinen **AI** zu koppeln (Abbildung 16).

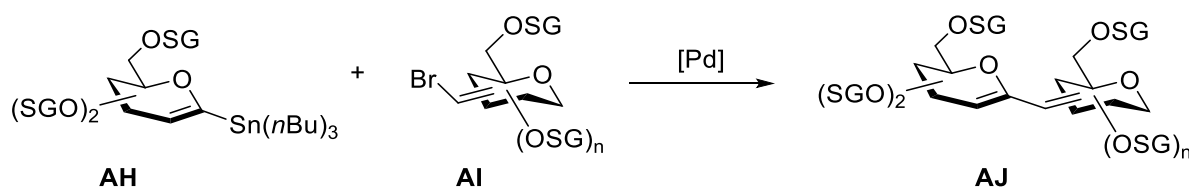


Abbildung 16: Die Stille-Kupplung von 1-Stannylglycal **AH** und Bromolefin **AI** zu einem C-Disaccharid **AJ** mit variierender Position der Verknüpfung.^[82]

Die daraus resultierenden Olefine **AJ** können neben einer (1→1')-Verknüpfung auch (1→2'), (1→3') oder (1→4') miteinander verbunden sein.^[82] Die gebildeten C-Disaccharide können, durch Funktionalisierung der Doppelbindungen, in Folgereaktionen zu verschiedenen Kohlenhydrat-Mimetika weiter umgesetzt werden. Stannylglycale sind zudem synthetisch leicht zugänglich und wurden auch in anderen Synthesen der C-Glycoside, im Zusammenhang mit der Stille-Kupplung, angewendet.^[83-85]

Eine gesteigerte Aufmerksamkeit bekam in den letzten 20 Jahren die Ramberg-Bäcklund-Reaktion im Zusammenhang mit der Synthese von C-Glycosiden.^[25,86] Da substituierte Sulfone in der Ramberg-Bäcklund-Reaktion eine entscheidende Rolle spielen, war es naheliegend auf die bereits erforschte Gruppe der S-Glycoside zurück zu greifen. Taylor *et al.* veröffentlichten 1999 eine Herangehensweise für die Darstellung einiger C-Disaccharide, darunter auch die β,β-Trehalose **J**. In einer ersten Ramberg-Bäcklund-Reaktion konnte ein *exo*-Glucal erhalten

werden, welches durch Hydroborierung und nachfolgender Appel-Reaktion in das exocyclische Iodid **AK** umgesetzt wurde. In einer Folgereaktion konnten das Iodid **AK** und das Thiol **AL** unter basischen Bedingungen in ein *S*-Disaccharid umgesetzt werden, welches in einer Oxidation direkt zu Sulfon **AM** reagierte. Die zweite Reaktion in dieser Sequenz, eine Ramberg-Bäcklund-Reaktion, ergab das (1→1')-Olefin **AN** und in einer abschließenden, reduktiven Hydrierung konnte stereoselektiv die β,β -Trehalose **J** erhalten werden (Abbildung 17).^[25] In einem weiteren Beispiel konnten Taylor *et al.* die Länge der Kohlenstoffbrücke der β,β -Trehalose **J** erweitern, indem sie über eine Moffat-C-Glycosylierung ein C8-Kohlenhydrat anstelle des Iodids **AK** einsetzten.^[25,87,88] Das resultierende *S*-Disaccharid wird analog der Darstellung von Verbindung **AM**, nach Oxidation, in einer Ramberg-Bäcklund-Reaktion in ein Olefin umgelagert.

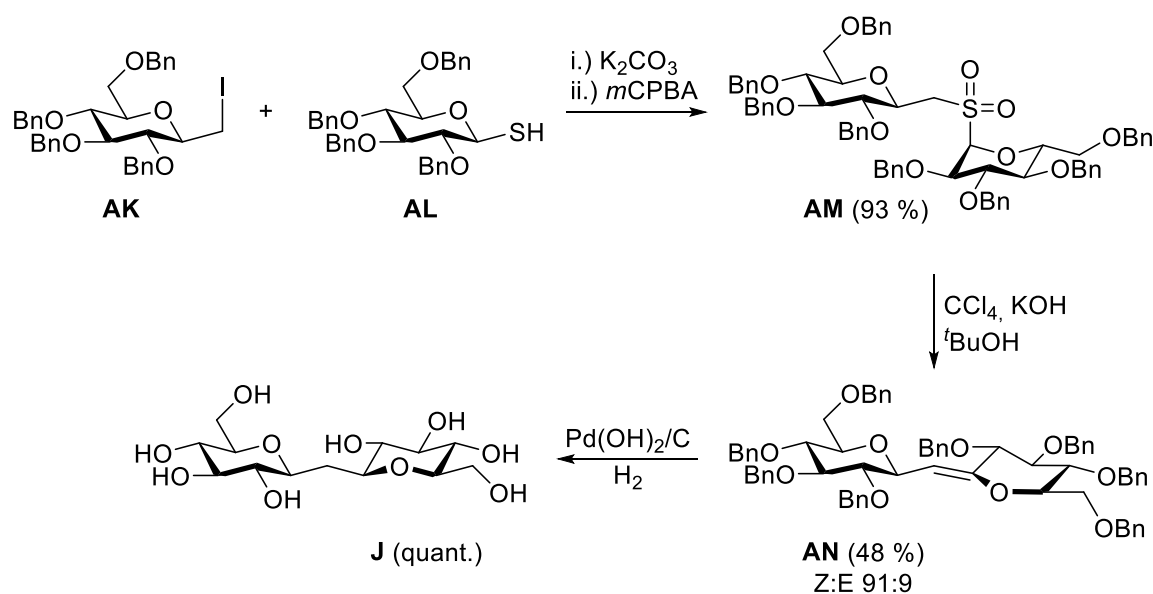


Abbildung 17: Darstellung der Trehalose **J** aus dem Olefin **AN**, welches wiederum aus der Ramberg-Bäcklund-Reaktion des Sulfon **AM** zugänglich ist. Iodid **AK** und Thiol **AL** bilden die asymmetrischen C7- bzw. C6- Bausteine für die Syntheseroute.^[25]

Die Reaktionsbedingungen der Umsetzung der Sulfone in der Ramberg-Bäcklund-Reaktion sind nach Meyer *et al.* gewählt, nach heutigem Laborsicherheitsstandard ist der Einsatz von Tetrachlorkohlenstoff aufgrund hoher Toxizität jedoch nicht mehr empfohlen.^[89,90] Auch die Ausbeuten sind mit 48 % für Olefin **AM** bzw. 57 % für die analoge, zweiatomige Brücke verbesserungsfähig. Unter Verwendung der von Chan *et al.* entwickelten Methode, konnten bessere Ausbeuten (70 – 90 %) und Diastereomerenverhältnisse (5:1 – 19:1) erzielt und der

Einsatz von toxischem Tetrachlorkohlenstoff vermieden werden.^[86,91] Als Halogenierungsmittel wird Dibromdifluormethan verwendet und ein KOH/Aluminiumoxid-Katalysator als Base.

Alle in diesem Unterkapitel vorgestellten Methoden zeigen eine oder mehrere Mehrfachbindungen, meistens ein *exo*-Glycal wie C-Disaccharid **AN**, als Zwischenstufe (Abbildung 17). Diese Doppelbindungen können funktionalisiert und damit substituierte Kohlenstoffbrücken erhalten werden. Wahlweise ist auch die Darstellung von *endo*-Glycalen wie Verbindung **AD** durchführbar, die bereits eine verbrückende Methanol-Einheit aufweisen und in weiteren Schritten in Kohlenhydratäquivalente umgesetzt werden (Abbildung 14). Diese Ansätze bieten eine geeignete Grundlage für die Erweiterung und Entwicklung neuer Methoden zur Darstellung von (1→1')-C-Disacchariden und deren Funktionalisierung.

3 Ergebnisse und Diskussion

Für die vorliegende Arbeit wurden zwei Routen für die Darstellung einer Kohlenstoff-verbückten Trehalose und ihrer Strukturanaloga gewählt. Um einen funktionalisierten Brückenkohlenstoff zu erhalten erschien ein asymmetrischer Ansatz für geeignet, da beide Kohlenhydratfragmente der Trehalose dieselbe Konfiguration aufweisen und leicht zugänglich sind. Bei beiden Routen handelt es sich um konvergente Methoden, die jeweils ein C6- und C7-Kohlenhydratbaustein miteinander verknüpfen (Abbildung 18). Grundlage für diesen Schlüsselschritt bilden eine modifizierte Variante von Schmidt, in welcher ein Aldehyd mit einem lithiierten Glycal umgesetzt wurde, sowie die Ramberg-Bäcklund-Reaktion von Sulfonen, die vor allem von Taylor für die Darstellung von *exo*-Glycalen verwendet wurde.^[25,67,70,86,92,93] Die in beiden Routen gebildeten Doppelbindungen sollten Ausgangspunkt für weitere Reaktionen sein, mit Hilfe welcher weitere funktionelle Gruppen eingeführt werden können. Um das von Hydroxygruppen geprägte Strukturmotiv der Kohlenhydrate beizubehalten, wurden hauptsächlich Hydroborierungen und Hydrierungen für Versuche der Funktionalisierung gewählt. Weiterhin wurden C-Disaccharide mit endo- oder exocyclischen Doppelbindungen synthetisiert, um mögliche Einflüsse auf Reaktivität oder Konformation zu bestimmen.

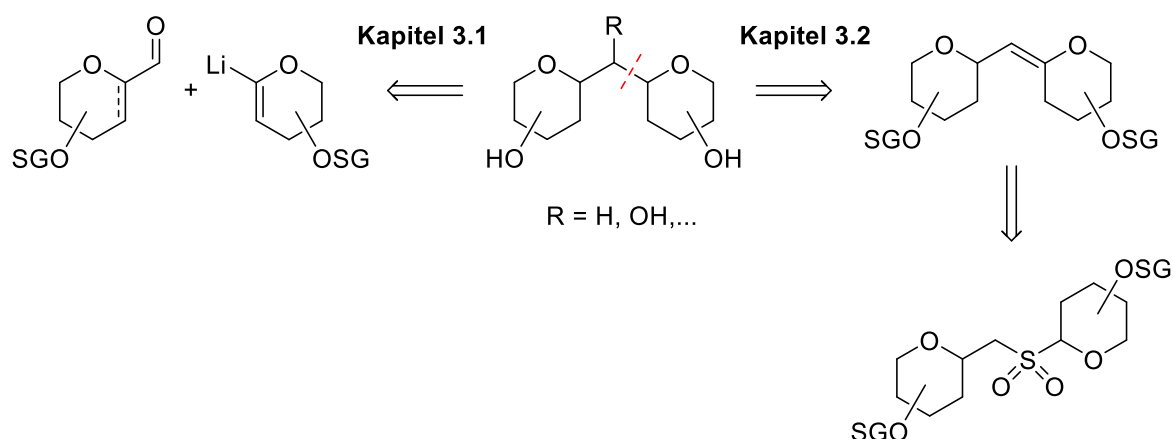


Abbildung 18: Übersicht der Schlüsselreaktionen der in dieser Arbeit verwendeten Routen. Die Kohlenhydrate sind hier vereinfacht dargestellt.

Beginnend wurden Phenylsulfoxid-Glucal in Gegenwart einer starken Lithiumbase mit einem C7-Aldehyd umgesetzt (Kapitel 3.1). Es wurde sowohl ein 1-Formyl-Glucal wie auch eine 1-Formyl-Glucose eingesetzt, ersteres in Anlehnung an die von Schmidt *et al.* synthetisierten

ungesättigten Aldehyde.^[67] Letzteres sollte als eine Vereinfachung bzw. Alternative der vorherigen Route entwickelt werden. Parallel wurden über eine Ramberg-Bäcklund-Route *exo*-Glycale aus Sulfonen dargestellt und deren exocyclische Doppelbindungen in unterschiedlichen Versuchen funktionalisiert (Kapitel 3.2). In einem letzten Schritt sollten in beiden Routen die Schutzgruppen entfernt und die entsprechenden (1→1') verknüpften *C*-Disaccharide bzw. *C*-Trehalosen erhalten werden. Da in der Literatur bereits viele Syntheserouten entwickelt wurden, sind in dieser Arbeit Optimierungen, alternative Zwischenstufen und Reaktionen mit Zwischenprodukten ausgearbeitet worden um Zugang zu modifizierten *C*-Disacchariden zu ermöglichen.

3.1 Additionen an 1-Formyl-Kohlenhydrate

Im Jahr 1998 veröffentlichten Schmidt *et al.* einen neuen Ansatz zur Synthese von C-Disacchariden. Die C-glycosidische Bindung konnte aus der Reaktion eines Lithium-Glycals **AC** zusammen mit dem substituierten 1-Formyl-Glycal **AB** erhalten werden. Die reaktive vinylolithium Spezies wurde dabei direkt *in situ* aus der Reaktion des Glycals **AO** mit einem Überschuss an Lithiumbase generiert.^[67] Jarowicki *et al.* entwickelten 2008 eine neue Methode für eine mildere *in situ* Generierung von Lithium-Glucal **1**, in welcher durch Zugabe von Phenyllithium zu 1-Phenylsulfinylglucal **2** ein Lithium-Sulfoxid Austausch stattfindet (Abbildung 19).^[84]

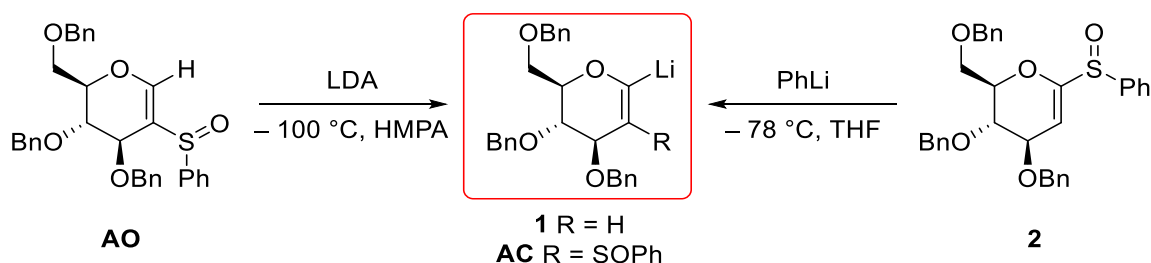


Abbildung 19: Generierung eines reaktiven Lithium-Glucals **1** bzw **AC** über verschiedene Reaktionen mit Lithiumbasen.

In diesem Kapitel werden die Reaktionen des Lithium-Glycals **1** mit zwei Aldehyd-Derivaten der Glucose vorgestellt und auf die Synthese jener eingegangen (Abbildung 20). Grundidee ist die Darstellung eines C-Trehalose-Derivates, angelehnt an die Veröffentlichung von Schmidt *et al.*^[67] Es wurden verschiedene Routen zur Darstellung des 1-Formyl-Glucal **3** untersucht (Kapitel 3.1.1) und parallel 1-Formyl-Glucose **4** synthetisiert, welcher in einer vergleichbaren Reaktion eingesetzt wurde (Kapitel 3.1.2). Aufgrund der Art der Reaktion resultiert eine Hydroxygruppe an der Kohlenstoffbrücke des C-Disaccharids, wobei zwei Diastereomere theoretisch denkbar sind. Daher sollte auch die Reaktivität der endocyclischen Doppelbindungen der Glucale untersucht werden.

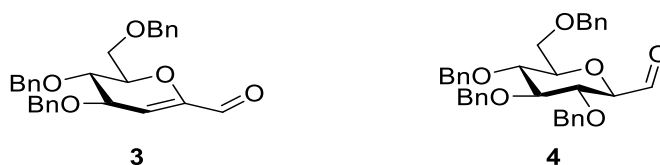


Abbildung 20: Die in diesem Kapitel synthetisierten und verwendeten Aldehyde **3** und **4**.

3.1.1 Darstellung und Reaktion des 1-Formyl-Glucals

Für die Darstellung des 1-Formyl-Glucals **3** wurden, ausgehend von Glucose **5** und Mannose **6**, die acetyl-geschützten Derivate **7**^[94] und **8**^[95] mit einer Ausbeute von 81 % und 55 % synthetisiert. Eine anschließende Reaktion mit TMS-Cyanid und Bortrifourid-Diethyletherat in Nitromethan ergab ein untrennbares Gemisch der α,β -Cyano-Glucose **9**^[96] und stereoselektiv α -Cyano-Mannose **10**^[96] mit Ausbeuten von 42 % bzw. 67 %. Beide Cyano-Kohlenhydrate wurden unter identischen Bedingungen in einer Eliminierung zu Cyano-Glucal **11**^[97] umgesetzt, wobei deutliche Unterschiede in der Ausbeute zu beobachten waren (Abbildung 21).

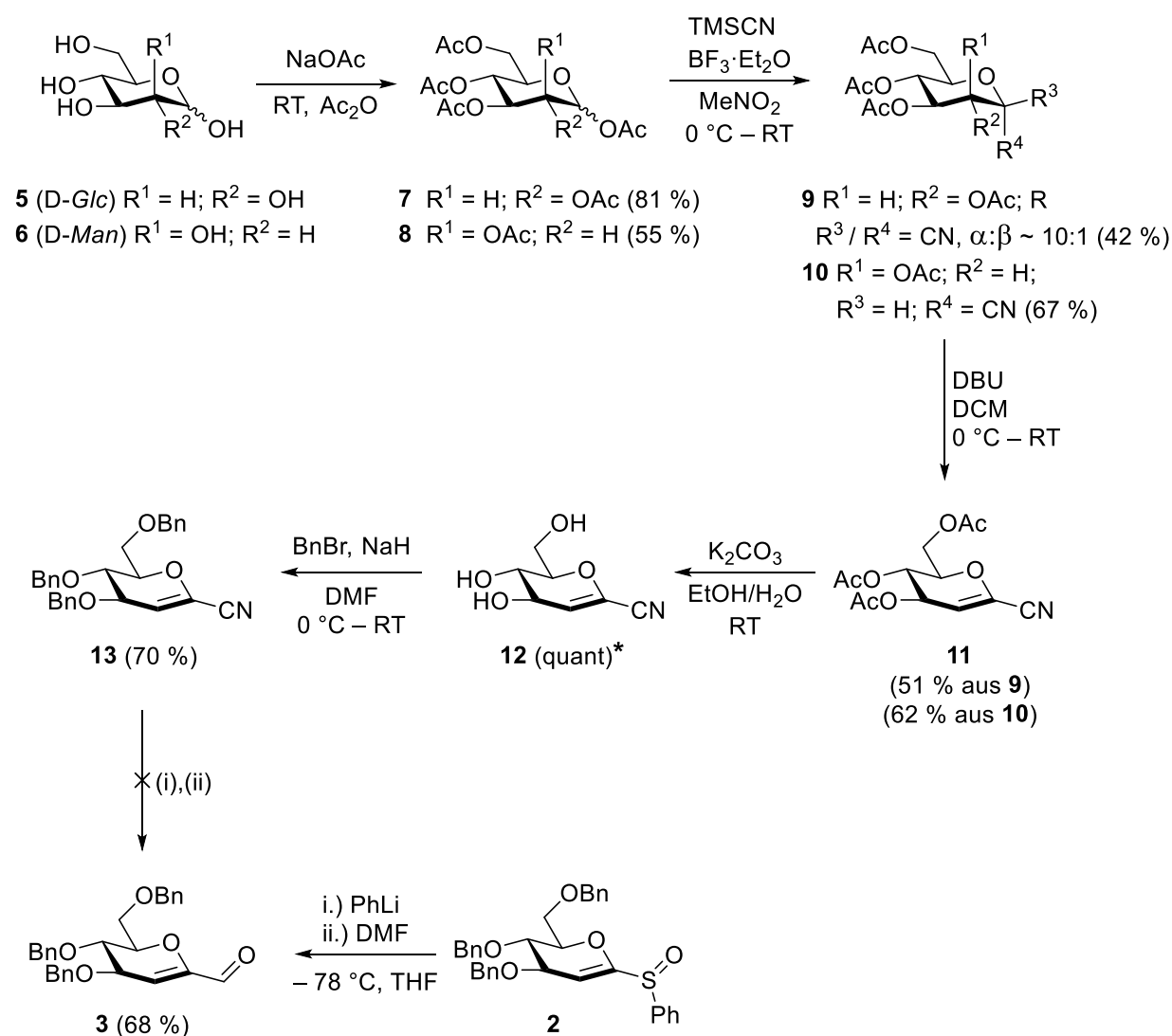


Abbildung 21: Synthese des Aldehyds **3**. (i) Raney-Ni, NaH₂PO₂, AcOH, Pyridin/H₂O; (ii)

DIBAL-H, DCM, -78 °C. *Produkt zersetzt sich schnell (<1h bei RT).

Das α,β -Gemisch der Glucose **9** ergab eine Ausbeute von 51 %, wohingegen mit α -Cyano-Mannose **10**^[96] eine Ausbeute von 62 % erzielt werden konnte. Die Entschützung des acetylierten Cyano-Glucals **11**^[97] führte sowohl in einer Zemplen-Entschützung als auch unter Anwendung der milderen Variante, mit einer methanolischen Ammoniak-Lösung, zu einer raschen Zersetzung. Unter schwach basischen Bedingungen, Kaliumcarbonat in einer Ethanol-Wasser Lösung, konnte das OH-freie Cyano-Glucal **12** quantitativ erhalten werden. Das isolierte Produkt zeigte jedoch Zersetzung an Luft, denn bereits nach 30 Minuten trat eine Gelbfärbung ein. Nach 24 h war nahezu das gesamte Produkt schwarz verfärbt. Aufgrund dieser beschriebenen Empfindlichkeit wurde Cyano-Glucal **12** direkt nach Entfernen des Lösemittels weiter umgesetzt. Das synthetisierte, benzyl-geschützte Cyano-Glucal **13** konnte anschließend in 70%iger Ausbeute erhalten werden. Die Reduktion der Cyanogruppe blieb erfolglos, weder Raney-Nickel noch DIBAL-H reagierten in gewünschter Weise und es konnte in beiden Fällen nur das Edukt **13** reisoliert werden. Als notwendige Alternative wurde das literaturbekannte Sulfoxid **2**^[84] von Jarowicki mit Phenyllithium zu Lithium-Glucal **1** umgesetzt und nach 5 min tropfenweise Zugabe von DMF konnte 1-Formyl-Glucal **3** mit einer Ausbeute von 68 % erhalten werden.

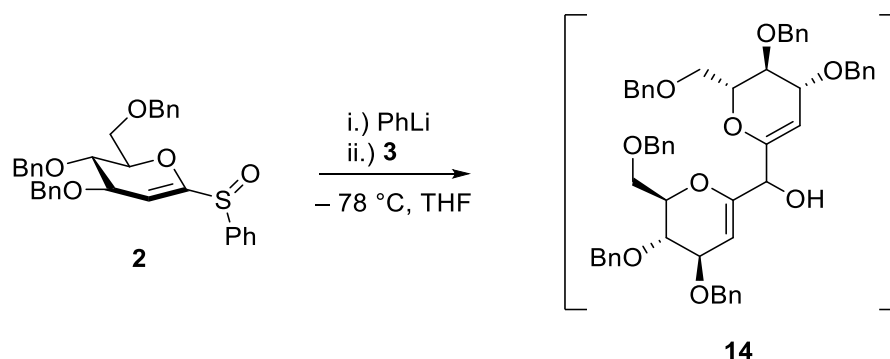


Abbildung 22: Versuch zur Synthese des symmetrischen C-Disaccharids **14**.

Der Schlüsselschritt der Reaktion bestand nun darin, den erhaltenen ungesättigten Aldehyd **3** mit Lithium-Glycol **1** zu verknüpfen. Dazu wurde das Sulfoxid **2** in THF bei -78 °C vorgelegt, mit Phenyllithium versetzt und nach 5 min eine Lösung von 1-Formyl-Glucal **3** in THF zugegeben (Abbildung 22). Aus der Reaktion wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung ein komplexes Produktgemisch erhalten und massenpektrometrische Untersuchungen (ESI-MS) zeigten mehrere mögliche Produkte. Wiederholte Versuche das Produktgemisch weiter aufzutrennen blieben ebenfalls erfolglos. Variationen in den Konzentrationen oder Geschwindigkeit der Zugabe der Reagenzien ergaben die gleichen,

untrennbaren komplexen Produktgemische. Eine mögliche Erklärung ist die Reaktivität des 1-Formyl-Glucals **3**, da es sich um ein Michael-System handelt.

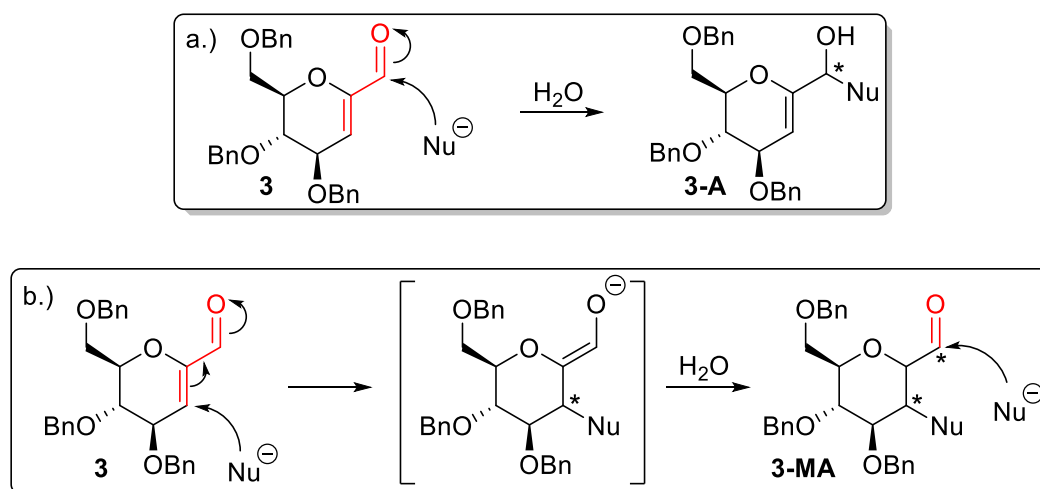


Abbildung 23: Überlegungen zur Reaktivität des Michael-Systems von Verbindung **4**.

- a.) Das Nucleophil Nu greift am Aldehyd an. b.) Michael-Addition des Nucleophils und Folgereaktion des Aldehyds.

Die geplante Reaktion ist die nucleophile Addition des Lithium-Glycals **1** (Nu) an die Carbonylgruppe der Verbindung **3**, möglich sind zwei Diastereomere **3-A** (Abbildung 23a, neue Stereozentren sind mit einem * gekennzeichnet). Allerdings ist auch eine Michael-Addition denkbar, Resultat sind zwei weitere Diastereomere **3-MA** mit einer Aldehydgruppe, welche wiederum eine nucleophile Addition eingehen kann (Abbildung 23b). Ohne die reaktive Position der Doppelbindung von Verbindung **3** zu schützen, konnte anschaulich kein definiertes Produkt erhalten werden. Die Route wurde entsprechend nicht weiterverfolgt. Ein zweiter, erfolgreicherer Ansatz, der parallel durchgeführt wurde, war die Synthese und Reaktion der 1-Formyl-Glucose **4**.

3.1.2 Darstellung und Reaktion der 1-Formyl-Glucose

Um ein geeignetes 1-Formyl-Kohlenhydrat für die Synthese eines C-Disaccharids zu finden, wurde die aus der Literatur bekannte 1-Formyl-Glucose **4**^[65] gewählt (Abbildung 24). Ohne eine endocyclische Doppelbindung, und damit auch ohne reaktives Michael-System, sollten Additionen an die Kohlenstoffe des Pyranrings verhindert werden. Ausgehend von der kommerziell verfügbaren Glucose **15** wurde oxidativ mittels DMP^[98–100] das Gluconolacton **16** in 92 %iger Ausbeute erhalten. Eine Seebach-Umpolung mit 2,4-Dithiapentan und *n*-Butyllithium ergab das Hydroxy-Dithioacetal **17**^[101] mit einer Ausbeute von 85 %.^[102] Die entstandene α -Hydroxygruppe des anomeren Zentrums ließ sich unter Lewis-sauren Bedingungen stereospezifisch reduzieren und resultierte mit 96 % Ausbeute in Dithioacetal **18**^[65]. Eine abschließende Reaktion mit Methyljodid^[65] und Calciumcarbonat^[103] ergab die 1-Formyl-Glucose **4**^[65] in 90 %iger Ausbeute.

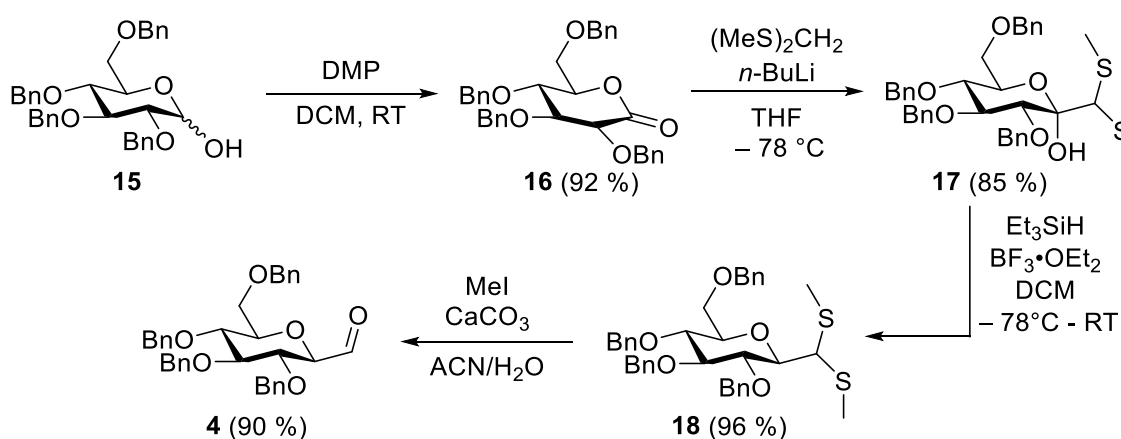


Abbildung 24: Synthese der 1-Formyl-Glucose **4**.

Nach der vorgestellten Route folgte als nächstes die Reaktion des Aldehyds **4** mit Sulfoxid **2** analog der im vorherigen Kapitel verwendeten Methode. Gleichzeitig wurde ein Nebenprojekt verfolgt, bei dem auf die Verwendung des Sulfoxids **2** verzichtet und die Route effizienter gestaltet werden sollte. Die Grundidee war es kein Nucleophil parallel zu synthetisieren und nur die Dithioacetale als Vorstufe sowohl für das Elektrophil, als auch das Nucleophils zu nutzen.

Einschub: Das Dithioacetal **18** als mögliches Nucleophil

Die Dithioacetale **17** und **18** weisen beide ein weiteres Wasserstoffatom zwischen beiden Thioethern auf. Dieses acide Proton könnte durch Einsatz einer starken Lithiumbase

deprotoniert und das, *in situ* generierte, lithiierte Dithioacetal als Nucleophil für eine Reaktion mit Lacton **16** verwendet werden (Abbildung 25). Zur Untersuchung, ob die Hydroxygruppe reduziert werden muss und welche Rolle sterische Faktoren spielen, wurde zusätzlich die TBDMS-geschützte Verbindung **19** aus Dithioacetal **17** synthetisiert. Als Base wurde *n*-BuLi gewählt, da es sich bereits in der Seebach-Umpolung als geeignet für das 2,4-Dithiapentan erwiesen hatte.

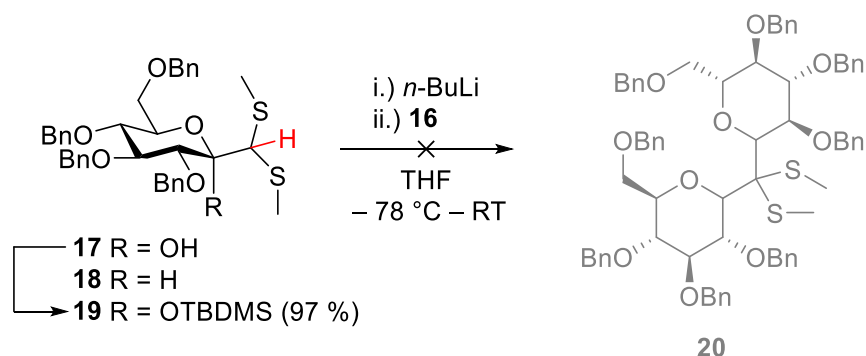


Abbildung 25: Versuche zur Synthese des C-Disaccharids **20**.

Für die Reaktion wurden die entsprechenden Dithioacetale **17-19** in THF vorgelegt und bei – 78 °C mit *n*-Butyllithium versetzt. Die Zugabe des Lactons **16** erfolgte tropfenweise als konzentrierte Lösung in THF. Die Äquivalente der Base wurden für die Lithiierung des Alkohols **17**, aufgrund zwei acider Protonen, verdoppelt. Leider konnte in keiner Reaktion die Bildung eines C-Disaccharids beobachtet werden. Variation der Temperatur, Konzentration oder Äquivalente der Base bzw. des Lactons führten nicht zur gewünschten Zielverbindung **20**. Es konnte lediglich Zersetzung beobachtet und die Edukte teilweise reisoliert werden.

Eine Ausnahme war, dass in der Reaktion des Dithioacetals **18** ein Gemisch von mindestens zwei Verbindungen isoliert werden konnte. Dies wurde NMR-spektroskopisch ermittelt, eine massenspektrometrische Untersuchung (ESI-MS) zeigte jedoch die Masse des Natrium-Adduktes von Verbindung **18**. Eine genauere Betrachtung führte zu der Vermutung, dass die Lithium-Spezies **18-Li** in einem Gleichgewicht mit dem Lithiumsalz des Keten-Dithioacetals **21-Li** steht (Abbildung 26). Nach wässriger Aufarbeitung bildete sich das Strukturisomer Keten-Dithioacetal **21**, welches nur als untrennbares Gemisch von **21**, **18** und undefinierten Zersetzungsprodukten erhalten werden konnte. Diese Stoffklasse können in Folgereaktion in Thio-Kohlenhydrate umgesetzt werden, wurde aber in dieser Arbeit nicht weiterverfolgt.^[104]

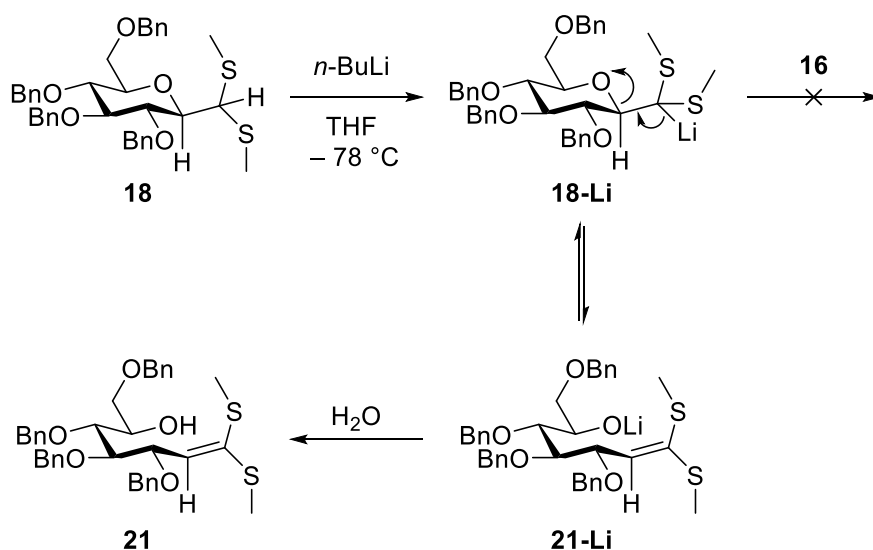


Abbildung 26: Die Reaktion des Dithioacetals **18** mit *n*-Buli führte ausschließlich zur Bildung des Keten-Dithioacetals **21**.

Die Verwendung der Dithioacetale als Nucleophile stellte sich so als nicht möglich heraus. Während der Alkohol **17** unter basischen Bedingungen primär der Zersetzung ausgesetzt war, zeigte das TBDMS-geschützte Äquivalent **19** keinerlei Reaktion und konnte zu über 90 % wieder isoliert werden. Verbindung **19** zeigte interessanter Weise auch keine Reaktion bei einem Versuch der Entschützung der Dithioacetalgruppe. Sterische Hinderungen der räumlich anspruchsvollen Silylgruppe sind daher ein naheliegender Grund für das unreaktive Verhalten.

Die Reaktion der 1-Formyl-Glucose **4**

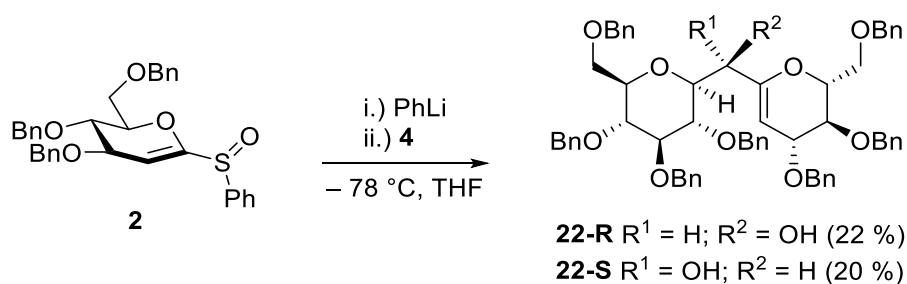


Abbildung 27: Synthese der zwei *C*-Disaccharid Diastereomere **22-R** und **22-S**.

Nachdem ein geeigneter Aldehyd **4** dargestellt wurde, folgte die Reaktion mit Sulfoxid **2** als Nucleophil. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte ein Diastereomerenmischung aus *C*-Disaccharid **22-R** und **22-S** in einer Ausbeute von 42 %, bezogen auf den Aldehyd, erhalten werden (Abbildung 27). Für die Bestimmung der Konfiguration wurde die Kopplungskonstante des neu gebildeten Stereozentrums betrachtet. Die Kopplungskonstanten

J des anomeren Wasserstoffatoms der Glucose-Einheit und dem der Kohlenstoffbrücke ist für Verbindung **22-S** mit $J_{1,2} = 9.70$ Hz wie erwartet und entspricht der antiperiplanaren Anordnung der Wasserstoffatome. Die Verbindung **22-R** hat eine Kopplungskonstante von $J_{1,2} = 6.36$ Hz, was auf einen kleinen Diederwinkel rückschließen lässt. Dies stimmte mit der erwarteten gauche-Konformation überein. Eine Diastereoselektivität konnte teilweise beobachtet werden, denn bei allen Versuchen wurde stets die Bildung des (*R*)-Isomers **22-R** beobachtet. Das größte isolierte Diastereomerenverhältnis ergab R:S = 1.1:1. Eine mögliche Erklärung für die beschriebene Tendenz ist die sterische Abschirmung der Carbonylgruppe des Aldehyds **4** durch die äquatorialen Benzyl-Schutzgruppen, besonders in benachbarter C-3-Position. Ein Angriff von der *Si*-Seite der Aldehydgruppe wird dadurch zumindest teilweise erschwert. Durch ihre räumliche Beanspruchung tragen die Schutzgruppen vermutlich einen Beitrag zur Diastereoselektivität bei. Der Trend der Benzylgruppen einen Einfluss auf Stereoselektivität oder auch Reaktivität auszuüben, zeigte sich auch in weiteren Reaktionen späterer Kapitel. Die Verwendung der 1-Formyl-Glucose **4** erwies sich bis zu diesem Schlüsselschritt als geeignet zur Darstellung eines C-Disaccharids. Die Ausbeuten ließen sich jedoch nicht über die beschriebenen 42 % hinaus verbessern. Eine nucleophile Addition des nicht vollständig reagierten Phenyllithiums an die Aldehydgruppe ist ein wahrscheinlicher Grund und ließ sich in allen Versuchen nicht vollständig unterdrücken.

Im nächsten Schritt sollte aus den C-Disacchariden **22-R/S** durch Hydroborierungs- und Hydrierungsreaktionen die Verbindung **23** und **24** respektiv erhalten werden (Abbildung 28). Jedoch konnte bei keiner Reaktion konnte die Bildung eines neuen Produktes beobachtet werden. Alle Versuche sind in Tabelle 1 aufgelistet.

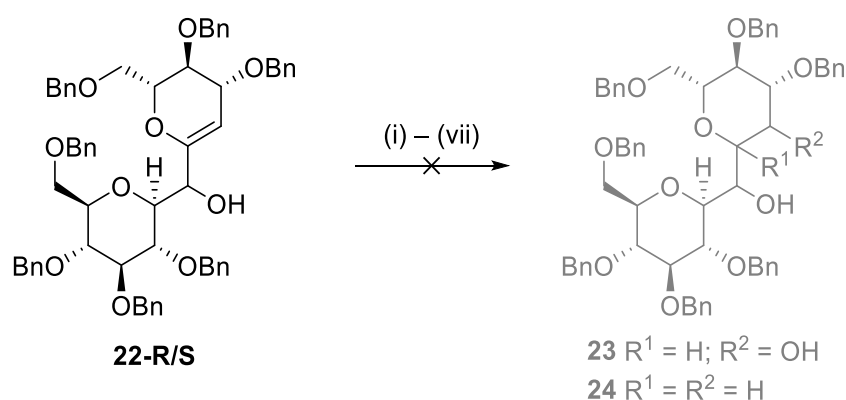


Abbildung 28: Versuche zur Darstellung der Verbindungen **23** und **24**.

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen für die Versuche zur Darstellung von **23** und **24**. Hydrierungen wurden unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt ($p = 1$ bar).

Eintrag	Bedingungen	Temp. [$^{\circ}$ C]	t [h]	Ergebnis	Literatur
(i)	BH ₃ ·THF, THF	0 – RT	24	Keine Rkt.	[105]
(ii)	9-BBN·THF, THF	0 – 50	6	Zersetzung	[64,106]
(iii)	BMS, THF	0 – RT	24	Keine Rkt.	[70,107,108]
(iv)	BMS, DCM	0 – 35	16	Keine Rkt.	[70,109,110]
(v)	Pd/C, H ₂ , THF	RT	24	Keine Rkt.	[85]
(vi)	Pd(OH) ₂ /C, H ₂ , EE/EtOH	RT	48	Keine Rkt.	[25]
(vii)	Pd(OH) ₂ /C, H ₂ , THF	RT	48	Keine Rkt.	[25,85]

Die endocyclische Doppelbindung beider Diastereomere wird wahrscheinlich durch das C-glycosidisch-verknüpfte Kohlenhydrat räumlich abgeschirmt und ist nicht zugänglich für die gewählten Boran-Komplexe. Die Benzylschutzgruppen sind ein zusätzlicher Faktor und verstärken die sterische Beanspruchung deutlich. Die Tatsache, dass selbst eine teilweise Hydrierung nicht beobachtet werden konnte, verstärkt diese Vermutung. Obwohl alle geplanten Reaktionen nicht erfolgreich waren, ist zumindest Verbindung **22-R** nicht vollständig unreaktiv. In Lösung konnte eine unerwartete Nebenreaktion beobachtet werden.

Diastereomer **22-R**

Nach säulenchromatographischer Trennung der Diastereomere von Verbindung **22-R/S** für die NMR-Analyse wurden diese in einer standardisierten Menge deuteriertem Chloroform gelöst und vermessen. Bevor allerdings die Probe von **22-R** vermessen werden konnte, verfärbte sich die Lösung gelblich. Diese Färbung nahm innerhalb weniger Minuten erkennbar zu und die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte eine Vielzahl an Signalen, zu viele um diese einer einzelnen Verbindung zuzuordnen. Nach 12 h konnte eine deutliche Veränderung der Signale im ¹H-NMR-Spektrum beobachtet werden (Abbildung 29). Besonders das markante Dublett bei 5.08 ppm, welches dem Proton der Doppelbindung von Verbindung **22-R** zugeordnet wurde, verschwindet nahezu vollständig. Die Signale bei 3.92, 2.10 und 1.80 ppm sind bereits nach 5 min zu erkennen, ihre absolute Intensität nimmt mit der Zeit jedoch deutlich erkennbar zu. Das ¹H-NMR-Spektrum des Diastereomers **22-S** zeigte hingegen keinerlei Veränderung bzw. Bildung neuer Signale.

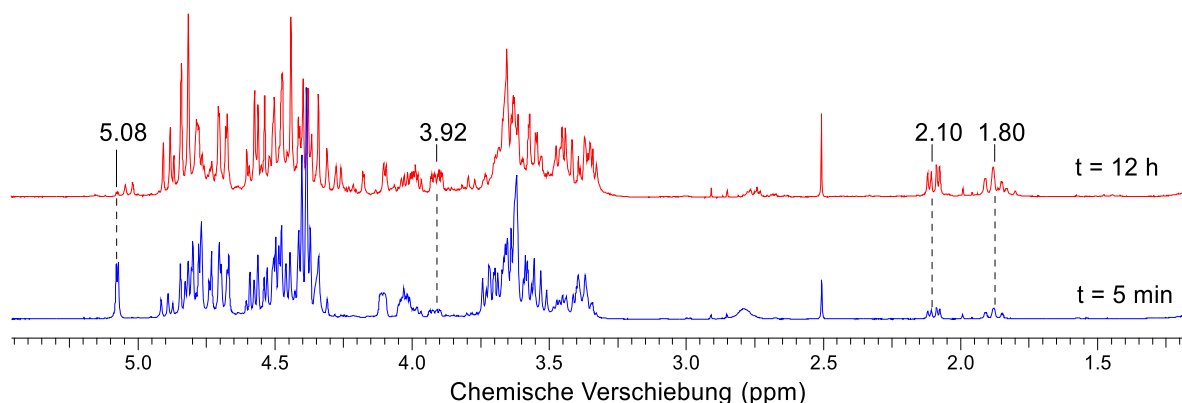


Abbildung 29: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **22-R** in CDCl_3 nach 5 min (blau) und 12 h (rot).

Bei den neu beobachteten Signalen bei 2.10 und 1.80 ppm handelt es sich um ein Dublett vom Dublett bzw. ein sog. pseudo Triplet. Dies führte zu der Vermutung, dass beide Signale einer CH_2 -Gruppe zugeordnet werden können. Über 2D-NMR-Korrelationsspektren konnte die Vermutung bestätigt werden. Die einzige mögliche Position für die Entstehung einer neuen Methylengruppe ist die olefinische, tertiäre CH -Gruppe des Glycals. Die bereits vorhandenen Methylengruppen der Kohlenhydrate konnten bereits zuvor zugeordnet werden und entsprechen somit nicht den beschriebenen neuen Signalen. Es wurde untersucht, ob das (deuterierte) Lösemittel einen Einfluss auf die beschriebene Reaktion hatte. Wurde anstelle von Chloroform Acetonitril als Lösemittel verwendet, konnte weder Verfärbung noch die Bildung neuer Signale im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet werden. Eine resultierende Schlussfolgerung war, dass die Acidität von Chloroform ausreichend für die Protonierung der Doppelbindung ist. So konnte ein Oxocarbeniumion in Lösung gebildet wurde. Mit hoher Wahrscheinlichkeit reagiert die Hydroxygruppe des gebildeten Glycosyl-Oxocarbeniumions **25**, sowie Mesomer **25-1**, als Nucleophil und das Epoxid **26** entsteht. Dieses ist einer Hydrolyse mit dem Restwasser des Lösemittels ausgesetzt und es wird das Diol **27** gebildet (Abbildung 30). Bei diesem vorgeschlagenen Mechanismus entstehen zusätzliche Stereozentren, was die Vielzahl neuer Signale erklären konnte. Massenspektrometrische Untersuchungen der 24 h alten Chloroformlösung von **22-R** zeigten ausschließlich das Massensignal des Diols **27** (HR-ESI-MS, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1009.44978$).

Dieser Vorschlag zum Mechanismus der Hydrolyse von Verbindung **22-R** folgte die Überlegung, wieso Verbindung **22-S** nicht ebenfalls hydrolysiert wird. Eine mögliche Antwort findet sich, wenn man die räumlichen Anordnungen der kationischen Zustände betrachtet. Sechsgliedrige Oxocarbeniumionen bevorzugen eine Halbsessel Struktur, so dass die

Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung eine flache Position im Raum einnehmen kann.^[111] Daraus ergeben sich zwei mögliche Formen der räumlichen Anordnung, der ³H₄- und ⁴H₃-Halbsessel. Die Stabilisierung der, formal hauptsächlich am Sauerstoff lokalisierten, positiven Ladung wird durch die Substituenten des Ringes signifikant mitbestimmt.^[112,113] Je mehr Substituenten desto komplexer die zu betrachtende Situation, da axiale und äquatoriale Positionen sowie elektronische Effekte berücksichtigt werden müssen.

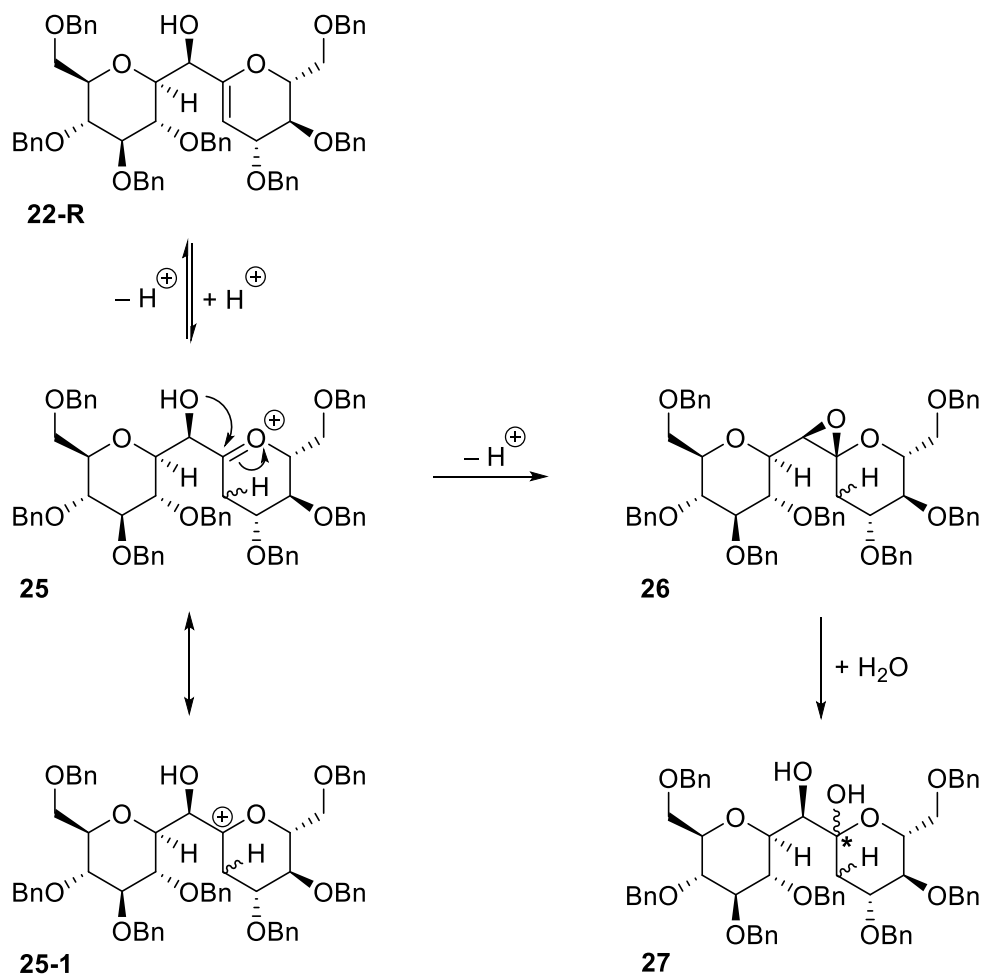


Abbildung 30: Säure katalysierte Hydrolyse des C-Disaccharids **22-R** zu Diols **27**.

Wurden die bekannten Effekte auf die vorliegende Situation der Hydrolyse von Verbindung **22-R** angewandt, so ergab sich das folgende Bild: Laut Hünenberger *et al.* tendieren Glucosylkationen in vergleichsweise unpolaren Lösemitteln dazu eine ³H₄-Halbsesselkonformation anzunehmen.^[114] Ausgehend von der Glucosekonfiguration bedeutet dies, dass alle Substituenten in axialer Position stehen und die C-3 bzw. C-4 Benzylgruppen zusätzlich zu einer elektrostatischen Stabilisierung des ³H₄-Oxocarbeniumions **25** und **28** beitragen (Abbildung 31).^[115,116] Es wurde davon ausgegangen, dass die Konformation der C-

Disaccharide **22-R** und **22-S** recht starr ist und keine einfache Rotationen um die Einfachbindung der Kohlenstoffbrücke möglich sind. Aus der resultierenden räumlichen Struktur ist erkennbar, dass im Falle der Verbindung **25** ein nucleophiler Angriff der Hydroxygruppe von der sterisch ungehinderten α -Seite erfolgt. Im Gegensatz dazu erfolgt ein theoretischer nucleophiler Angriff der Verbindung **28** von der β -Seite, welcher durch die C-3-Benzylgruppe des Glucals sterisch gehindert ist. Nach diesem vorgeschlagenen Mechanismus kann so eine Epoxidbildung und die anschließende Hydrolyse von Verbindung **22-S** nicht stattfinden.

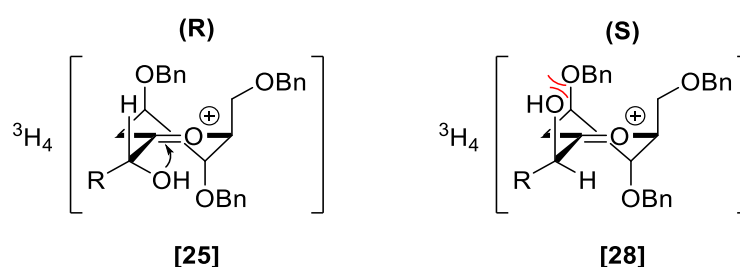


Abbildung 31: Struktur der 3H_4 -Halbsessel Konformation von Verbindung **25** und **28**.

Die Syntheseroute eines funktionalisierten C-Disaccharids über die Reaktion zweier asymmetrischer Kohlenhydrate war somit ein Teilerfolg. Die unerwartete Nebenreaktion von **22-R** zeigte, dass die endocyclische Doppelbindung nicht vollständig unreaktiv ist und zumindest unter sauren Bedingungen zugänglich für Reaktionen ist. Die Route wurde zu Gunsten der im nächsten Kapitel vorgestellten Reaktionen nicht weiterverfolgt, bietet aber neue Ansätze und erweitert die bestehenden Synthesemöglichkeiten.

3.2 Ramberg-Bäcklund-Reaktionen

Als 1940 Ramberg und sein Student Bäcklund ein α -Halogen-Sulfon mit einer starken Base versetzten, stellten sie fest, dass sich ein Alken gebildet hatte.^[117] Diese Entdeckung war die Grundlage einer Vielzahl an mechanistischen Untersuchungen mit unterschiedlichen Vorschlägen zu Zwischenstufen und Abläufen.^[118–122] Über 80 Jahre später ist keine vollständige Aufklärung gelungen, jedoch existiert eine allgemein akzeptierte Theorie. Im ersten Schritt wird durch die Base ein Proton des α -Halogen-Sulfons abstrahiert, was in einer direkten Folgereaktion zur Bildung des Episulfons führt. Die Bildung dieses Episulfons wurde von Taylor *et al.* nachgewiesen, indem sie bei niedriger Temperatur die Zwischenstufe isolieren konnten und in einer anschließenden, basischen Reaktion in das Alken überführten.^[123] Letzendlich folgt die formelle Eliminierung von Schwefeldioxid zu einem Diastereomergemisch von *Z/E*-Alken (Abbildung 32).^[118,119] Gegenstand moderner Diskussion ist die Abspaltung des Schwefeldioxides, es wird hier von einem diradikalischen Mechanismus unter Beteiligung der Base ausgegangen.^[124]

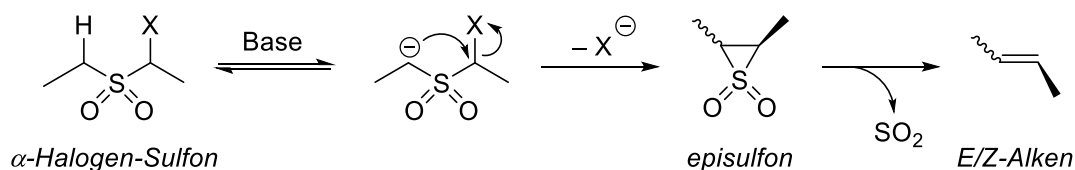


Abbildung 32: Allgemeiner Mechanismus der Ramberg-Bäcklund-Reaktion.

Die nach Ramberg und Bäcklund benannte Reaktion ist inzwischen eine weit verbreitete Methode für die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen und findet Anwendung in der Synthese verschiedenster Verbindungen und Naturstoffe.^[125–129] Ein Vorteil besteht darin, dass Sulfone leicht aus der Oxidation von Sulfiden zugänglich sind. Auch muss kein Halogen in α -Position vorhanden sein, da unter den von Meyer entwickelten Ramberg-Bäcklund-Bedingungen (CCl_4 , KOH, *t*-BuOH, 60 °C) in derselben Reaktion direkt ein Halogen in benachbarter Position zu dem Sulfon eingeführt werden kann.^[89,91] Hierfür ist lediglich ein Wasserstoffatom in α -Position zu dem Sulfon notwendig. Die von Chan *et al.* entwickelten, moderneren Bedingungen (CBF_2F_2 , KOH/Alox, *t*-BuOH, DCM, 0 °C – RT) werden bevorzugt, da auf die Verwendung des toxischen Tetrachlorkohlenstoffs als Halogenierungsmittel verzichtet werden kann und unter milderer Bedingungen hohe Ausbeuten (70–90 %) erzielt werden konnten.^[91]

Die Ramberg-Bäcklund-Reaktion fand in den letzten 25 Jahren viel Anwendung in der Synthese von komplexen Kohlenhydraten. So konnten *C*-Glycoside, Glucosamine oder Glycosyl-Aminosäuren synthetisiert werden.^[25,93,125] Während Taylor *et al.* verbrückte *C*-Disaccharide darstellen konnte, nutzte Bayer und Ziegler die Reaktion für die Synthese von 6,7-Diulosen (Abbildung 33).^[25,85,86]

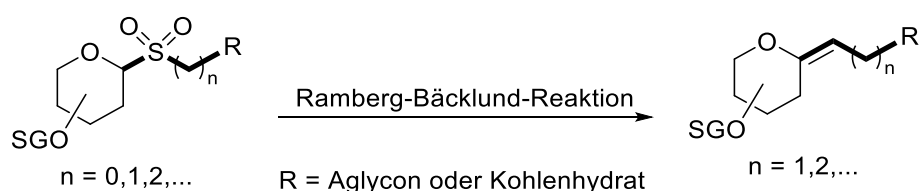


Abbildung 33: Reaktion verschiedener Sulfone in einer Ramberg-Bäcklund Reaktion.

In diesem Kapitel werden die synthetisierten Sulfone und ihre Reaktion in der Ramberg-Bäcklund-Reaktion vorgestellt. Für die Reaktionen wurden Glucose, Galactose und Mannose verwendet um zunächst zwei asymmetrische Kohlenhydrate zu synthetisieren, je ein *C*6-Sulfid und ein *C*7-Halogenid. Die resultierenden *S*-Disaccharide wurden zu Sulfonen oxidiert und in einer anschließenden Reaktion unter Chans-Bedingungen zu *exo*-Glycalen umgesetzt. Ähnlich den *endo*-Glucalen aus dem vorherigen Kapitel wurde mit Hilfe von Hydroborierung oder Hydrierung die exocyclische Doppelbindung funktionalisiert. Ziel war es, verschiedene *C*-Disaccharide mit bestimmter Zuckerkonfiguration zu erhalten. So wurden analog der zwei Glucose-Einheiten der Trehalose jeweils zwei Kohlenhydrate derselben Konfiguration für die Verknüpfung gewählt. Zusätzlich zur Glucose wurden Galactose und Mannose verwendet, da es sich um natürlich vorkommende Kohlenhydrate handelt. Die verbrückende Einheit sollte aus einem substituierten Kohlenstoffatom bestehen.

3.2.1 Synthesestrategie

Nach der erfolgreichen Synthese von Verbindung **22-R/S** wurde für die Darstellung eines C-Disaccharids eine weitere Route mit der Ramberg-Bäcklund-Reaktion, als Schlüsselschritt für die Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, gewählt (Abbildung 34). Die so synthetisierten *exo*-Glycale konnten entweder über Hydroborierungen funktionalisiert oder die Doppelbindung vollständig reduktiv hydriert werden. Die Synthese der *exo*-Glycale wurde unter Verwendung von Sulfonen verbrückter Disaccharide durchgeführt. Dabei wurden jeweils zwei Zucker gleicher Konfiguration verwendet, da als Grundstruktur die Trehalose gewählt wurde. Aufgrund der stark basischen Bedingungen fiel die Wahl der Schutzgruppe auf Benzyl- und später zusätzlich Methylgruppen. Letztere wurden verwendet um sterische Effekte auf die Diastereoselektivität der Ramberg-Bäcklund-Reaktion und die Reaktivität der *exo*-Glycale zu untersuchen.

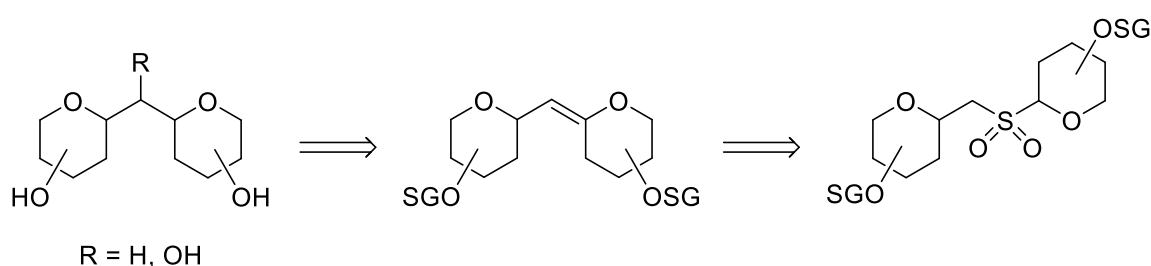


Abbildung 34: Retrosynthetische Route zur Darstellung von C-Disacchariden über eine Ramberg-Bäcklund-Reaktion als Schlüsselschritt.

Als Grundlage für die Route wurden die Arbeiten von Taylor *et al.* zur Darstellung von C-Glycosiden verwendet.^[25,93] Für den entscheidenden Schritt verwendete Taylor elektrophile C7-Kohlenhydrat-Iodide und verknüpfte diese mit C6-Kohlenhydrat-Thiolen in guten Ausbeuten. Dieses Grundprinzip zur Kombination zweier Kohlenhydrate war ausschlaggebend für die in folgenden Unterkapiteln vorgestellten Reaktionen. Da in der Literatur nur eine Route mit Glucose beschrieben wird, sollten neben der Erweiterung der Reaktionen und Schutzgruppen auch die Galactose und Mannose verwendet werden. Ziel war es eine Übertragbarkeit auf andere Kohlenhydratkonfigurationen zu untersuchen sowie die Route zu vereinfachen und zu erweitern. Die Synthese und Reaktionen der einzelnen Bausteine werden im Folgenden in einzelne Unterkapitel unterteilt (Abbildung 35). Für alle Ramberg-Bäcklund-Reaktionen wurde, bis auf eine Ausnahme, ausschließlich Chans-Modifikation angewandt.^[91] Dies geschah entgegen der in der Literatur verwendeten Meyers-Modifikation.^[89] Grund war

das Interesse an der Auswirkung auf die Ausbeute und Diastereoselektivität der Reaktion, sowie der Verzicht auf den gesundheitlich bedenklichen Tetrachlorkohlenstoff.^[90]

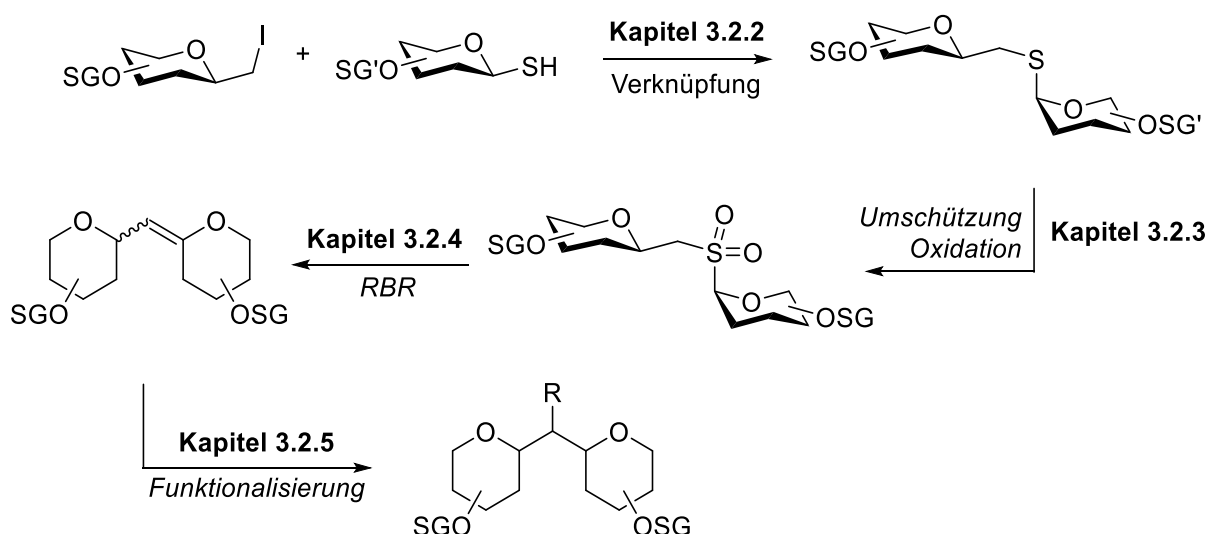


Abbildung 35: Geplante Ramberg-Bäcklund-Route zur Darstellung eines C-Disaccharids.

Während für die Glucose und Galactose die Pyranoseform verwendet wurde, musste für die Mannose eine Furanoseform gewählt werden (Abbildung 36). Der Grund war zum einen die Tatsache, dass die benzylierte Mannose in der Pyranoseform bereits in den ersten Stufen nicht in gewünschter Weise reagierte. Zum anderen konnte so ein Einfluss der räumlichen Struktur untersucht werden. Damit eine furanoide Struktur erreicht werden konnte, war die Verwendung von Isopropylidenschutzgruppen notwendig, welche sich auch durch eine deutlich geringere räumliche Beanspruchung auszeichnen. Die geplante Route musste dahingehend nur in der Ringform und den Schutzgruppen des Kohlenhydrates verändert werden. Das Grundprinzip der Verknüpfung zweier asymmetrischer Kohlenhydrate durch Oxidation und anschließender Ramberg-Bäcklund-Reaktion wurde nicht verändert.

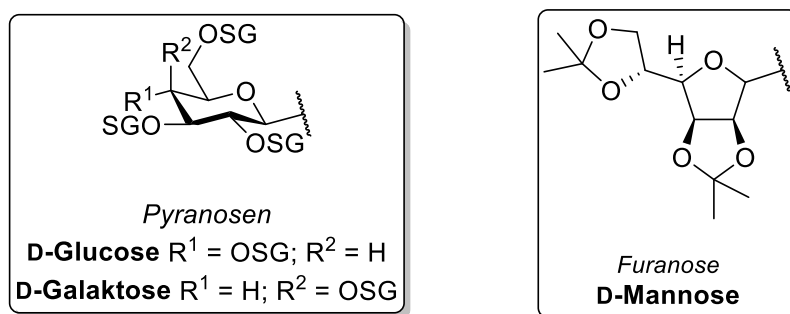


Abbildung 36: Ringstruktur der verwendeten Kohlenhydrate.

3.2.2 Darstellung der S-Disaccharide

Für die Synthese der verschiedenen Schwefel-Disaccharide, welche als Präkursoren für die Sulfone der Ramberg-Bäcklund-Reaktion dargestellt werden sollten, wurde eine Reaktion aus einem C7-Kohlenhydrat-Iodid und einem C6-Sulfid gewählt. In einer nucleophilen Substitution unter basischen Bedingungen sollte aus beiden Bausteinen ein Schwefel-verbrücktes Disaccharid dargestellt werden. Es wurden zunächst die Verbindungen mit *gluco*-Konfiguration synthetisiert und eine generelle Route etabliert. Nach deren Erfolg wurde die Galactose unter gleichen Bedingungen umgesetzt. Die Mannose erwies sich dagegen schnell als ungeeignet, da bereits bei ersten Reaktionen nur untrennbare Produktgemische entstanden und Ausbeuten von unter 20 % isoliert werden konnten. Der Synthesepfad wurde daher entsprechend modifiziert. So ergab sich eine Route für Pyranosen und eine für Furanosen, deren Ergebnisse im Folgenden beschrieben und diskutiert werden.

Synthese der Pyranosen

Die Darstellung der benzyl-geschützten pyranosiden Iodide erfolgte ähnlich der Route von Taylor *et al.*^[25] Beginnend mit dem Lacton **16**, welches bereits in einer vorherigen Route synthetisiert wurde, konnte in einer Dimethyltitanocen mediierten Methylenübertragung das *exo*-Glucal **29**^[130–132] in guten Ausbeuten von 80 % erhalten werden. Eine Hydroborierung mit einem BH₃-THF Komplex ergab ein untrennbares Gemisch aus α - und β -Anomer des Alkohols **30**. Die Reaktion mit 9-BBN in THF ergab stereoselektiv das reine β -Anomer **30**^[64] in 91 %iger Ausbeute. Über eine Appel-Reaktion konnte die Hydroxygruppe zu Iodid **31**^[133], mit einer Ausbeute von 87 %, umgesetzt werden. Nach erfolgreicher Durchführung der ersten Route zur Darstellung eines C7-Iodids wurde in analoger Weise die Galactose eingesetzt. Aus dem kommerziell erhältlichen Alkohol **32** wurde in einer Oxidation mit DMP^[98–100] das Galactonolacton **33** mit einer, mit der des Gluconolactons **16** vergleichbaren, Ausbeute von 88 % erhalten. Aus der Reaktion mit Dimethyltitanocen resultierte das *exo*-Galactal **34**^[134], ebenfalls in einer vergleichbaren Ausbeute von 72 %. Die darauffolgende Hydroborierung mit 9-BBN in THF ergab stereoselektiv das β -Anomer des Alkohols **35** mit einer Ausbeute von 79 %. Die Appel-Reaktion zur Darstellung des Iodids **36** wurde analog zur Route der Glucose durchgeführt und war mit einer Ausbeute von 87 % erfolgreich. Die Synthesen der *gluco*-Kohlenhydrate waren in dieser Route mit einer Gesamtausbeute von 58 % erfolgreicher als die

der Galactose mit einer Gesamtausbeute von 50 %. Die Syntheseroute als Ganzes war jedoch für beide Zuckerkonfigurationen ein Erfolg (Abbildung 37).

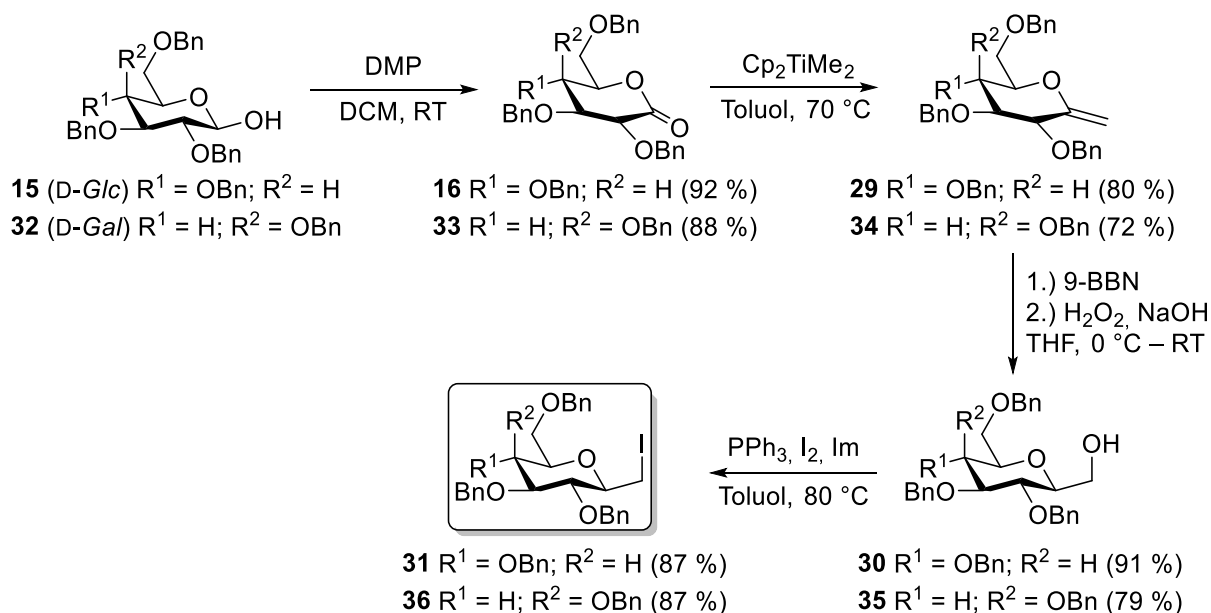


Abbildung 37: Syntheseroute der C7-Kohlenhydrat Iodide **31** und **36**.

Um die benötigten nucleophilen Thiole zu erhalten, wurden zunächst aus Glucose **5** und Galactose **32** die Glycosylhalogenide α -Acetobromglucose **37**^[135] und α -Acetobromgalactose **38**^[136] synthetisiert. Die Reaktion mit Thioharnstoff in Aceton ergab die Thiocarbamide **39** und **40**, welche ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurden. Die Rohprodukte wurden in einem DCM/Wasser-Gemisch mit Kaliumdisulfid versetzt und stereoselektiv zu den beiden β -Thiolen **41**^[137,138] und **42**^[138], mit einer Ausbeute von 97 % bzw 80%, hydrolysiert (Abbildung 38).

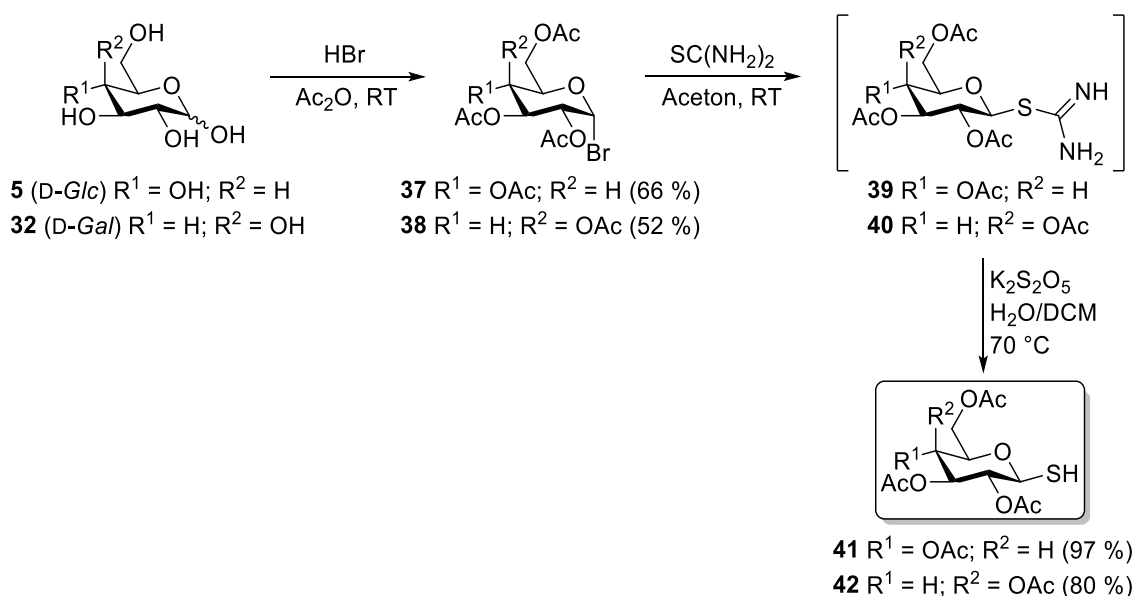


Abbildung 38: Synthese der acetylgeschützten Thiole **41** und **42**.

Die Acetylgruppen wurden für die anschließende Reaktion nicht verändert. Dies ermöglichte es, orthogonal geschützte *S*-Disaccharide in späteren Reaktionen darzustellen. So können, nach Entschützung der Acetylene, beliebige Schutzgruppen am *S*-Glycosyl eingeführt werden. Im folgenden Unterkapitel wird auf die Schutzgruppenchemie des C6-Bausteins genauer eingegangen. Auf die erfolgreiche Darstellung der pyranoiden Kohlenhydrate folgt die Darstellung der furanoiden Mannose-Bausteine.

Synthese der Furanosen

Da die Mannose in ihrer pyranoiden Form nur in geringen Ausbeuten von unter 20 % und zudem als untrennbare anomere Gemische erhalten werden konnte, musste eine Alternative entwickelt werden. Diese Alternative war die Synthese eines *C*-Disaccharids auf Basis der Mannose mit der furanoiden Ringform des Zuckers (Abbildung 39). Durch die säurekatalysierte Reaktion in 2,2-Dimethoxypropan konnte aus der Mannose **6** stereoselektiv die α -Isopropyliden-Mannofuranose **43**^[139] in 62 %iger Ausbeute erhalten werden. Diese konnte als Ausgangsverbindung für die Darstellung eines Thiols wie auch für ein C7-Iodid verwendet werden.

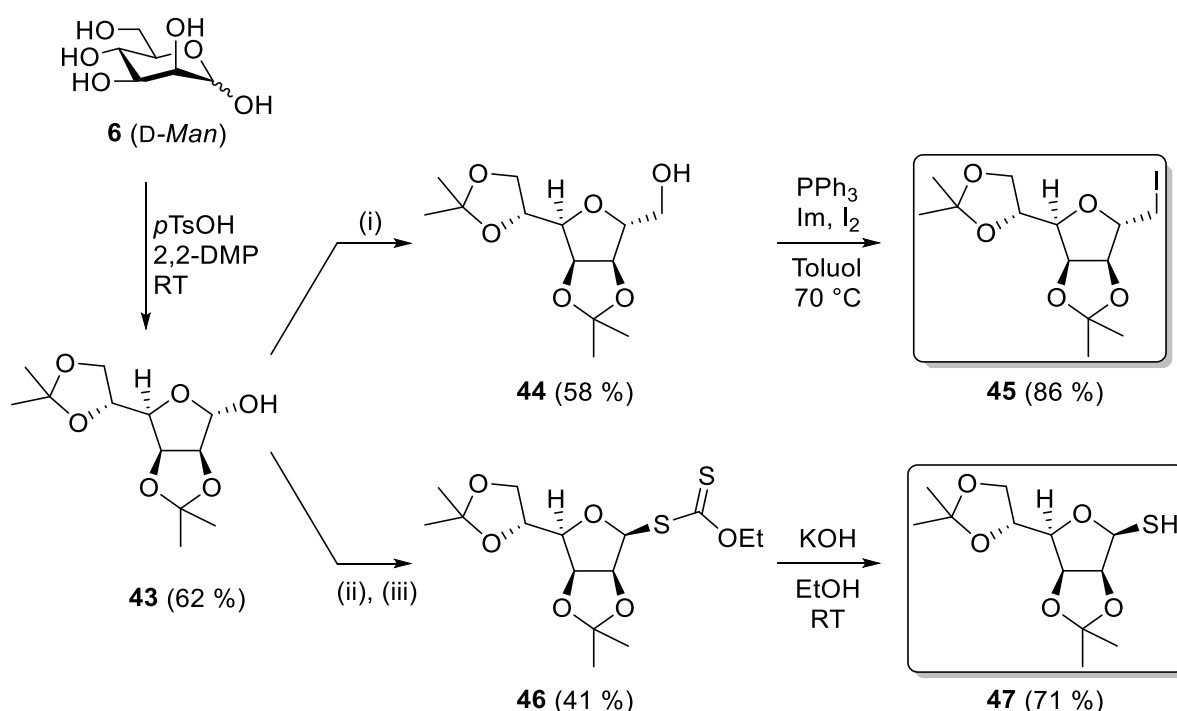


Abbildung 39: Syntheseroute für das Iodid **45** und Thiol **47**. (i) $\text{KO}t\text{Bu}$, $(\text{CH}_3)_3\text{SOI}$, DMSO, $0\text{ }^\circ\text{C}$ –RT; (ii) Bu_4NCl , NaOH (20 %), TsCl, Tol/ H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$ – RT; (iii) KEX, Tol, RT.

Anstatt wie zuvor durch Oxidation des Alkohols ein Lacton darzustellen und anschließend in ein *exo*-Glycal zu überführen, wurde eine alternative Reaktion angewandt. Durch eine Reaktion von Verbindung **43**^[139] mit Trimethylsulfoxoniumiodid in DMSO konnte, über eine Epoxid-Zwischenstufe, stereoselektiv der Methylenverlängerte α -Alkohol **44**^[140] mit einer Ausbeute von 58 % erhalten werden. Diese Reaktion ermöglichte es die Oxidation zu einem Lacton, anschließende Umsetzung mit Dimethyltitanocen und Hydroborierung in einem Schritt zu umgehen. Leider war es nicht möglich, eine vergleichbare Reaktion mit pyranoiden Glucose oder Galactose Verbindungen durchzuführen.^[141] Die zuvor bereits angewandte Appel-Reaktion liefert schließlich das Iodid **45** in guten Ausbeuten von 86 %.

Die Synthese des Thiols verlief ebenfalls ausgehend der Verbindung **43**^[139]. Über die Reaktion in einem Gemisch aus Toluol und 20 %iger NaOH-Lösung wurde ein Tosylat in Position des Alkohols eingeführt. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Rohprodukt in wasserfreiem Toluol aufgenommen und Kaliummethylxanthogenat zugegeben. In 41 %iger Ausbeute konnte schließlich das Mannodithiocarbonat **46**^[142] isoliert werden. Eine Verseifung mit Kaliumhydroxid in Ethanol ergab schließlich das Thiol **47**^[143] in einer Ausbeute von 71 %.

Verknüpfung zu *S*-Disacchariden

Nach der erfolgreichen Etablierung verschiedener Routen für die Synthese der einzelnen pyranoiden und furanoiden Bausteine wurde als nächstes eine geeignete Methode zur Verknüpfung getestet. Als Testsystem wurden das Iodid **31**^[133] und Thiol **41**^[137,138] gewählt (Abbildung 40). Es handelte sich dabei um eine klassische nucleophile Substitutionsreaktion des Typs S_N2 , daher wurden die aprotisch-polaren Lösemittel Aceton, Acetonitril und DMF gewählt. Da das Thiol mit basenlabilen Acetylschutzgruppen geschützt war, wurde für die basischen Bedingungen der Reaktion im Lösemittel unlösliches, wasserfreies Kaliumcarbonat gewählt.

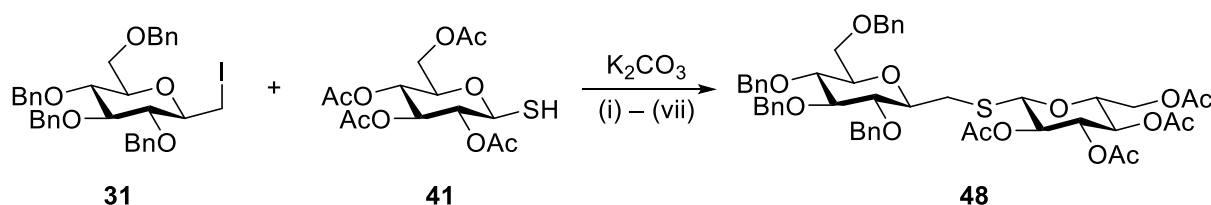


Abbildung 40: Reaktion des Iodids **31** und Thiols **39** zu *S*-Disaccharid **48**.

In Tabelle 2 sind alle Reaktionsbedingungen aufgelistet. Die in der Literatur ursprünglich beschriebenen Bedingungen von Aceton unter Rückfluss ergaben wesentlich geringere

Ausbeuten.^[25] In Acetonitril unter Rückfluss konnte eine Ausbeute von 85 % erhalten werden und in DMF konnte dagegen nur Zersetzung beobachtet werden. Wurde die Reaktion bei verringerter Temperatur von 40 °C durchgeführt, konnten durchweg verbesserte Ausbeuten erhalten werden. Kurze Reaktionszeiten in Acetonitril stellten sich dabei als die am besten geeigneten Bedingungen heraus. In Aceton waren längere Reaktionszeiten notwendig und es konnten nicht die gleichen Ausbeuten erreicht werden. DMF war nur sehr bedingt geeignet, denn es konnte eine maximale Ausbeute von 35 % erzielt werden.

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen für die Verknüpfungsreaktion zu Verbindung **48**.

Eintrag	Lösemittel	Temp. [° C]	t [h]	Ausbeute 48 [%]	Literatur
(i)	Aceton	40	6	64	[25,133]
(ii)	Aceton	60	6	42	[25,133]
(iii)	Acetonitril	40	0.5	89	–
(iv)	Acetonitril	85	0.5	81	–
(v)	DMF	40	24	35	–
(vi)	DMF	80	24	12	–
(vii)	DMF	120	0.25	Zersetzung	–

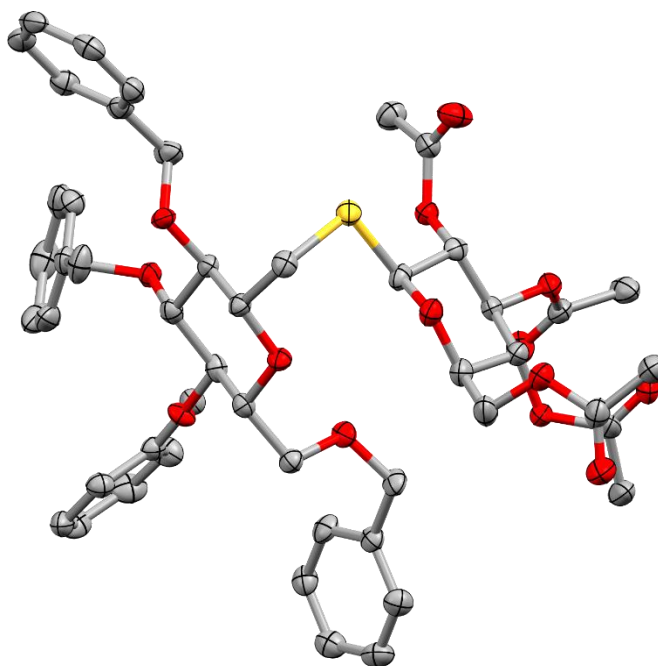


Abbildung 41: Kristallstruktur der Verbindung **48**. Grau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Gelb = Schwefel. Ellipsoide sind mit 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit angegeben. Wasserstoffatome wurden für eine bessere Übersicht ausgeblendet.

Die Kristallisation des *S*-Disaccharids **48** aus *n*-Heptan und Ethylacetat ergab orthorhombische Kristalle. Die Vermessung durch Röntgendiffraktometrie konnte die Bildung der neuen Kohlenstoff-Schwefelbindung und die β,β -Konfiguration bestätigen (Abbildung 41).

Nachdem geeignete Bedingungen gefunden wurden, konnte die Synthese weiterer *S*-Disaccharide **49** und **50** durchgeführt werden (Abbildung 42). Die für die Glucose angewandten Bedingungen in Acetonitril bei 40 °C erzielten in der Reaktion der Galactose Verbindungen **36** und **42** eine vergleichbare Ausbeute von 87 %, ebenfalls in β,β -Konfiguration. Längere Reaktionszeiten als 30 min führten nicht zur Verbesserung der Ausbeuten. Unter gleichen Bedingungen wurden die furanoiden Mannose-Verbindungen **45** und **47** umgesetzt. Hier zeigte sich, dass bereits nach 15 min die Reaktion vollständig beendet war. Das *S*-Disaccharid **50** konnte mit einer Ausbeute von 93 % in α,β -Konfiguration isoliert werden. Längere Reaktionszeiten hatten keine positive Auswirkung auf die Ausbeute.

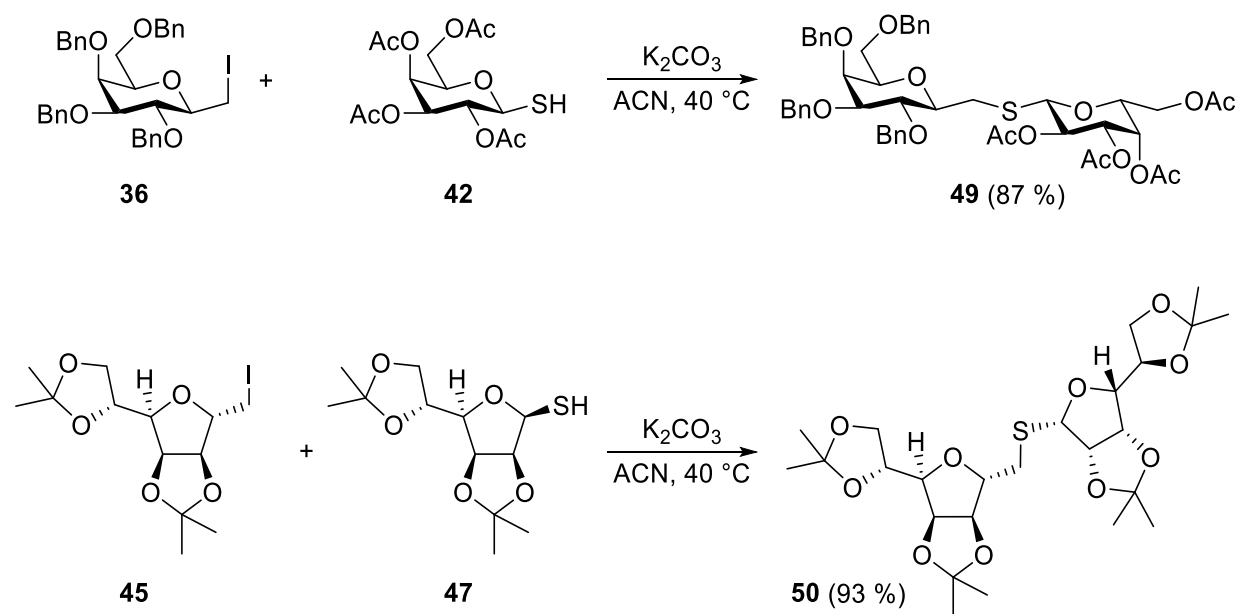


Abbildung 42: Synthese der *S*-Disaccharide **49** und **50**.

Mit den beschriebenen Reaktionen konnte gezeigt werden, dass die gewählte Route eine gut geeignete Methode zur Synthese von *S*-Disacchariden darstellt. Die Verbindungen **48**, **49** und **50** konnten alle in hohen Ausbeuten erhalten werden und eignen sich als Vorstufen für die im nächsten Kapitel beschriebenen Umschützungen und Oxidationen zu Sulfonen. Diese sind von besonderer Bedeutung, da sie in einer Ramberg-Bäcklund-Reaktion zur Darstellung von *C*-Disacchariden eingesetzt werden können.

3.2.3 Oxidation der *S*-Disaccharide zu Sulfonen

Bevor eine Oxidation der synthetisierten *S*-Disaccharide durchgeführt werden konnte, mussten zunächst basenstabile Schutzgruppen eingeführt werden. Neben Benzylethern wurden auch Methylether für die *gluco*-konfigurierten Derivate eingeführt. Wie im vorherigen Kapitel der 1-Formyl-Glycane erwähnt, war eine große Anzahl an sterisch anspruchsvollen Schutzgruppen kontraproduktiv für die Funktionalisierung oder Hydrierung der Verbindungen. Da in späteren Ramberg-Bäcklund-Reaktionen die exocyclische Doppelbindung in Position des anomeren Sulfons entsteht ist es durchaus vorstellbar, dass die räumlich weniger beanspruchenden Methylether einen positiven Effekt auf die Reaktivität des *C*-Disaccharids haben. Im Falle der furanoiden Mannose mussten keine Veränderungen vorgenommen werden. Die Isopropylidengruppen der Kohlenhydrate sind gegenüber basischen Bedingungen vollständig stabil.

Umschützung

Die Entschützung der acetylierten Verbindungen **48** und **49** wurde mit einer methanolischen Ammoniak-Lösung durchgeführt.^[144] Dies bietet den Vorteil einer einfachen Aufreinigung, da nach beendeter Reaktion nur die flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt werden mussten. Es verblieb ausschließlich das analysenreine *S*-Disaccharid mit partiell freien Alkoholen. Durch Anwendung dieser Methode konnte in quantitativer Ausbeute die Verbindung **51** erhalten werden.

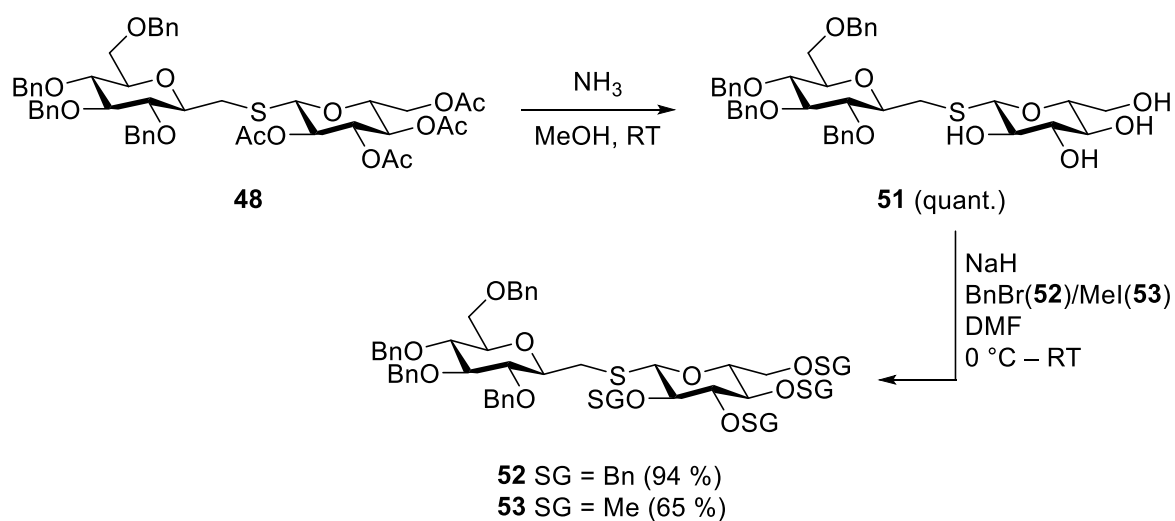


Abbildung 43: Entschützung und Einführung der Benzyl- bzw. Methylschutzgruppen des Glucose-*S*-Disaccharids.

Die Verbindung **51** weist auf einer Seite eine vollständig benzylierte Glucose auf und die entsprechend andere Seite vier freie Alkoholgruppen. Durch diesen stark ausgeprägten dipolaren Charakter waren nur sehr polare Lösemittel wie DMSO oder DMF in der Lage, die Verbindung vollständig zu lösen. Alternativ waren auch Lösemittelgemische wie THF/Chloroform oder Wasser/Acetonitril in der Lage die Verbindung zu lösen. Jedoch sind diese für die Einführung der gewählten Schutzgruppen nicht verwendbar. Entsprechend wurde die anschließende Benzylierung in DMF durchgeführt und es konnte die perbenzylierte Verbindung **52**^[25] mit einer Ausbeute von 94 % erhalten werden. Die Methylierung der Alkohole resultierte in Verbindung **53**. Die Ausbeute war mit 65 % geringer als die des perbenzylierten *S*-Disaccharids **52** (Abbildung 43).

Im Falle der Galactose-Verbindungen **49** und **54** wurde die gleiche Reihenfolge der Reaktionen gewählt (Abbildung 44). Die Entschützung verlief ebenfalls quantitativ und es wurde die partiell entschützte Verbindung **54** erhalten. Genau wie die strukturell verwandte Verbindung **51**, war diese nahezu unlöslich in allen Lösemitteln. Die Benzylierung in DMF verlief allerdings weniger erfolgreich. Es konnte zwar das Galactose *S*-Disaccharid **55** synthetisiert werden, jedoch war die Ausbeute mit maximal 41 % nicht so hoch wie die 85 % der analogen Reaktion der *gluco*-Derivate. Wahrscheinlich ist, dass die ungünstig axial stehende Alkoholgruppe des C-4 der Galactose einen Einfluss auf die Reaktion ausübt. Diese Reaktion markierte den ersten Schritt in der Syntheseroute, bei welchem die Galactose nicht mehr in vergleichbarer Weise mit den *gluco*-Derivaten reagierte.

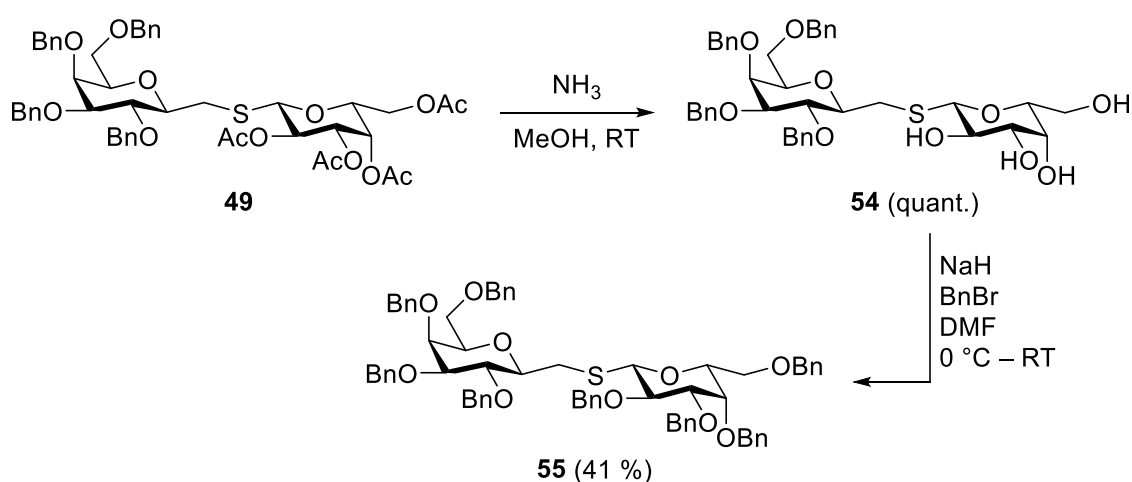


Abbildung 44: Entschützung und Einführung der Benzylschutzgruppen des Galactose-*S*-Disaccharids.

Oxidation

Für die Oxidation der entsprechend geschützten Sulfide wurde *m*CPBA als Oxidationsmittel gewählt, welches in der Literatur für *S*-Disaccharide bereits erfolgreich angewandt wurde.^[25,85,93,133,145] Für alle Verbindungen konnten damit durchweg gute Ausbeuten an Sulfonen erzielt werden. Die perbenzylierte Glucose-Verbindung **52** konnte so in einer Ausbeute von 81 % in das Sulfon **56**^[25] überführt werden. In einer gleichen Reaktion konnte die Benzyl-Methyl geschützte Glucose Verbindung **53** nahezu quantitativ, mit einer Ausbeute von 97 %, zu Sulfon **57** oxidiert werden (Abbildung 45).

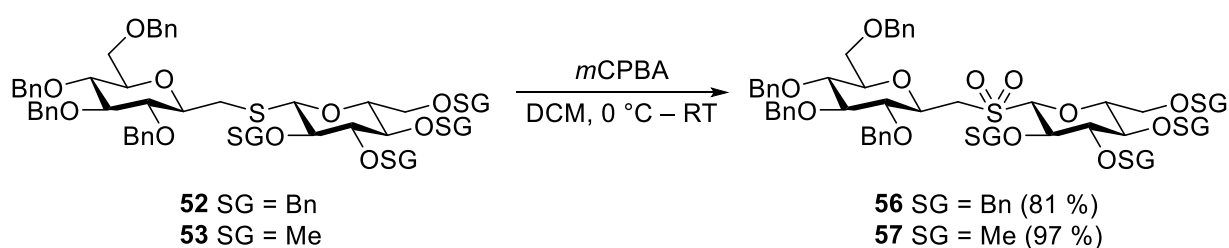


Abbildung 45: Oxidation der Glucose *S*-Disaccharide zu den Sulfonen **56** und **57**.

Die perbenzylierte Galactose-Verbindung **55** konnte in gleicher Weise wie die *gluco*-Derivate mit *m*CPBA in DCM zu Sulfon **58** oxidiert werden (Abbildung 46). Erste Versuche ergaben nur geringe Ausbeuten und erst durch intensive Optimierung der Bedingungen konnten vergleichbare Ausbeuten erzielt werden. Über die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktion war erkennbar, dass während der Reaktion zunächst nur das Sulfoxid statt dem Sulfon entstand. Von entscheidender Bedeutung war es, die Konzentration des *S*-Disaccharids **55** in Lösung entsprechend hoch zu wählen und einen vergleichsweise großen Überschuss des Oxidationsmittels einzusetzen. So konnte, nach 24 h Reaktionszeit, letztendlich eine Ausbeute von 80 % des Sulfons **58** erzielt werden.

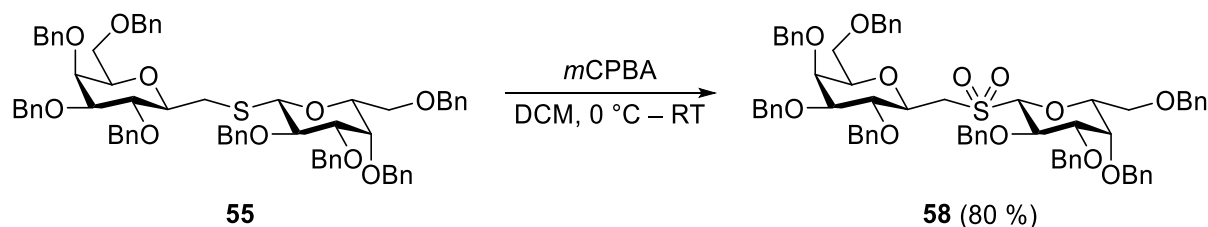


Abbildung 46: Oxidation von Verbindung **55** zu Sulfon **58**.

Durch das Eindiffundieren von *n*-Heptan in eine Lösung von Sulfon **58** in Ethylacetat konnten orthorhombische Kristalle erhalten werden (Abbildung 47). Gut erkennbar ist die zentrale Sulfon-Gruppe sowie die β,β -Konfiguration des *S*-Disaccharids.

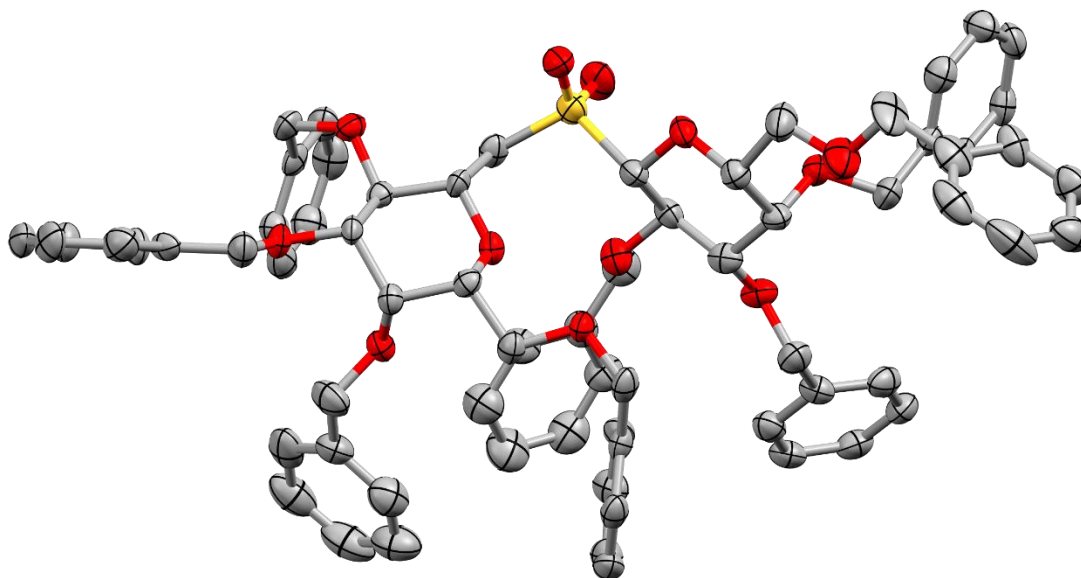


Abbildung 47: Kristallstruktur des Sulfons **58**. Grau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Gelb = Schwefel. Ellipsoide sind mit 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit angegeben. Wasserstoffatome wurden für eine bessere Übersicht ausgeblendet.

Das *S*-Disaccharid **50** der Mannose konnte ebenfalls erfolgreich zu Sulfon **59** oxidiert werden (Abbildung 48). Bereits nach 15 min bei 0 °C wurde ein vollständiger Umsatz beobachtet. Die Ausbeute von 93 % war mit denen der *galacto*- und *gluco*-Sulfonen vergleichbar, jedoch in einer deutlich verringerten Reaktionszeit.

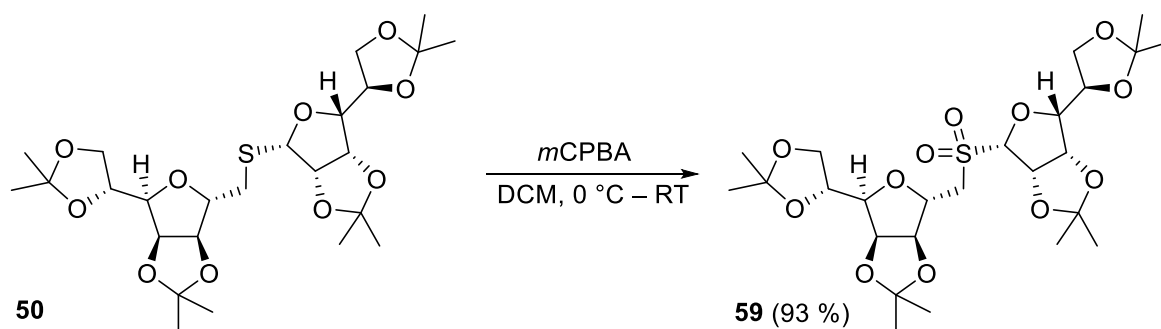


Abbildung 48: Synthese des *manno*-Sulfons **59**.

Alternative Route

Um einen Vergleich zwischen Gesamtausbeuten in Abhängigkeit der Reihenfolge von Oxidation und Umschützung zu erhalten, wurde ein Versuch unternommen, das acetylgeschützte *S*-Disaccharid **48** zu oxidieren und anschließend mit Benzylgruppen zu schützen (Abbildung 49). Beginnend mit der Reaktion von Verbindung **48** mit *m*CPBA in DCM konnte das orthogonal geschützte Sulfon **60** mit einer Ausbeute von 64 % erhalten werden.

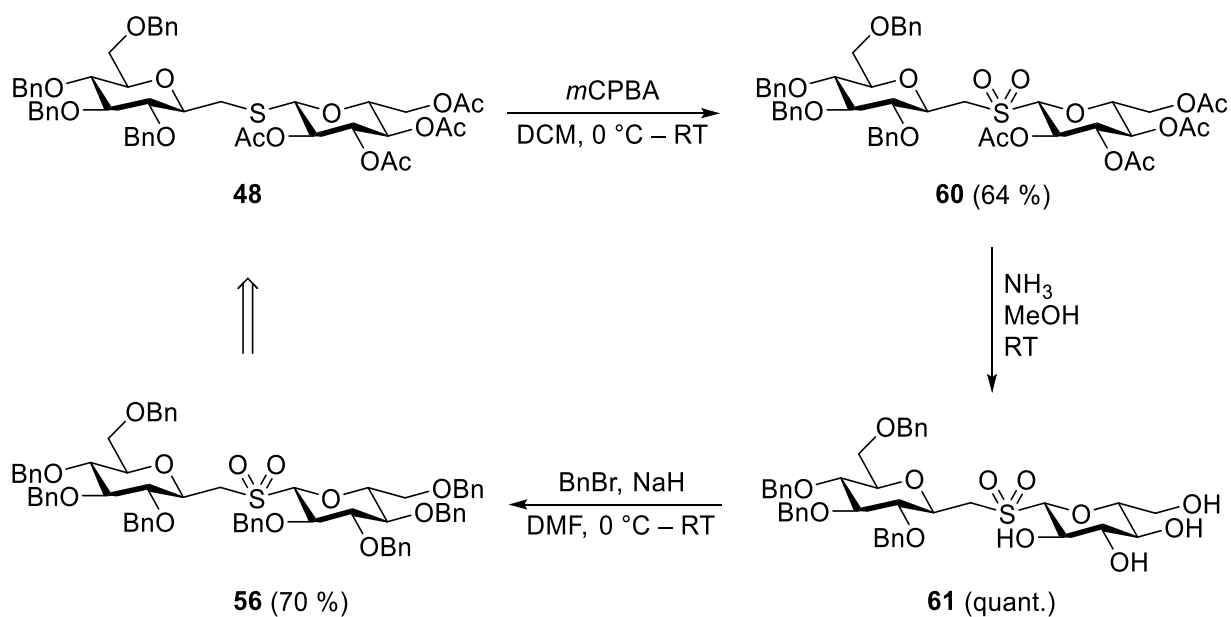


Abbildung 49: Alternative Route zur Synthese des Sulfon **56**.

Die Entschützung mit Ammoniak in Methanol verlief entsprechend den vorherigen Reaktionen und ergab Sulfon **61** in quantitativen Ausbeuten. Das charakteristische Löslichkeitsverhalten der teilentschützten Sulfone trat bei Verbindung **61** noch extremer hervor. Der dipolare Charakter wird vermutlich durch die Sulfongruppe weiter verstärkt. Nur wenige Milligramm waren in einem Milliliter DMF oder DMSO löslich, weshalb die Benzylierung stark verdünnt durchgeführt werden musste. Dies resultierte in einer erwarteten aber unverhältnismäßig langen Reaktionszeit von mehreren Tagen. Das auf dieser alternativen Route erhaltene perbenzylierte Sulfon **56** konnte so in einer Ausbeute von 70 % erhalten werden. Die Gesamtausbeute belief sich, ausgehend von *S*-Disaccharid **48** zu dem perbenzylierten Sulfon **56**, auf 45 % und war damit deutlich geringer als die der ursprünglichen Reihenfolge von Umschützung und anschließender Oxidation (76 %).

3.2.4 Synthese der *exo*-Glycale

Aus den synthetisierten Sulfonen **56** – **59** wurden, entlang der geplanten Route, in Ramberg-Bäcklund-Reaktionen verschiedene *exo*-Glycale synthetisiert. Wie in der Literatur berichtet, sind die harscheren Meyers-Bedingungen nicht optimal geeignet für sterisch anspruchsvolle Glycoside.^[85] Daher wurde in dieser Arbeit hauptsächlich-Chans Modifikation verwendet, da diese mit hohen Ausbeuten und oft ebenso stereoselektiv verläuft.^[91]

Reaktionen der Pyranosen

Taylor *et al.* konnten aus dem von ihnen synthetisierten Sulfon **56** in einer Ramberg-Bäcklund-Reaktion unter Meyers-Bedingungen sowohl das *exo*-Glucal **62-Z** als auch **62-E** im Verhältnis 91:9 isolieren.^[25] Die Ausbeute wurde mit 48 % angegeben. In dieser Arbeit wurde die gleiche Reaktion unter den von Chan *et al.* entwickelten Bedingungen durchgeführt. Dafür wird zu einer Lösung des Sulfons in DCM/*t*-Butanol Kaliumhydroxid auf Aluminiumoxid und anschließend bei 0 °C Dibromdifluormethan gegeben (Abbildung 50).^[91] Chan *et al.* beschreiben eine hohe Stereoselektivität (9:1 – 19:1) im Besonderen für benzyliche Sulfone^[91], gleiches konnte allerdings für das nicht-benzyliche Sulfon **56** beobachtet werden. Mit einer Ausbeute von 82 % wurde das *exo*-Glycal **62-Z**^[25] isoliert. Die Bildung des Diastereomer **62-E**^[25] konnte dagegen nicht beobachtet werden. Damit wurden nicht nur die Ausbeute von Taylor deutlich übertroffen, sondern es konnte auch eine signifikante Steigerung des Diastereomerenverhältnis erzielt werden. Die Konfigurationszuordnung erfolgte über die Kopplung der *H*-7 und *H*-5 Protonen des ¹H,¹H-NOESY-Spektrums und Vergleich mit der Literatur.^[25,133]

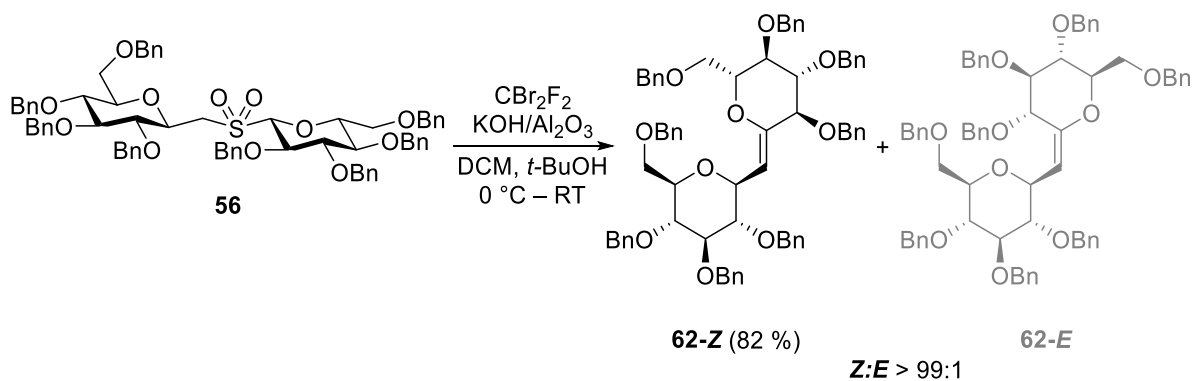


Abbildung 50: Ramberg-Bäcklund-Reaktion des benzylierten Sulfons **56** zu *exo*-Glycal **62-Z**.

Vergleichbare Ergebnisse konnten für das methylierte Sulfon **57** erreicht werden. Unter Chans-Bedingungen konnte in 82 %iger Ausbeute das *exo*-Glycal **63-Z** isoliert werden (Abbildung 51). Auch bei dieser Reaktion wurde keine Bildung des Diastereomers **63-E** beobachtet. Eine erste Schlussfolgerung war, dass die Schutzgruppen keinen Einfluss auf die Stereoselektivität der durchgeführten Ramberg-Bäcklund-Reaktionen hatten.

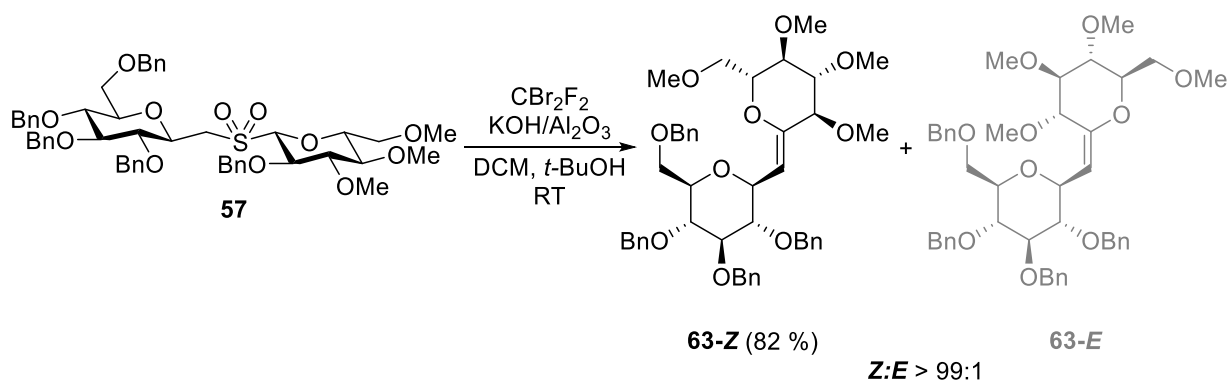


Abbildung 51: Ramberg-Bäcklund-Reaktion des Benzyl-Methyl geschützten Sulfons **57** zu *exo*-Glycal **63-Z**.

Die beobachteten Ergebnisse zeigten eine starke Tendenz der β,β -*gluco*-Sulfone **56** und **57** nur *cis*-Olefine zu bilden. Dies stimmt mit der Literatur überein^[25,133], jedoch ist das in dieser Arbeit beschriebene *Z:E* Verhältnis unverhältnismäßig höher. In der Literatur wurde diese besondere Stereoselektivität öfter beobachtet und als sog. „*cis*-Effekt“^[146] bezeichnet. Gegenstand der Diskussion sind der Einfluss der Stabilität des intermediär gebildeten Carbanions sowie die Bildung und Epimerisierung des Episulfons.^[147–149]

Nach der erfolgreichen Synthese der *exo*-Glucal wurde als nächstes versucht das *galacto*-Sulfon **58** unter gleichen Bedingungen umzusetzen. Leider konnte bei allen Versuchen nur das Edukt reisoliert werden. Unabhängig von Konzentration oder Reaktionszeit konnte keine Bildung neuer Produkte beobachtet werden. Wahrscheinlich ist, dass der axiale C-4-Substituent der beiden Galactosen das Sulfon, bzw. die α -Position des Sulfons, sterisch abschirmt und keine Halogenierung stattfinden kann. Wie von Chan *et al.* selbst beschrieben können nicht-benzyliche Sulfone unter härteren Bedingungen zur Reaktion gebracht werden. Dies war jedoch für die *gluco*-Sulfone nicht notwendig. Anstelle der bisher verwendeten Bedingungen wurde das Sulfon in *tert*-Butanol, zusammen mit dem KOH/Alox-Katalysator, vorgelegt und bei 60 °C schlagartig mit einem großen Überschuss von Dibromdifluormethan versetzt.^[91] Durch diese präparativ dynamische Variante der Ramberg-Bäcklund-Reaktion konnte das *exo*-Galactal **64-Z** isoliert werden (Abbildung 52). Die Bildung des *trans*-Diastereomers **64-E**

konnte, wie bei den vorherigen Reaktionen, nicht beobachtet werden. Die Ausbeute war mit 23 % nicht besonders hoch, der Trend des „*cis*-Effektes“ setzte sich jedoch unverändert fort.

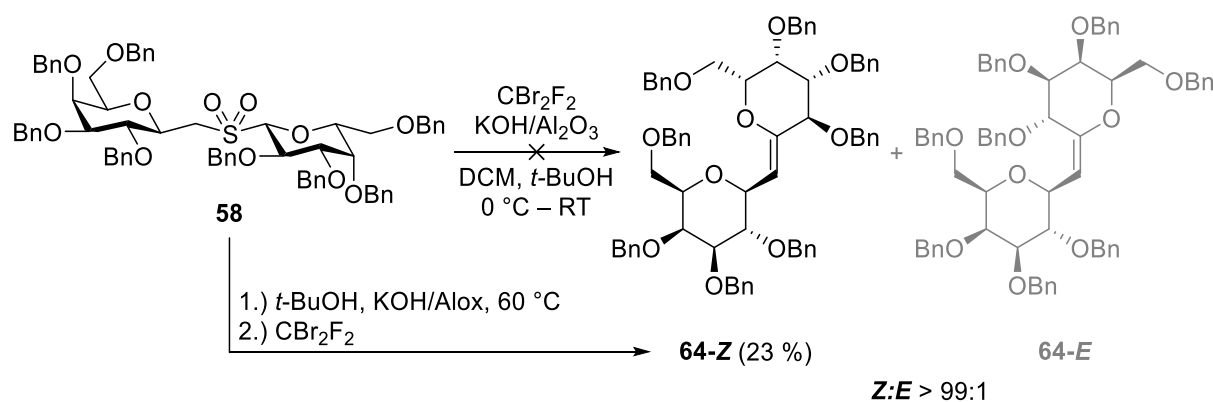


Abbildung 52: Synthese des *exo*-Galactals **64-Z** unter alternativen Chan Bedingungen.^[91]

Die ungewöhnliche (*Z*)-Stereoselektivität der Ramberg-Bäcklund Reaktion wurde sowohl bei der Glucose- als auch Galactosekonfiguration der Sulfone beobachtet. Die *gluco*-Sulfone ergaben unter Chans-Bedingungen deutlich höhere Ausbeuten, während die *galacto*-Sulfone, unter erhöhter Temperatur und ohne DCM als Lösemittel, nur in mäßigen Ausbeuten erhalten werden konnten. Die räumliche Orientierung der Substituenten hat anschaulich keine Auswirkung auf die Stereoselektivität der β,β -Sulfone.

Reaktionen der Furanosen

Während die Pyranosen mit ungleichem Erfolg in *exo*-Glycale überführt werden konnten, wurden mit dem furanoiden *manno*-Sulfon **59** wiederum andere Ergebnisse erzielt (Abbildung 53). In einem ersten Versuch der Ramberg-Bäcklund-Reaktion konnte das (*Z*)-Vinylbromid **65** mit einer Ausbeute von 90 % isoliert werden. Aufgrund des Bromids handelt es sich zwar formal um das (*Z*)-Produkt, doch stehen die Kohlenhydrate in einer *trans*-Konfiguration zueinander. Durch die Kopplung des *H*-9 zu den *H*-3/4 Wasserstoffatomen in einem ¹H,¹H-NOESY-Experiment konnte die Stereochemie der entstandenen Doppelbindung bestimmt werden. Die Bildung eines weiteren Diastereomers wurde nicht beobachtet. Dies steht im Gegensatz zu der (*Z*)-Selektivität der Pyranosen. Ob dies jedoch im Zusammenhang mit der α,β -Konfiguration des *manno*-Sulfons **59** steht, oder der Bildung des Bromids, wurde nicht weiter untersucht. Ein Bromid in vinyli-scher Position aus der Ramberg-Bäcklund-Reaktion zu erhalten war durchaus unerwartet. In der ursprünglichen Veröffentlichung von Chan *et al.* wird die Isolierung eines vinyli-schen Bromids als Nebenprodukt beschrieben, jedoch wurde dafür der KOH/Alox-Katalysator entwickelt. Das Aluminiumoxid scheint eine

Mehrfachhalogenierung in den meisten Fällen zu unterdrücken. Dies wurde auf eine erhöhte Oberfläche des Katalysators sowie Effekte auf der Oberfläche des Aluminiumoxids zurückgeführt.^[91] Eine darauffolgende Reaktion unter einer verringerten Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ergab selbst nach 48 h Reaktionszeit das Brom-Sulfon **66-R** mit einer Ausbeute von 50 % und das Vinylbromid **65** mit 9 %.

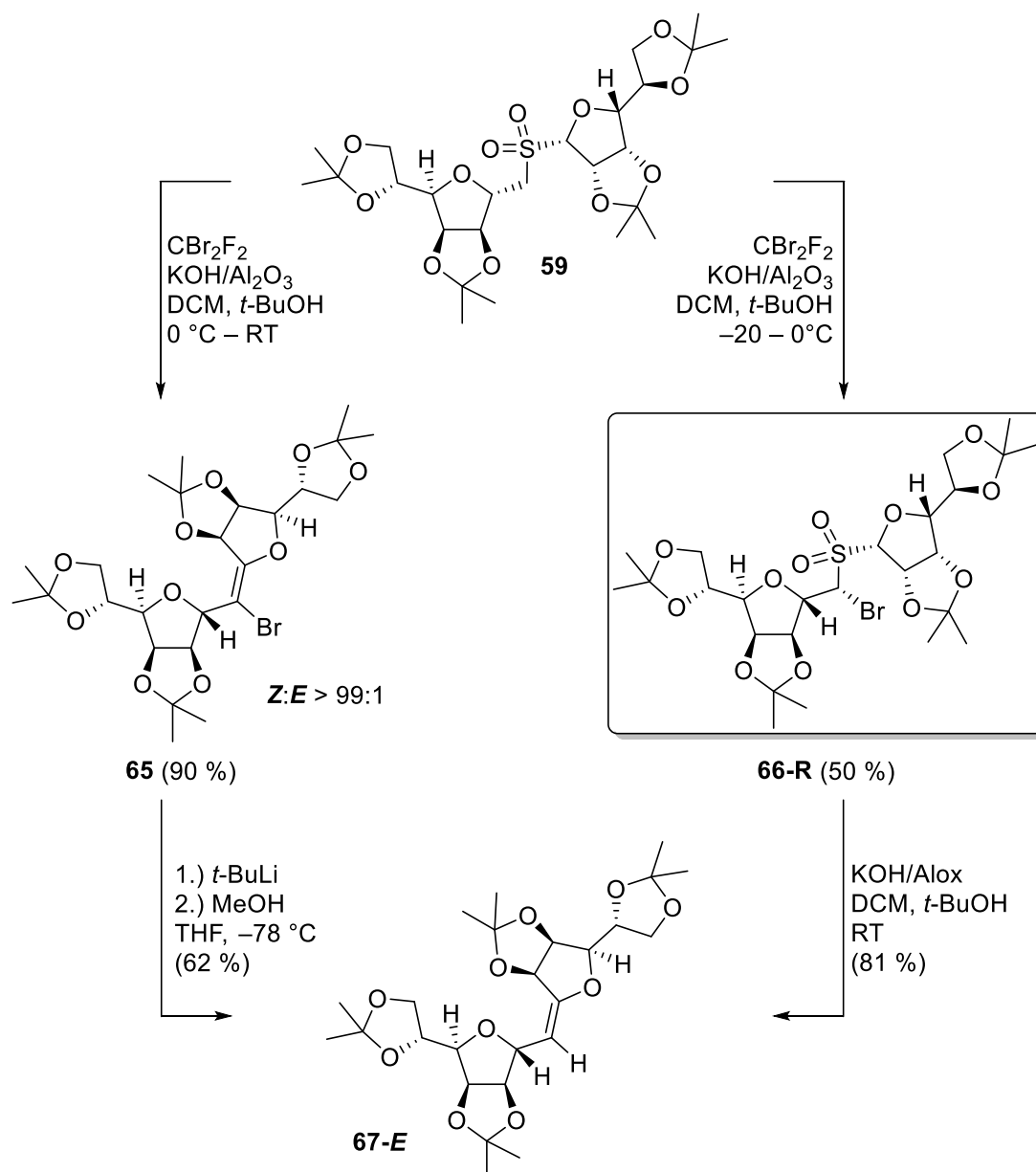


Abbildung 53: Ramberg-Bäcklund-Reaktion des Sulfons **59** unter Chans-Bedingungen.^[91]

Die Verbindung **66-R** erlaubte einen Einblick in den Mechanismus der Halogenierung und zeigte, dass an der verbrückenden Methyleninheit die Bromierung stattfand. Das Carbanion wiederum muss anschließend folgerichtig an der, zum Sulfon α' -stehenden, anomeren Position entstanden sein. Zunächst ließ sich aus den NMR-Spektren keine Stereokonfiguration des

bromierten Stereozentrums bestimmen. Das Eindiffundieren von *n*-Heptan in eine Ethylacetatlösung ergab monoklinische Kristalle der Verbindung **66-R** und es konnte die absolute (*R*)-Konfiguration bestimmt werden (Abbildung 54). Die Bildung eines (*S*)-Diastereomers wurde nicht beobachtet. Um zu beweisen, dass die halogenierte Spezies **66-R** eine tatsächliche Zwischenstufe in der Ramberg-Bäcklund Reaktion ist, wurde sie in *t*-BuOH und DCM gelöst und mit dem KOH/Alox Katalysator versetzt. Auch ohne Verwendung des Halogenierungsreagenzes sollte eine Ramberg-Bäcklund-Reaktion ablaufen. Tatsächlich wurde nur das *exo*-Glycal **67-E** in 81 %iger Ausbeute isoliert. Anders als von Taylor *et al.* berichtet, konnte während der Reaktion keine Epimerisierung des bromierten Stereozentrums beobachtet werden.^[93] Es erfolgte die Eliminierung der anionischen Spezies aus einem Epimer **66-R**. Dies wiederum erklärte die Stereoselektivität der Reaktion zu *exo*-Glycal **67-E** als einziges Produkt der Reaktion. Aus diesem Ergebnis konnten ähnliche Schlussfolgerungen für die (*Z*)-Selektivität der Pyranosen gezogen werden. Rückschließend bedeutete dies, dass auch bei der Halogenierung der pyranoiden Sulfone nur ein Epimer aus der Halogenierung resultierte. Allerdings gilt dies nur unter Vorbehalt, da keine bromierten Zwischenstufen isoliert oder deren Bildung beobachtet werden konnte.

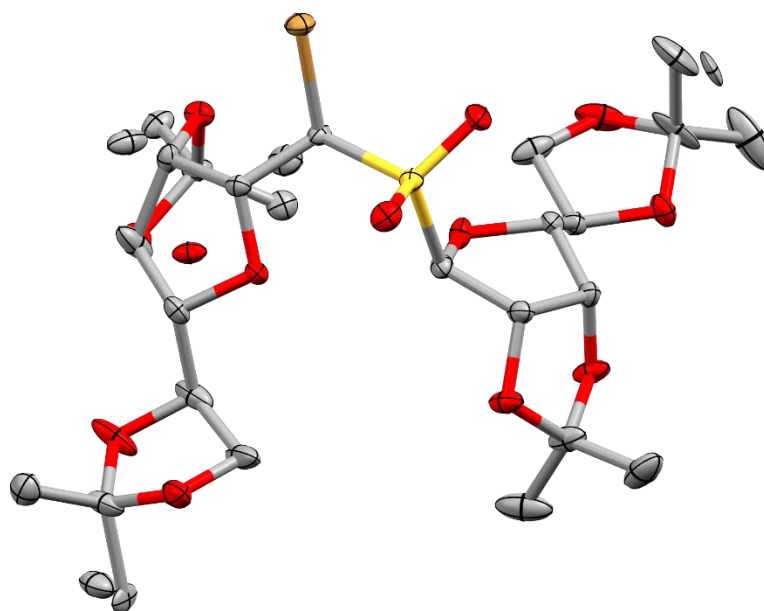


Abbildung 54: Kristallstruktur des bromierten Sulfons **66-R**. Grau = Kohlenstoff; Rot = Sauerstoff; Gelb = Schwefel, Braun = Brom. Ellipsoide sind mit 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit angegeben. Wasserstoffatome wurden für eine bessere Übersicht ausgeblendet.

Da das Hauptprodukt der Ramberg-Bäcklund-Reaktion das Vinylbromid **65** war, sollte ein Weg gefunden werden das Bromatom gegen ein Wasserstoffatom auszutauschen. Der Versuch eines Palladium-katalysierten Hydrid-Austausch unter Einsatz von Tributylzinnhydrid führte nur zur Zersetzung.^[150] Ein *t*-BuLi vermittelter Brom-Lithium-Austausch hingegen war erfolgreich. So konnte unter Anwendung von einem zweifachen Überschuss^[151] *t*-BuLi in THF bei -78 °C eine lithiierte Spezies des Vinylbromids **65** erhalten werden. Wie von Seebach und Neumann berichtet, wird durch das zweite Äquivalent das während dem Lithium-Bromid-Austausch gebildete, elektrophile *tert*-Butylbromid zerstört.^[152] Anschließende Zugabe von Methanol ergab das ursprünglich beabsichtigte *exo*-Glycal **67-E** mit einer Ausbeute von 62 %, unter formeller Isomerisierung der Doppelbindung.

Da unter Chans Bedingungen nur ein Vinylbromid **65** erhalten werden konnte, wurden auch die Meyers-Bedingungen für das Sulfon **59** getestet. Dafür wird das Sulfon in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und bei RT zu einer Lösung von KOH in *t*-BuOH/Wasser gegeben (Abbildung 55). Durch eine stufenweise Erhöhung der Temperatur von je 10 °C sollte beobachtet werden, ob ein ähnliches Zwischenprodukt wie das Brom-Sulfon **66-R** gebildet wird. Jedoch konnte keine solche Verbindung beobachtet werden. Bei einer Temperatur von 60 °C entstanden schließlich die Vinylchloride **68-Z** und **68-E**, in einem Verhältnis *Z*:*E* von 9.5:1. Aus dem Diastereomergemisch konnte nur die Verbindung **68-Z** teilweise abgetrennt werden. Die Ausbeuten und Stereoselektivität der Meyers-Bedingungen waren, verglichen mit Chans, weniger erfolgreich. Demnach sind Chans-Bedingungen für die Ramberg-Bäcklund-Reaktion der in dieser Arbeit gewählten Kohlenhydrate vorzuziehen.

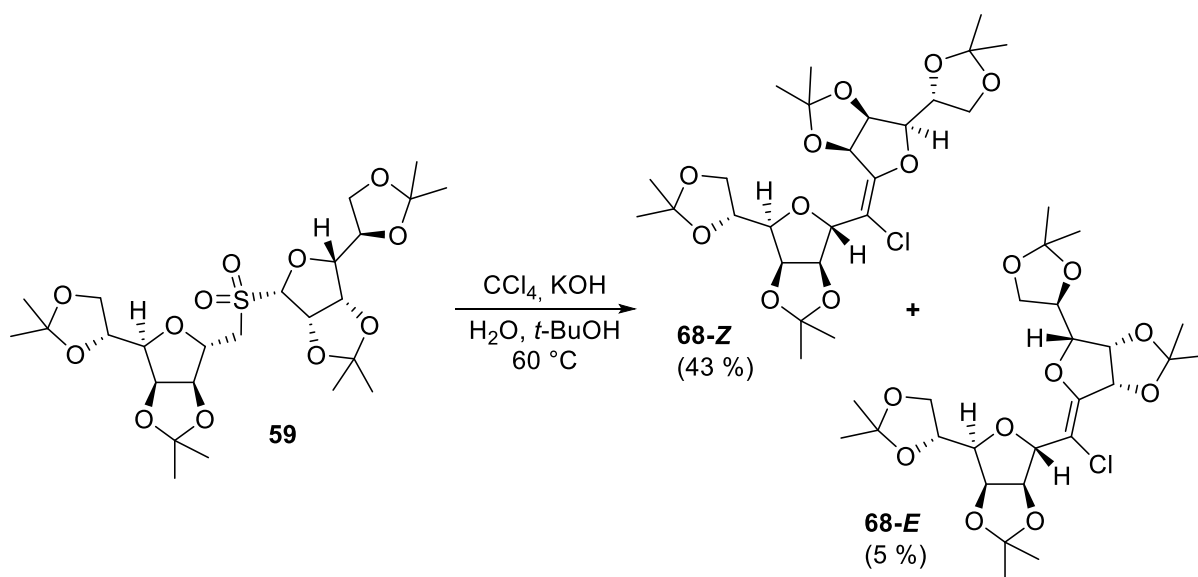


Abbildung 55: Ramberg-Bäcklund-Reaktion des Sulfons **59** unter Meyers Bedingungen.

Eine definitive Erklärung für die Entstehung der Vinylhalogenide **65** und **68-E/Z** konnte nicht gefunden werden. Prinzipiell waren zwei Mechanismen möglich (Abbildung 56). Die erste denkbare Möglichkeit (Mechanismus I) war die doppelte Halogenierung der verbrückenden Methyleneinheit. Die einfache Halogenierung konnte durch die Isolierung des Brom-Sulfons **66-R** bereits bewiesen werden. Meyer *et al.* untersuchten 2003 die α - und α' -Halogenierung von benzylichen Sulfonen und fanden unter stark basischen Bedingungen, in sehr kurzen Reaktionszeiten, die doppelte Bromierung einer dem Sulfon benachbarten Methylengruppe.^[153] Wie Meyer *et al.* argumentierten, wird nach der ersten α -Halogenierung die Acidität des verbleibenden α -Wasserstoff erhöht und eine zweite Halogenierung begünstigt. In ihren Versuchen dazu konnten sie keine Monohalogen-Verbindung isolieren. Die mehrfache Chlorierung von Alkyl-Sulfonen wurde ebenfalls unter Meyers-Bedingungen beschrieben. Dabei galt: je mehr Chloratome in α -Position desto schneller erfolgten weitere Chlorierungen.^[89] Aufgrund dieser Beobachtung der Literatur war zumindest eine zweifache Chlorierung, unter Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff, des Sulfons **59** vorstellbar.

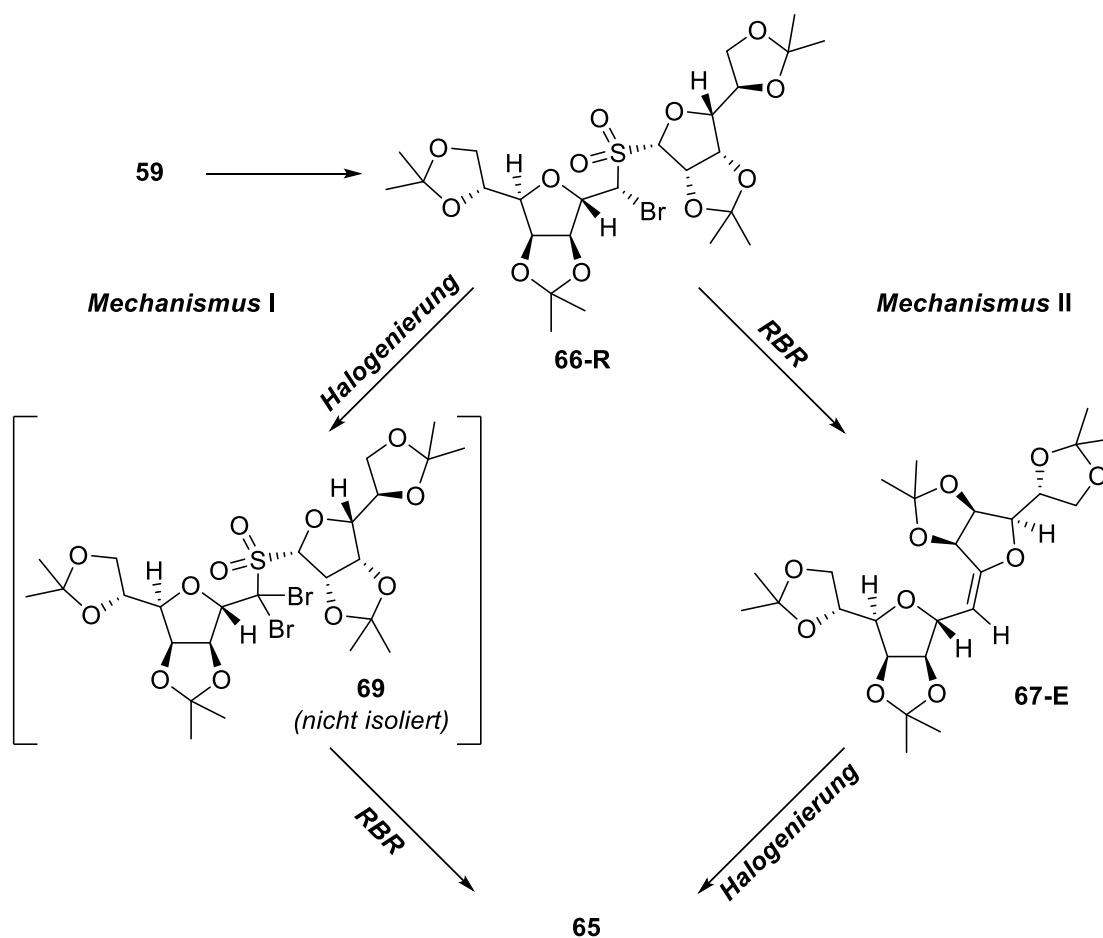


Abbildung 56: Die zwei möglichen Mechanismen zur Synthese des Vinylbromids **65**.

Die zweite Möglichkeit (Mechanismus II) ist eine Bromierung der während der Reaktion gebildeten Doppelbindung in vinylischer Position. Sollte dies der Fall sein, müsste das *exo*-Glycal **67-E** unter Chans-Bedingungen zu Vinylbromid **65** reagieren. Dies ließ sich in einer Testreaktion unter den genannten Bedingungen überprüfen (Abbildung 57). Dafür wurde *exo*-Glycal **67-E** in *t*-BuOH/DCM gelöst und mit KOH/Alox-Katalysator sowie Dibromdifluormethan versetzt und der Reaktionsverlauf in regelmäßigen Zeitabständen überprüft. Bereits nach 30 min bei 0 °C konnte über Dünnschichtchromatographie die Bildung eines Produktes beobachtet werden. Eine massenspektrometrische Untersuchung bestätigte, dass die bromierte Spezies **65** entstanden war.

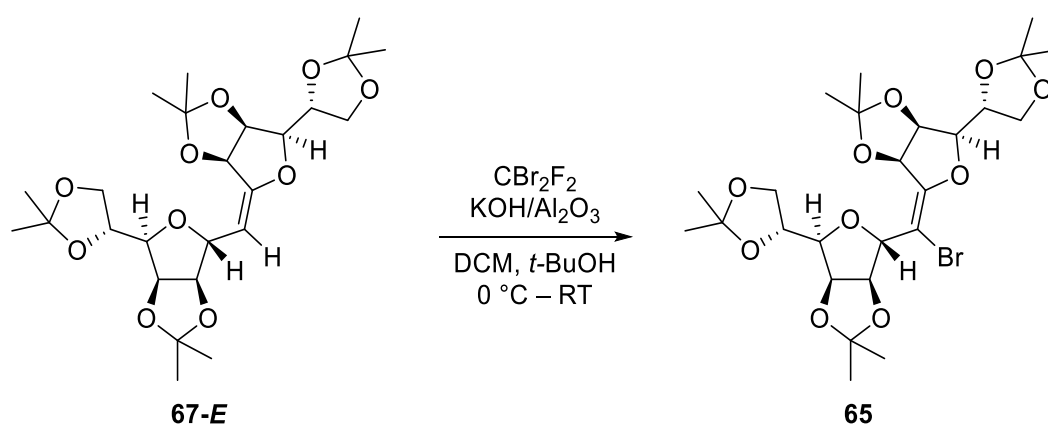


Abbildung 57: Das *exo*-Glycal **67-E** konnte unter Chans-Bedingungen in vinylischer Position zu Verbindung **65** bromiert werden.

Anhand der beschriebenen Anpassung der Temperatur auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ konnte die Reaktion unter Chans-Bedingungen zu Gunsten des mono-halogenierten Brom-Sulfons **66-R** verschoben werden. Das Vinylbromid **65** konnte zwar isoliert werden, jedoch nur in verringerten Ausbeuten von 9 %. Es konnte gezeigt werden, dass unter basischen Bedingungen das Brom-Sulfon **66-R** ebenfalls in einer Ramberg-Bäcklund-Reaktion zu *exo*-Glycal **67-E** reagierte. Durch die experimentell nachgewiesene Bromierung in vinylischer Position kann jedoch keine genaue Aussage über den Mechanismus getroffen werden. In beiden Fällen führt die Reaktion zur Bildung von Verbindung **65**. Dass beide Mechanismen parallel zueinander ablaufen, konnte ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Durch die Isolierung und Reaktion von Brom-Sulfon **66-R** konnte jedoch zumindest gezeigt werden, dass es sich um eine tatsächliche Vorstufe der Eliminierungsreaktion zu *exo*-Glycal **67-E** handelt. Nachdem alle Ramberg-Bäcklund-Reaktionen erfolgreich durchgeführt wurden, folgen im anschließenden Kapitel die Funktionalisierungsreaktionen und Entschützungen der dargestellten *exo*-Glycale.

3.2.5 Reaktionen der *exo*-Glycale

Die Doppelbindungen der synthetisierten *exo*-Glycale bieten einen geeigneten Ausgangspunkt für die Einführung weiterer funktioneller Gruppen. Um die Grundstruktur eines Kohlenhydrates zu erhalten, sollten eine Hydroxygruppe oder ein Wasserstoffatom in Position des verbrückenden Kohlenstoffes eingeführt werden. Für ersteres wurden Hydroborierungen mit unterschiedlichem Erfolg angewandt. Für die Einführung eines weiteren Wasserstoffatoms sollte eine katalysierte Hydrierung unter Wasserstoffatmosphäre verwendet werden. Unter gleichen Bedingungen sollten theoretisch auch die Benzylgruppen der *exo*-Glycale **62-Z** und **64-Z** reaktiv entfernt werden. Im Folgenden werden alle Reaktionen nach Reaktionstyp aufgeteilt und beschrieben.

Hydroborierung

Die vorgesehenen Hydroborierungsversuche der ungesättigten *C*-Disaccharide ähnelten denen der *C7-exo*-Glycale. Allerdings handelte es sich um eine deutlich komplexer substituierte Doppelbindung. Entsprechend der bereits durchgeführten Reaktionen wurde das *gluco*-konfigurierte *exo*-Glycal **62-Z** in THF gelöst und mit verschiedenen Hydroborierungsreagenzien versetzt (Abbildung 58). Die Bedingungen können aus Tabelle 3 entnommen werden. Leider konnte in keiner Reaktion die Bildung eines neuen Produktes beobachtet werden. Zunächst wurden sterische Gründe vermutet, da die acht Benzylgruppen räumlich durchaus beanspruchend sind. Jedoch ist die Löslichkeit der Boran-Komplexe ein weiterer Faktor, da diese zumeist nur als THF-Komplex kommerziell erhältlich sind. Lösemittel müssen generell polar-koordinativ sein, andernfalls sind Reaktionen sehr langsam und erfordern hohe Temperaturen sowie erhöhten Druck.^[154,155] Unter diesen Bedingungen sind komplexe Kohlenhydrate nicht stabil, daher war ein alternatives Lösemittel notwendig.

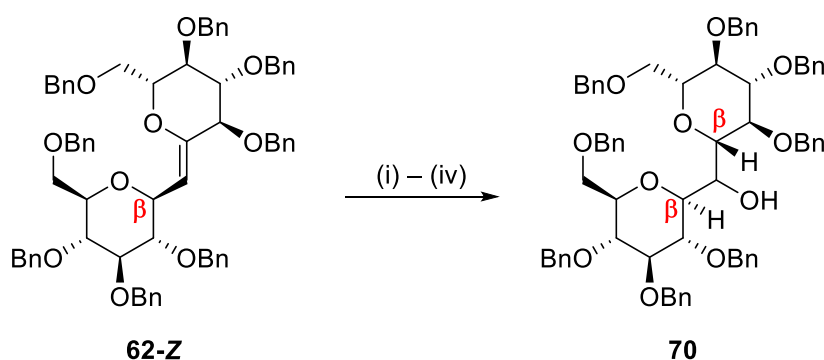


Abbildung 58: Hydroborierungsversuche des *exo*-Glycals **62-Z**.

In der Literatur finden sich einige Hydroborierungsreaktionen in halogenierten Lösemitteln, wie beispielsweise DCM.^[109,110] Besonders der Boran-Dimethylsulfid-Komplex wird in der Literatur als Lösemittel unabhängiges Reagenz dargestellt.^[110,156] In einer ersten Reaktion mit BMS in einem THF/DCM-Gemisch konnte schließlich in 15 %iger Ausbeute die perbenzylierte β,β -C-Isotrehalose **70** erhalten werden. Die Konfiguration beider anomeren Zentren entspricht somit der des verwendeten Sulfons **56**. Da DCM offensichtlich einen positiven Einfluss auf die Reaktion hatte, wurde eine Reaktion nur in reinem DCM durchgeführt. Dadurch konnte die Ausbeute auf 40 % verbessert werden.

Tabelle 3: Hydroborierungsbedingungen der Reaktionen von *exo*-Glycal **62-Z**.

Eintrag	Boran	Lösemittel	Temp. [° C]	Zeit [h]	Ausbeute 70 [%]	Literatur
(i)	9-BBN	THF	0 – 70	24 – 72	Zersetzung	[64,106]
(ii)	BH ₃ ·THF	THF	0 – RT	72	Keine Rkt.	[64,105]
(iii)	BMS	THF/DCM	0 – RT	12	15	[70,109,110]
(iv)	BMS	DCM	0 – RT	6	40	[70,109,110]

Interessanterweise zeigte sich, dass die exocyclische Doppelbindung in der Lage war eine Reaktion mit BMS in DCM einzugehen. Die endocyclische Doppelbindung der Verbindung **22** zeigte keinerlei Reaktivität unter den exakt gleichen Bedingungen. Der Einfluss der Schutzgruppen scheint daher eine nicht untergeordnete Rolle zu spielen, da *exo*-Glycal **62-Z** eine Benzylgruppe mehr aufweist. Genauer gesagt scheint die Position der Doppelbindung, gegenüber dem pyranoiden Kohlenhydrat einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität zu nehmen. Hierzu sollte erwähnt werden, dass nur die (*Z*)-Konfiguration eingesetzt wurde. Der verfolgte Syntheseweg ergab kein *trans*-Produkt des *exo*-Glycals. Ein eventueller Einfluss der Position beider Kohlenhydrate zueinander konnte daher nicht ausgeschlossen werden.

Für alle Überlegungen der räumlichen Anordnung wurde stets davon ausgegangen, dass beide Kohlenhydrate die ⁴C₁-Konfiguration annehmen. Die Konfigurationsbestimmung erfolgte über die Kopplungskonstanten des *H*-2 zu dem neu entstandenen, vicinalen *H*-1. Beide Kohlenhydrate nahmen tatsächlich eine β -Konfiguration des anomeren Zentrums an. Die Kopplungskonstanten des *H*-7 an dem verbrückenden Kohlenstoffatom waren jedoch nicht identisch. Dadurch wurde geschlussfolgert, dass beide Kohlenhydrate nicht in einer Ebene zueinanderstehen konnten. Eine der beiden Glucose-Einheiten muss um einen unbestimmten

Diederwinkel verdreht sein. Aus den vicinalen Kopplungskonstanten $J_{1,7}$ und $J_{1',7}$ lassen sich zwei mögliche räumliche Anordnungen schlussfolgern. Da $J_{1,7} = 9.7$ Hz entspricht, folgt für die beiden Wasserstoffatome $H-1$ und $H-7$ entweder eine *anti*-Konformation (Abbildung 59) oder eine *syn*-Konformation. Welche tatsächlich vorliegt konnte nicht mit Sicherheit bestimmt werden, da sowohl ein großer als auch ein kleiner Diederwinkel in der beobachteten Kopplungskonstante von 9.7 Hz resultieren würde. Beide Strukturen sind eine gestaffelte Konformation der Kohlenhydrate, vergleichbar mit der *C*-Trehalose **O**.

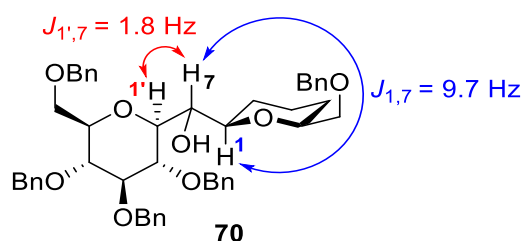


Abbildung 59: Wahrscheinliche Räumliche *anti*-Anordnung des *C*-Disaccharids **70**. Aus Gründen der Übersicht wurden Substituenten teilweise ausgeblendet.

Die Toleranz der exocyclischen Doppelbindung von Verbindung **62-Z** gegenüber den erfolgreich verwendeten Reagenzien war allerdings eine schmale Gratwanderung. Denn das *galacto*-konfigurierte *exo*-Glycal **64-Z** konnte unter keinen Hydroborierungs-Bedingungen zu dem Alkohol **71** umgesetzt werden (Abbildung 60). In Tabelle 4 sind alle getesteten Bedingungen aufgelistet. Auch während längerer Reaktionszeiten konnte keine Reaktion beobachtet werden und in allen Versuchen nur das Edukt wieder resoliert werden. Ein wiederholtes Mal zeigte sich, dass die höher substituierten, *galacto*-konfigurierten Kohlenhydrate schlechter zugänglich sind. Der axiale *C*-4 Substituent der Galactose übt allem Anschein nach einen elektronischen und/oder sterischen Effekt aus, welcher Reaktionen an komplexeren Systemen entscheidend zu unterdrücken scheint.

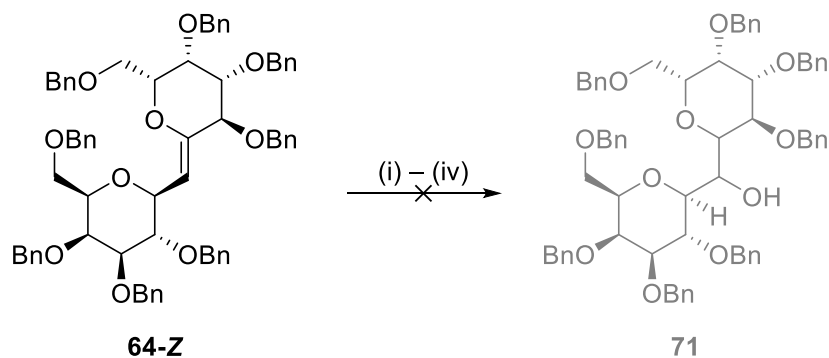
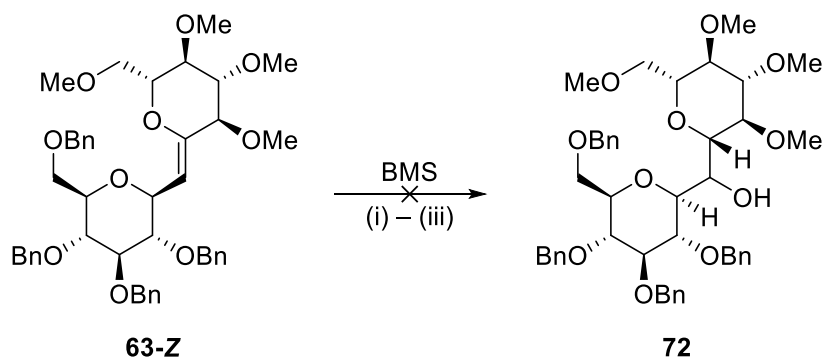


Abbildung 60: Hydroborierungsversuche des *exo*-Glycals **64-Z**.

Tabelle 4: Hydroborierungsbedingungen der Reaktionen von *exo*-Glycal **64-Z**.

Eintrag	Boran	Lösemittel	Temp. [° C]	Zeit [h]	Ausbeute 71 [%]	Literatur
(i)	9-BBN	THF	0 – 70	72	Keine Rkt.	[64,106]
(ii)	BH ₃ ·THF	THF	0 – RT	72	Keine Rkt.	[64,105]
(iii)	BMS	THF/DCM	0 – RT	24	Keine Rkt.	[70,109,110]
(iv)	BMS	DCM	0 – RT	24	Keine Rkt.	[70,109,110]

Der vermutete sterische Einfluss der Galactose war jedoch nicht der einzige Grund für die erfolglosen Reaktionen der exocyclischen Doppelbindung. Das Benzyl-Methyl-geschützte *exo*-Glycal **63-Z** konnte ebenfalls nicht in einer Hydroborierung mit BMS umgesetzt werden. Stattdessen wurde auch hier nur das Edukt reisoliert. Die Methylgruppen sollten in der Theorie nur schwach sterisch beanspruchend sein und die Doppelbindung weniger abschirmen. Die Erwartung war ein ähnliches Verhalten wie das des perbenzylierten *exo*-Glycals **62-Z**. Eine massenspektrometrische Untersuchung der Reaktionslösung zeigte jedoch keine Massensignale außer die des Eduktes. Dieses Ergebnis verschob die Vermutung weiter weg von einem sterisch hindernden Einfluss auf die Hydroborierung und mehr hin zu einem elektronischen Einfluss der Substituenten.

**Abbildung 61:** Hydroborierungsversuche des *exo*-Glycals **63-Z**. (i) THF; (ii) THF/DCM; (iii) DCM

Für das furanoide, *manno*-konfigurierte *exo*-Glycal **67-E** mussten keine multiplen Versuche der Hydroborierung angestellt werden. Eine Reaktion mit 9-BBN in THF bei 40 °C ergab eine Ausbeute von 75 % an *C*-Disaccharid **73** in α,α -Konfiguration (Abbildung 62). Die erfolgreiche Hydroborierung des *exo*-Glycals **67-E** zeigte, dass ein sterisch weniger anspruchsvolles *C*-Disaccharid bereits mit 9-BBN, welches selbst ein eher räumlich anspruchsvolles Reagenz ist,

funktionalisiert werden konnte. Die gegenüber den Benzylgruppen deutlich weniger sterisch anspruchsvollen Isopropyliden-Schutzgruppen sind folglich von Vorteil für Reaktionen der *exo*-cyclischen Doppelbindung. Da bereits 9-BBN^[64,106] in der Lage war die Doppelbindung stereoselektiv und in guten Ausbeuten zu hydroborieren, wurden keine weiteren Versuche mit anderen Boranen durchgeführt.

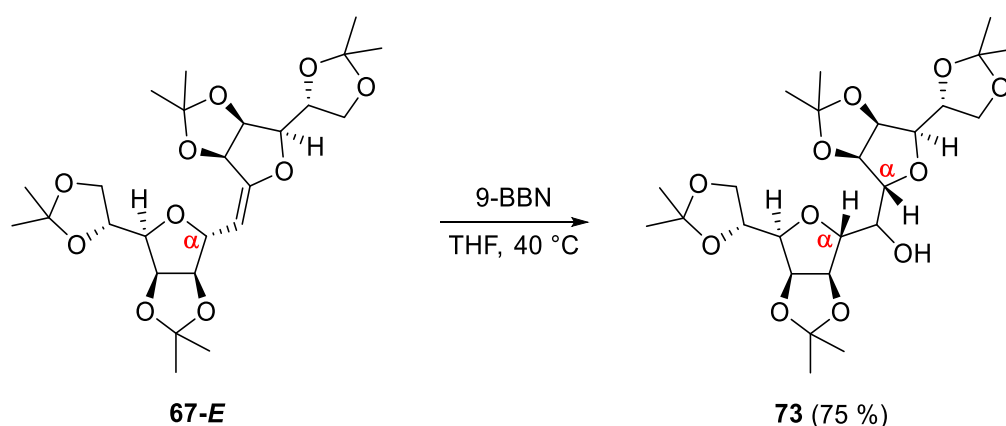


Abbildung 62: Synthese des C-Disaccharids **73**.

Aus den Kopplungskonstanten $J_{1,7}$ und $J_{2,1'}$ wurde die α,α -Konfiguration des Produktes **73** geschlussfolgert. Die Kopplungskonstanten $J_{7,1'} = 8.2$ Hz und $J_{7,1} = 2.3$ Hz waren allerdings nicht identisch. Dies bedeutete, dass eines der furanoiden Kohlenhydrate zur Ebene des jeweilig anderen verdreht sein mussten. Durch $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experiment konnte schließlich die wahrscheinliche Konformation in Lösung bestimmt werden. So ist die räumliche Annäherung der $\text{H-2'}/\text{H-7}$ und $\text{H-2}/\text{H-4'}$ Wasserstoffatome nur in einer *syn*-Konformation von $\text{H-1}/\text{H-7}$ möglich (Abbildung 63). Das Resultat ist eine gestaffelte Konformation, nicht unähnlich der bereits vorgestellten C-Trehalose **O**.

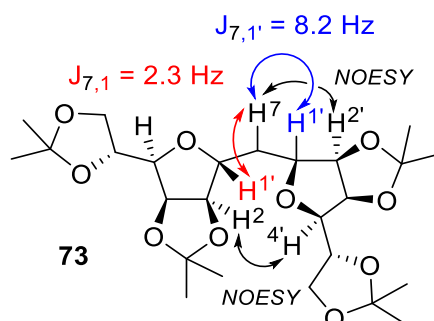


Abbildung 63: Die wahrscheinliche *syn*-Konformation des C-Disaccharids **73**. Der C-7-Hydroxy Substituent wurde für eine bessere Übersicht ausgeblendet.

Reduktive Hydrierung und Entschützung

Aus den Benzyl-geschützten *exo*-Glycalen sollten, neben den Versuchen die Doppelbindung zu funktionalisieren, auch durch reduktive Hydrierungen *C*-Disaccharide dargestellt werden. Die Methylenbrücke zwischen den Kohlenhydraten entspricht der ursprünglichen Struktur der *C*-Trehalose **O**. In der Literatur ist die Synthese des *galacto*-konfigurierten *C*-Trehalose-Derivats nur über eine Route lithierter Glycale von Schmidt *et al.* bekannt.^[70] Daher wurden Versuche durchgeführt das *exo*-Galactal **64-Z** reduktiv zu hydrieren. Die Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung in einer Wasserstoffatmosphäre kann sowohl die Doppelbindung reduzieren als auch die Benzylether reduktiv spalten. Ein Methylen-verbrücktes Kohlenhydrate kann so in einem Schritt synthetisiert werden. Nachdem das *exo*-Galactal **64-Z** nicht hydroboriert werden konnte, wurde versucht unter den beschriebenen Bedingungen das *C*-Disaccharid **74** zu erhalten (Abbildung 64).

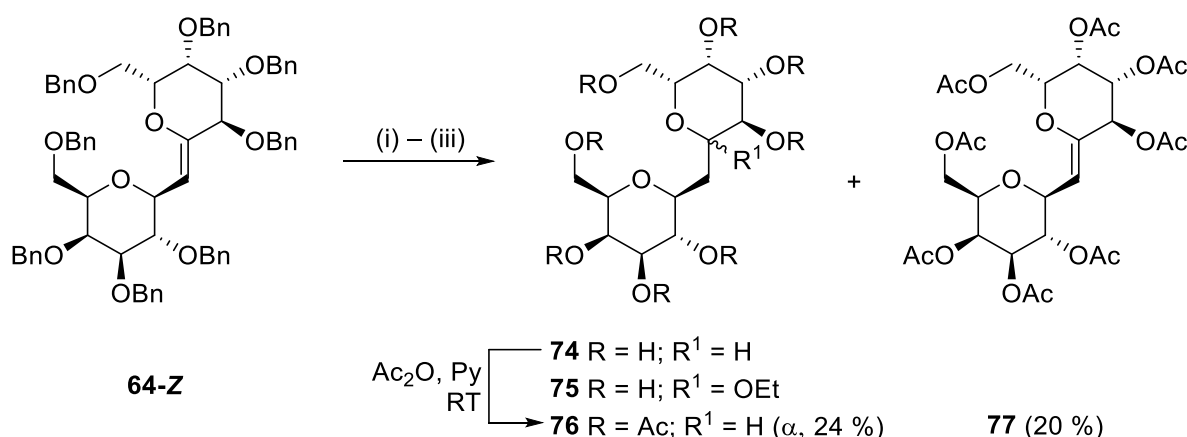


Abbildung 64: Entschützung und Acetylierung des *exo*-Galactals **64-Z**.

Die Bedingungen der katalysierten Hydrierung sind in Tabelle 5 aufgelistet. Die klassischen Bedingungen eines Palladium(0)/Aktivkohle-Katalysators in THF blieben erfolglos. Wie von Taylor *et al.* beschrieben, wurde auf Methanol als Lösemittel verzichtet um eine nucleophile Addition des Alkohols an das anomere Zentrum zu verhindern.^[25] Entsprechend der Vorschrift von Taylor wurde ein Gemisch aus Ethylacetat/Ethanol verwendet und Pearlmans-Katalysator eingesetzt. Dieser sehr aktive^[157] Palladium(II)hydroxid-Katalysator konnte innerhalb von 48 h die Benzylether vollständig reduzieren. Allerdings konnte unter diesen Bedingungen nur ein untrennbares Gemisch der Verbindungen **74** (ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 363.10$) und **75** (ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 407.11$) erhalten werden. Die Verwendung von THF als Lösemittel war schließlich erfolgreich und es entstand augenscheinlich Verbindung **74**, eine Interpretation der analytischen

NMR-Daten war allerdings nicht eindeutig möglich. Für die Charakterisierung wurden daher Acetylgruppen eingeführt.

Tabelle 5: Bedingungen der Palladium-katalysierten Hydrierungen von *exo*-Galactal **64-Z**. Hydrierungen wurden unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt (p = 1 bar).

Eintrag	Bedingungen	Temp. [° C]	t [h]	Ergebnis	Literatur
(i)	Pd/C, H ₂ , THF	RT	48	Keine Rkt.	[85]
(ii)	Pd(OH) ₂ /C, H ₂ , EE/EtOH	RT	48	74/75	[25]
(iii)	Pd(OH) ₂ /C, H ₂ , THF	RT	48	74	[25,85]

Die säulenchromatographische Trennung verlief zunächst erfolgreich, doch eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte eine Mischung aus zwei definierten Produkten mit einer Gesamtausbeute von 44 %. Dabei handelte es sich um die peracetylierte Verbindung **76**, diese war allerdings mit dem acetylierten *exo*-Glycal **77** verunreinigt. Aus der Integration des ¹H-NMR ergab sich ein Verhältnis der Verbindungen **76:77** von 1:0.83. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass die Doppelbindung des *exo*-Glycals **64-Z** nur teilweise hydriert wurde, was die Isolierung des Gemisches der acetylierten Verbindungen erklärte. Die partielle Reduktion der Doppelbindung zu Verbindung **77** konnte in einem hochaufgelösten Massenspektrum direkt nach der Hydrierung nachgewiesen werden (HR-ESI-MS, [M+Na] = 361.11089), wurde aber aufgrund der geringen Signalintensität zunächst nicht weiter betrachtet. Das Gemisch konnte auch nach mehreren Versuchen säulenchromatographischer Auftrennung nicht voneinander getrennt werden.

Für die Bestimmung der Konfiguration von Verbindung **76** wurde ein Vergleich mit der literaturbekannten β,β-Konfiguration angestellt. Die von Schmidt angegebene NMR-Daten^[70] zeigte, dass es sich bei Verbindung **74** um die literaturunbekannte α,β-Konfiguration der anomeren Zentren handeln musste. Anders als bei der Hydrierung des *gluco*-konfigurierten Derivates berichtet^[25], scheint das *galacto-exo*-Glycal **64-Z** in einer katalysierten Hydrierung eine α-Position zu bevorzugen.

Die Synthese des C-Disaccharids **78** sollte mit der reduktiven Hydrierung der Benzylether von Verbindung **70** abschließen (Abbildung 65). Die Verwendung nucleophiler Lösemittel war aufgrund einer fehlenden Doppelbindung möglich, hatte aber keine Auswirkung auf die Hydrierung. Unter keinen der in Tabelle 6 aufgeführten Bedingungen ist eine reduktive

Spaltung der Benzylether möglich. Auch ein teilweise entschütztes Produkt war nicht nachweisbar. Das Verhalten ähnelte dem des Hydroxy-substituierten *endo*-Glucals **22**, welches ebenfalls nicht reaktiv hydriert werden konnte. In allen bisherig beschriebenen Reaktionen der *gluco*-konfigurierten Kohlenhydrate waren diese synthetisch deutlich besser zugänglich. Unter Hydrierbedingungen konnte jedoch nur das *galacto*-konfigurierte *exo*-Glycal **64-Z** entschützt bzw. teilweise reduziert werden.

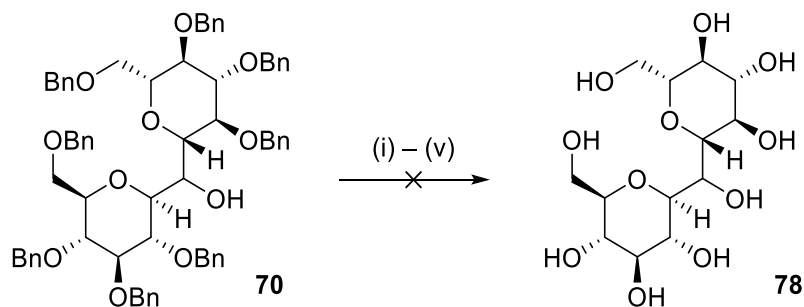


Abbildung 65: Versuch zur reductiven Entschützung des C-Disaccharids **70**.

Tabelle 6: Hydrierbedingungen der Reaktion von C-Disaccharid **70**.

Eintrag	Bedingungen	Temp. [° C]	t [h]	Ausbeute 78 [%]	Literatur
(i)	Pd/C, H ₂ , MeOH	RT	24	Keine Rkt.	[63]
(ii)	Pd/C, H ₂ , THF	RT	24	Keine Rkt.	[85]
(iii)	Pd(OH) ₂ /C, H ₂ , EE/MeOH	RT	48	Keine Rkt.	[25,70,157]
(iv)	Pd(OH) ₂ /C, H ₂ , EE/EtOH	RT	48	Keine Rkt.	[25]
(v)	Pd(OH) ₂ /C, H ₂ , THF	RT	48	Keine Rkt.	[25,85]

Entgegen den Palladium katalysierten, reductiven Hydridrungen von Benzylethern verläuft eine Entschützung von Acetoniden normalerweise bereits unter (stark) sauren Bedingungen. Aufgrund des ungeschützten sekundären C-7 Alkohols sollten keine starken Säuren verwendet werden, da eine Eliminierung und anschließende Zersetzung nicht ausgeschlossen werden konnte. Daher wurde für die Spaltung der Acetonide Pyridinium-Tosylat in Methanol gewählt, welche als sehr milde Methode beschrieben wird.^[158] Die Isolierung der Verbindung **79** zeigte, dass nur die Isopropylidengruppen der primären Alkohole an C-1/C-2 und C-12/C-13 entfernt werden konnten (Abbildung 66). Die Ausbeute war mit 35 % zudem nicht besonders hoch. In einer Reaktion mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur wurde ebenfalls das teilentschützte Produkt **79** erhalten, mit einer Ausbeute von 22 %. In einem weiteren Versuch mit TFA entstand

bei einer erhöhten Temperatur von 40 °C ein komplexes Gemisch an undefinierten Verbindungen. Versuche das Gemisch säulenchromatographisch zu trennen blieben allesamt erfolglos.

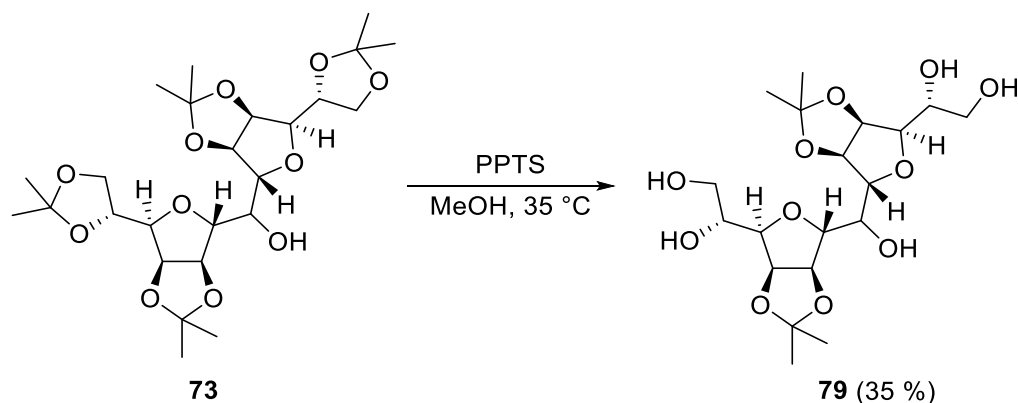


Abbildung 66: Entschützungsversuch der Verbindung **73**.

Ein Vergleich der ^1H -NMR-Spektren zeigte, dass im Vergleich zu Verbindung **73** die Kopplungskonstanten mit $J_{7,1} = 2.2 \text{ Hz}$ und $J_{7,1'} = 8.4 \text{ Hz}$ nahezu unverändert waren und die *syn*-Konformation erhalten blieb. Allerdings führte die Interpretation des ^1H , ^1H -NOESY-Spektrums zur einer von Abbildung 63 differenzierten räumlichen und relativen Anordnung der Kohlenhydrate. Die $\text{H-1}/\text{H-2'}$ und $\text{H-2}/\text{H-7}$ Kopplungen deuteten auf eine annähernd orthogonale Ausrichtung der Furanosenringe hin (Abbildung 67). In dieser räumlichen Orientierung stehen beide Isopropylidenschutzgruppen in großem räumlichen Abstand zueinander. Unter Erhalt der *syn*-Konformation fand durch die partielle Entschützung eine konformelle Veränderung statt. Die verbleibenden Isopropylidengruppen streben so einen möglichst großen Abstand voneinander an.

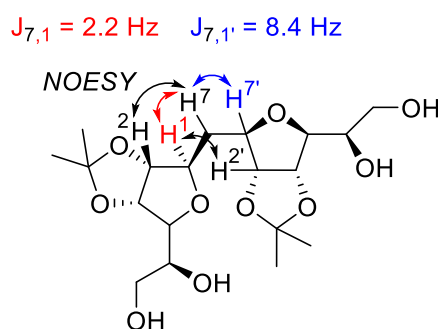


Abbildung 67: Die wahrscheinliche *syn*-Konformation des C-Disaccharids **79**. Der C-7-Hydroxy-Substituent wurde für eine bessere Übersicht ausgeblendet.

Suzuki-Kupplung

Bei der im vorherigen Unterkapitel beschriebenen Verbindung **65** handelt es sich um ein sp^2 -hybridisiertes, vinylicsches Bromid. Solche Verbindungen werden in der Literatur im Zusammenhang mit der Ramberg-Bäcklund-Reaktion selten beschrieben und als eher unerwünschte Nebenprodukte betrachtet.^[91] Anstelle des zuvor durchgeführten Lithium-Bromid-Austauschs, sollte zudem die Idee einer weiteren Variante zur Funktionalisierung getestet werden. Denn Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen setzen oft eine elektrophile sp^2 -hybridisierte Spezies voraus. Dabei handelt es sich nicht selten um vinylicsches Iodide oder Bromide, welche in einer oxidativen Addition mit dem verwendeten Katalysator reagieren. Ein berühmtes Beispiel ist die Suzuki-Kupplung, in welcher vinylicsches Halogenide mit organischen Boronsäuren gekuppelt werden und eine neue C-C-Bindung zwischen beiden Reagenzien entsteht. Chapleur *et al.* konnten so hochsubstituierte, furanoide Kohlenhydrate mit verschiedenen organischen Boronsäuren kuppeln.^[159] Eine Reaktion der Verbindung **65** unter den Bedingungen der Suzuki-Reaktion sollte untersuchen, ob dieses ebenfalls für eine Kreuzkupplung zugänglich war. Dazu wurde die Verbindung **65** in DME zusammen mit Benzolboronsäure gelöst und mit einer wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung versetzt. Nach 10 min. wurde der Palladium(II)-Katalysator hinzugegeben und auf 80 °C erhitzt (Abbildung 68).

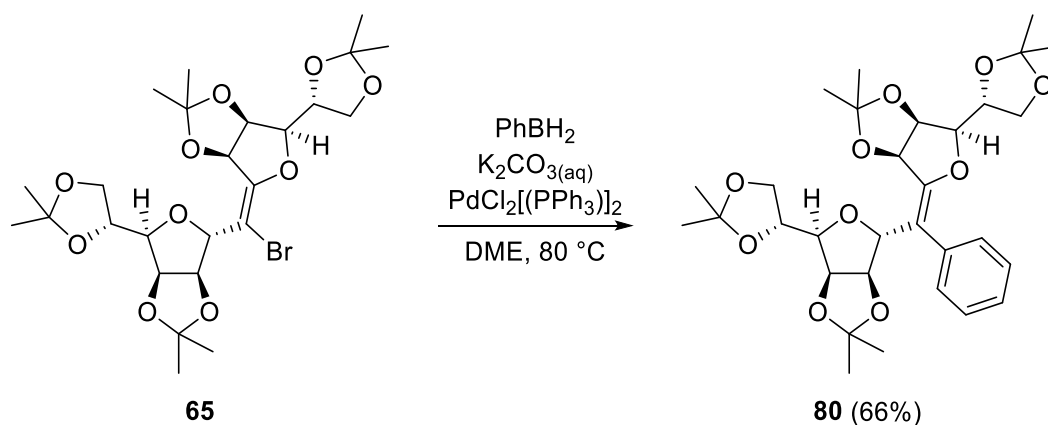


Abbildung 68: Suzuki-Kupplung des Vinylbromids **65**.

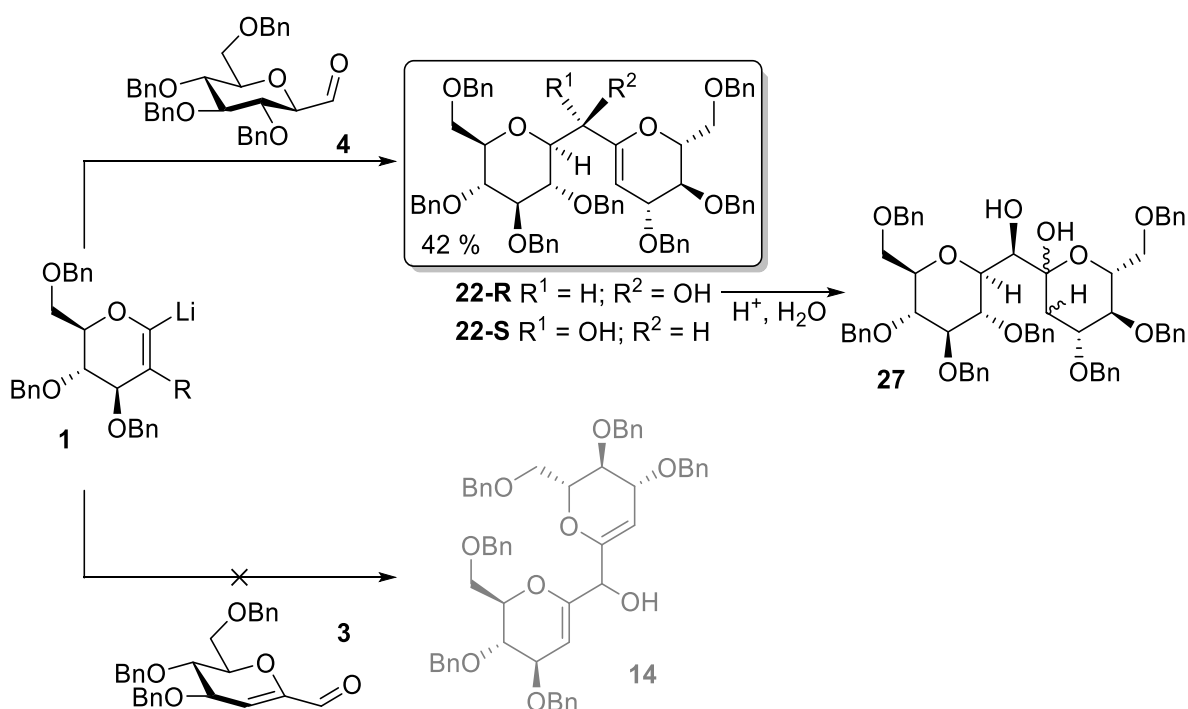
Unter diesen Bedingungen konnte das gekuppelte C-Disaccharid **80** mit einer Ausbeute von 66 % erhalten werden. Werden vinylicsches Halogenide eingesetzt, so verläuft die Suzuki-Kupplung unter Retention der Stereochemie der Doppelbindung.^[160,161] Dies war auch in der gezeigten Kupplung des Vinylbromids **65** der Fall. Beide *manno*-Kohlenhydrate befinden sich auch weiterhin im Produkt in einer (*E*)-Konfiguration.

4 Zusammenfassung

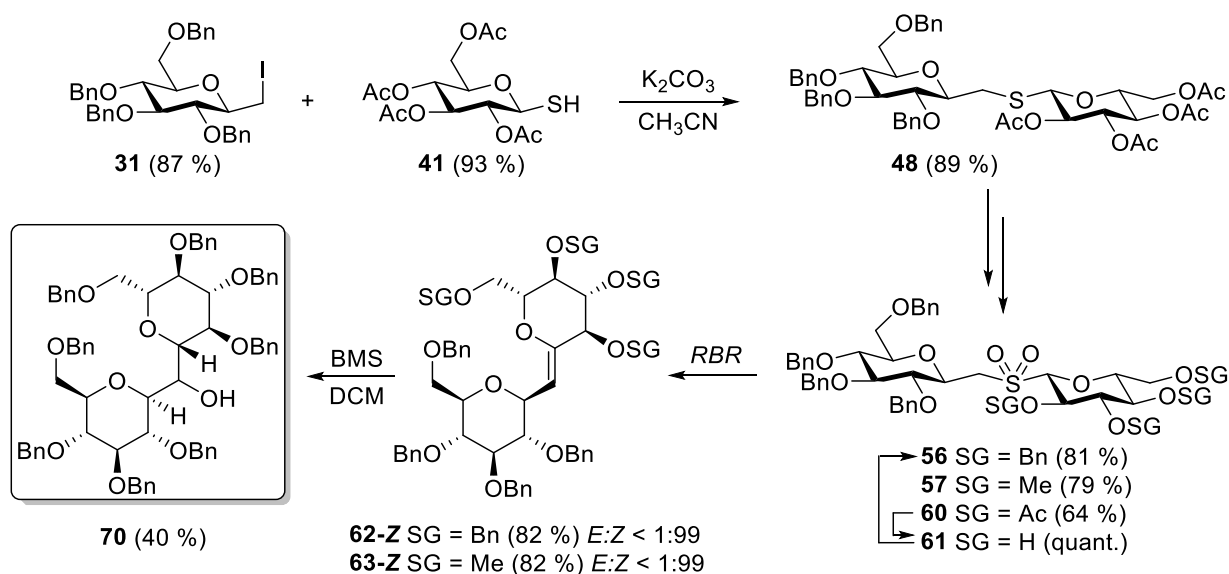
Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese neuer substituierter (1→1')-C-Disaccharide, welche als effektive Kohlenhydrat-Mimetika wirken können. Vorbildstruktur für die Synthesen war die C-Trehalose. Für die verwendete Syntheseroute wurden dabei die bioverträglichen Kohlenhydrate D-Glucose, D-Galactose und D-Mannose verwendet. Die Ramberg-Bäcklund-Reaktion spielte dabei eine entscheidende Schlüsselrolle als C-C-Knüpfungsreaktion zwischen zwei asymmetrischen Kohlenhydraten.

4.1 Glucose

Zunächst wurde eine Route über zwei elektrophile Aldehyde gewählt, die C-C-Knüpfung erfolgte über den nucleophilen Angriff eines lithiierten Glucals **1**. Nach erfolgreicher Synthese des ungesättigten Aldehyds **3** konnte leider kein zweifach ungesättigtes C-Disaccharid **14** dargestellt werden. Die Anwendung des Aldehyds **4** ergab dagegen die literaturunbekannten Diastereomere **22-R** und **22-S**, in einer Ausbeute von 42 %. Interessanterweise zeigte nur Verbindung **22-R** eine hohe Bereitschaft zur Hydrolyse der Doppelbindung, da bereits in Chloroform in kurzer Zeit die Bildung von Diol **27** beobachtet werden konnte.



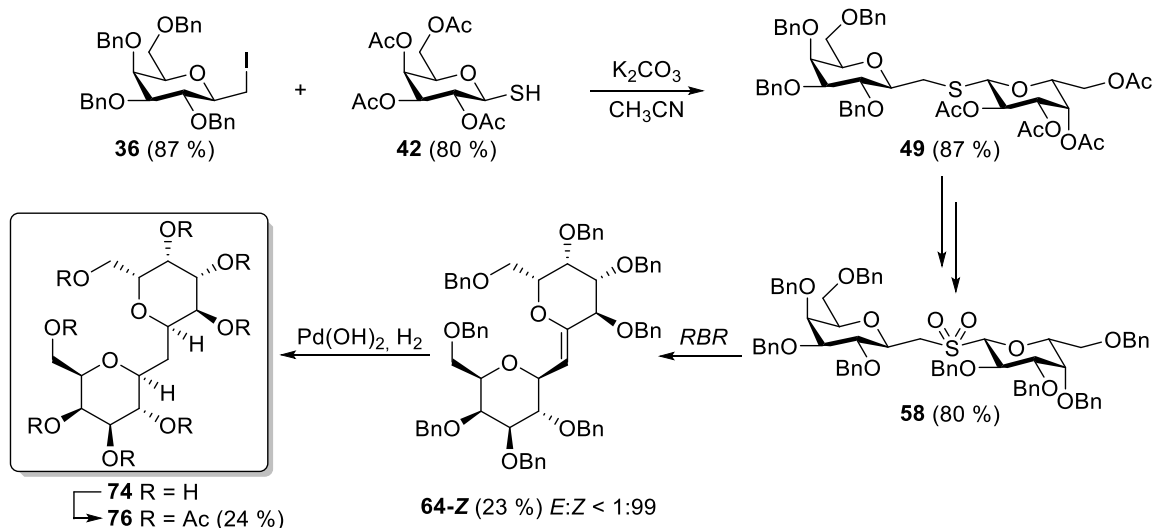
Nach der erfolgreichen Synthese der ungesättigten *C*-Disaccharide **22-R** und **22-S** ergab sich, dass diese nicht zugänglich für Hydroborierungen oder katalysierte Hydrierungen waren. Daher wurde aus Verbindungen **31** und **41** zunächst das *S*-Disaccharid **48** dargestellt. Die anschließende Oxidation ergab die Sulfone **56** und **57**, mit einer Ausbeute von 68 % bzw. 56 %. Wurde die Oxidation des Sulfids vorgezogen, so entstand Sulfon **60** bzw. die OH-freie Verbindung **61**. Die Sulfone konnten unter Chans-Bedingungen in Ramberg-Bäcklund-Reaktionen stereoselektiv zu (*Z*)-Diastereomere **62-Z** und **63-Z** umgesetzt werden. Die Benzylether konnten unter keinen der gewählten Hydrierungsbedingungen gespalten werden. Ähnlich unreaktiv zeigte sich das Benzyl-Methylether geschützte *exo*-Glycal **63-Z**, weder Hydroborierung noch Hydrierung waren erfolgreich. Die perbenzylierte Verbindung **62-Z** konnte allerdings in einer Hydroborierung in das symmetrische und literaturunbekannte β,β -*C*-Disaccharid **70**, mit einer Ausbeute von 40 %, überführt werden. Die vermutete, gestaffelte Konformation erwies sich als sehr ähnlich zu der strukturell sehr ähnlichen *C*-Trehalose.



4.2 Galactose

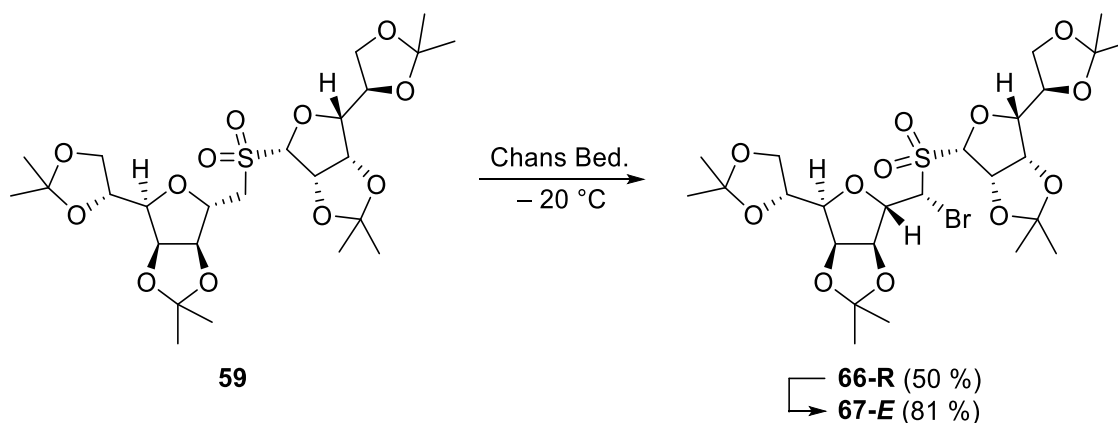
Die Ramberg-Bäcklund-Route der Glucose konnte mit vergleichbarem Erfolg für die Galactose übernommen werden. Aus den Verbindungen **36** und **42** konnten die literaturunbekannten *S*-Disaccharide **49** und **58**, analog der zuvor beschriebenen Route, erhalten werden. Die Ausbeute des Sulfons war mit 80 %, vergleichbar mit dem *gluco*-konfigurierten Derivat **56**. Die Darstellung des *exo*-Glycals **64-Z** erforderte harschere Bedingungen der Chan-Modifikation und anschließende Hydroborierungsversuche blieben allesamt erfolglos. Eine Hydrierung mit

dem aktiven Palladium(II)hydroxid-Katalysator führte letztendlich erfolgreich zur Darstellung von *C*-Disaccharid **74** bzw. der acetylierten *galacto-C*-Trehalose **76**, mit einer Ausbeute von 24 %.

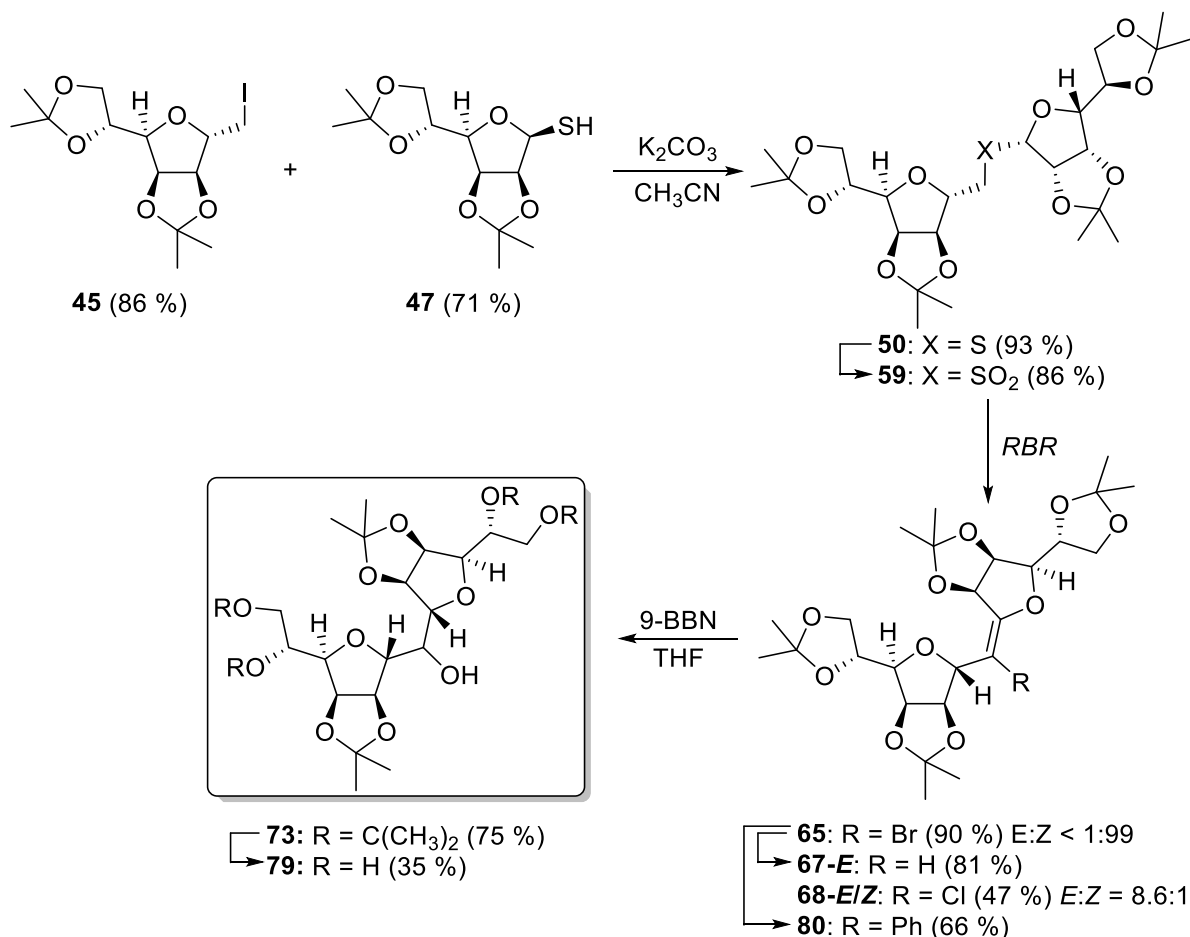


4.3 Mannose

Die Syntheseroute über die furanoide, Isopropylidengruppen geschützte Mannose erlaubte einen verkürzten Reaktionsweg. Die Darstellung eines *C7* *exo*-Glycals war nicht notwendig und so konnte aus dem literaturunbekannten Iodid **45** zusammen mit Thiol **47** das Sulfid **50** synthetisiert werden. Die anschließende Oxidation ergab das Sulfon **59**, mit einer Ausbeute von 86 %. Wurden Chans Bedingungen bei Raumtemperatur angewandt, so konnte aus Sulfon **59** ausschließlich das Vinylbromid **65** erhalten werden. Tiefere Temperaturen unter Chans-Bedingungen führten stereoselektiv und mit einer Ausbeute von 50 % zur Bildung der Zwischenstufe **66-R**. Eine Folgereaktion unter Verwendung des KOH/Alox-Katalysators ergab ausschließlich *exo*-Glycal **67-E**.



Wurde dieses wiederum unter klassischen Chan-Bedingungen umgesetzt so konnte das Vinylbromid **65** isoliert werden. Dies deutete darauf hin, dass eine erneute Halogenierung erst nach der SO₂-Eliminierung und Bildung der Doppelbindung stattfindet. Als sp²-Halogenid erwies sich Vinylbromid **65** als geeignetes Reagenz für eine Suzuki Kupplung und reagierte unter Palladium-Katalyse zu Verbindung **80**. Wurden Meyers Bedingungen der Ramberg-Bäcklund-Reaktion angewandt, so entstand ein Diastereomerenmischung von Vinylchlorid **68-E** und **68-Z** mit einer Ausbeute von 5 % bzw. 43 %. Ein Lithium-Bromid-Austausch der Verbindung **65** mit *t*-BuLi ermöglichte es schließlich das ursprünglich geplante *exo*-Glycal **67-E** dazustellen. Eine anschließende Hydroborierung mit 9-BBN ergab das *C*-Disaccharid **73** mit einer Ausbeute von 68 %. Die resultierende gestaffelte Anordnung der Kohlenhydrate erwies sich ebenfalls als eng verwandt mit der *C*-Trehalose. Die abschließende Reaktion mit PPTS oder TFA als Säure verlief unter partieller Entschützung der sekundären Alkohole zu Verbindung **79**, mit einer Ausbeute von 35 %. Obwohl eine Veränderung der Konformation beobachtet wurde, blieb die gestaffelte Anordnung beider Kohlenhydrate erhalten. Es fand lediglich eine räumliche Umorientierung statt, so dass die Schutzgruppen den größtmöglichen Abstand zueinander einnehmen können.



5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines und generelle Methoden

Alle Lösemittel wurden in technischer Reinheit erworben und destilliert. Die für die Reaktionen verwendeten Lösemittel wurden nach den jeweiligen, herkömmlichen Methoden (DCM, CCl_4 : P_4O_{10} ; THF: Na/Benzophenon, DMSO: CaH_2 , Aceton: Natriumsulfat) getrocknet, destilliert und über Molekularsieb 3 Å bzw. 4 Å gelagert. Wasserfreies Acetonitril, DMF, Methanol, Nitromethan und Toluol wurden von ACROS organics/Fisher scientific bzw. Sigma-Aldrich erworben und wie erhalten eingesetzt. Alle weiteren Reagenzien wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen oder folgenden Firmen in höchstmöglicher Reinheit erworben: ABCR Chemicals, ACROS organics, Alfa Aesar, Carbosynth, Fisher Scientific, Fluorochem, Merck, Sigma-Aldrich und TCI. Die tropfenweise Zugabe von Reagenzien mit exakter Flussrate erfolgte mittels einer Spritzenpumpe der Firma HLL Landgraf.

Falls nicht anders erwähnt wurden alle Reaktionen mittels Schlenk-Technik unter Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt. Präparative Kristallisationen zur Aufreinigung erfolgten ebenfalls unter Stickstoffatmosphäre.

NMR-Spektroskopie: NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance III HD 400 (^1H : 400.16 MHz; ^{13}C : 100.62 MHz) und Bruker Avance III HDX 600 (^1H : 600.13 MHz; ^{13}C : 150.90 MHz) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm, die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Für den internen Standard wurde das jeweilige deuterierte Lösemittel als Referenz verwendet (^1H : Acetonitril- d_3 $\delta = 1.94$, CDCl_3 $\delta = 7.26$, CD_2Cl_2 $\delta = 5.32$, CD_3OD $\delta = 3.31$; DMSO- d_6 = 2.50; ^{13}C : Acetonitril- d_3 $\delta = 118.3$, CDCl_3 $\delta = 77.0$, CD_2Cl_2 $\delta = 53.8$, CD_3OD $\delta = 49.0$, DMSO- d_6 = 39.5). ^1H -NMR-Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet, ^{13}C -Spktn sind breitbandenkoppelt. Zuordnung der einzelnen Signale erfolgte durch Auswertung von DEPT- und 2D-Korrelationsspektren ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC).

Massenspektren: ESI-Massenspektren wurden mit einem Bruker Daltonics ESQUIRE 3000 Plus Massenspektrometer aufgenommen. HR-ESI-Massenspektren wurden auf einem Bruker Daltonics Maxis 4G und einem Bruker Daltonics APEX II (FC-ITR) aufgenommen.

Elementaranalysen: Elementaranalysen wurden mit einem HEKAtech Euro 3000 CHN Analyser durchgeführt.

Polarimetrie: Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem Perkin–Elmer Polarimeter 341 in einer 10 cm Küvette bei 20 °C und einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm gemessen. Bei jeder Messung wurde auf das jeweilig verwendete Lösemittel referenziert.

Schmelzpunktbestimmung: Die Schmelzpunkte kristallisierter Moleküle wurden mit einem Melting Point M560 von Büchi bestimmt.

Analytische Dünnschichtchromatographie: Reaktionsverläufe wurden mittels analytischer Dünnschichtchromatographie verfolgt, dabei wurden Polygram SIL G/UV-Fertigplatten der Firma Macherey-Nagel verwendet. Detektion erfolgte durch Verkohlen einer zuvor mit ethanolischer Schwefelsäurelösung (5 % H₂SO₄) besprühten DC-Platte, Molybänblau- oder Kaliumpermanganatlösung sowie Fluoreszenzlöschung (254/366 nm).

Präparative Säulenchromatographie: Für die präparative Säulenchromatographie zur Auftrennung und Aufreinigung wurde Kieselgel (Silica 60M, 0.032–0.063 mm) der Firma Macherey-Nagel verwendet. Dies erfolgte in Glassäulen mit entsprechend variierender Größe. Sphärisches Kieselgel (ReproSil 70 Si, 50 bzw. 30 μ m) wurde von der Firma Dr. Maisch HPLC GmbH erworben. Die verwendeten Lösemittel wurden alle in technischer Qualität erworben und vor der Verwendung destilliert.

Röntgen-Kristallstrukturanalyse: Für die Verbindungen **48** und **66-R** wurden die Daten mit einem Bruker SMART APEX II DUO Diffraktometer und einer Wellenlänge von $\lambda = 1.54178$ Å (Cu-K α) oder $\lambda = 0.71073$ Å (Mo-K α) erhalten. Für Verbindung **58** wurden die Daten mit einem Rigaku XtaLab Synergy-S Diffraktometer und einer Wellenlänge von $\lambda = 0.71073$ Å (Mo-K α) erhalten. Für alle Kristallbestimmungen und Verfeinerungen wurden die Programme SHELXS und SHELXTL/SHELXLE verwendet.

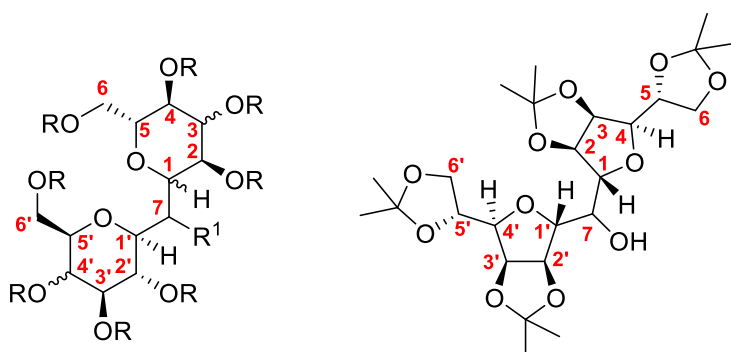
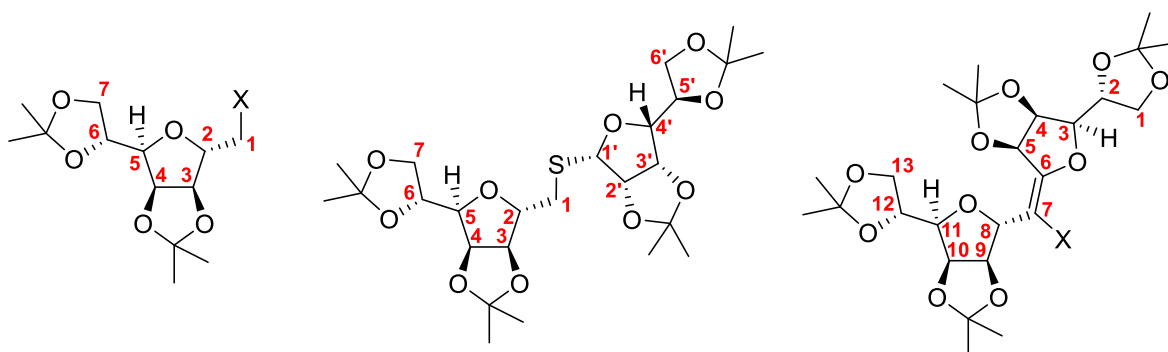
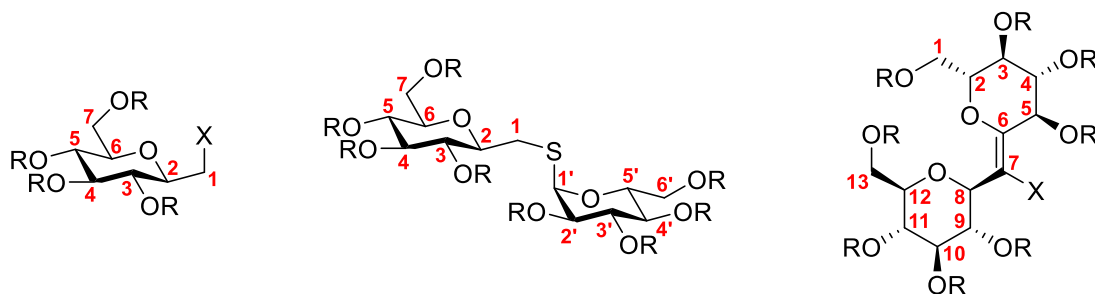
5.1.1 Spezielle Reagenzien

Im Folgenden werden Reagenzien samt Konzentration sowie Hersteller aufgelistet, welche über die erworbene Qualität hinaus aufgereinigt wurden oder im spezifischen Fall von besonderer Relevanz für die Reaktion waren.

- 9-BBN (0.5 M in THF): erworben von Sigma-Aldrich
- Bis(triphenylphosphan)palladiumdichlorid: erworben von Sigma-Aldrich
- Boran-Dimethylsulfid-Komplex: erworben von ACROS organics
- Chans Ramberg-Bäcklund Katalysator KOH/Alox: hergestellt und gelagert nach der Vorschrift von Chan *et. al.*^[91]
- Dibromdifluormethan: erworben von Sigma-Aldrich
- Kaliummethylxanthogenat: erworben von TCI, Kristallisation erfolgte anhand der Methode von DeWit *et. al.*^[162]
- Methyllithium (2.2 M in Diethylether): erworben von ACROS organics
- Natriumhydrid (60 %ige Suspension auf Mineralöl): erworben von Sigma-Aldrich, gewaschen mit Petrolether 60/90 und am Vakuum getrocknet
- Pearlmans Katalysator (20 wt. % loading): erworben von Sigma-Aldrich
- Petasis-Reagenz (5 – 10 %ige Lösung in Toluol): hergestellt nach der Vorschrift von K. v. Klaus und H. Bestian^[163], gelagert unter Lichtausschluss bei 8 °C als 5 – 10 % Lösung in Toluol
- *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan): erworben von Sigma-Aldrich
- Titanocendichlorid: erworben von Sigma-Aldrich und zur Aufreinigung resublimiert
- Trimethylsulfoxoniumiodid: erworben von Sigma-Aldrich
- Wasserfreies Kaliumcarbonat: Nach Trocknung im Exikkator (über P₄O₁₀) in einem Schlenkrohr am Vakuum und unter Erwärmen getrocknet

5.2 Bezifferung der Verbindungen

Die C6 und C7-Monosaccharide wurden gemäß der Kohlenhydratnomenklatur so nummeriert, dass dem anomeren Zentrum die kleinst mögliche Zahl zugeordnet wird. Analog wurden die S-Disaccharide nummeriert, das verbrückende Schwefelatom verbleibt ohne Nummerierung. Die unsymmetrischen C-Disaccharide wurden aus Gründen der Übersicht entlang der längsten Kohlenstoffkette nummeriert. Dabei wurden dem höher oxidierten anomeren Zentrum die kleinere Zahl zugeordnet. Bei symmetrisch substituierten C-Disacchariden erhält das anomere Kohlenstoffatom der ursprünglich höheren Oxidationsstufe die Zahl 1 und wird entlang des Rings nummeriert. Entsprechend das unveränderte anomere Kohlenstoffatom die Zahl 1'.



(*glc*) R = Bn; R¹ = OH

(*gal*) R = Ac; R¹ = H

5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Benzylierung/Methylierung

Eine Lösung des freien Alkohols in abs. DMF (40 mL/mmol) wird mit Benzylbromid/Methyliodid (1.50 eq/freie Alkohol-Gruppe) versetzt. Bei 0 °C wird über 30 min portionsweise Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl bzw. rein, 1.50 eq/freie Alkohol-Gruppe) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf RT erwärmt und nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) mit Methanol (10 mL/mmol NaH) gequenchet. Nach 30 min werden die Lösemittel am Vakuum entfernt und das verbleibende Rohprodukt in Ethylacetat (20 mL/g Rohprodukt) aufgenommen. Die Lösung wird mit H₂O (10 mL/20 mL EE) und anschließend ges. NaCl Lsg. (10 mL/20 mL EE) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 2: Hydroborierung von *exo*-Glycalen

Zu einer Lösung des Glycals in abs. THF (10 mL/mmol) wird bei 0 °C Boran (2.2 eq) über 5 min zugetropft und nach vollständiger Zugabe auf RT erwärmt. Nach vollständiger Hydroborierung (DC-Kontrolle) wird bei 0 °C eine 5 %ige NaOH-Lsg. (0.9 eq_{vol} / Boranlösung) und anschließend eine 30 % H₂O₂-Lsg. (1.7 eq_{vol} / Boranlösung eq) zugegeben und für 30 min gerührt. Es wird mit 50 mL Diethylether verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 50 mL ges. NaCl Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Es folgt eine säulenchromatographische Aufreinigung.

AAV 3: Modifizierte Appel-Reaktion^[133,164]

Der Alkohol wird in abs. Toluol (10 mL/mmol) gelöst, bei 70 °C mit Triphenylphosphan (1.5 eq) und anschließend mit Imidazol (3.0 eq) versetzt. Sobald die Feststoffe gelöst sind wird Iod (1.4 eq) zur Lösung gegeben. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) werden 20 mL ges. NaHCO₃ Lsg. zugegeben und stark gerührt. Nach 30 min werden die Phasen getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phase werden zuerst mit 50 mL ges. NaHSO₃ Lsg. und anschließend mit 50 mL ges. NaCl Lsg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Vakuum entfernt und das verbleibende Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 4: Darstellung der verbrückten Sulfide

Das Thiol wird zusammen mit dem Iodid in abs. Acetonitril (40 mL/mmol) gelöst und bei 40 °C mit Kaliumcarbonat (50 eq) versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit DCM (200 mL) verdünnt und mit 100 mL Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 100 mL ges. NaCl Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das verbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt oder kristallisiert.

AAV 5: Deacetylierung^[144]

Die acetylierte Verbindung wird in Methanol gelöst (30 mL/mmol) und mit einer methanolischen Ammoniak Lsg. (7 N, 10 mL/mmol) versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) werden Lösemittel und flüchtige Reaktionsprodukte am Vakuum entfernt. Das Produkt liegt analysenrein vor.

AAV 6: Oxidation der verbrückten Sulfide^[25,85]

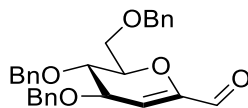
Zu einer Suspension von Sulfid in DCM (20 mL/mmol) und Dinatriumhydrogenphosphat (5.0 eq) wird bei 0 °C *m*CPBA hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird auf RT erwärmt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) mit 50 mL DCM verdünnt. Es wird mit 10 % iger NaHSO₃ Lsg. (2 × 25 mL) und 20 mL ges. NaCl Lsg. gewaschen und die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Vakuum entfernt und das verbleibende Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt oder kristallisiert.

AAV 7: Ramberg-Bäcklund-Reaktion der verbrückten Sulfone (Chans-Protokoll)^[91]

Zu einer Suspension von Alox/KOH-Katalysator (6.0 g/mmol) in *t*BuOH (20 g/mmol) und abs. DCM (3.0 mL/mmol) wird eine Lösung des Sulfons in abs. DCM (5.0 mL/mmol) gegeben. Anschließend wird bei 0 °C Dibrodifluormethan (30 eq) über 1 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei RT bis Reaktionsende (DC-Kontrolle) gerührt und darauf folgend mit 50 mL DCM verdünnt. Verbleibende Feststoffe werden über Celite® filtriert und mit 500 mL DCM nachgewaschen. Das Filtrat wird am Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt.

5.4 Synthese der Verbindungen

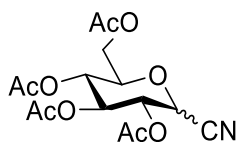
2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzyl-3-desoxy-*D*-arabino-hept-2-enitol (3)



In einem inertisierten Kolben wird 1,5-Anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-1,2-didesoxy-1-[(*SS*)-phenylsulfinyl]-*D*-arabino-hex-1-enitol **2**^[84] (200 mg, 0.37 mmol) in abs. THF (3.5 mL) bei –78 °C vorgelegt. Phenyllithium (232 μ L, 0.46 mmol, 1.25 eq 2.0 M in Bu₂O) wird langsam zugetropft (100 μ L/min). Anschließend wird drei Minuten nach vollständiger Zugabe abs. DMF (114 μ L, 1.48 mmol, 4.0 eq) langsam zugetropft (100 μ L/min). Nach zwei Stunden wird die Reaktionslösung mit ges. Ammoniumchloridlösung (4.0 mL) gequenchet, mit DCM (10 mL) verdünnt und die wässrige Phase wird mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser (3 x 10 mL) sowie ges. Natriumchloridlösung (2 x 10 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 6:1) gereinigt. Es verbleiben 112 mg (0.25 mmol; 68 %) farbloser Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[165]

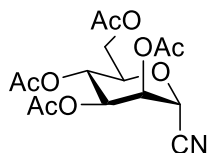
$R_f = 0.66$ (PE:EE 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -42.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H-NMR (400.16 MHz, CDCl₃) δ : 9.24 (s, 1H, CHO), 7.38 – 7.25 (m, 15H, H_{Ar}), 5.85 (d, 1H, $J_{2,3} = 3.10$, H-2), 4.85 – 4.55 (m, 6H, CH₂Ph), 4.39 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2.81$, $J_{3,4} = 6.20$, H-3), 4.19 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 8.50$, $J_{5,6a} = 3.53$, $J_{5,6b} = 3.50$, H-5), 4.02 (dd, 1H, $J_{4,5} = 8.74$, $J_{3,4} = 6.50$, H-4), 3.92 – 3.85 (m, 2H, H-6a,b). ¹³C-NMR (100.62 Hz, CDCl₃) δ : 189.2 (CHO), 151.5 (C-1), 137.8, 137.6 (3C, C_{Ar}), 128.5, 128.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7 (15C, HCA_r), 117.1 (C-2), 77.6 (C-5), 75.6 (C-3), 74.0 (CH₂Ph), 73.5 (C-4), 73.5 (CH₂Ph), 71.5 (CH₂Ph), 67.6 (C-6). HR-ESI-MS m/z 467.18308, ber. für [M+Na]⁺ C₂₈H₂₈O₅: 467.18344

2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-D-glycero-D-gulo-heptononitril und **2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-D-glycero-D-ido-heptononitril (9)**



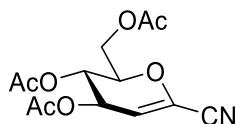
Zu einer Lösung von 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-D-glucopyranosid **7** (10.0 g, 25.6 mmol) in Nitromethan (70 mL) wird Trimethylsilylcyanid (6.35 g, 64.0 mmol) gegeben und auf 40 °C erhitzt. Anschließend wird Bortrifluorid-diethyletherat (4.0 mL, 48 % BF₃) über 15 min. zugegeben und für 2 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösemittel am Vakuum entfernt, das Rohprodukt wird in 50 mL DCM aufgenommen, mit ges. NaHCO₃ (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (2 × 50 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das braune Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kiesegel (PE:EE 1:1 → 1:2) gereinigt. Es verbleiben 3.82 g (10.7 mmol, 42 %) gelbliches Öl. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[166]

β-Anomer: R_f = 0.68 (PE:EE 1:1); ¹H-NMR (400.16 MHz, CDCl₃) δ: 5.46 (pt, 1H, J_{3,2} = 10.1, J_{3,4} = 9.80, H-3), 5.30 (pt, 1H, J_{4,3} = 10.5, J_{4,5} = 9.30, H-4), 5.20 (pt, 1H, J_{5,4} = J_{5,6} = 9.30, H-5), 4.33 (d, 1H, J_{2,3} = 9.80, H-2), 4.25 – 4.05 (m, 2H, H-7a,b), 3.72 (ddd, 1H, J_{6,5} = 9.90, J_{6,7a} = 2.20, J_{6,7b} = 4.77, H-6), 2.20 – 2.03 (4s, 12H, COCH₃). ¹³C-NMR (100.62 Hz, CDCl₃) δ: 170.6 – 168.7 (4C, C_qO), 114.1 (CN), 76.8 (C-6), 72.8 (C-4), 69.8 (C-3), 69.2 (C-5), 66.5 (C-2), 61.5 (C-7), 20.9 – 20.4 (4C, C_qOCH₃)

2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-D-glycero-D-talo-heptonitril (10)

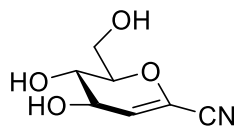
Zu einer Lösung von 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-D-mannopyranosid **8** (10.0 g, 25.6 mmol) in Nitromethan (70 mL) wird Trimethylsilylcyanid (6.35 g, 64.0 mmol, 2.5 eq) gegeben und auf 40 °C erhitzt. Anschließend wird Bortrifluoriddiethyletherat (4.0 mL, 48 % BF₃) über 15 min. zugegeben und für 2h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösemittel am Vakuum entfernt, das Rohprodukt wird in 50 mL DCM aufgenommen, mit ges. NaHCO₃ (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (2 × 50 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das braune Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kiesegel (PE:EE 1:1 → 1:2) gereinigt. Es verbleiben 6.17 g (17.2 mmol, 67 %) gelblicher, amorpher Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[167,168]

R_f = 0.54 (PE:EE 1:2); ¹H-NMR (400.16 MHz, CDCl₃) δ: 5.44 – 5.42 (m, 1H, H-3), 5.38 – 5.35 (m, 1H, H-4), 5.33 – 5.28 (m, 1H, H-5), 4.90 (d, 1H, J_{1,2} = 2.2, 1H, H-2), 4.34 (dd, 1H, J_{6,7b} = 5.3, J_{7a,7b} = 12.6, H-7b), 4.16 (dd, 1H, J_{7a,6} = 2.30, J_{7a,7b} = 12.7, H-7a), 4.11 – 4.06 (m, 1H, H-6), 2.19, 2.11, 2.08, 2.03 (4s, 12H, C_qOCH₃). ¹³C-NMR (100.62 Hz, CDCl₃) δ: 170.4, 169.6, 169.5, 169.5 (4C, C_qO), 113.4 (CN), 74.2 (C-5), 68.8 (C-3), 68.6 (C-2), 65.6 (C-1), 64.9 (C-4), 61.6 (C-6), 20.7, 20.6, 20.6, 20.5 (4C, COCH₃). ESI-MS *m/z* 380.04, ber. für [M+Na]⁺ C₁₅H₁₉NO₉: 380.09

2,6-Anhydro-4,5,7-tetra-*O*-acetyl-3-desoxy-D-arabino-hept-2-enonitril (11)

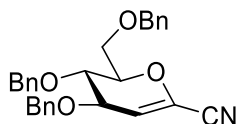
Zu einer Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosylcyanide **10** (0.50 g, 1.40 mmol) in DCM (5.0 mL) wird bei 0 °C DBU (107 mg, 0.70 mmol, 2.0 eq) gegeben. Nach 18 h wird mit DCM (30 mL) verdünnt und mit Wasser (3 \times 5.0 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1) gereinigt. Es verbleiben 258 mg (0.86 mmol; 62 %) farbloser, amorpher Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[167]

R_f = 0.54 (PE:EE 1:2); ¹H-NMR (400.16 MHz, CDCl₃) δ : 5.72 (d, $J_{3,4}$ = 3.70, 1H, H-3), 5.37 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.90, $J_{4,5}$ = 5.30, H-4), 5.23 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.50, $J_{5,6}$ = 6.80, H-5), 4.45 – 4.40 (m, 2H, H-6, H-7a), 4.21 – 4.16 (m, 1H, H-7b), 2.11, 2.09, 2.08 (3s, 9H, C_qOCH₃). ¹³C-NMR (100.62 Hz, CDCl₃) δ : 170.4, 169.8, 169.2 (3C, C_qO), 130.8 (C-2), 112.8 (C-1), 112.3 (C-3), 75.8, 65.9, 65.6 (3C, C-4, C-5, C-6), 60.3 (C-7), 20.7, 20.6, 20.6 (COCH₃).

2,6-Anhydro-3-desoxy-D-arabino-hept-2-enonitril (12)

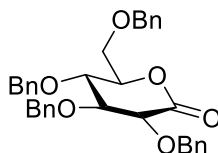
Das 1-Cyano-D-glucal **11** (258 mg, 0.87 mmol) wird in einer Lösung von Kaliumcarbonat (389 mg, 2.82 mmol, 3.25 eq) in EtOH/H₂O (9:1, 20 mL) gerührt. Nach 24 h wird mit Ethanol verdünnt (50 mL) und das Kaliumcarbonat abfiltriert. Das Lösemittel wird am Vakuum entfernt, es verbleiben 147 mg (0.87 mmol, quant.) farbloser, amorpher Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[169]

R_f = 0.61 (CHCl₃:MeOH 5:1); ¹H-NMR (400.16 MHz, CD₃OD) δ: 5.65 (d, *J*_{3,4} = 2.80, 1H, H-3), 4.17 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 2.80, *J*_{4,5} = 7.20, H-4), 3.93 – 3.91 (m, 1H, H-6), 3.90 – 3.88 (m, 1H, H-7a/b), 3.82 (dd, 1H, *J*_{7a,b,6} = 5.10, *J*_{7a,7b} = 12.6, H-7a,b), 3.64 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 7.20, *J*_{5,6} = 9.50, H-5). ¹³C-NMR (100.62 Hz, CDCl₃) δ: 130.2 (C_q-2), 119.4 (C-3), 115.1 (C_q-1), 82.8 (C-6), 69.9 (C-4), 69.3 (C-5), 61.6 (C-7). ESI-MS *m/z* 205.99, 207.97, ber. für [M+³⁵Cl]⁻ C₇H₉NO₄: 206.02 [M+³⁷Cl]⁻ C₇H₉NO₄ 208.02

2,6-Anhydro-4,5,7-tetra-*O*-benzyl-3-desoxy-D-arabino-hept-2-enonitril (13)

Nach **AAV 1** Benzylierung. Ausgehend von 1-Cyano-D-glucal **12** (100 mg, 0.54 mmol), 18 h Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 8:1) gereinigt. Es verbleiben 167 mg (0.38 mmol; 70 %) farbloser amorpher Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[165]

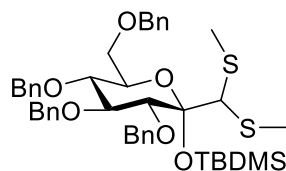
$R_f = 0.49$ (PE:EE 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 – 7.23 (m, 15H, H_{Ar}), 5.71 (d, 1H, $J_{2,3} = 3.1$, H-3), 4.80 (d, 1H, $J = 11.2$, CH_2Ph), 4.67 (d, 1H, CH_2Ph), 4.65 (d, 1H, CH_2Ph), 4.63 – 4.57 (m, 3H, CH_2Ph), 4.23 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3.10$, $J_{3,4} = 6.40$, H-3), 4.16 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 8.40$, $J_{5,6a} = 3.00$, $J_{5,6b} = 4.42$, H-5), 3.94 (dd, 1H, $J_{3,4} = 6.40$, $J_{4,5} = 8.70$, H-4), 3.83 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 4.42$, $J_{6b,6a} = 11.0$, H-6b), 3.76 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 2.80$, $J_{6a,6b} = 11.1$, H-6a). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 137.6, 137.3 (3C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 129.9 (C-2), 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3 (15C, HCAr), 114.3 (C-2), 113.7 (C-1), 78.7 (C-6), 74.9 (C-4), 74.1, 73.6 (2C, CH_2Ph), 73.0 (C-5), 71.5 (CH_2Ph), 67.4 (C-7).

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lacton (16)

Zu einer Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**15**) (5.0 g, 9.20 mmol) in DCM (120 mL) werden bei 0 °C DMP^[98–100] (5.90 g, 13.8 mmol, 1.50 eq) portionsweise hinzugegeben. Nach 48 h wird mit DCM (100 mL) verdünnt und mit 10 %iger Na₂O₃/NaHCO₃ 10 %-Lsg. (2 × 50 mL) gewaschen sowie ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Tol:EE 19:1) gereinigt. Es verbleiben 4.56 g (8.46 mmol; 92 %) gelbliches Öl. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[170]

R_f = 0.58 (Tol:EE 10:1); ¹H-NMR (400.16 MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.07 (m, 20 H, H_{Ar}), 4.91 (d, 1H, *J*_{2,3} = 11.4, H-2), 4.67 – 4.61 (m, 2 H, CH₂Ph), 4.57 – 4.36 (m, 6 H, CH₂Ph), 4.05 (d, 1H, *J* = 6.60, H-3), 3.90 – 3.86 (m, 1 H, H-4), 3.85 – 3.82 (m, 1 H, H-5), 3.66 – 3.57 (m, 2 H, H-6a,b). ¹³C-NMR (100.62 Hz, CDCl₃) δ: 137.6, 137.3 (3C, C_{q,Ar}), 129.9 (C_{q-1}), 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3 (15C, HCAr), 114.3 (C-2), 113.7 (C-3), 78.7 (C-6), 74.9 (C-4), 74.1, 73.6 (2C, CH₂Ph), 73.0 (C-5), 71.5 (CH₂Ph), 67.4 (C-7).

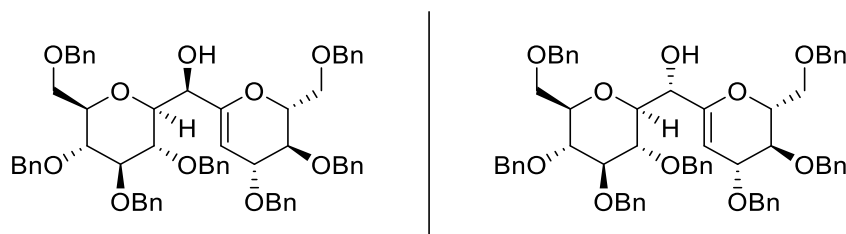
1-*Tert*-butyldimethylsilyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-*C*-[bis(methylthio)methyl]-*D*-glucopyranose (19)



Zu einer Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-1-*C*-[bis(methylthio)methyl]-*D*-glucopyranose **17** (1.00 g, 15.5 mmol) in DCM (10 mL) und 2,6-Lutidin (331 mg, 0.36 mL, 2.0 eq) wird bei 0 °C *Tert*-butyldimethylsilyl zugegeben. Nach 1 h wird auf Raumtemperatur erwärmt und nach 48 h mit DCM (50 mL) und Wasser (10 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 × 50 mL) sowie ges. NaCl-Lsg. (2 × 50 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 9:1) gereinigt. Es verbleiben 1.14 g (14.9 mmol; 97 %) gelbliches Öl.

$R_f = 0.50$ (PE:EE 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -29.0$ ($c = 1.0$, CDCl₃); ¹H-NMR (600.13 MHz, CDCl₃) δ : 7.38 – 7.24 (m, 20H, H_{Ar}), 4.82 (s, 1H, H-1), 4.78 – 4.43 (m, 9H, H-3, 4 × CH₂Ph), 4.10 (m, 1H, H-6), 4.07 (m, 1H, H-5), 3.89 (dd, 1H, $J_{4,3} = 6.40$, $J_{4,5} = 3.67$, H-4), 3.78 (dd, 1H, $J_{7a,6} = 9.90$, $J_{7a,7b} = 4.85$, H-7a), 3.53 (dd, 1H, $J_{7b,6} = 9.90$, $J_{7b,7a} = 4.69$, H-7b), 1.98 – 1.94 (2 × s, 6H, S(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu-Si), 0.06 (2 × s, 6H, CH₃-Si). ¹³C-NMR (150.90 Hz, CDCl₃) δ : 199.1 (C_q-2), 139.1 – 137.5 (4C, C_{q,Ar}), 128.3 – 127.2 (20C, HC_{Ar}), 81.5 (C5), 81.07 (C-3), 80.6 (C-4), 74.9 – 74.8 (4C, CH₂Ph), 73.2 (C-6), 71.8 (C-7), 57.4 (C-1), 25.9 (3C, C_q-(CH₃)₃), 25.7 (C_q-(CH₃)₃), 12.5 (S-CH₃), 11.2 (S-CH₃), – 4.7 (Si-CH₃), – 4.4 (Si-CH₃). HR-ESI-MS m/z 783.31786, ber. für [M+Na]⁺ C₄₃H₅₆O₆S₂Si: 783.31798

2,6:8,12-Dianhydro-1,3,4,9,10,11,13-hepta-*O*-benzyl-D-glycero-D-gulo-D-gluco-tridec-5-desoxy-5-enitol (22-R) und **2,6:8,12-Dianhydro-1,3,4,9,10,11,13-hepta-*O*-benzyl-D-glycero-D-gulo-L-ido-5-desoxy-tridec-5-enitol (22-S)**



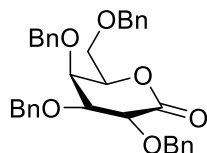
Zu einer Lösung von 1,5-Anhydro-3,4,6-tri-*O*-phenylmethyl-1,2-dideoxy-1-[(*R,S*)-phenylsulfinyl]-*D*-arabino-hex-1-enitol **2** (719 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq) in 10 mL THF wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Phenyllithium (84.0 mg, 1.00 mmol, 1.9 M in Bu_2O , 150 $\mu\text{L}/\text{min}$, 0.75 eq) zugetropft. Nach 5 min wird eine Lösung von β -1-Formyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*D*-glucopyranosid **16** (552 mg, 1.00 mmol, 750 $\mu\text{L}/\text{min}$ 0.75 eq) in 6 mL THF direkt zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird 3 h gerührt, anschließend eine ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 mL) zugegeben und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether ($3 \times 5.0\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 mL), Wasser (10 mL) und ges. NaCl-Lsg (20 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM:EE 20:1) gereinigt. Das so erhaltene Diastereomerengemisch wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1 \rightarrow 2:1) getrennt. Es verbleiben 210 mg (0.22 mmol, 22 %) farbloser amorpher Feststoff **22-R** und 198 mg (0.20 mmol, 20 %) farbloser amorpher Feststoff **22-S**.

(*R*)-Diastereomer **22-R**:

$R_f = 0.11$ (PE:EE 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CD_3CN) δ : 7.30 – 7.20 (m, 35H, H_{Ar}), 5.17 (m, 1H, H-5), 4.86 – 4.43 (m, 14H, CH_2Ph), 4.33 (d, 1H, $J_{7,8} = 6.36$, H-7), 4.16 (m, 1H, H-2), 4.11 (m, 1H, H-4), 3.87 (m, 1H, H-10), 3.85 (m, 1H, H-13b), 3.72 (m, 1H, H-3), 3.71 – 3.69 (m, 2H, H-1a,b), 3.67 – 3.65 (m, 1H, H-13a), 3.63 – 3.60 (m, 1H, H-8), 3.55 – 3.52 (m, 1H, H-11), 3.50 – 3.49 (m, 1H, H-9), 3.43 – 3.40 (m, 1H, H-12). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 155.1 (C_{q} -6), 140.5 – 140.0 (7C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 129.7 – 128.7 (35C, HC_{Ar}), 97.2 (C-5), 88.6 (C-8), 82.6 (C-11), 80.6 (C-12), 79.9 (C-10), 79.7 (C-9), 78.2 (C-2), 76.3 (CH_2Ph), 75.9 (C-4), 75.7 (2C, CH_2Ph , C-3), 75.4 – 74.1 (4C, CH_2Ph), 71.0 (2C, CH_2Ph , C-7), 70.4 (C-1), 70.1 (C-13). HR-ESI-MS m/z 1009.44978, ber. für $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{62}\text{H}_{66}\text{O}_{11}$: 1009.45028 (*Verbindung 27*)

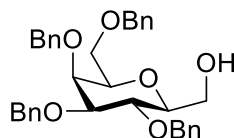
(S)-Diastereomer 22-S:

$R_f = 0.08$ (PE:EE 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 – 7.20 (m, 35H, HC_{Ar}), 5.14 (m, 1H, H-5), 4.95 – 4.48 (m, 14H, CH_2Ph), 4.37 (d, 1H, $J_{7,8} = 9.66$, H-7), 4.27 (dd, 1H, $J_{4,3} = 6.10$, $J_{4,5} = 2.00$, H-4), 3.99 – 3.92 (m, 1H, H-2), 3.91 – 3.87 (m, 1H, H-3), 3.78 – 3.76 (m, 1H, H-11), 3.75 – 3.69 (m, 3H, H-8, H-1a,b), 3.62 – 3.56 (m, 4H, H-9, H-10, H-13a,b), 3.46 – 3.44 (m, 1H, H-12), 2.38 (d, 1H, $J = 10.2$, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 155.0 ($\text{C}_{\text{q-6}}$), 183.5 – 138.1 (7C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.4 – 127.5 (35C, HC_{Ar}), 96.0 (C-5), 87.2 (C-8), 79.1 (C-12), 78.3 (C-10), 78.2 (C-9), 77.9 (C-12), 77.6 (C-2), 76.7 (C-4), 75.9 – 74.9 (3C, CH_2Ph), 74.7 (C-3), 75.6 – 73.2 (3C, CH_2Ph), 70.1 (CH_2Ph), 68.9 (CH_2Ph), 68.7 (C-7) 68.5 (CH_2Ph). HR-ESI-MS m/z 991.43885, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{62}\text{H}_{64}\text{O}_{10}$: 991.43917

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-galactono-1,5-lacton (33)

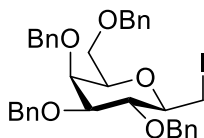
Zu einer Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-galactopyranose **32** (5.00 g, 9.20 mmol) in DCM (120 mL) werden bei 0 °C DMP^[98–100] (5.90 g, 13.8 mmol, 1.5 eq) portionsweise hinzugegeben. Nach 48 h wird mit DCM (100 mL) verdünnt und mit 10 %iger Na₂O₃/NaHCO₃ Lsg. (2 × 50 mL) sowie ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 5:1) gereinigt. Es verbleiben 4.37 g (8.10 mmol; 88 %) gelbliches Öl. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[134]

$R_f = 0.32$ (PE:EE 3:1); ¹H-NMR (400.16 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 – 7.15 (m, 20H, H_{Ar}), 5.14 (d, 1H, $J_{H,H} = 10.9$, CH₂Ph), 4.88 (d, 1H, $J_{H,H} = 11.2$, CH₂Ph), 4.74 – 4.54 (m, 4H, CH₂Ph), 4.46 – 4.38 (m, 3H, H-2, CH₂Ph), 4.28 (ddd, $J_{5,4} = 1.50$, $J_{5,6b} = 7.80$, $J_{5,6a} = 5.8$, H-5), 4.11 (pt, $J_{4,3} = J_{4,5} = 1.00$, H-4), 3.83 (dd, $J_{4,3} = 9.60$, $J_{4,5} = 2.10$, H-4), 3.67 – 3.56 (m, 2H, H-6a,b). ¹³C-NMR (100.62 Hz, CDCl₃) δ : 170.0 (C-1), 137.7 – 137.4 (4C, C_{q,Ar}), 128.5 – 127.5 (20C, HC_{Ar}), 80.1 (C-3), 77.3 (2C, C-2, C-5), 75.3 (CH₂Ph), 74.7 (C-CH₂Ph), 73.6 (CH₂Ph), 72.8 (CH₂Ph), 72.5 (C-4), 67.5 (C-6)

2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy- β -D-glycero-L-manno-hept-1-enitol (35)

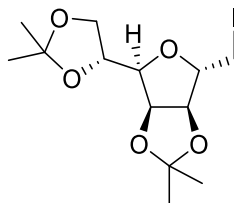
Nach **AAV 2**. Ausgehend von 1-Methyliden-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-galactopyranosid **34** (2.5 g, 4.66 mmol) mit 9-BBN (0.5 M in THF), 3 h Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 2:1) gereinigt. Es verbleiben 2.04 g (3.68 mmol; 79 %) farbloser amorpher Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[171]

$R_f = 0.61$ (PE:EE 1:1); $[\alpha]_D^{20} = 34.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 – 7.21 (m, 20H, H_{Ar}), 4.93 – 4.88 (m, 2H, CH_2Ph), 4.75 – 4.55 (m, 4H, CH_2Ph), 4.45 – 4.37 (m, 2H CH_2Ph), 3.94 (br. d, $J_{5,4} = 2.70$ Hz, H-5), 3.90 (pt, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.50$, H-3), 3.82 (dd, 1H, $J_{7b,6} = 2.70$, $J_{7b,7a} = 11.70$, H-7b), 3.67 (dd, 1H, $J_{7a,6} = 5.10$, $J_{7a,7b} = 11.70$, H-7a), 3.60 (dd, 1H, $J_{4,3} = 9.50$, $J_{4,5} = 2.80$, H-4), 3.58 – 3.46 (m, 3H, H-6, H-1a,b), 3.32 (ddd, 1H, $J_{2,1a} = 2.70$, $J_{2,1b} = 5.20$, $J_{2,3} = 9.5$, H-2). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 138.6 – 137.8 (4C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.4 – 127.5 (20C, HC_{Ar}), 84.6 (C-2), 79.6 (C-6), 75.3 (CH_2Ph), 75.2 (C-5), 74.5 (CH_2Ph), 73.7 (C-3), 73.5 (CH_2Ph), 72.3 (CH_2Ph), 68.9 (C-1), 62.5 (C-7). ESI-MS m/z 577.32, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_6$: 577.26

2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-1-iodo- β -D-glycero-L-manno-hept-1-enitol (36)

Nach **AAV 3**. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy- β -D-glycero-L-manno-hept-1-enitol **35** (2.0 g, 3.61 mmol), 30 min Reaktionszeit. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1) gereinigt. Es verbleiben 2.08 g (3.13 mmol; 87 %) farbloser amorpher Feststoff.

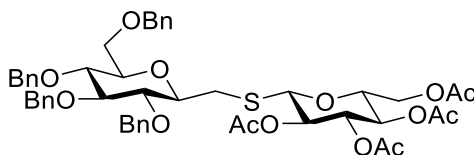
$R_f = 0.53$ (PE:EE 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 – 7.22 (m, 20H, H_{Ar}), 4.96 – 4.93 (m, 2H, CH_2Ph), 4.73 – 4.57 (m, 4H, CH_2PH), 4.50 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.7$, CH_2Ph), 4.41 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.7$, CH_2Ph), 3.96 (br. d, 1H, $J_{5,4} = 2.70$ Hz, H-5), 3.76 (pt, 1H, pt, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.25$, H-3), 3.61 – 3.56 (m, 4H, H-4, H-6, H-7a,b), 3.49 (dd, 1H, $J_{1a,2} = 2.40$, $J_{1a,1b} = 10.5$, H-1a), 3.25 (dd, 1H, $J_{1b,2} = 7.20$, $J_{1b,1a} = 10.5$, H-1b), 3.15 (ddd, 1H, $J_{2,1a} = 2.40$, $J_{2,1b} = 7.20$, $J_{2,3} = 9.20$, H-2). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 138.7 – 138.0 ($\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.5 – 127.5 (HC_{Ar}), 84.3 (C-4), 78.8 (C-3), 78.7 (C-2), 77.3 (C-6), 75.6 (CH_2Ph), 74.4 (CH_2Ph), 73.7 (C-5), 73.6 (CH_2Ph), 72.1 (C_2Ph), 68.8 (C-7), 7.0 (C-1). ESI-MS m/z 687.22, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{IO}_5$: 687.16

2,5-Anhydro-3,4:6,7-di-*O*-isopropylidene-1-iodo-D-glycero-D-talo-heptitol (47)


Nach **AAV 3**. Ausgehend von 3,6-Anhydro-1,2:4,5-di-*O*-isopropyliden-D-*glycero*-D-*manno*-heptitol **44** (2.0 g, 7.30 mmol), 15 min Reaktionszeit. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1) gereinigt. Es verbleiben 2.40 g (6.24 mmol; 86 %) farbloser amorpher Feststoff.

$R_f = 0.49$ (PE:EE 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -4.60$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CD_3CN) δ : 4.74 (dd, 1H, $J_{4,3} = 6.00$, $J_{4,5} = 3.5$, H-4), 4.70 (dd, 1H, $J_{3,2} = 1.00$, $J_{3,4} = 6.00$, H-3), 4.26 (m, 1H, H-6), 4.16 (m, 1H, H-2), 4.03 (dd, 1H, $J_{7a,6} = 8.50$, $J_{7a,7b} = 6.40$, H-7a), 3.92 – 3.87 (m, 2H, H-5, H-7b), 3.24 (dd, 1H, $J_{1a,2} = 8.60$, $J_{1a,1b} = 10.2$, H-1a)*, 3.18 (dd, 1H, $J_{1b,2} = 7.00$, $J_{1b,1a} = 10.2$, H-1b)*, 1.42 (s, 3H, $\text{C}_q(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.36 (s, 3H, $\text{C}_q(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.29 (s, 6H, $2 \times \text{C}_q(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CD_3CN) δ : 113.3 ($\underline{\text{C}}_q(\text{CH}_3)_2$), 109.6 ($\underline{\text{C}}_q(\text{CH}_3)_2$), 85.7 (C-2), 85.3 (C-3), 82.0 (C-4), 81.7 (C-5), 74.14 (C-6), 67.6 (C-7), 27.1 – 25.0 (4C, $\text{C}_q(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 5.8 (C-1). * Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 407.03259, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{IO}_5$: 407.03285. gem. C 40.61, H 5.56, anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{IO}_5$: C 40.65, H 5.51

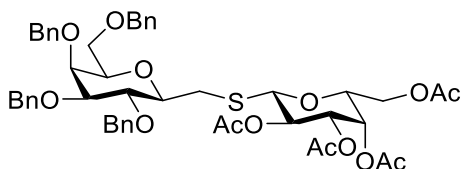
2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol (48)



Nach **AAV 4**. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-deoxy-1-iodo-D-glycero-D-gulo-heptitol **31** (1.85 g, 2.78 mmol) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid **41** (1.10 mg, 3.01 mmol, 1.10 eq), 30 min Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird aus *n*-Hexan (50 mL/g Rohprodukt) kristallisiert. Es verbleiben 2.23 g (2.47 mmol, 89 %) farblose kristalline Nadeln.

$R_f = 0.42$ (PE:EE 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -24.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 – 7.10 (m, 20H, H_{Ar}), 5.13 (pt, 1H, $J_{3',2'} = 9.50$, $J_{3',4'} = 9.52$, H-3'), 5.03 (pt, $J_{4',3'} = 9.52$, $J_{4',5'} = 9.50$, H-4'), 4.92 (pt, 1H, $J_{2',1'} = 9.50$, $J_{2',3'} = 9.50$, H-2'), 4.85 – 4.82 (m, 3H, CH_2Ph), 4.79 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 10.8$, CH_2Ph), 4.73 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.50$, H-1'), 4.62 – 4.56 (m, 2H, CH_2Ph), 4.52 – 4.48 (m, 2H, CH_2Ph), 4.14 (dd, 1H, $J_{6'a,5} = 4.50$, $J_{6'a,6'b} = 12.4$, H-6'a), 4.01 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 2.10$, $J_{6'b,6'a} = 12.4$), 3.68 – 3.49 (m, 7H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-5', H-7a,b), 3.39 (m, 1H, H-6), 3.10 (m, 1H, H-1a)*, 2.72 (m, 1H, H-1b)*, 1.99 – 1.95 (4 \times s, 12H, C_qOCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 170.7 – 169.3 (4C, C_qOCH_3), 138.4 – 137.9 (4 C, $\text{C}_{q,\text{Ar}}$), 128.5 – 127.7 (HC_{Ar}), 87.0 (C-4), 83.2 (C-1'), 80.0 (C-2), 79.2 (C-3), 78.8 (C-6), 78.3 (C-5), 75.6 (2 C, CH_2Ph , C-5'), 75.2 (CH_2Ph), 75.0 (CH_2Ph), 74.0 (C-3'), 73.5 (CH_2Ph), 70.4 (C-2'), 68.9 (C-7), 68.2 (C-4'), 61.9 (C-6'), 30.9 (C-1), 20.7 – 20.6 (4 C, C_qOCH_3). * Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 923.32875, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{O}_{14}\text{S}$: 923.32830. gem. C 65.23, H 6.12, S 3.33, anal. ber. für $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{O}_{14}\text{S}$: C 65.32, H 6.26, S 3.56. Smp. 119.2 °C (*n*-Hex).

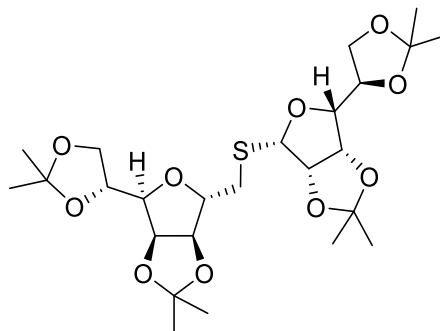
2,6-Anhydro-3,4,5,7-benzyl-*O*-acetyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-galacto-heptitol (49)



Nach **AAV 4**. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy- β -D-glycero-L-manno-hept-1-enitol **35** (2.08 g, 3.13 mmol) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-galactopyranosid **42** (1.25 mg, 3.34 mmol, 1.10 eq), 1 h Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 1:1) gereinigt. Es verbleiben 2.45 g (2.72 mmol; 87 %) farbloser amorpher Feststoff.

$R_f = 0.64$ (PE:EE 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -23.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 – 7.23 (m, 20H, H_{Ar}), 5.33 (m, 1H, H-4'), 5.14 (pt, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 10.0$, H-2'), 4.94 – 4.89 (m, 3H, H-3', CH_2Ph), 4.72 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.7$, CH_2Ph), 4.68 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.0$, H-1'), 4.64 – 4.61 (m, 2H, CH_2Ph), 4.59 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.6$, CH_2Ph), 4.45 – 4.39 (m, 2H, CH_2Ph), 4.04 (m, 2H, H-6'a,b), 3.96 (br. d, 1H, $J_{5,4} = 2.70$, H-5), 3.86 (pt, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.41$, H-3), 3.75 (m, 1H, H-5'), 3.58 (dd, 1H, $J_{4,3} = 9.40$, $J_{4,5} = 2.72$, H-4), 3.55 – 3.51 (m, 3H, H-6, H-7a,b), 3.48 (ddd, 1H, $J_{2,3} = 9.40$, $J_{2,1b} = 6.93$, $J_{2,1a} = 2.30$, H-2), 3.16 (dd, 1H, $J_{1a,1b} = 14.2$, $J_{1a,2} = 2.30$, H-1a), 2.79 (dd, 1H, $J_{1b,1a} = 14.2$, $J_{1a,2} = 6.80$, H-1b), 1.99 (s, 3H, C_qOCH_3), 1.96 (s, 3H, C_qOCH_3), 1.95 (s, 3H, C_qOCH_3), 1.88 (s, 3H, C_qOCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 170.3 – 169.7 (4C, C_qOCH_3), 138.6 – 137.8 (4C, $\text{C}_{q,\text{Ar}}$), 128.4 – 127.5 (20C, HC_{Ar}), 84.5 (C-4), 84.0 (C-1'), 79.9 (C-2), 77.1 (C6), 77.0 (C-3), 75.3 (CH_2Ph), 74.7 (CH_2Ph), 74.1 (C-5'), 73.8 (C-5), 73.5 (CH_2Ph), 72.1 (CH_2Ph), 72.0 (C-3'), 68.8 (C-7), 67.5 (C-2'), 67.1 (C-4'), 61.3 (C-6'), 31.3 (C-1), 20.6 – 20.5 (C_qOCH_3). HR-ESI-MS m/z . 923.32901, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{O}_{14}\text{S}$: 923.32830. gem. C 65.24, H 6.37, S 3.52, anal. ber. für $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{O}_{14}\text{S}$: C 64.32, H 6.26, S 3.56.

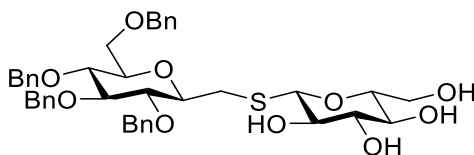
2,5-Anhydro-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-1-*S*-(2',3':5',6'-tetra-di-*O*-isopropyliden- β -D-mannofuranosyl)-1-thio- α -D-glycero-D-talo-heptitol (50)



Nach **AAV 4**. Ausgehend von 2,5-Anhydro-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-1-iodo-D-glycero-D-talo-heptitol **45** (2.09 g, 5.43 mmol) und 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-thio- β -D-mannofuranosid **47** (1.50 mg, 5.43 mmol, 1.0 eq), 1 h Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 3:1) gereinigt. Es verbleiben 2.70 g (5.07 mmol; 93 %) farbloser amorpher Feststoff.

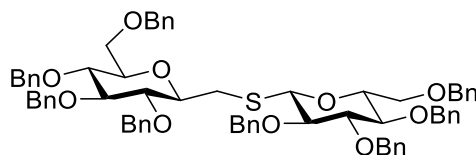
$R_f = 0.16$ (PE:EE 4:1); $[\alpha]_D^{20} = 99.7$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 5.39 (br. s, 1H, H-1'), 4.79 – 4.76 (m, 2H, H-4, H-3'), 4.68 (dd, $J_{3,2} = 6.10$, $J_{3,4} = 0.90$, H-3), 4.58 (br. d, 1H, $J = 6.05$, H-2'), 4.46 – 4.36 (m, 2H, H-6, H-5'), 4.27 (pt, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 7.3$, H-2), 4.12 – 4.02 (m, 5H, H-7a,b, H-4', H-6'a,b), 3.82 (dd, 1H, $J_{5,4} = 3.70$, $J_{5,6} = 7.60$, H-5), 2.70 – 2.60 (m, 2H, H-1a,b), 1.50 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (br. s, 6H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 113.0 (2C, $\underline{\text{C}}_q(\text{CH}_3)_2$), 109.3 ($\underline{\text{C}}_q(\text{CH}_3)_2$), 109.2 ($\underline{\text{C}}_q(\text{CH}_3)_2$), 89.8 (C-1'), 85.6 (C-2'), 84.3 (C-3), 83.4 (C-2), 81.0 (C-5), 80.9 (C-4), 80.1 (C-4'), 79.8 (C-3'), 73.3 (C-6)*, 72.3 (C-5)*, 67.0 (C-7)***, 66.9 (C-6')**, 31.6 (C-1), 26.9 – 24.7 (8C, $\text{C}_q(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$). *, ** Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 555.22387, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_{10}\text{S}$: 555.22344

2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol (51)



Nach **AAV 5**. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol **48** (2.35, 2.61 mmol), 24 h Reaktionszeit. Es verbleiben 1.88 g (2.56 mmol, quant.) farbloser, amorpher Feststoff.

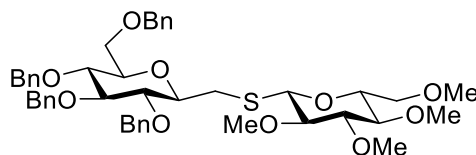
$R_f = 0.10$ (PE:EE 1:4); $[\alpha]_D^{20} = -28.0$ ($c = 1.0$, DMSO- d_6); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.11 (d, 1H, $J_{\text{gem,OH-2',2'}} = 5.70$, OH-2'), 5.04 (d, 1H, $J_{\text{gem,OH-3',3'}} = 3.50$, OH-3'), 4.95 (br. s., 1H, OH-5'), 4.82 – 4.66 (m, 6H, OH-4', CH₂Ph), 4.57 – 4.49 (m, 5H, CH₂Ph), 4.33 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.70$, H-1'), 3.71 – 3.59 (m, 4H, H-3, H-6', H-7a*), 3.55 – 3.39 (m, 5H, H-2, H-4, H-5, H-6, H-7b*), 3.14 – 3.07 (m, 4H, H-1b**, H-3', H-4', H-5'), 3.04 – 2.98 (m, 1H, H-2'), 2.76 (dd, 1H, $J = 7.50$, $J = 13.6$, H-1a**). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, DMSO- d_6) δ : 138.6 – 138.2 (4C, C_{q,Ar}), 128.3 – 127.5 (HC_{Ar}), 85.9 (C-4), 85.0 (C-1'), 81.0 (C-4'), 80.6 (C-3), 78.3 (C-2), 78.2 (2C, C-5, C-6), 78.0 (C-3'), 74.5 – 74.0 (3C, CH₂Ph), 73.1 (C-2'), 72.4 (CH₂Ph), 69.9 (C-5'), 68.9 (C-6'), 61.0 (C-7'), 30.4 (C-1). *, ** Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 755.28477, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ C₄₁H₄₈O₁₀S: 755.28604.

2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol (52)

Nach **AAV 1** Benzylierung. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol **51** (1.00 g, 1.36 mmol), 20 h Reaktionszeit. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1) gereinigt. Es verbleiben 1.40 g (1.28 mmol; 94 %) farbloser amorpher Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen (mit Ausnahme des H-1') der Literatur. ^[25]

$R_f = 0.42$ (PE:EE 4:1); $[\alpha]_D^{20} = 14.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 – 7.16 (m, 40 H, H_{Ar}), 4.92 – 4.48 (m, 17H, H-1', CH_2Ph), 3.74 – 3.55 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7a,b, H-3', H-4', H-6'a,b), 3.45 – 3.38 (m, 3H, H-2, H-2', H-5'), 3.27 (dd, 1H, $J_{1a,1b} = 14.2$, $J_{1a,2} = 2.40$, H-1a), 2.83 (dd, 1H, $J_{1b,1a} = 14.2$, $J_{1b,2} = 5.80$, H-1b). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 138.6 – 138.1 (8C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.5 – 127.5 (40C, HC_{Ar}), 87.1 (C-4), 86.6 (C-4'), 84.7 (C-1'), 82.0 (C-2), 79.8 (C-3), 79.4 (C-2'), 79.0 (C-6), 78.9 (C-5), 78.3 (C-3'), 77.9 (C-5'), 75.6 (CH_2Ph), 75.4 (CH_2Ph), 75.2 (CH_2Ph), 75.1 (CH_2Ph), 75.0 (CH_2Ph), 74.9 (CH_2Ph), 73.5 (CH_2Ph), 73.4 (CH_2Ph), 69.1 (C-7)*, 68.9 (C-6)*, 31.1 (C-1). * Diese Signale können vertauscht sein.

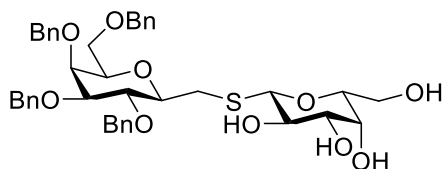
2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol (53)



Nach **AAV 1** Methylierung. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol **51** (500 mg, 0.68 mmol), 16 h Reaktionszeit. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1) gereinigt. Es verbleiben 350 mg (0.44 mmol; 65 %) farbloser amorpher Feststoff.

$R_f = 0.20$ (PE:EE 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -39.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 – 7.11 (m, 20H, H_{Ar}), 4.88 – 4.82 (m, 3H, CH_2Ph), 4.78 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 10.8$, CH_2Ph), 4.67 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 10.9$, CH_2Ph), 4.58 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 12.0$, CH_2Ph), 4.54 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 10.8$, CH_2Ph), 4.48 – 4.43 (m, 2H, H-1', CH_2Ph), 3.67 – 3.57 (m, 5H, H-4, H-5, H-6, H-7a,b), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (m, 1H, H-3), 3.52 – 3.46 (m, 4H, H-6'a*, OCH_3), 3.44 (m, 1H, H-6'b*), 3.40 (m, 1H, H-2), 3.27 (s, 3H, CH_3), 3.19 – 3.03 (m, 4H, H-1b**, H-3', H-4', H-5'), 2.88 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 9.70$, $J_{2',3'} = 8.50$, H-2'), 2.78 (dd, 1H, $J_{1a,1b} = 5.90$, $J_{1a,2} = 14.1$, H-1a**). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 138.5 – 138.1 (4C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.4 (20C, HC_{Ar}), 88.2 (C-4'), 87.1 (C-4), 84.4 (C-1'), 83.7 (C-2'), 80.0 (C-5), 79.3 (C-2), 79.2 (C-3), 79.0 (C-5'), 78.7 (C-3'), 78.3 (C-6), 75.5 (CH_2Ph), 75.1 (CH_2Ph), 75.0 (CH_2Ph), 73.5 (CH_2Ph), 71.2 (C-6'), 69.0 (C-7), 60.8 (OCH_3), 60.5 (OCH_3), 60.3 (OCH_3), 59.2 (OCH_3), 31.3 (C-1). *, ** Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 811.34882, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{O}_{10}\text{S}$: 811.34864.

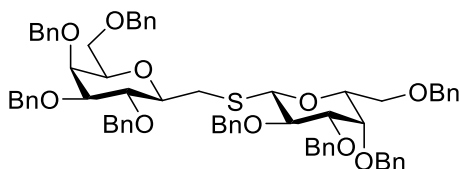
2,6-Anhydro-3,4,5,7-benzyl-*O*-acetyl-1-*S*-(β -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-galacto-heptitol (54)



Nach **AAV 5**. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-benzyl-*O*-acetyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-galacto-heptitol **49** (2.35 g, 2.61 mmol), 24 h Reaktionszeit. Es verbleiben 1.89 g (2.61 mmol, quant.) farbloser, armorpher Feststoff.

$R_f = 0.05$ (PE:EE 1:4); $[\alpha]_D^{20} = -13.2$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 – 7.21 (m, 20H, H_{Ar}), 4.92 – 4.87 (m, 2H, CH_2Ph), 4.72 – 4.54 (m, 4H, CH_2Ph), 4.46 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.7$, CH_2Ph), 4.36 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.7$, CH_2Ph), 4.30 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.70$, H-1'), 3.91 – 3.79 (m, 4H, H-4, H-3', H-4', H-6'a*), 3.71 (m, 1H, H-6'b*), 3.62 – 3.50 (m, 4H, H-3, H-5, H-7a**, H-5'), 3.46 – 3.30 (m, 4H, H-2, H-6, H-7b**, H-2'), 3.13 (dd, 1H, $J_{1a,1b} = 14.6$, $J_{1a,2} = 2.10$, H-1a), 3.08 (br. s, 1H, OH), 2.97 (br. s, 1H, OH), 2.77 (dd, 1H, $J_{1b,1a} = 14.6$, $J_{1b,2} = 7.80$, H-1b), 2.75 (br. s, 1H, OH), 1.85 (br. s, 1H, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 138.24 – 137.5 (4C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.5 – 127.5 (20 C, HC_{Ar}), 86.1 (C-4), 84.5 (C-4'), 79.5 (C-2), 78.3 (C-3'), 77.3 (C-6***), 77.2 (C-5'***), 75.5 (CH_2Ph), 74.7 (C-5), 74.5 (CH_2Ph), 73.7 (C-3), 73.6 (CH_2Ph), 72.3 (CH_2Ph), 69.8 (C-2'), 69.5 (C-1'), 69.3 (C-7), 62.8 (C-6'), 30.5 (C-1). *, **, *** Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 755.28550, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{O}_{10}\text{S}$: 755.28604.

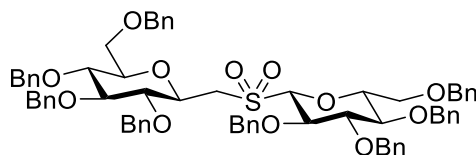
2,6-Anhydro-3,4,5,7-tera-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-galacto-heptitol (55)



Nach **AAV 1** Benzylierung. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-benzyl-*O*-acetyl-1-*S*-(β -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-galacto-heptitol **54** (1.89 g, 2.58 mmol), 48 h Reaktionszeit. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 5:1) gereinigt. Es verbleiben 1.16 g (1.06 mmol; 41 %) farbloses Öl.

$R_f = 0.43$ (PE:EE 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -20.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 – 7.16 (m, 40H, H_{Ar}), 4.92 – 4.55 (m, 12H, CH_2Ph), 4.48 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.70$, H-1'), 4.45 – 4.33 (m, 4H, CH_2Ph), 3.97 (br. d, 1H, $J = 2.70$, H-4'*), 3.93 (br. d, 1H, $J = 2.60$, H-5'*), 3.81 (pt, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.40$, H-3), 3.75 (pt, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 9.50$, H-2'), 3.57 – 3.44 (m, 9H, H-2, H-4, H-6, H-7a,b, H-3', H-5', H-6'a,b), 3.20 (dd, 1H, $J_{1a,2} = 1.70$, $J_{1a,1b} = 13.8$, H-1a), 2.72 (dd, 1H, $J_{1b,2} = 8.40$, $J_{1b,1a} = 13.8$, H-1b). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 138.8 – 137.8 (8C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.5 – 126.9 (40C, HC_{Ar}), 85.2 (C-1'), 84.7 (C-2'), 84.0 (C-3), 79.9 (C-2), 78.4 (C-3'), 77.7 (C-4), 76.9 (C-6), 76.8 (C-5'), 75.5 (CH_2Ph), 75.1 (CH_2Ph), 74.5 (2C, CH_2Ph), 73.7 (2C, C-5, C-4'), 73.5 (2C, CH_2Ph), 72.6 (CH_2Ph), 72.1 (CH_2Ph), 68.6 (C-7), 68.3 (C-6'), 32.0 (C-1). * Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 1115.47418, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{69}\text{H}_{72}\text{O}_{10}\text{S}$: 1115.47384. Gem. C 75.82, H 6.61, S 2.70, anal. Ber. für $\text{C}_{69}\text{H}_{72}\text{O}_{10}\text{S}$: C 75.80, H 6.64, S 2.93

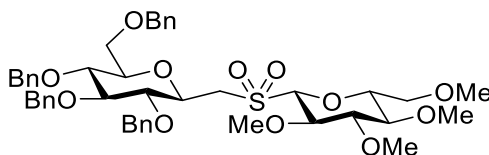
***S,S*-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol (56)**



Nach **AAV 6**. Ausgehend von (*S,S*)-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol **61** (50.0 mg, 65.4 μ mol), 14 h Reaktionszeit. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1) gereinigt. Es verbleiben 49.0 mg (45.8 μ mol, 81 %) farbloser amorpher Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. ^[25]

$R_f = 0.42$ (PE:EE 4:1); $[\alpha]_D^{20} = 14.3$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 – 7.11 (m, 40 H, H_{Ar}), 4.89 – 4.64 (m, 10H, CH_2Ph), 4.54 – 4.39 (m, 7H, H-1', CH_2Ph), 3.98 (pt, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 9.00$, H-2'), 3.76 – 3.71 (m, 1H, H-6), 3.66 – 3.53 (m, 9H, H-2, H-4, H-5, H-7a,b, H-3', H-4', H-6'a,b), 3.46 (dd, 1H, $J_{1a,1b} = 14.9$, $J_{1a,2} = 3.20$, H-1a), 3.41 – 3.36 (m, 2H, H-3, H-5'), 3.26 (dd, 1H, $J_{1b,1a} = 14.9$, $J_{1b,2} = 6.80$, H-1b). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 138.3 – 137.7 (8C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.5 – 127.5 (40C, HC_{Ar}), 90.7 (C-1'), 87.0 (C-4'), 86.4 (C-5), 82.0 (C-4), 80.1 (C-3'), 79.1 (C-3), 78.7 (C-5'), 77.9 (2C, C-2, C-2'), 75.2 – 74.9 (6C, CH_2Ph), 74.2 (C-6), 73.3 (2C, CH_2Ph), 68.8 (C-6'*), 68.4 (C-7*), 52.8 (C-1). * Diese Signale können vertauscht sein. ESI-MS m/z 1147.64, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{69}\text{H}_{72}\text{O}_{12}\text{S}$: 1147.46

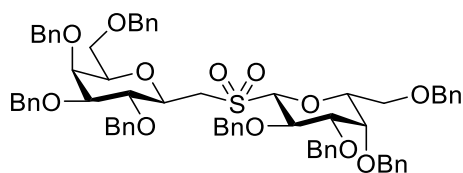
***S,S*-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol (57)**



Nach **AAV 6**. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol **52** (1.49 g, 1.37 mmol), 2 h Reaktionszeit. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1) gereinigt. Es verbleiben 1.24 g (1.10 mmol, 81 %) farbloser amorpher Feststoff.

$R_f = 0.18$ (PE:EE 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 – 7.06 (m, 20H, H_{Ar}), 4.88 – 4.81 (m, 3H, CH_2Ph), 4.73 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 10.8$, CH_2Ph) 4.64 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.1$, CH_2Ph), 4.49 – 4.39 (m, 4H, H-1', CH_2Ph), 3.75 (m, 6H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7a,b), 3.55 – 3.52 (m, 6H, OCH_3), 3.50 – 3.39 (m, 7H, H-1a, H-2, H-2', H-6'a,b, OCH_3), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.21 – 3.06 (m, 4H, H-1b, H-3', H-4', H-5'). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 138.4 – 137.7 (4C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.5 – 127.5 (20C, HC_{Ar}), 90.4 (C-1'), 88.3 (C-4'), 87.1 (C-5), 80.0, 79.3, 78.8, 78.7, 78.4, 77.9 (C-2, C-3, C-4, C-2', C-3', C-5'), 75.3 (CH_2Ph), 75.1 (CH_2Ph), 74.8 (CH_2Ph), 74.3 (C-6), 73.4 (CH_2Ph), 70.8 (C-6'), 68.7 (C-7), 61.0 (OCH_3), 60.5 (OCH_3), 60.4 (OCH_3), 59.4 (OCH_3), 52.7 (C-1). HR-ESI-MS m/z 843.33820, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{O}_{12}\text{S}$: 843.33847. Gem. C 75.82, H 6.61, S 2.70, anal. Ber. für $\text{C}_{69}\text{H}_{72}\text{O}_{10}\text{S}$: C 75.80, H 6.64, S 2.93

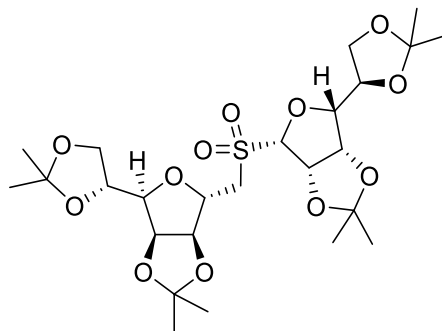
***S,S*-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-galacto-heptitol (58)**



Nach **AAV 6**. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-galacto-heptitol **55** (1.10 g, 1.01 mmol), 1.5 h Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird aus *n*-Hex/EE (4:1; RT) kristallisiert. Es verbleiben 914 mg (0.81 mmol, 80 %) farblose Nadeln.

$R_f = 0.19$ (PE:EE 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -24.5$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 – 7.16 (m, 40H, H_{Ar}), 4.93 – 4.80 (5H, CH_2Ph), 4.71 – 4.54 (m, 6H, CH_2Ph), 4.50 (d, 1H, $J_{1,2'} = 9.41$, H-1'), 4.40 – 4.32 (m, 6H, H-2', CH_2Ph), 3.94 (br. d, $J = 1.60$, H-4'), 3.86 (br. d, $J = 2.40$, H-5), (m, 1H, H-2), 3.61 – 3.46 (m, 9H, H-3, H-4, H-6, H-7a,b, H-3', H-5', H-6'a,b), 3.34 – 3.25 (m, 2H, H-1a,b). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 138.6 – 137.7 (8C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.5 – 127.4 (40C, HC_{Ar}), 91.2 (C-1'), 84.3 (C-3'*), 83.7 (C-4*), 78.1 (C-5'***), 77.0 (C-6**), 76.5 (C-3), 75.0 (2C, CH_2Ph), 74.8 (C-2'), 74.5 (CH_2Ph), 74.0 (C-2), 73.9 (C-4'), 73.5 (CH_2Ph), 73.3 (CH_2Ph), 72.8 (C-5), 72.3 (CH_2Ph), 68.7 (C-6'***), 67.9 (C-7'***), 54.4 (C-1). *, **, *** Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 1147.46292, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{69}\text{H}_{72}\text{O}_{12}\text{S}$: 1117.46367. Gem. C 73.49, H 6.45, S 2.49, anal. ber. für $\text{C}_{69}\text{H}_{72}\text{O}_{12}\text{S}$: C 73.64, H 6.45, S 2.85. Smp. 107.5 °C (*n*-Hex/EE 4:1).

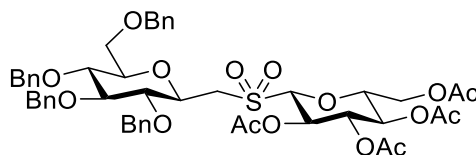
***S,S*-Dioxo-2,5-anhydro-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-1-*S*-(2',3':5',6'-tetra-di-*O*-isopropyliden- β -D-mannofuranosyl)-1-thio- α -D-glycero-D-talo-heptitol (59)**



Nach **AAV 6**. Ausgehend von 2,5-Anhydro-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-1-*S*-(2',3':5',6'-tetra-di-*O*-isopropyliden- β -D-mannofuranosyl)-1-thio- α -D-glycero-D-talo-heptitol **50** (1.12 g, 2.10 mmol), 10 min Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird in mehreren Fraktionen aus DCM/EE (1:1; – 28 °C) kristallisiert. Es verbleiben 1.10g (1.95 mmol, 93 %) farblose Nadeln.

$R_f = 0.32$ (DCM:EE 1:1); $[\alpha]_D^{20} = 48.0$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 5.33 (dd, 1H, $J_{2,1'} = 1.00$, $J_{2,3'} = 6.10$, H-2'), 4.94 (br. s, 1H, H-1'), 4.92 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 6.10$, $J_{3',4'} = 3.80$, H-3'), 4.85 – 4.82 (m, 2H, H-3, H-4), 4.65 (pt, $J_{2,1a} = J_{2,1b} = J_{2,3} = 6.80$, H-2), 4.51 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 7.40$, $J_{4',5'} = 3.70$, H-4'), 4.42 – 4.37 (m, 2H, H-6, H-5'), 4.11 – 4.02 (m, 4H, H-7a,b, H-6'a,b), 3.86 (dd, 1H, $J_{5,4} = 1.90$, $J_{5,6} = 7.50$, H-5), 3.30 – 3.20 (m, 2H, H-1a,b), 1.51 (br. s, 6H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (br. s, 6H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (br. s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 114.0 – 109.3 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 97.4 (C-1'), 84.7 (C-3), 84.6 (C-4'), 81.4 (C-5), 80.6 (C-4), 80.3 (C-3'), 80.0 (C-2'), 78.4 (C-2), 73.0 (C-5'*), 72.9 (C-6*'), 66.7 (C-6'**), 66.5 (C-7'**), 51.1 (C-1), 26.8 – 24.5 (8C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$). *, ** Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 587.21298, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_{12}\text{S}$: 587.21327. Gem. C 53.20, H 7.18, S 5.45, anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_{12}\text{S}$: C 53.18, H 7.14, S 5.68. Smp. 95.3 °C (DCM/EE 1:1, unter Zersetzung).

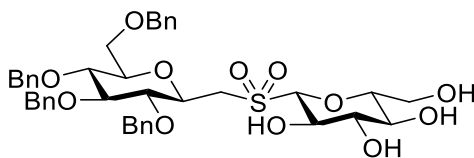
***S,S*-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol (60)**



Nach **AAV 6**. Ausgehend von 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol **48** (200 mg, 0.22 mmol), 2 h Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird aus *n*-Hex/EE (10:1; RT) kristallisiert. Es verbleiben 132 mg (0.14 mmol, 64 %) farblose Nadeln.

$R_f = 0.63$ (PE:EE 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -17.5$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 – 7.10 (m, 20H, H_{Ar}), 5.56 (d, 1H, $J_{2',1'} = 10.0$, $J_{2',3'} = 9.10$, H-2'), 5.15 (pt, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 9.20$, H-3'), 5.06 (pt, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 9.40$, H-3'), 4.91 – 4.78 (m, 4H, CH_2Ph), 4.68 – 4.58 (m, 3H, H-1', CH_2Ph), 4.51 – 4.44 (m, 2H, CH_2Ph), 4.15 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 2.30$, $J_{6'a,6'b} = 12.7$, H-6'a), 4.15 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 4.40$, $J_{6'b,6'a} = 12.7$, H-6'a), 3.73 – 3.64 (m, 7H, H-2, H-4, H-5, H-6, H-7a,b, H-5'), 3.52 – 3.46 (m, 2H, H-3, H-1a), 3.24 – 3.19 (m, 1H, H-1b), 2.00 (s, 3H, C_qOCH_3), 1.98 (s, 6H, C_qOCH_3), 1.97 (s, 3H, C_qOCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 170.5, 170.0, 169.2, 169.1 (C_qOCH_3), 138.1, 137.9, 137.7, 137.6 ($\text{C}_{q,\text{Ar}}$), 128.6 – 127.7 (20C, HC_{Ar}), 88.8 (C-1'), 87.1 (C-2), 78.8 (C-3), 78.3 (C-4), 77.8 (C-5), 76.3 (C-6), 75.7, 75.1, 74.9 (CH_2Ph), 73.9 (C-5'), 73.7 (C-3'), 73.4 (CH_2Ph), 68.5 (C-7), 67.5 (C-4'), 66.3 (C-2'), 61.1 (C-6'), 50.7 (C-1). HR-ESI-MS m/z 955.31804, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{O}_{16}\text{S}$: 955.31813. Gem. C 62.97, H 6.18, S 3.51, anal. ber. für $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{O}_{16}\text{S}$: C 63.08, H 6.05, S 3.44.

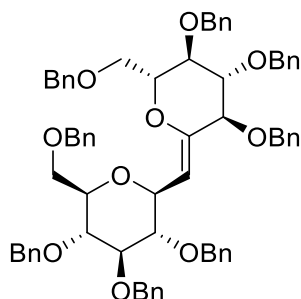
***S,S*-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol (61)**



Nach **AAV 5**. Ausgehend von *S,S*-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol **60** (100 mg, 0.11 mmol), 24 h Reaktionszeit. Es verbleiben 83.9 mg (0.11 mmol, quant.) farbloser, amorpher Feststoff.

$R_f = 0.14$ (PE:EE 1:3); $[\alpha]_D^{20} = -6.6$ ($c = 1.0$, DMSO- d_6); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.36 – 7.15 (m, 20H, H_{Ar}), 5.53 (d, 1H, $J_{\text{gem,OH,H}} = 5.30$, OH-2'), 5.20 (d, 1H, $J_{\text{gem,OH,H}} = 5.00$, OH-4'), 5.13 (d, 1H, $J_{\text{gem,OH,H}} = 5.00$, OH-3'), 4.84 – 4.48 (m, 11H, H-1', CH_2Ph), 3.85 (pt, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 8.80$, H-4), 3.75 (pt, 1H, $J = 8.80$, H-2), 3.66 – 3.37 (m, 11H, H-1a,b, H-2, H-5, H-6, H-7a,b, H-2', H-4', H-5', H-6'a,b), 3.33 (s, 1H, OH-6'), 3.26 – 3.20 (m, 2H, H-3', H-6'a), 3.17 – 3.14 (m, 1H, H-6'b). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, DMSO- d_6) δ : 138.5 – 138.0 (4C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.3 – 127.5 (20C, HC_{Ar}), 91.0 (C-1'), 85.8 (C-2), 82.0 (C-3'), 79.6 (C-3), 77.9 (2C, C-2', C-4'), 77.7 (C-5), 76.3, 74.5, 74.0 (CH_2Ph), 72.9 (C-4), 72.5 (CH_2Ph), 69.9 (C-6), 69.2 (C-5'), 68.7 (C-7), 60.5 (C-6'), 53.4 (C-1). HR-ESI-MS m/z 787.27629, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{O}_{12}\text{S}$: 787.27587.

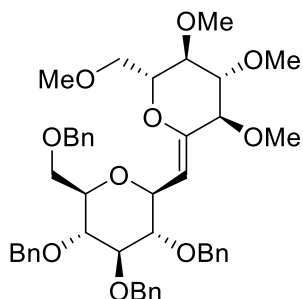
(Z)-2,6:8,12-Dianhydro-1,3,4,5,9,10,11,13-octa-O-benzyl-7-desoxy-D-glycero-D-gulo-L-gulo-tridec-6-enitol (62-Z)



Nach **AAV 7**. Ausgehend von *S,S*-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol **56** (1.23 g, 1.09 mmol), 23 h Reaktionszeit. Das verbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1) gereinigt. Es verbleiben 957 mg (0.93 mmol, 82 %) farbloses Öl. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[25]

$R_f = 0.42$ (PE:EE 4:1); $[\alpha]_D^{20} = 14.3$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 – 7.16 (m, 40H, H_{Ar}), 5.11 (d, 1H, $J_{7,8} = 8.80$, H-7, entspricht (*Z*)-Diastereomer), 4.88 – 4.81 (m, 3H, CH_2Ph), 4.74 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.4$, CH_2Ph), 4.69 – 4.50 (m, 11H, CH_2Ph), 4.46 – 4.44 (m, 2H, H-8, CH_2Ph), 3.95 (m, 1H, H-2), 3.90 (d, $J_{5,4} = 6.20$, H-5), 3.78 – 3.75 (m, 2H, H-1a, H-3), 3.72 – 3.64 (m, 6H, H-1b, H-4, H-10, H-11, H-13a,b), 3.48 (m, 1H, H-12), 3.36 (pt, 1H, $J_{9,8} = J_{9,10} = 9.20$, H-9). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 152.6 ($\text{C}_{\text{q-6}}$), 138.8 – 137.8 (8C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 136.4 – 127.3 (40C, HC_{Ar}), 108.5 (C-7), 86.7 (C-10), 84.6 (C-3), 83.1 (C-9), 78.7 (C-5)*, 78.8 (C-11)*, 78.2 (C-8), 78.1 (C-2), 77.9 (C-4), 75.5, 74.9, 74.5, 74.2, 75.9 (CH_2Ph), 73.5 (C-12), 73.4 (CH_2Ph), 73.3 (CH_2Ph), 72.1 (CH_2Ph), 69.0 (C-13), 68.8 (C-1). * Diese Singale können vertauscht sein. ESI-MS m/z 1081.66, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{69}\text{H}_{70}\text{O}_{10}$: 1081.49

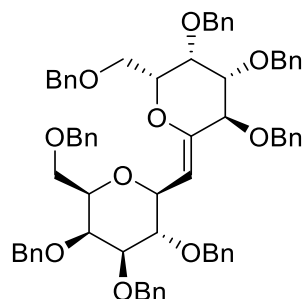
(Z)-2,6:8,12-Dianhydro-1,3,4,5-tetra-*O*-benzyl-9,10,11,13-tetra-*O*-methyl-7-desoxy-D-glycero-D-gulo-L-gulo-tridec-6-enitol (63-Z)



Nach **AAV 7**. Ausgehend von *S,S*-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-gulo-heptitol **57** (340 mg, 0.41 mmol), 20 h Reaktionszeit. Das verbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 2:1) gereinigt. Es verbleiben 254 mg (0.34 mmol, 82 %) farbloses Öl.

$R_f = 0.41$ (PE:EE 2:1); ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 – 7.14 (m, 20H, H_{Ar}), 4.94 (d, 1H, $J_{7,8} = 9.3$, H-7, entspricht (*Z*)-Diastereomer), 4.89 – 4.47 (m, 8H, CH_2Ph), 4.35 (pt, 1H, $J_{8,7} = J_{8,9} = 9.20$, H-8), 3.80 – 3.76 (m, 1H, H-2), 3.72 – 3.48 (m, 8H, H-1, H-5, H-6, H-8, H-10, H-11, H-13a,b), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (br. s, 6H, OCH_3), 3.32 (m, 2H, H-9, H-4), 3.21 (dd, H, $J_{3,2} = 10.0$, $J_{3,4} = 6.60$, H-3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 152.1 (C_q -6), 138.8 – 137.2 (4C, $\text{C}_{q,\text{Ar}}$), 128.3 – 127.4 (20C, HC_{Ar}), 108.1 (C-7), 86.7 (C-10), 85.3 (C-4), 83.0 (C-9), 80.6 (C-5), 79.1 (C-3), 78.6 (C-6), 78.3 (C-11), 77.4 (2C, C-2, C-12), 77.6, 74.9, 74.5, 73.4 (CH_2Ph), 73.2 (C-8), 73.2 (C-1), 69.0 (C-13), 59.5, 59.3, 58.9, 58.0 (OCH_3). HR-ESI-MS m/z 777.36126, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{O}_{10}$: 777.36092

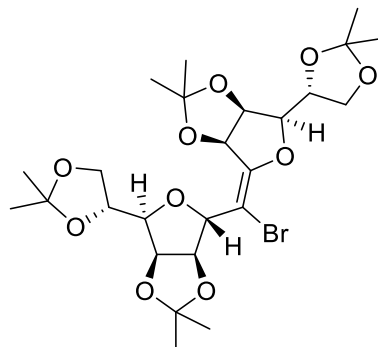
(Z)-2,6:8,12-Dianhydro-1,3,4,5,9,10,11,13-octa-*O*-benzyl-7-desoxy-D-glycero-L-manno-L-galacto-tridec-6-enitol (64-Z)



Zu einer Suspension von Alox/KOH-Katalysator und *S,S*-Dioxo-2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-*S*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glycero-D-galacto-heptitol **58** (818 mg, 0.73 mmol) in *t*-BuOH (15 mL) wird bei 60 °C schlagartig Dibromdifluormethan (4.59 g, 21.9 mmol, 30 eq) gegeben. Nach 24 h wird mit DCM (50 mL) verdünnt, das Alox/KOH über Celite abfiltriert und mit DCM (500 mL) nachgewaschen. Das Lösemittel wird am Vakuum entfernt und das verbleibende gelbliche Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1 + 1 % Triethylamin) gereinigt. Es verbleiben 174 mg (0.16 mmol, 23 %) farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (PE:EE 4:1); $[\alpha]_D^{20} = 22.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 – 7.02 (m, 40H, H_{Ar}), 5.26 (dd, 1H, $J_{7,8} = 8.80$, $J = 1.20$, H-7, entspricht (*Z*)-Diastereomer), 4.91 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.5$, CH_2Ph), 4.74 – 4.53 (m, 9H, CH_2Ph), 4.46 – 4.28 (m, 7H, H-8, H-9, CH_2Ph), 4.05 (pt, $J_{11,10} = J_{11,12} = 2.30$, H-11), 3.91 – 3.87 (m, 2H, H-3, H-12), 3.72 – 3.67 (m, 3H, H-1a,b, H-10), 3.63 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.40$, H-5), 3.53 – 3.48 (m, 3H, H-12, H-13a,b), 3.46 (dd, 1H, $J_{4,3} = 2.80$, $J_{4,5} = 9.40$, H-4). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 153.7 ($\text{C}_{\text{q-6}}$), 138.8 – 138.0 (8C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.4 – 127.3 (40C, HC_{Ar}), 109.3 (C-7), 84.3 (C-4), 8.3 (C-10), 79.7 (C-5), 78.2 (C-12), 76.7 (C-2), 76.4 (C-8), 75.3 (CH_2Ph), 74.5 (2C, C-11, CH_2Ph), 74.2 (CH_2Ph), 74.0 (C-3), 73.9 (C-9), 73.5, 73.4, 73.2, 72.7, 72.6 (CH_2Ph), 68.7 (C-1), 68.4 (C-13). HR-ESI-MS m/z 1081.48530, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{69}\text{H}_{70}\text{O}_{10}$: 1081.48612

(Z)-3,6:8,11-Dianhydro-1,2:4,5:8,9:12,13-tetra-*O*-isopropyliden-7-brom-D-glycero-D-allo-D-manno-tridec-6-enitol (65)



Nach **AAV 7**. Ausgehend von *S,S*-Dioxo-2,5-anhydro-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-1-*S*-(2',3':5',6'-tetra-di-*O*-isopropyliden- β -D-mannofuranosyl)-1-thio- α -D-glycero-D-*talo*-heptitol **59** (564 mg, 1.00 mmol), 2 h Reaktionszeit. Das verbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 10:1 + 1 % Triethylamin) gereinigt. Es verbleiben 521 mg (0.90 mmol, 90 %) farbloser amorpher Feststoff.

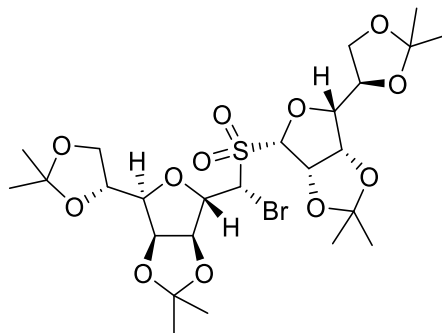
Ausgehend von **67-E**:

Zu einer Lösung von (*E*)-3,6:8,11-Dianhydro-1,2:4,5:8,9:12,13-tetra-*O*-isopropyliden-7-desoxy-D-glycero-D-allo-D-manno-tridec-6-enitol **67-E** (15.0 mg, 30.0 μ mol) in *t*-BuOH/DCM (3.6 mL, 1:2.6) wird KOH/Alox-Katalysator (180 mg) zugegeben. Bei 0 °C wird zu der Suspension Dibromdifluormethan (62.3 mg, 10 eq) schnell zugetropft und nach vollständiger Zugabe auf RT erwärmt. Nach 24 h wird mit DCM (20 mL) verdünnt und verbleibende Feststoffe über Celite ® abfiltriert. Es wird mit DCM nachgewaschen (200 mL) und das Filtrat am Vakuum eingengt. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 10:1 + 1 % Triethylamin) gereinigt. Es verbleiben 11.0 mg (19.0 μ mol, 63 %) farbloser amorpher Feststoff.

$R_f = 0.38$ (PE:EE 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -153.2$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CD_3OD) δ : 5.42 (d, 1H, $J_{8,9} = 5.70$, H-8), 5.18 (d, 1H, $J_{5,6} = 1.30$, H-5), 4.92 – 4.88 (m, 3H, H-4, H-9, H-10), 4.51 (dd, 1H, $J_{3,2} = 6.20$, $J_{3,4} = 3.50$, H-3), 4.42 (m, 1H, H-12), 4.36 (dd, 1H, $J_{11,10} = 3.50$, $J_{11,12} = 6.40$, H-11), 4.34 – 4.29 (m, 1H, H-2), 4.12 (dd, 1H, $J_{13a,12} = 6.30$, $J_{13a,13b} = 8.70$, H-13a*), 4.05 – 4.01 (m, 2H, H-1a**, H-13b*), 3.96 (m, 1H, H-1b**), 1.49 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz,

CD₃OD) δ : 158.3 (C_q-7), 115.1, 114.1, 110.6, 110.1 (C_q(CH₃)₂), 97.2 (C_q-6), 87.4 (C-9), 84.3 (C-5), 84.2 (C-3), 83.9 (C-11), 82.9 (C-4), 81.1 (C-10), 80.7 (C-8), 75.5 (C-2), 74.9 (C-12), 67.6 (C-1), 67.3 (C-13), 27.4 – 25.0 (8C, C_q(CH₃)₂). HR-ESI-MS m/z 599.14589, ber. für [M+Na]⁺ C₂₅H₃₇BrO₁₀: 599.14623. Gem. C 52.10, H 6.78, anal. ber. für C₂₅H₃₇BrO₁₀: C 52.00, H 6.46

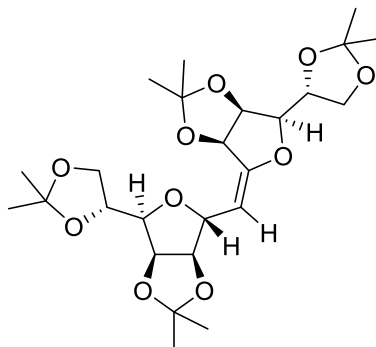
***S,S*-Dioxo-2,5-anhydro-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-1-*S*-(2',3':5',6'-tetra-di-*O*-isopropyliden- β -D-mannofuranosyl)-1-*R*-bromo-1-thio- α -D-glycero-D-*talo*-heptitol (**66-R**)**



Nach **AAV 7**: Ausgehend von *S,S*-Dioxo-2,5-anhydro-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-1-*S*-(2',3':5',6'-tetra-di-*O*-isopropyliden- β -D-mannofuranosyl)-1-thio- α -D-glycero-D-*talo*-heptitol **59** (200 mg, 0.35 mmol), 48 h Reaktionszeit bei einer von Temperatur $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 3:1) gereinigt. Es verbleiben 113 mg (0.18 mmol, 50 %) **66-R** als farbloser amorpher Feststoff und 11.3 mg (0.02 mmol, 6 %) **65** Nebenprodukt.

$R_f = 0.32$ (PE:EE 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CD_2Cl_2) δ : 5.47 (s, 1H, H-1), 5.37 (dd, 1H, $J_{2,1} = 1.20$, $J_{2,3} = 6.20$, H-2), 5.21 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.1$, H-2'), 4.90 (dd, 1H, $J_{3,2} = 6.20$, $J_{3,4} = 3.80$, H-3), 4.87 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 6.20$, $J_{3',4'} = 3.80$, H-3'), 4.75 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.80$, $J_{4,5} = 6.00$, H-4), 4.46 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 3.70$, $J_{4',5'} = 7.20$, H-4'), 4.34 (m, 2H, H-6, H-5'), 4.06 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 6.30$, $J_{6'a,6'b} = 8.60$, H-6'a*), 4.02 – 3.94 (m, 4H, H-7a,b, H-2', H-6'b*), 3.82 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5.20$, $J_{5,6} = 3.60$, H-5), 1.47 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 6H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (s, 6H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CD_2Cl_2) δ : 114.4, 113.6, 109.7, 109.3 ($\underline{\text{C}}_q(\text{CH}_3)_2$), 99.2 (C-1), 85.1 (C-4'), 84.1 (C-5), 82.2 (C-3), 81.7 (C-2'), 81.3 (C-2), 81.0 (C-3'), 80.4 (C-4), 73.5 (C-6), 67.0 (C-7), 66.5 (C-6'), 57.1 (C-1'), 27.3 – 24.9 (8C, $\underline{\text{C}}_q(\text{CH}_3)_2$). ESI-MS m/z 677.25, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{BrO}_{12}\text{S}$: 677.14. Gem. C 46.66, H 6.16, S 4.77, anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{BrO}_{12}\text{S}$: C 46.66, H 6.11, S 4.98.

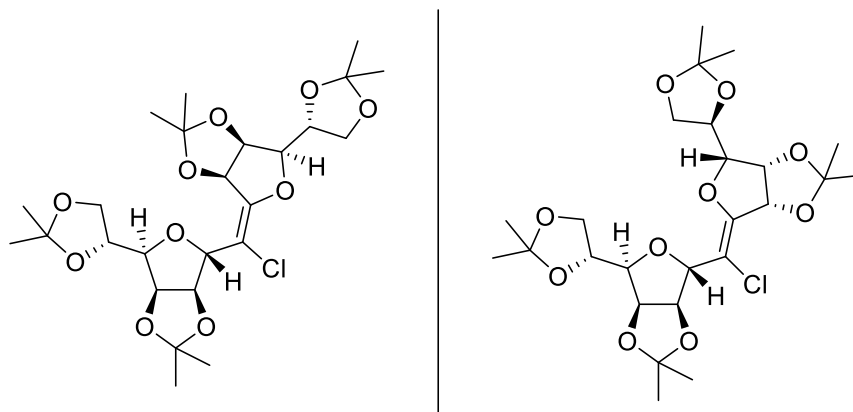
(E)-3,6:8,11-Dianhydro-1,2:4,5:8,9:12,13-tetra-*O*-isopropyliden-7-desoxy-D-glycero-D-allo-D-manno-tridec-6-enitol (67-E)



Zu einer Lösung von (*Z*)-3,6:8,11-Dianhydro-1,2:4,5:8,9:12,13-tetra-*O*-isopropyliden-7-brom-D-glycero-D-allo-D-manno-tridec-6-enitol **65** (250 mg, 0.43 mmol) in THF (3 mL) wird bei –78 °C *t*-BuLi (62.0 mg, 0.95 mmol, 1.7 M in Pentan, 2.2 eq) gegeben. Nach 2 min wird Methanol (790 mg, 25.0 mmol) zugegeben und für 10 min bei RT gerührt. Anschließend wird ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit DCM (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das verbleibende gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 2:1 + 1 % Triethylamin) gereinigt. Es verbleiben 132 mg (0.27 mmol, 62 %) farbloser amorpher Feststoff.

$R_f = 0.38$ (PE:EE 2:1 + 0.5 % Triethylamin); $[\alpha]_D^{20} = -85.2$ ($c = 1.0$, CD₃CN:CDCl₃, 2:3); ¹H-NMR (400.16 MHz, CD₃CN) δ : 5.34 (dd, 1H, $J_{9,8} = 1.50$, $J_{9,10} = 5.90$, H-9), 4.99 (dd, 1H, $J = 9.90$, H-7), 4.76 (dd, 1H, $J_{10,9} = 5.80$, $J_{10,11} = 3.70$, H-10), 4.74 – 4.71 (m, 2H, H-4, H-8), 4.56 (d, 1H, $J_{5,4} = 6.40$, H-5), 4.33 (ddd, 1H, $J_{12,11} = J_{12,13a} = 6.70$, $J_{12,13b} = 5.30$, H-12), 4.29 – 4.25 (m, 1H, H-2), 4.10 (dd, 1H, $J_{11,10} = 3.60$, $J_{11,12} = 6.90$, H-11), 4.07 – 4.04 (m, 1H, H-13a**), 4.01 (dd, 1H, $J_{1a,2} = 6.40$, $J_{1a,1b} = 8.40$, H-1a*), 3.92 – 3.85 (m, 2H, H-1b*, H-13b**), 3.80 (dd, $J_{3,2} = 3.50$, $J_{3,4} = 6.80$, H-3), 1.42 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.36 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.35 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.34 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.31 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.29 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.27 (s, 3H, C_q(CH₃)₂). ¹³C-NMR (100.62 Hz, CD₃CN) δ : 160.3 (C_q-6), 114.3, 113.1, 110.1, 109.8 (C_q(CH₃)₂), 90.1 (C-7), 87.6 (C-5), 83.4 (C-11), 82.1 (C-4***), 81.6 (C-8***), 81.4 (C-3), 79.6 (C-9), 74.7 (C-2), 74.5 (C-12), 67.9 (C-1), 67.5 (C-13), 27.4 – 25.1 (8C, C_q(CH₃)₂). *, **, *** Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 521.23599, ber. für [M+Na]⁺ C₂₅H₃₈O₁₀: 521.23572.

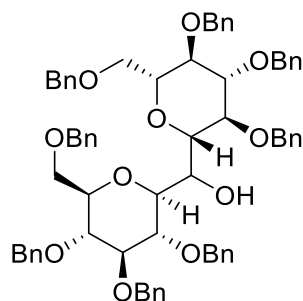
(*E,Z*)-3,6:8,11-Dianhydro-1,2:4,5:8,9:12,13-tetra-*O*-isopropyliden-7-chlor-*D*-glycero-*D*-allo-*D*-manno-tridec-6-enitol (68-*E***/**68-*Z***)**



Zu einer Lösung von KOH (2.00 g, 35.0 mmol, 100 eq) in *t*-Butanol/Wasser (4 mL / 1 mL) wird bei 60 °C das *S,S*-Dioxo-2,5-anhydro-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-1-*S*-(2',3':5',6'-tetra-di-*O*-isopropyliden- β -*D*-mannofuranosyl)-1-thio- α -*D*-glycero-*D*-talo-heptitol **59** (200 mg, 0.35 mmol) gelöst in CCl₄ (4 mL) zugegeben. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf RT abgekühlt und mit DCM (40 mL) verdünnt. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. (2 × 20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird am Vakuum entfernt und das verbleibende braune Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 3:1 + 1 % Triethylamin) gereinigt. Es verbleiben 80.5 mg (0.15 mmol, 43 %) **68-*Z*** und 8.47 mg (0.02 mmol, 5 %) **68-*E*** als farbloser amorpher Feststoff.

(*Z*)-Diastereomer 68-*Z*:

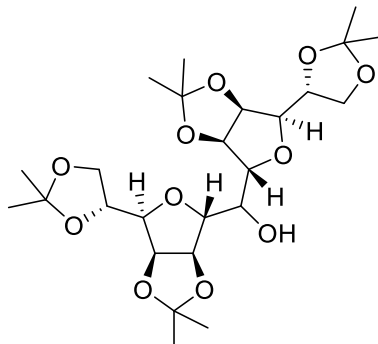
$R_f = 0.33$ (PE:EE 3:1); ¹H-NMR (400.16 MHz, CDCl₃) δ : 5.35 (d, 1H, $J_{9,8} = 5.70$, H-9), 5.12 (s, 1H, H-5), 4.95 (dd, 1H, $J = 1.1$, $J_{8,9} = 6.00$, H-8), 4.91 (dd, 1H, $J_{3,2} = 5.90$, $J_{3,4} = 3.6$, H-3), 4.85 (dd, 1H, $J_{10,9} = 3.70$, $J_{10,11} = 5.70$, H-10), 4.49 – 4.45 (m, 1H, H-12), 4.35 – 4.29 (m, 2H, H-2, H-4), 4.19 – 4.13 (m, 3H, H-11, H-13a,b), 4.08 – 4.02 (m, 2H, H-1a,b), 1.54 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.46 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.45 (s, 6H, C_q(CH₃)₂), 1.40 (s, 6H, C_q(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.37 (s, 3H, C_q(CH₃)₂). ¹³C-NMR (100.62 Hz, CDCl₃) δ : 154.5 (C_q-7), 114.0, 112.7, 109.7, 109.1 (C_q(CH₃)₂), 106.7 (C-6), 84.7 (C-8), 82.8 (2C, C-4, C-11), 81.9 (C-5), 81.34 (C-3), 79.1 (C-10), 79.0 (C-9), 73.8 (C-2), 73.0 (C-12), 66.8 (C-1), 66.6 (C-13), 26.9 – 24.6 (8C, C_q(CH₃)₂). HR-ESI-MS m/z 555.19727, ber. für [M+Na]⁺ C₂₅H₃₇ClO₁₀: 555.19675. Gem. C 56.29, H 7.28, anal. ber. für C₂₅H₃₇ClO₁₀: C 56.34, H 7.00.

Bis(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)methanol (70)

Nach **AVV 2**. Ausgehend von (*Z*)-2,6:8,12-Dianhydro-1,3,4,5,9,10,11,13-octa-*O*-benzyl-7-desoxy-D-*glycero*-D-*gulo*-L-*gulo*-tridec-6-enitol **62-Z** (200 mg, 190 μ mol), 48 Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 4:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Es verbleiben 60.0 mg (70.0 μ mol; 40 %) farbloser amorpher Feststoff.

$R_f = 0.68$ (PE:EE 2:1); $[\alpha]_D^{20} = 14.0$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 – 7.18 (m, 40H, H_{Ar}), 5.16 (br. s, 1H, OH), 5.08 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 11.6$, CH_2Ph), 4.92 – 4.75 (m, 9H, CH_2Ph), 4.62 – 4.41 (m, 6H, CH_2Ph), 3.97 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 2.10$, $J_{1',7} = 10.0$, H-1'), 3.76 (pt, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.00$, H-4), 3.69 – 3.65 (m, 6H, H-1, H-4, H-3', H-4', H-6'a,b), 3.62 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 3.1$, $J_{6b,6a} = 10.5$, H-6b), 3.57 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 2.00$, $J_{6a,6b} = 10.5$, H-6a), 3.45 (pt, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.20$, H-2), 3.42 – 3.38 (m, 2H, H-2', H-5), 3.33 – 3.31 (m, 1H, H-5'), 1.87 (dd, 1H, $J_{7,1} = 1.80$, $J_{7,1'} = 9.70$, H-7). $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, CDCl_3) δ : 138.9 – 138.0 (8C, $\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 128.6 – 126.6 (40C, HC_{Ar}), 88.3 (C-3), 87.1 (C-3'), 81.8 (C-2'), 81.0 (C-2), 79.0 (C-5), 78.9 (C-4), 77.9 (C-5'), 77.8 (C-4'), 77.6 (C-1), 77.2 (C-1'), 75.5, 75.3, 75.1, 74.9, 74.8, 73.7, , 73.3, 73.1 (CH_2Ph), 69.0 (C-6'), 68.2 (C-6), 32.9 (C-7). HR-ESI-MS m/z 1155.54134, ber. für $[\text{M}+\text{DMSO}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{71}\text{H}_{79}\text{O}_{12}\text{S}$: 1155.52922.

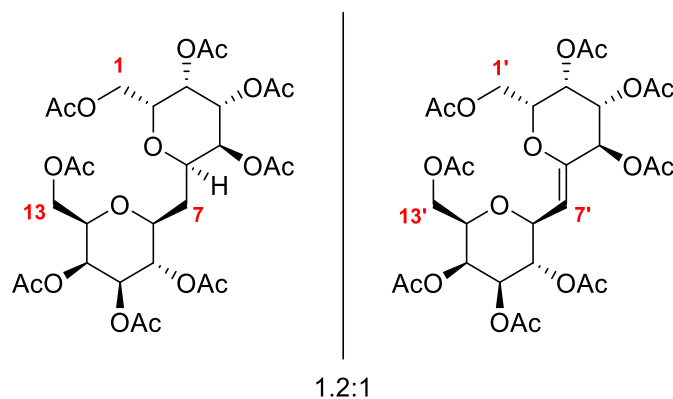
Bis(1,5-Anhydro-2,3:5,6-di-isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)methanol (73)



Nach **AAV 2**. Ausgehend von (*Z*)-3,6:8,11-Dianhydro-1,2:4,5:8,9:12,13-tetra-*O*-isopropyliden-7-desoxy-*D*-glycero-*D*-allo-*D*-manno-tridec-6-enitol **67-E** (67 mg, 130 μ mol), 3 h Reaktionszeit. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE:EE 2:1) gereinigt. Es verbleiben 50.0 mg (97.0 μ mol; 75 %) farbloser amorpher Feststoff.

$R_f = 0.15$ (PE:EE 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.60$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CD_3CN) δ : 4.93 (dd, 1H, $J_{2,1'} = 0.80$, $J_{2,3'} = 6.20$, H-2'), 4.74 – 4.69 (m, 3H, H-2, H-3, H-3'), 4.32 – 4.27 (m, 1H, H-5'), 4.22 – 4.18 (m, 1H, H-5), 4.13 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.80$, $J_{4,5} = 7.50$, H-4), 4.11 (br. s, 1H, H-1), 4.06 – 3.93 (m, 4H, H-1a,b, H-13a,b), 3.90 (ddd, 1H, $J_{7,1'} = 8.20$, $J_{7,1} = 2.30$, $J_{\text{gem, OH},7} = 3.90$, H-7), 3.59 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 3.20$, $J_{1',7} = 8.20$, H-1'), 3.53 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 3.10$, $J_{4',5'} = 7.10$, H-4'), 3.18 (dd, 1H, $J_{\text{gem, OH},7'} = 3.90$, OH), 1.42 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (br. s, 6H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.27 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CD_3CN) δ : 113.2, 113.1, 109.9, 109.8 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 85.4 (C-4), 85.2 (C-1), 85.0 (C-2), 83.9 (C-1'), 82.8 (C-3'*), 82.8 (C-4'), 82.5 (C-3*), 81.9 (C-2'), 75.0 (C-5), 74.3 (C-5'), 74.2 (C-7), 68.0 (2C, C-6, C-6'), 27.5 – 24.9 (8C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$). * Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 539.24646, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_{11}$: 539.24628.

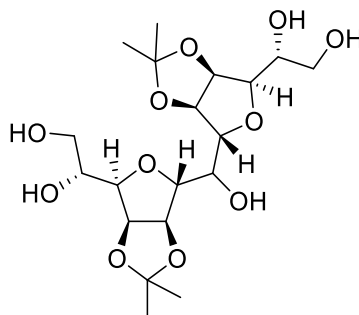
2,6:8,12-Dianhydro-1,3,4,5,9,10,11,13-octa-acetyl-7-desoxy-D-threo-L-talo-L-galacto-Tridecitol (76) und (Z)-2,6:8,12-Dianhydro-1,3,4,5,9,10,11,13-octa-O-acetyl-7-desoxy-D-glycero-L-manno-L-galacto-tridec-6-enitol (77)



Eine Lösung von (Z)-2,6:8,12-Dianhydro-1,3,4,5,9,10,11,13-octa-O-benzyl-7-desoxy-D-glycero-L-manno-L-galacto-tridec-6-enitol **64-Z** (50.0 mg, 50.0 μmol) in THF (2 mL) wird mit Palladium(II)hydroxid (10.0 mg) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre (1.0 bar) für 48 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator abzentrifugiert und mit Methanol (3 x 5.0 mL) nachgewaschen. Das Lösemittel wird am Vakuum entfernt und es verbleibt ein farbloser amorpher Feststoff. Das Rohprodukt der Hydrierung wird in Pyridin (2 mL) gelöst und Acetanhydrid (16 eq) hinzugegeben. Nach 24 h wird das Lösemittel am Vakuum entfernt und das restliche Pyridin mit Toluol (3 x 10 mL) coevaporiert. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an sphärischen Kieselgel (30 μm , PE:EE 1:1) gereinigt. Es verbleiben 15.0 mg (22.0 μmol , 44 %) farbloser amorpher Feststoff als untrennbares 1.2:1 Gemisch aus **76** und **77**.

76: $R_f = 0.32$ (PE:EE 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 5.52 (dd, 1H, $J_{3,2} = 3.20$, $J_{3,4} = 1.20$, H-3), 5.43 (dd, 1H, $J_{11,10} = 3.20$, $J_{11,12} = 1.00$, H-11), 5.08 – 4.99 (m, 4H, H-4, H-5, H-9, H-10), 4.14 – 4.06 (m, 5H, H-1a,b, H-8, H-13a,b), 3.93 (m, 1H, H-12), 3.83 (m, 1H, H-2), 3.66 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 5.4$, $J_{6,7a} = 7.80$, $J_{6,7b} = 8.90$, H-6), 2.16 – 1.98 (m, 24H, C_qOCH_3), 1.67 (m, 2H, H-7a,b). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 170.4 – 169.4 (8C, C_qOCH_3), 76.7 (C-8), 74.4 (C-2*), 74.30 (C-12*), 73.5 (C-6), 71.5, 70.9, 69.2, 68.6 (5C, C-4, C-5, C-9, C-10, C-4'), 67.6 (C-11**), 67.4 (C-3**); 61.7 (C-1***), 61.4 (C-13***), 33.3 (C-7), 20.9 – 20.6 (8C, C_qOCH_3). *, **, *** Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 699.20963, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_{18}$: 699.21123.

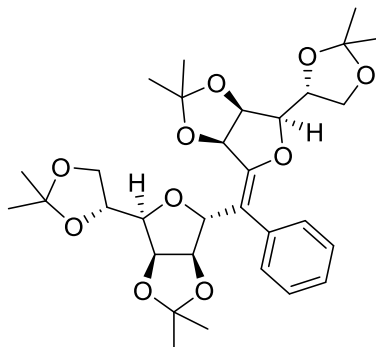
77: $R_f = 0.31$ (PE:EE 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 5.60 (dd, 1, $J = 10.5$, $J = 1.80$, H-5'), 5.44 (dd, 2H, $J_{3',2'} = J_{11',12'} = 0.90$, $J_{3',4'} = J_{11',10'} = 3.40$, H-3', H-11'), 5.07 – 4.99 (m, 4H, H-4', H-7', H-9', H-10'), 5.16 (pt, 1H, $J_{8',7'} = J_{8',9'} = 10.0$, H-8'), 4.17 – 4.07 (m, 6H, H-1'a,b, H-2', H-12', H-13'a,b), 2.14 – 1.98 (m, 24H, C_qOCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 170.4 – 169.4 (8C, C_qOCH_3), 152.5 (C-6'), 107.6 (C-7'), 74.4 (C-12'), 72.5 (C-8'), 72.2 (2C, C-10', C-9'), 71.5, 70.9, 69.2, 68.6 (5C, C-4, C-5, C-9, C-10, C-4'), 67.8 (C-3'*), 67.6 (C-11'*), 61.7 (C-1'**), 61.4 (C-13'**), 20.9 – 20.6 (8C, C_qOCH_3). *, ** Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 697.19518, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_{18}$: 697.19588.

Bis(1,5-anhydro-2,3-isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)methanol (79)

Zu einer Lösung von Bis(1,5-Anhydro-2,3:5,6-di-isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)methanol **73** (20.0 mg, 38.7 μ mol) in Methanol (3 mL) wird Pyridinium para-Toluluolsulfonat (48 mg, 193 μ mol, 5.0 eq) gegeben und auf 35 °C erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird Natriumhydrogencarbonat (16.7 mg, 193 μ mol, 5.0 eq) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Nach einer pH-Wert Kontrolle (pH = 7) wird das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das farblose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an sphärischem Kieselgel (30 μ m, CHCl₃:MeOH 6:1) gereinigt. Es verbleiben 6.0 mg (13.7 μ mol, 35 %) farbloser, amorpher Feststoff.

$R_f = 0.20$ (CHCl₃:MeOH 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -6.6$ (c = 0.2, CD₃OD); ¹H-NMR (600.13 MHz, CD₃OD) δ : 4.95 (dd, 1H, $J_{2,1} = 0.90$, $J_{2,3} = 6.05$, H-2), 4.87 (dd, 1H, $J_{3,2} = 6.05$, $J_{3,4} = 4.00$, H-3), 4.83 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 6.05$, $J_{3',4'} = 3.67$, H-3'), 4.75 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 3.50$, $J_{2',3'} = 6.05$, H-2'), 4.24 (br. s, 1H, H-1), 4.17 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.95$, $J_{4,5} = 8.90$, H-4), 3.95 – 3.92 (m, 1H, H-5'), 3.91 (dd, 1H, $J_{7,1} = 2.20$, $J_{7,1'} = 8.44$, H-7), 3.84 – 3.81 (m, 1H, H-5), 3.80 – 3.75 (m, 2H, H-6a, H-6a'), 3.65 – 3.57 (m, 3H, H-6b, H-1', H-6'b), 3.45 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 3.65$, $J_{4',5'} = 8.70$, H-4'), 1.47 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.43 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.35 (s, 3H, C_q(CH₃)₂), 1.32 (s, 3H, C_q(CH₃)₂). ¹³C-NMR (150.90 Hz, CD₃OD) δ : 133.3 (2C, C_q(CH₃)₂), 85.6 (C-1), 85.0 (C-2'), 84.4 (C-1'), 84.3 (C-4'), 83.4 (C-3'), 82.8 (C-4), 82.8 (C-3), 81.8 (C-2), 74.2 (C-7), 71.8 (C-5'), 70.7 (C-5), 65.7 (C-6)*, 65.6 (C-6')*, 26.8, 26.4, 25.1, 25.0 (C_q(CH₃)₂). * Diese Signale können vertauscht sein. HR-ESI-MS m/z 459.18411, ber. für [M+Na]⁺ C₁₉H₃₂O₁₁: 459.18368.

(Z)-3,6:8,11-Dianhydro-1,2:4,5:8,9:12,13-tetra-*O*-isopropyliden-7-phenyl-D-glycero-D-allo-D-manno-tridec-6-enitol (80)



Benzolboronsäure (41.5 mg, 340 μmol , 2.0 eq) wird in DME (1.0 mL) gelöst und mit einer wässrigen 2M Kaliumcarbonat-Lsg. (0.35 mL) für 10 min gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Vinylbromid **65** (100 mg, 170 μmol) in DME (2.0 mL) zugegeben und mit Bis(triphenylphosphan)-palladium(II)-dichlorid (5 mol%) versetzt. Anschließend wird auf 80 °C erhitzt und nach 48 h das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in DCM (50 mL) gelöst und mit einer ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (25 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das bräunliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Tol:Aceton 10:1) gereinigt. Es verbleiben 64.0 mg (110 μmol , 66 %) farbloser amorpher Feststoff.

$R_f = 0.49$ (Tol:Aceton 8:1); $[\alpha]_D^{20} = 72.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 – 7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 5.54 (d, 1H, $J_{5,4} = 5.90$, H-5), 5.21 (d, 1H, $J_{8,9} = 2.70$, H-8), 4.86 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.70$, $J_{4,5} = 5.70$, H-4), 4.69 (dd, 1H, $J_{9,8} = 2.80$, $J_{9,10} = 5.90$, H-9), 4.55 – 4.52 (m, 1H, H-10), 4.45 – 4.38 (m, 2H, H-2, H-12), 4.17 – 4.01 (m, 4H, H-1a,b, H-3, H-13a), 3.91 (dd, 1H, $J_{13b,12} = 4.60$, $J_{13b,13a} = 8.90$, H-13a), 3.70 (dd, 1H, $J_{11,10} = 7.60$, $J_{11,12} = 4.20$, H-11). 1.59 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 6H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (s, 3H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 Hz, CDCl_3) δ : 154.4 (C_q -6), 136.2 (C_q -7), 129.5 – 126.9 (5C, HC_{Ar}), 113.4, 112.8 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 112.6 ($\text{C}_{q,\text{Ar}}$), 109.3, 109.0 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$), 84.6 (C-9), 83.3 (C-8), 81.7 (C-3), 81.1 (C-11), 80.8 (C-10), 79.2 (C-5), 87.7 (C-4), 73.8 (C-2)*, 73.3 (C-12)*, 66.9 (C-1), 66.3 (C-13), 27.0 – 25.1 (8C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$). HR-ESI-MS m/z 597.26770, ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{10}$: 597.26702.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

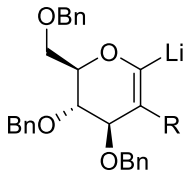
Å	Ångström
[α]	spezifischer Drehwinkel
α	Stereodeskriptor für Kohlenhydrate
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Alox	Aluminiumoxid
Ar	Aryl
ATP	Adenosintriphosphat
β	Stereodeskriptor für Kohlenhydrate
BMS	Boran-Dimethylsulfid-Komplex
Bn	Benzyl
ber.	berechnet
br. s.	breites Singulett
Bu	Butyl
Cat	Catechol
COSY	Correlation Spectroscopy (NMR)
δ	Chememische Verschiebung
d	Dublett
D	dexter
DC	Dünnschichtchromatografie
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DME	Ethylenglycoldimethylether

DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
d. r.	Diastereomerenverhältnis
EA	Elementaranalyse
EE	Ethylacetat
EI	Elektronen Ionisation
ESI	Elektrospray Ionisation
Et	Ethyl
eq	Äquivalent
Gal	Galactose
gef.	gefunden
gem	geminal
ges.	gesättigt
Glc	Glucose
h	Stunden
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	high performance liquid chromatography
HR	hochauflösend
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
Kat.	Katalysator
KEX	Kaliummethylxanthogenat
L	laevus
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
M	molar
m	Multipllett
Me	Methyl
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Man	Mannose
MS	Massenspektrometrie

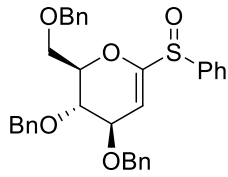
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -Butyl
<i>n</i> -Hep	<i>normal</i> -Heptan
<i>n</i> -Hex	<i>normal</i> -Hexan
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
org.	organisch
OTf	Triflat
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
PE	Petrolether (60/90)
Pin	Pinacol
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonat
pt	pseudo-Triplett
Py	Pyridin
R	Restgruppe (organisch)
R _f	Retentionsfaktor
RBR	Ramberg-Bäcklund-Reaktion
Rkt.	Reaktion
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
sog	sogenannte(n)
t	Triplett
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl

TES	Triethylsilyl
Tol	Toluol
Tos	Tosyl
vic	vicinal
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (THF-Komplex)
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan

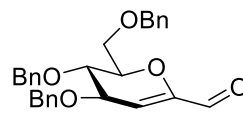
6.2 Substanzverzeichnis

**1**

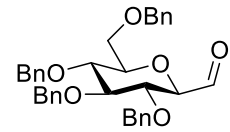
(Abb. 19)

**2**

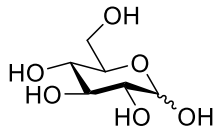
(Abb. 19)

**3**

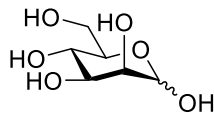
(Abb. 20)

**4**

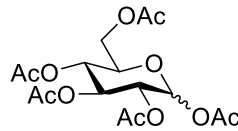
(Abb. 20)

**5**

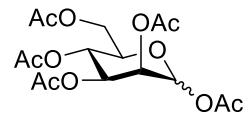
(Abb. 21)

**6**

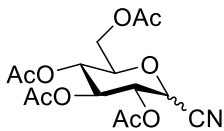
(Abb. 21)

**7**

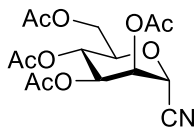
(Abb. 21)

**8**

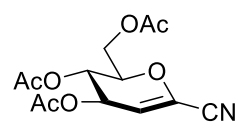
(Abb. 21)

**9**

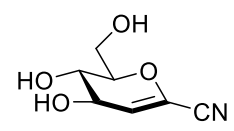
(Abb. 21)

**10**

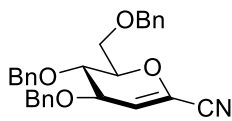
(Abb. 21)

**11**

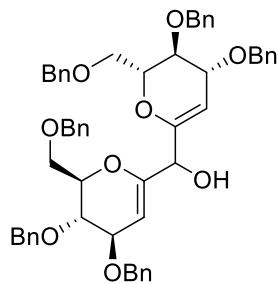
(Abb. 21)

**12**

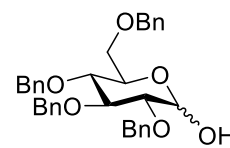
(Abb. 21)

**13**

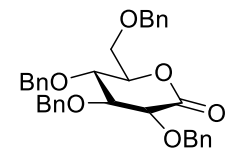
(Abb. 21)

**14**

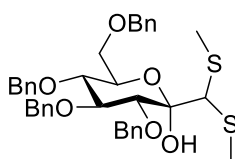
(Abb. 22)

**15**

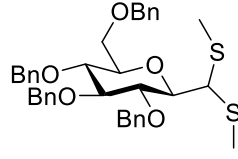
(Abb. 24)

**16**

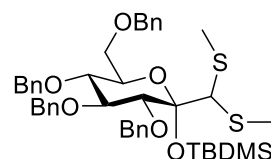
(Abb. 24)

**17**

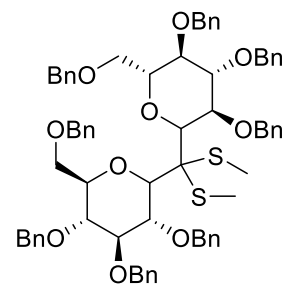
(Abb. 24)

**18**

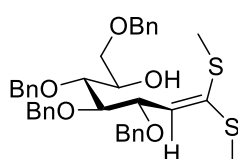
(Abb. 24)

**19**

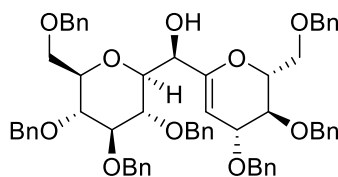
(Abb. 25)

**20**

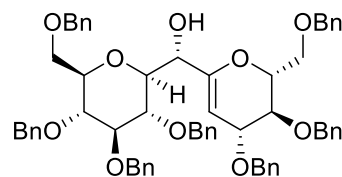
(Abb. 25)

**21**

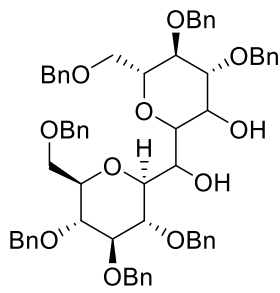
(Abb. 26)

**22-R**

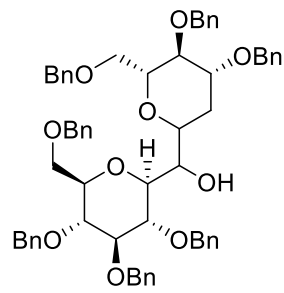
(Abb. 27)

**22-S**

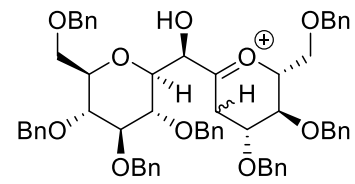
(Abb. 27)



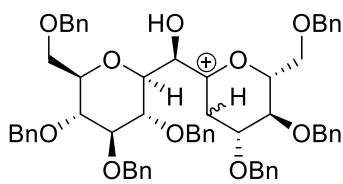
23
(Abb. 28)



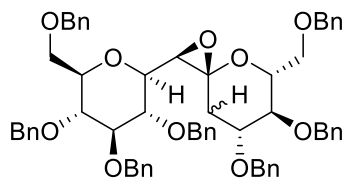
24
(Abb. 28)



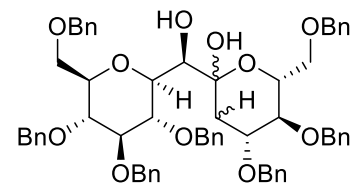
25
(Abb. 30)



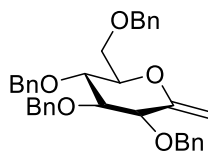
25
(Abb. 30)



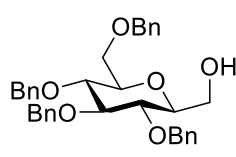
26
(Abb. 30)



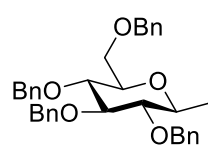
27
(Abb. 30)



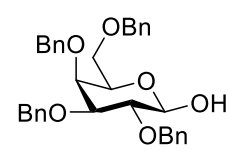
29
(Abb. 37)



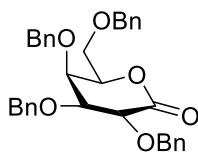
30
(Abb. 37)



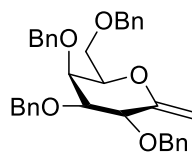
31
(Abb. 37)



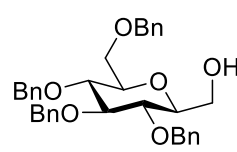
32
(Abb. 37)



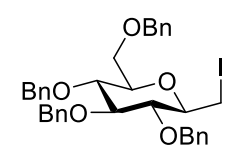
33
(Abb. 37)



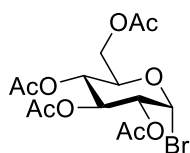
34
(Abb. 37)



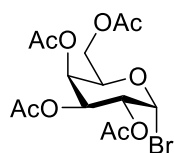
35
(Abb. 37)



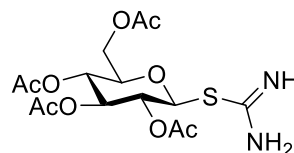
36
(Abb. 37)



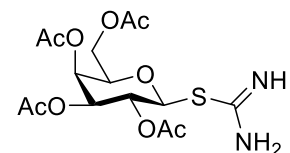
37
(Abb. 38)



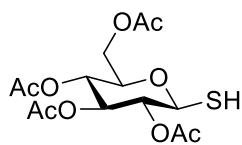
38
(Abb. 38)



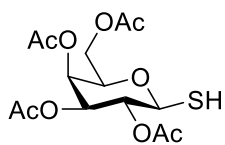
39
(Abb. 38)



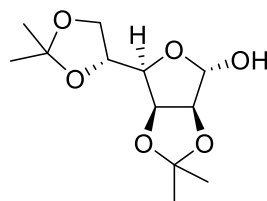
40
(Abb. 38)



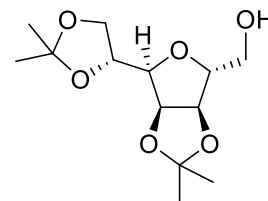
41
(Abb. 38)



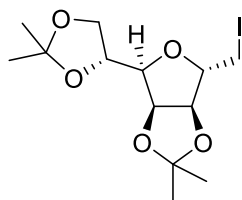
42
(Abb. 38)



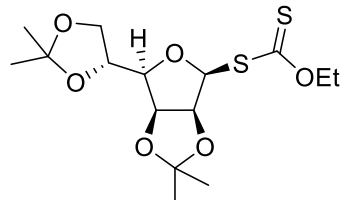
43
(Abb. 39)



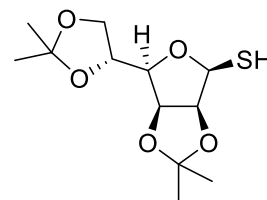
44
(Abb. 39)



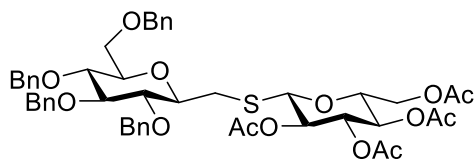
45
(Abb. 39)



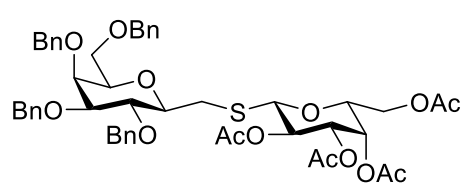
46
(Abb. 39)



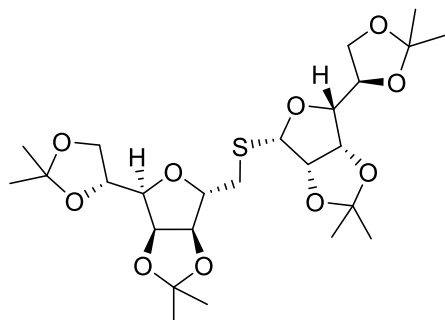
47
(Abb. 39)



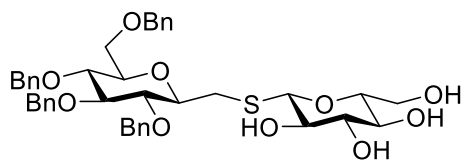
48
(Abb. 40)



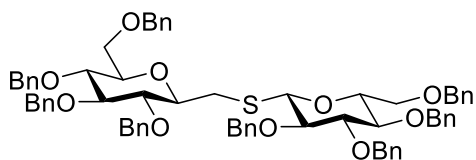
49
(Abb. 42)



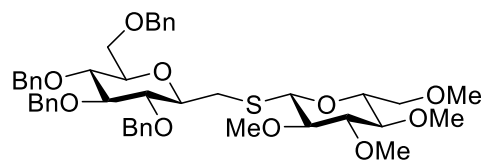
50
(Abb. 42)



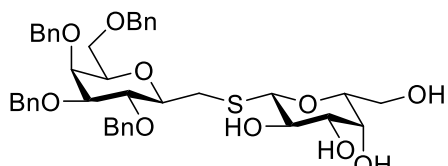
51
(Abb. 43)



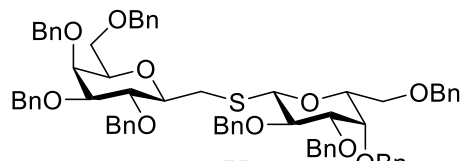
52
(Abb. 43)



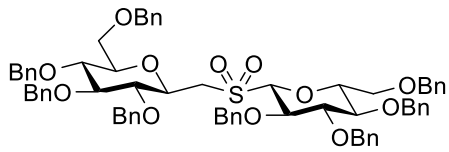
53
(Abb. 43)



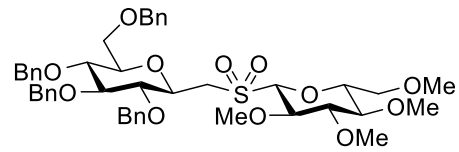
54
(Abb. 44)



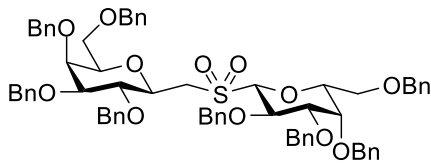
55
(Abb. 44)



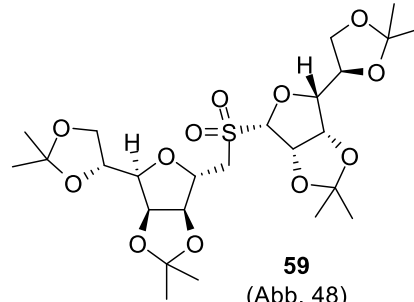
56
(Abb. 45)



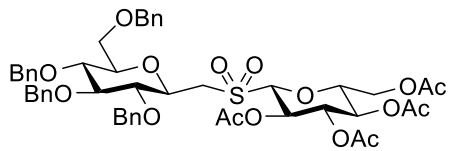
57
(Abb. 45)



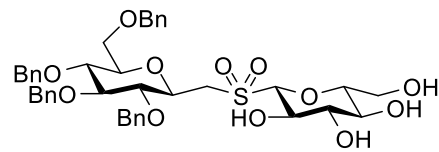
58
(Abb. 46)



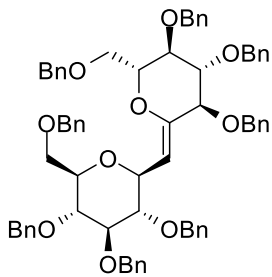
59
(Abb. 48)



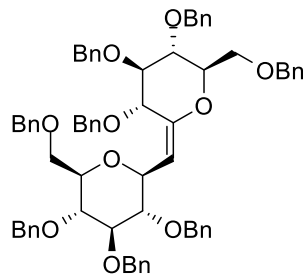
60
(Abb. 49)



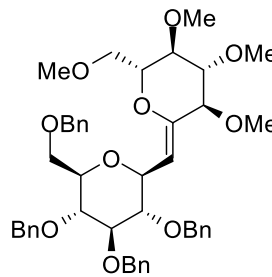
61
(Abb. 49)



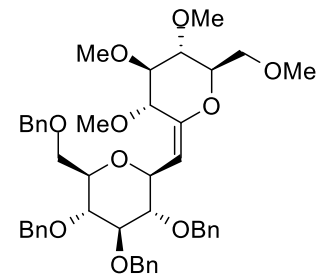
62-Z
(Abb. 50)



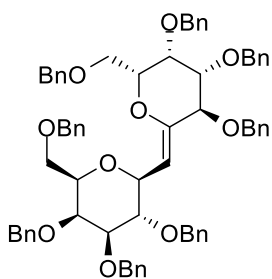
62-E
(Abb. 50)



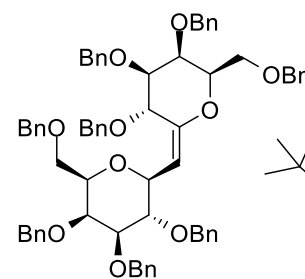
63-Z
(Abb. 51)



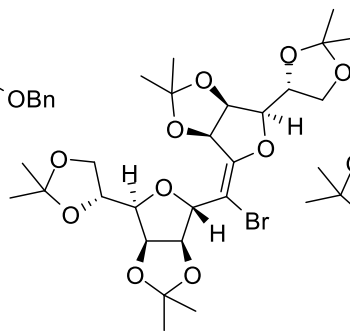
63-E
(Abb. 51)



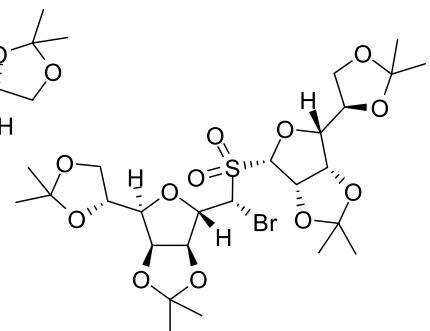
64-Z
(Abb. 52)



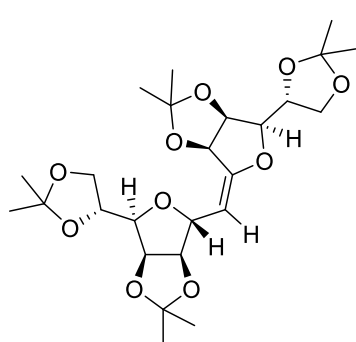
64-E
(Abb. 52)



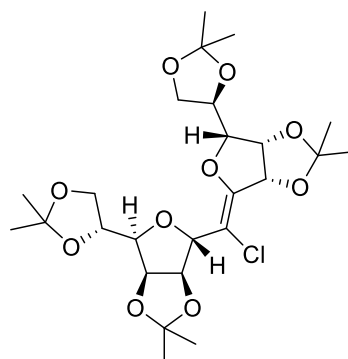
65
(Abb. 53)



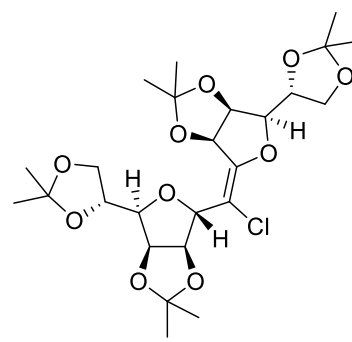
66-R
(Abb. 53)



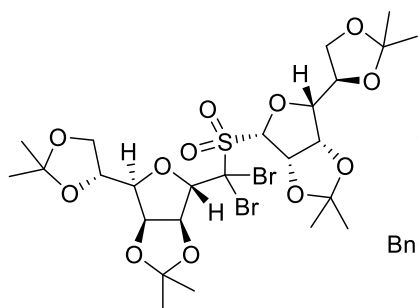
67-E
(Abb. 53)



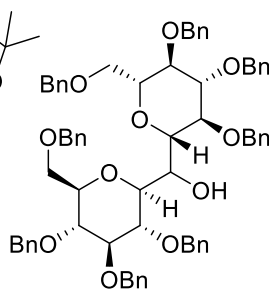
68-E
(Abb. 55)



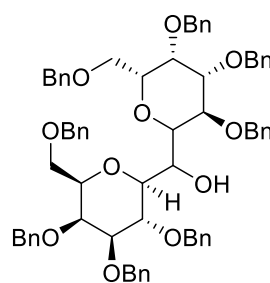
68-Z
(Abb. 55)



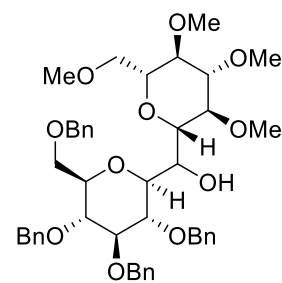
69
(Abb. 56)



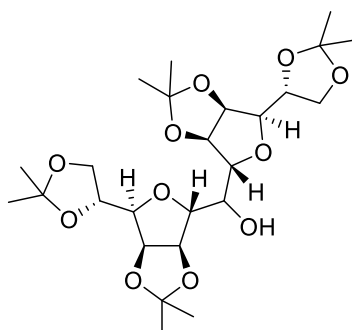
70
(Abb. 58)



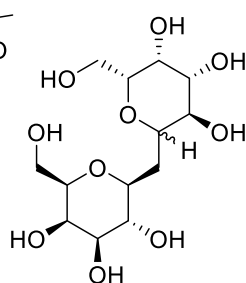
71
(Abb. 60)



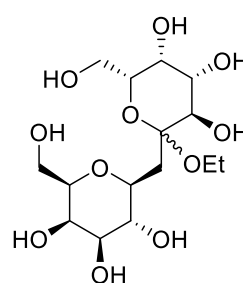
72
(Abb. 61)



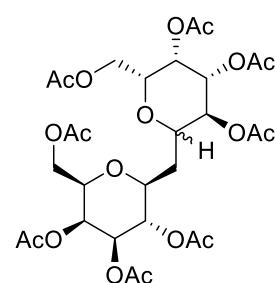
73
(Abb. 62)



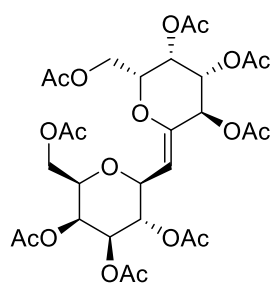
74
(Abb. 64)



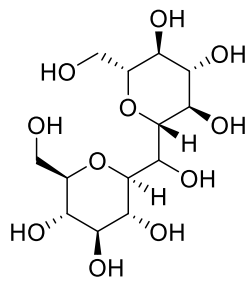
75
(Abb. 64)



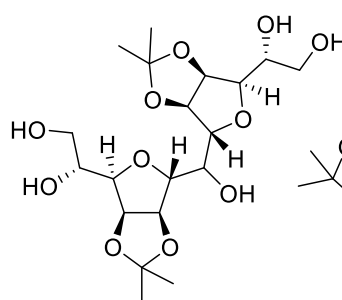
76
(Abb. 64)



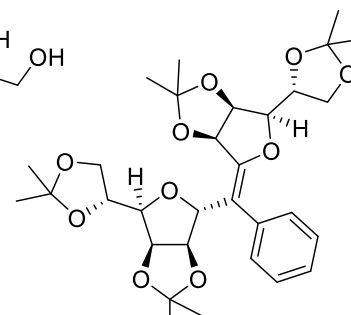
77
(Abb. 64)



78
(Abb. 65)



79
(Abb. 66)

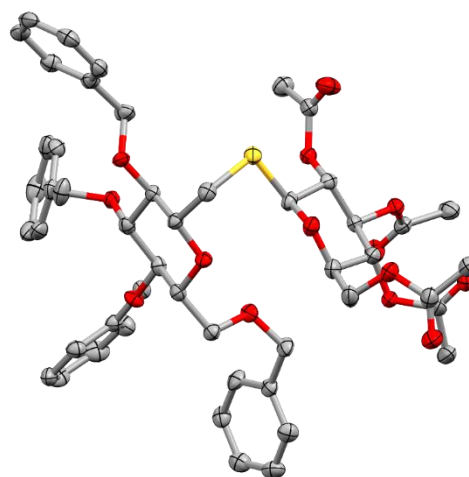
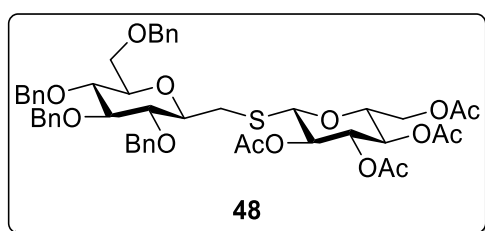


80
(Abb. 68)

6.3 Kristallographische Daten

Die Röntgenstrukturanalysen wurden von Frau Dr. Cäcilia Maichle-Mössmer (**48** und **66-R**) und Herrn Dr. Markus Ströbele (**58**) durchgeführt. Die vollständigen kristallographischen Daten sind beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) hinterlegt und können über <https://www.ccdc.cam.ac.uk> durch Angabe der entsprechenden CCDC-Nummer eingesehen werden.

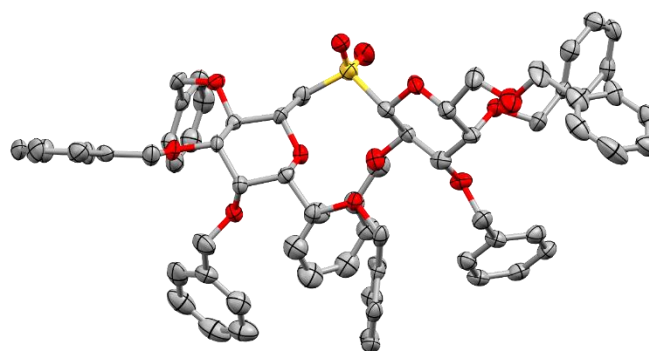
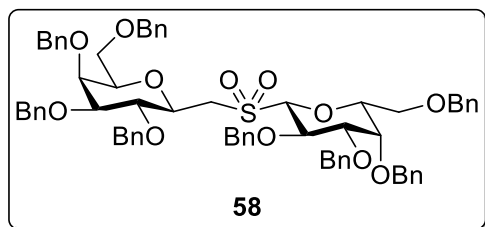
Kristallstrukturdaten der Verbindung 48 / CCDC 2184067



Summenformel	$C_{49}H_{56}O_{14}S$
Molekulargewicht [g/mol]	900.99
Temperatur [K]	100(2)
Wellenlänge [Å]	0.71073
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
a [Å]	9.472(3)
b [Å]	15.745(5)
c [Å]	30.506(9)
α	90°
β	90°

γ	90 °
Zellvolumen [\AA^3]	4550(2)
Formeleinheiten pro Zelle	4
Dichte (berechnet) [Mg/m^3]	1.315
Absorptionskoeffizient [mm^{-1}]	0.139
F(000)	1912
Kristallgröße [mm^3]	$0.720 \times 0.102 \times 0.095$
Θ Messbereich	1.335 bis 27.926 °
Bereich der Indizes	$-12 \leq h \leq 12, -20 \leq k \leq 20, -30 \leq l \leq 40$
Gemessene Reflexe	35185
Unabhängige Reflexe	10884 [$R_{\text{int}} = 0.1100$]
Vollständigkeit zu $\Theta = 25.242^\circ$	100.0 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / Einschränkung / Parameter	10884 / 0 / 581
Anpassungsqualität von F^2	0.985
Finale R Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0600, wR2 = 0.1148$
R Indizes (alle Daten)	$R1 = 0.1122, wR2 = 0.1390$
Absoluter Strukturparameter	$-0.02(10)$
Extinktionskoeffizient	n/a
Größe und kleinste Rasterelektronendichte	0.223 und $-0.255 \text{ e. \AA}^{-3}$

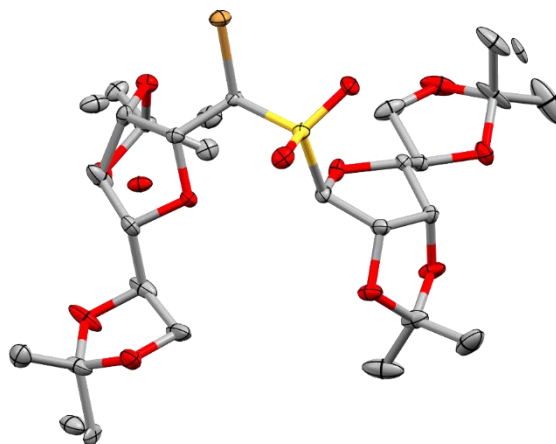
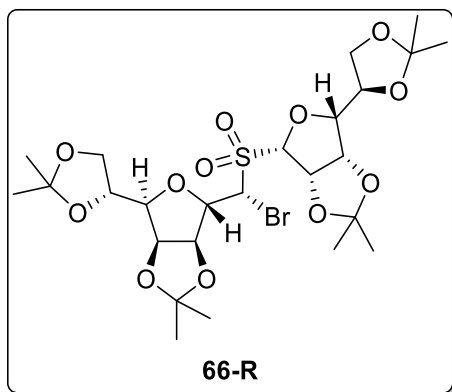
Kristallstrukturdaten der Verbindung 58 / CCDC 2119813



Summenformel	$C_{69}H_{72}O_{12}S$
Molekulargewicht [g/mol]	1125.32
Temperatur [K]	100.01(16)
Wellenlänge [Å]	1.54184
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
a [Å]	9.2998(4)
b [Å]	21.783(2)
c [Å]	29.190(2)
α	90°
β	90°
γ	90°
Zellvolumen [Å] ³	59.131(6)
Formeleinheiten pro Zelle	4
Dichte (berechnet) [Mg/m ³]	1.264
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	1.006
F(000)	2392
Kristallgröße [mm ³]	$0.109 \times 0.027 \times 0.023$

Θ Messbereich	2.531 bis 50.430 °
Bereich der Indizes	$-9 \leq h \leq 9, -21 \leq k \leq 21, -29 \leq l \leq 28$
Gemessene Reflexe	35730
Unabhängige Reflexe	6199 [$R_{\text{int}} = 0.1253$]
Vollständigkeit zu $\Theta = 25.242^\circ$	100.0 %
Absorptionskorrektur	Analytica
Transmission, Max. und Min.	0.984 und 0.932
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / Einschränkung / Parameter	6199 / 0 / 739
Anpassungsqualität von F^2	0.986
Finale R Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0512, wR2 = 0.1199$
R Indizes (alle Daten)	$R1 = 0.0689, wR2 = 0.1288$
Absoluter Strukturparameter	-0.01(2)
Größe und kleinste Rasterelektronendichte	0.278 und -0.217 e. Å ⁻³

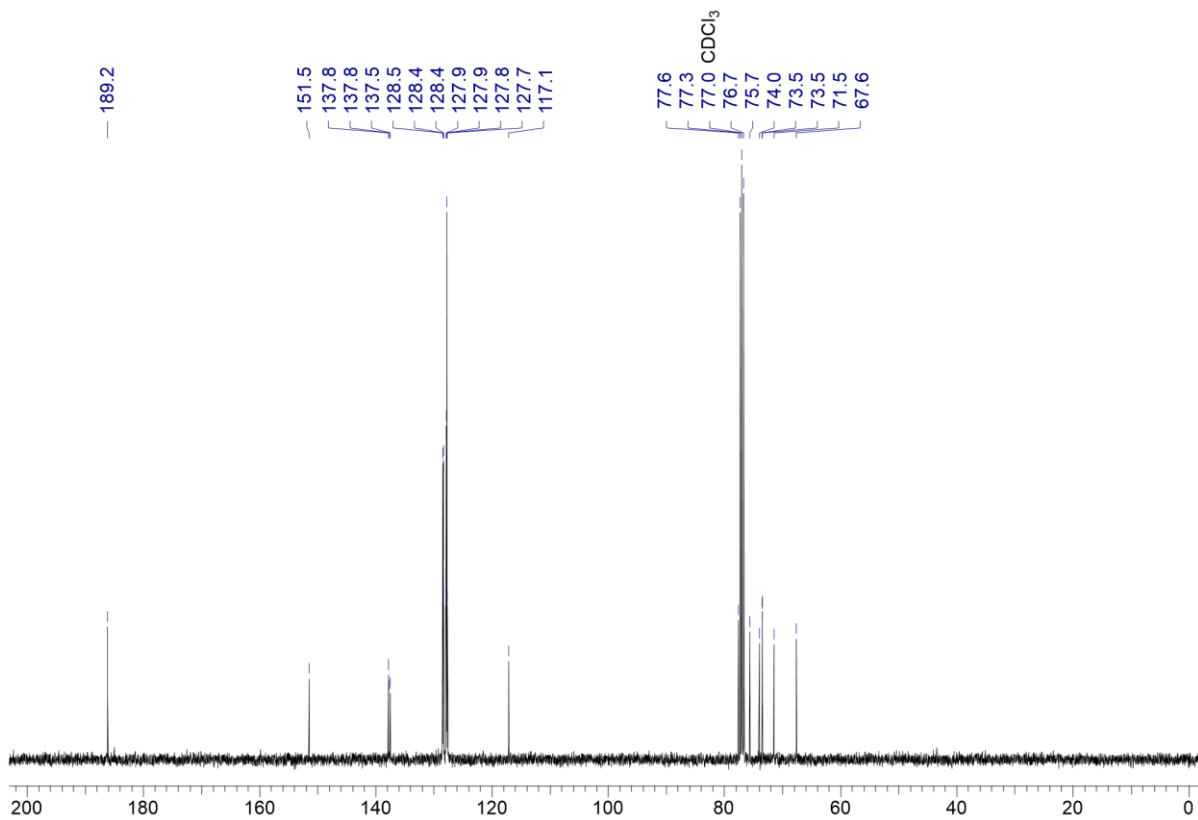
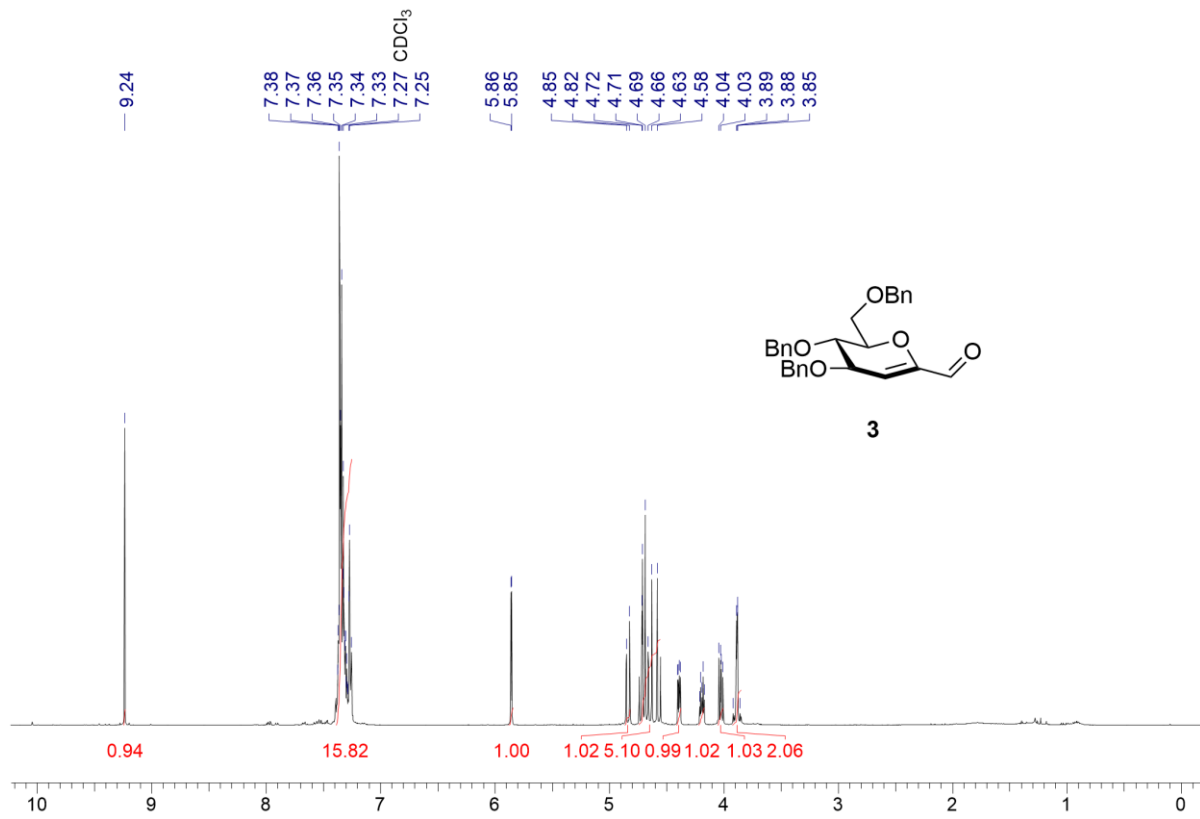
Kristallstrukturdaten der Verbindung 66-R / CCDC 2184066

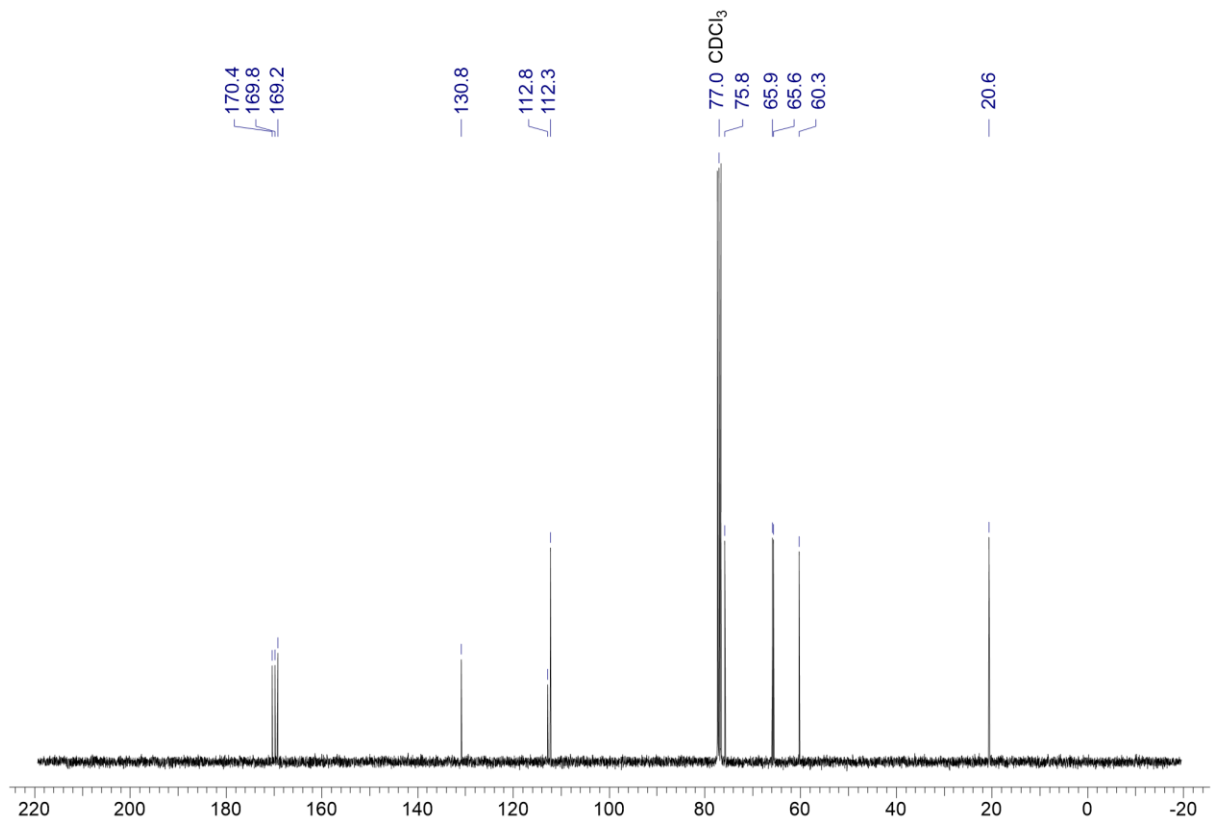
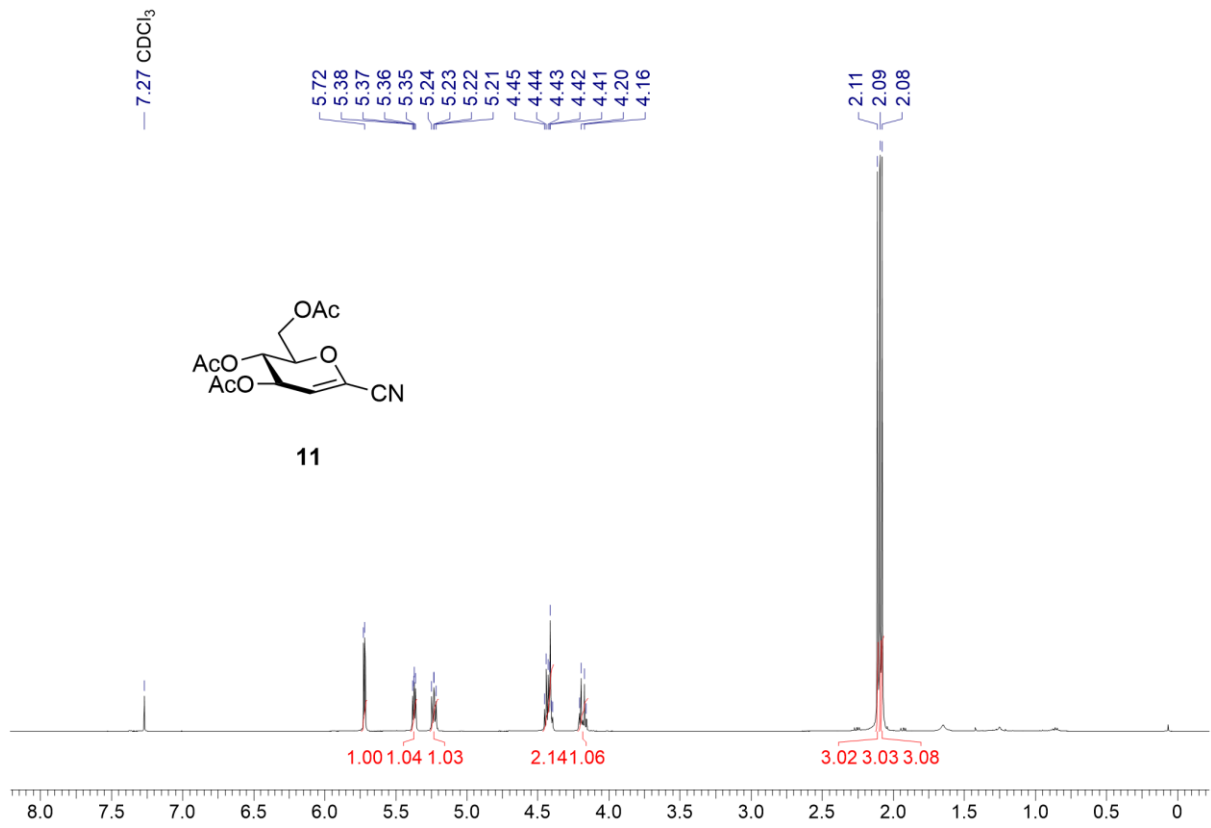


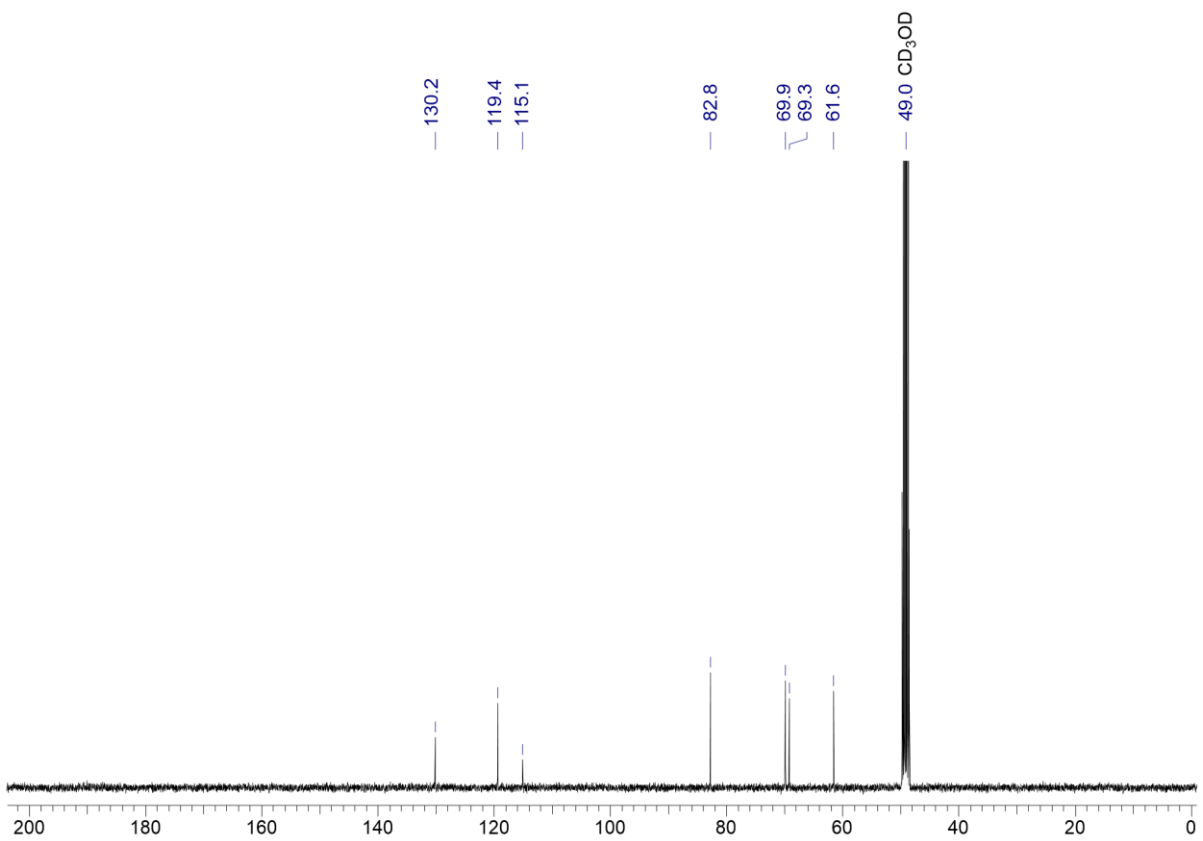
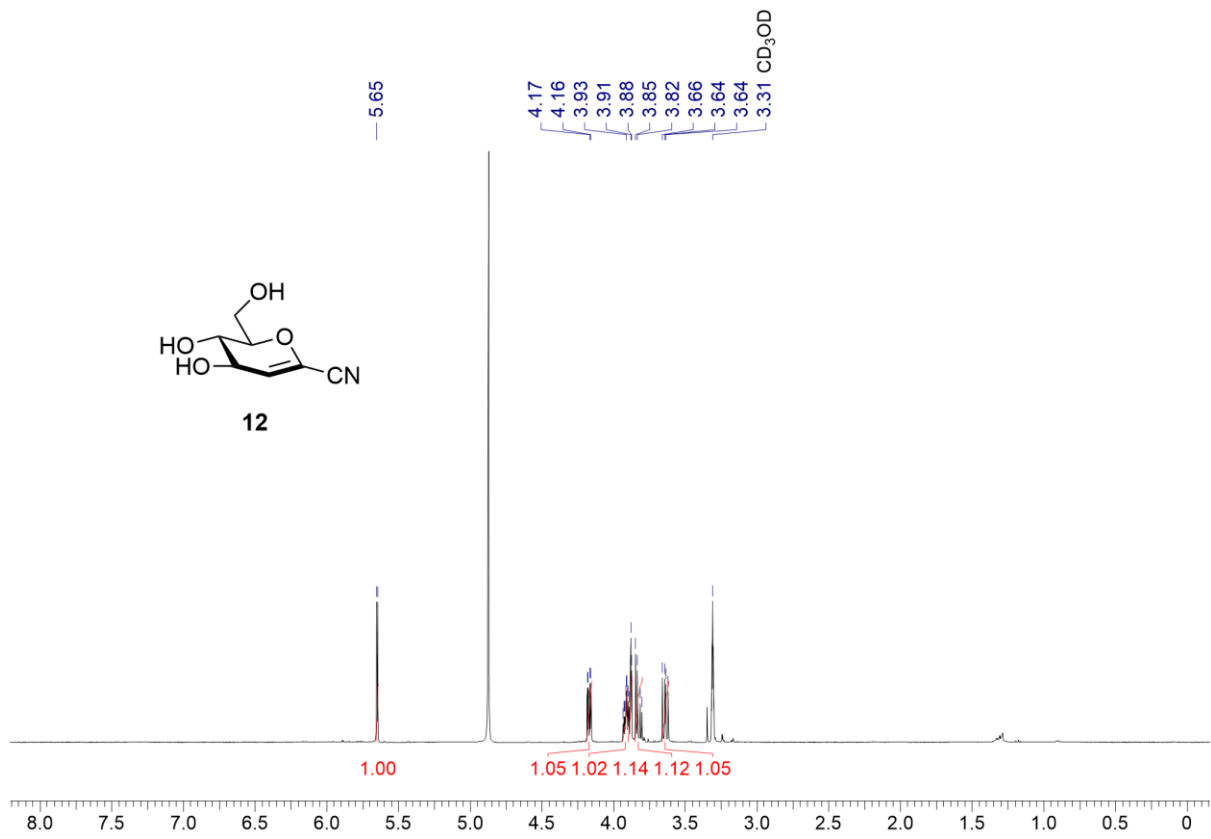
Summenformel	C ₂₅ H ₃₉ O ₁₂ S
Molekulargewicht [g/mol]	643.53
Temperatur [K]	100(2)
Wellenlänge [Å]	0.71073
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2 ₁
a [Å]	9.1908(4)
b [Å]	13.2276(6)
c [Å]	12.5478(6)
α	90 °
β	110.8920(10) °
γ	90 °
Zellvolumen [Å] ³	1425.17(11)
Formeleinheiten pro Zelle	2
Dichte (berechnet) [Mg/m ³]	1.500
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	1.576

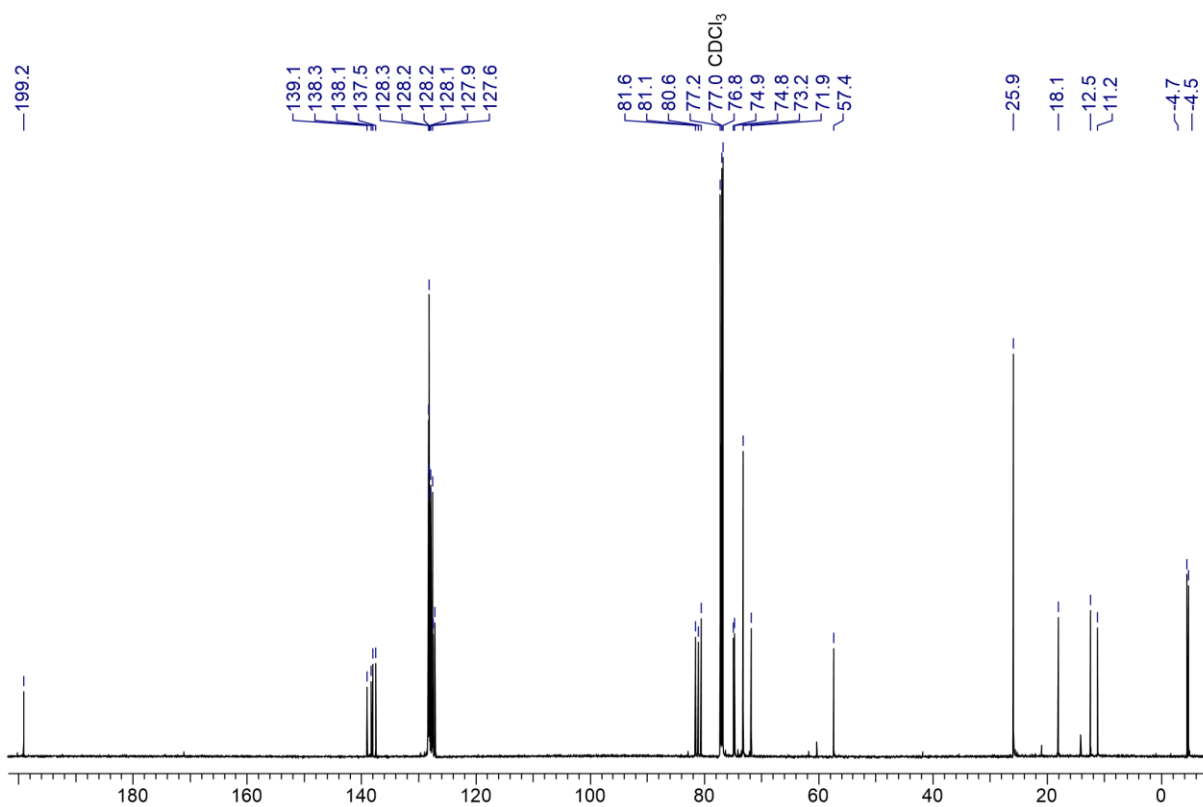
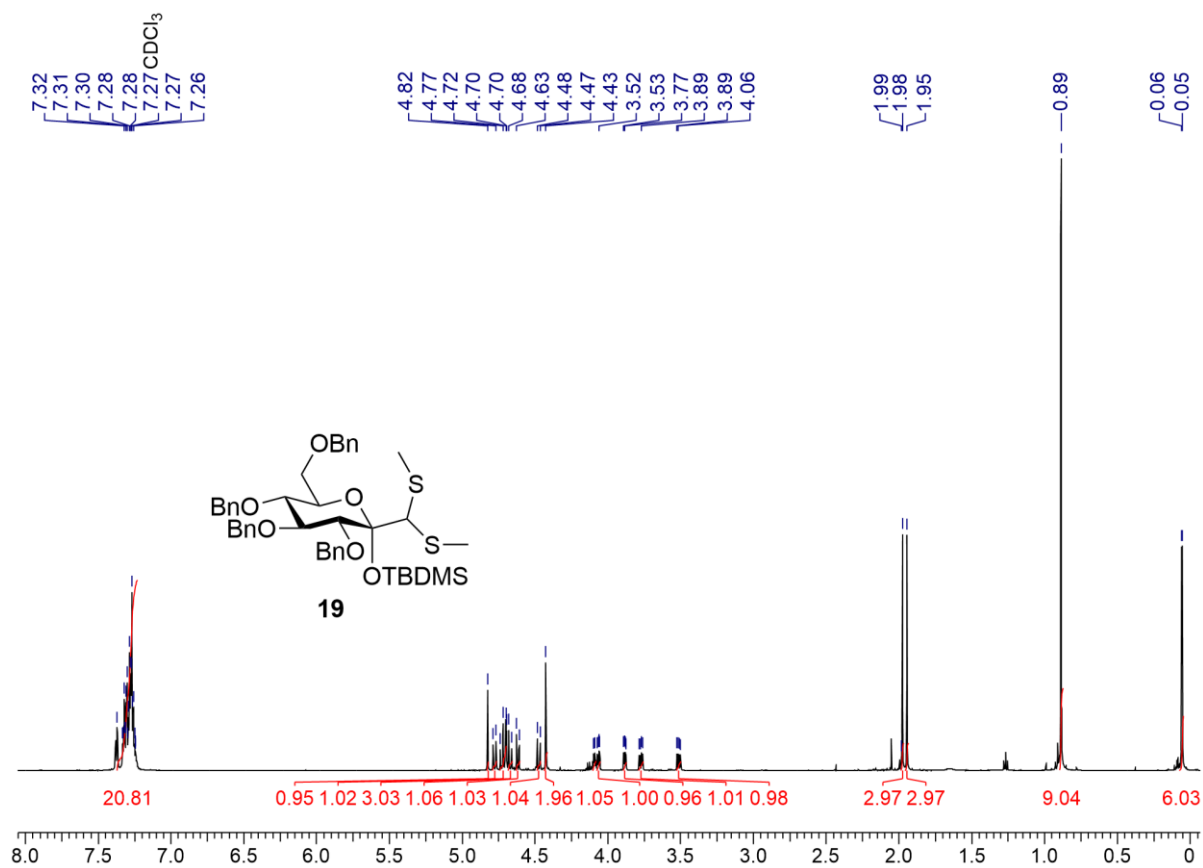
F(000)	672
Kristallgröße [mm ³]	0.192 × 0.118 × 0.083
Θ Messbereich	2.321 bis 28.722 °
Bereich der Indizes	-12 ≤ h ≤ 12, -17 ≤ k ≤ 17, -16 ≤ l ≤ 16
Gemessene Reflexe	29145
Unabhängige Reflexe	7366 [R _{int} = 0.0503]
Vollständigkeit zu Θ = 25.242 °	100.0 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Einschränkung / Parameter	7366 / 355 / 412
Anpassungsqualität von F ²	0.954
Finale R Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0304, wR2 = 0.0572
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0368, wR2 = 0.0597
Absoluter Strukturparameter	-0.004(4)
Extinktionskoeffizient	n/a
Größe und kleinste Rasterelektronendichte	0.516 und -0.369 e. Å ⁻³

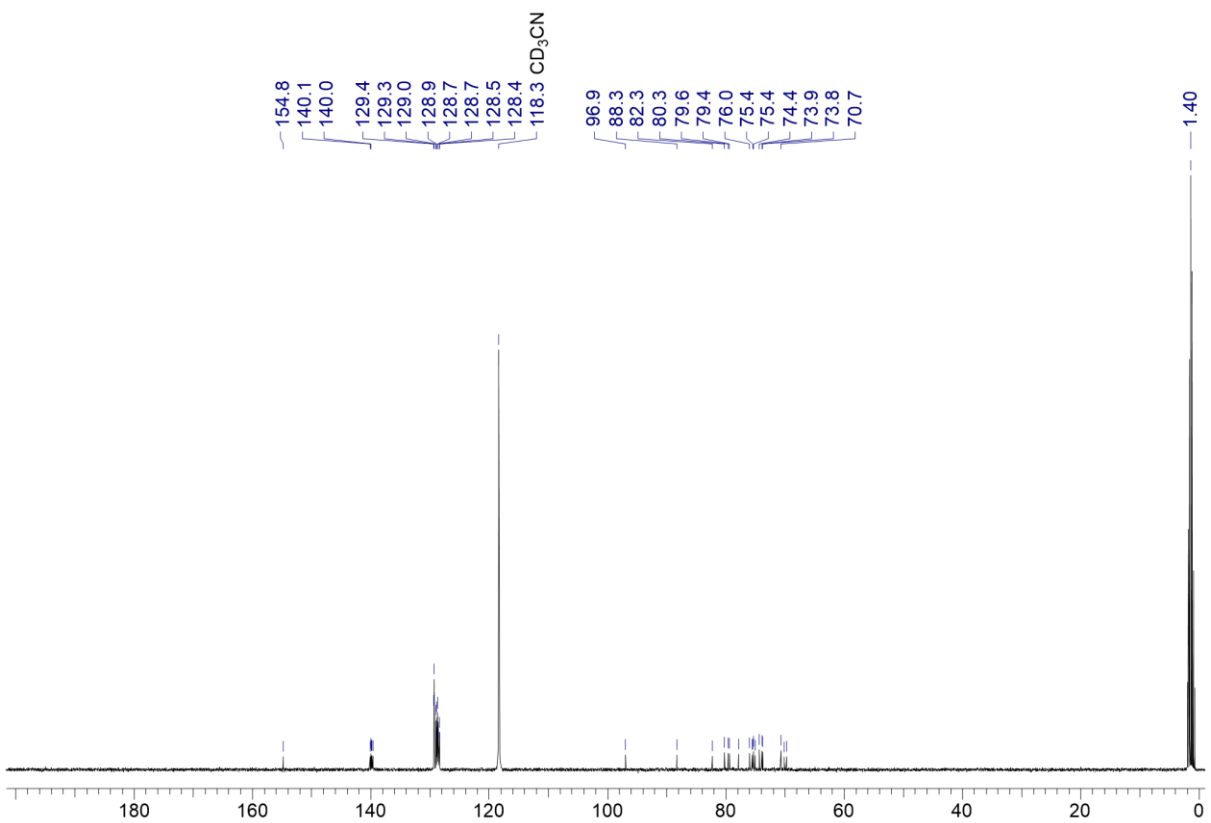
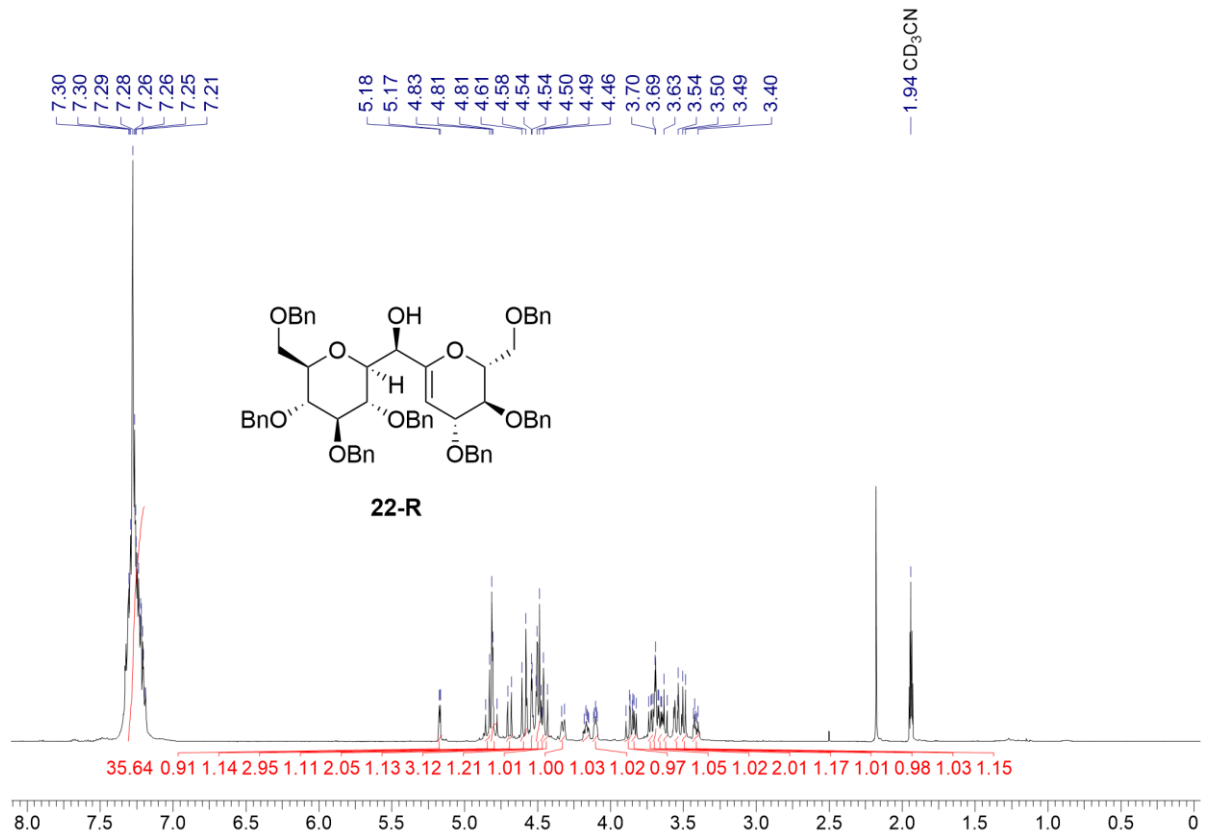
6.4 NMR-Spektren

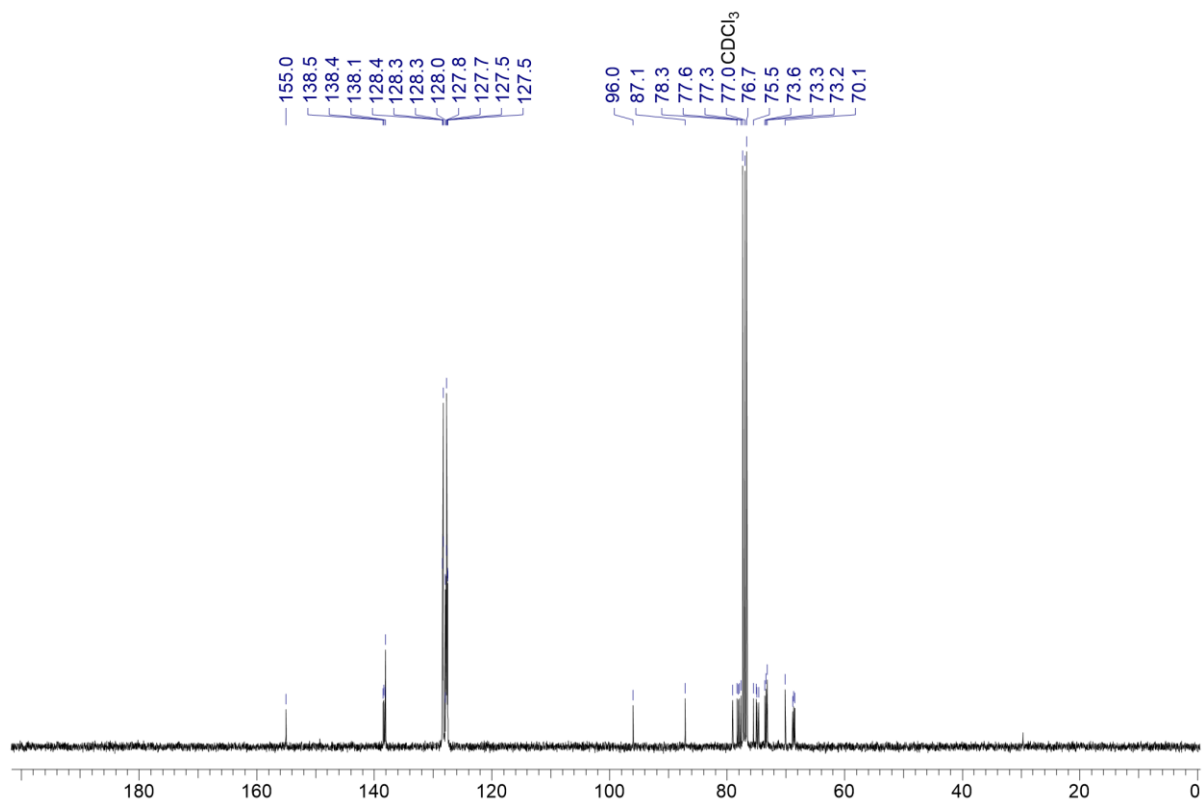
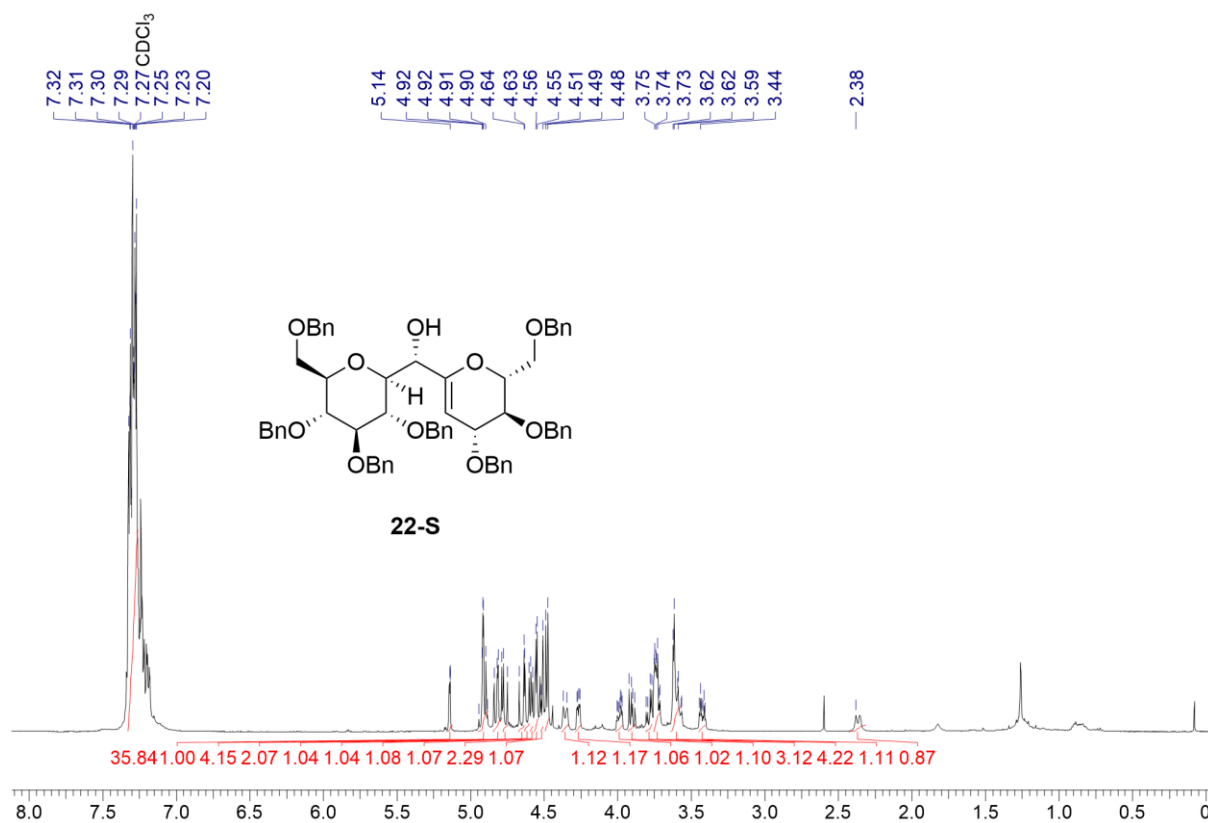


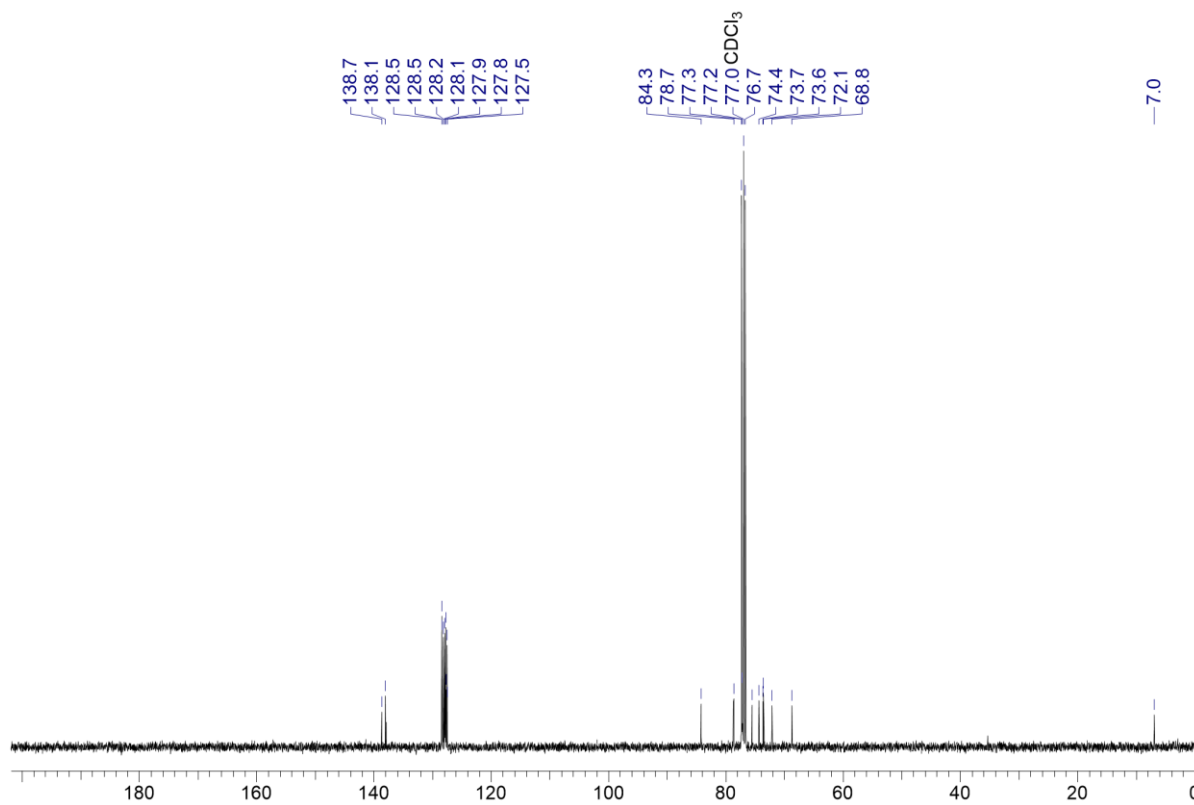
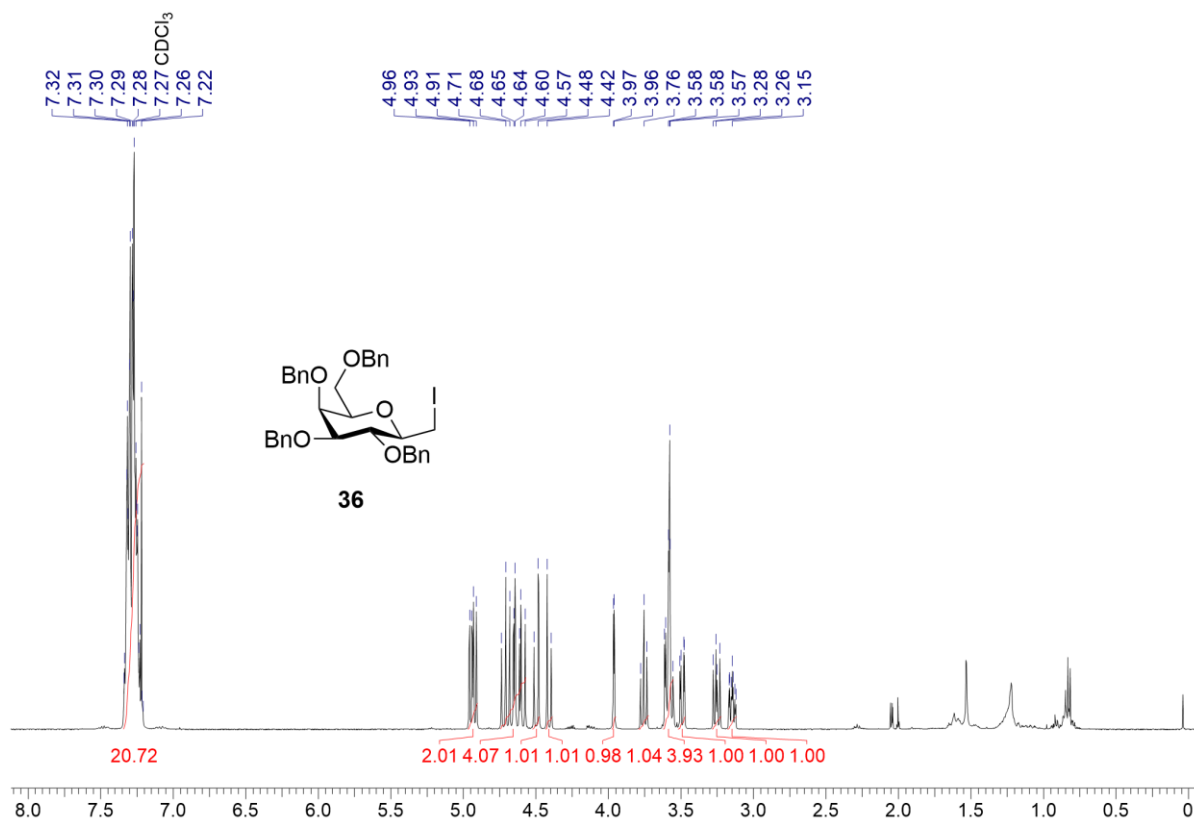


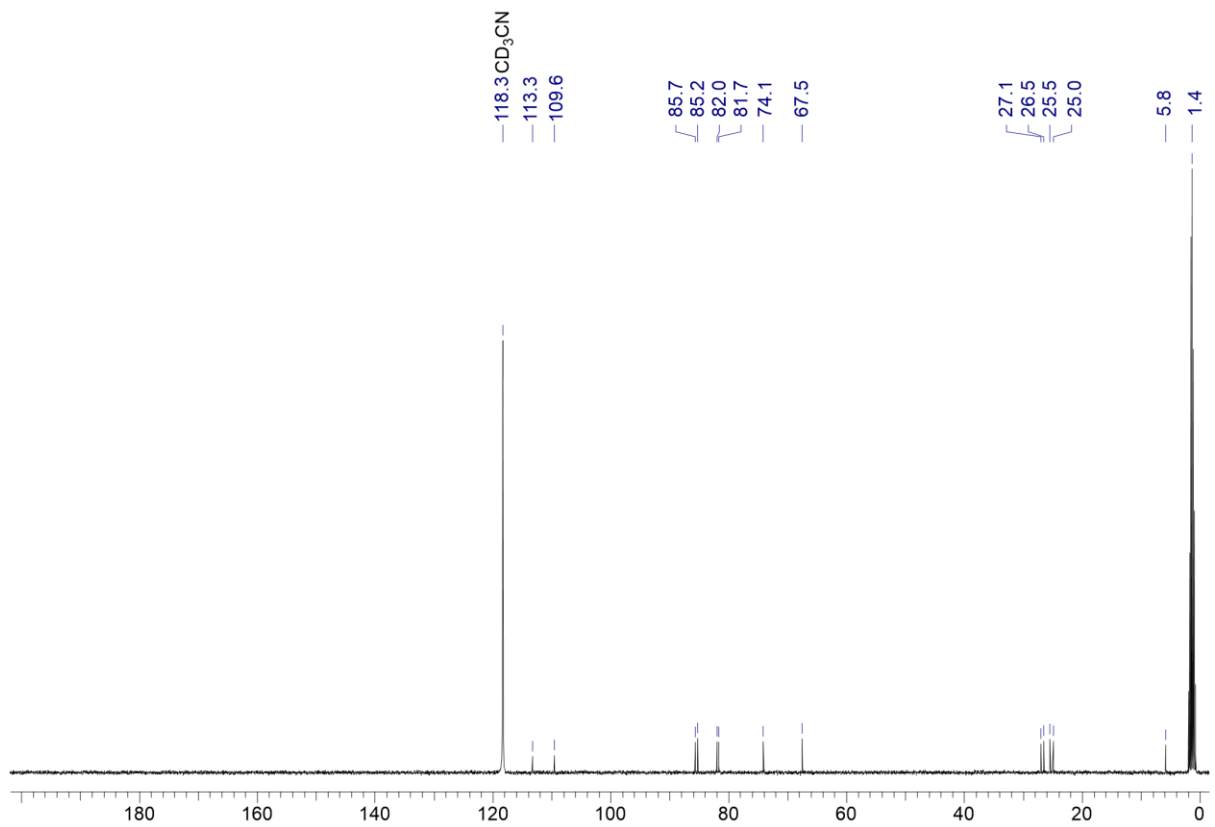
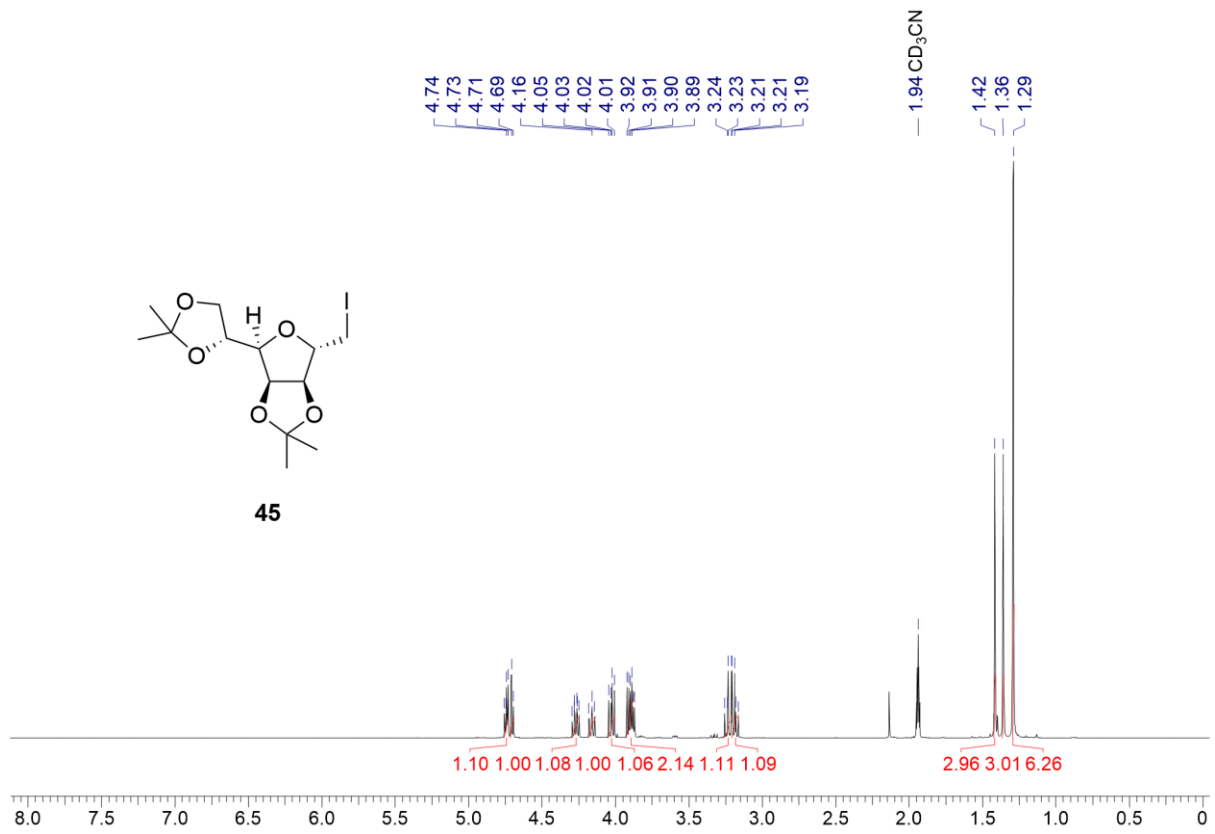


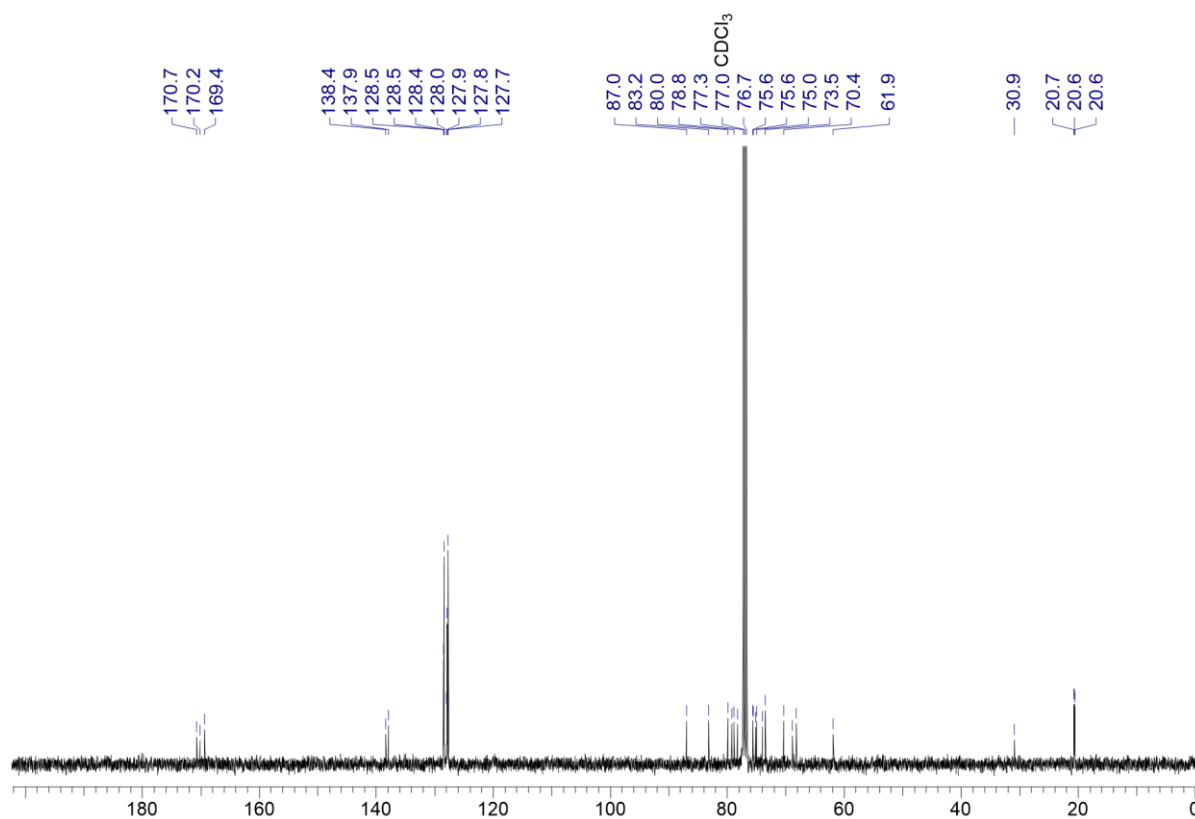
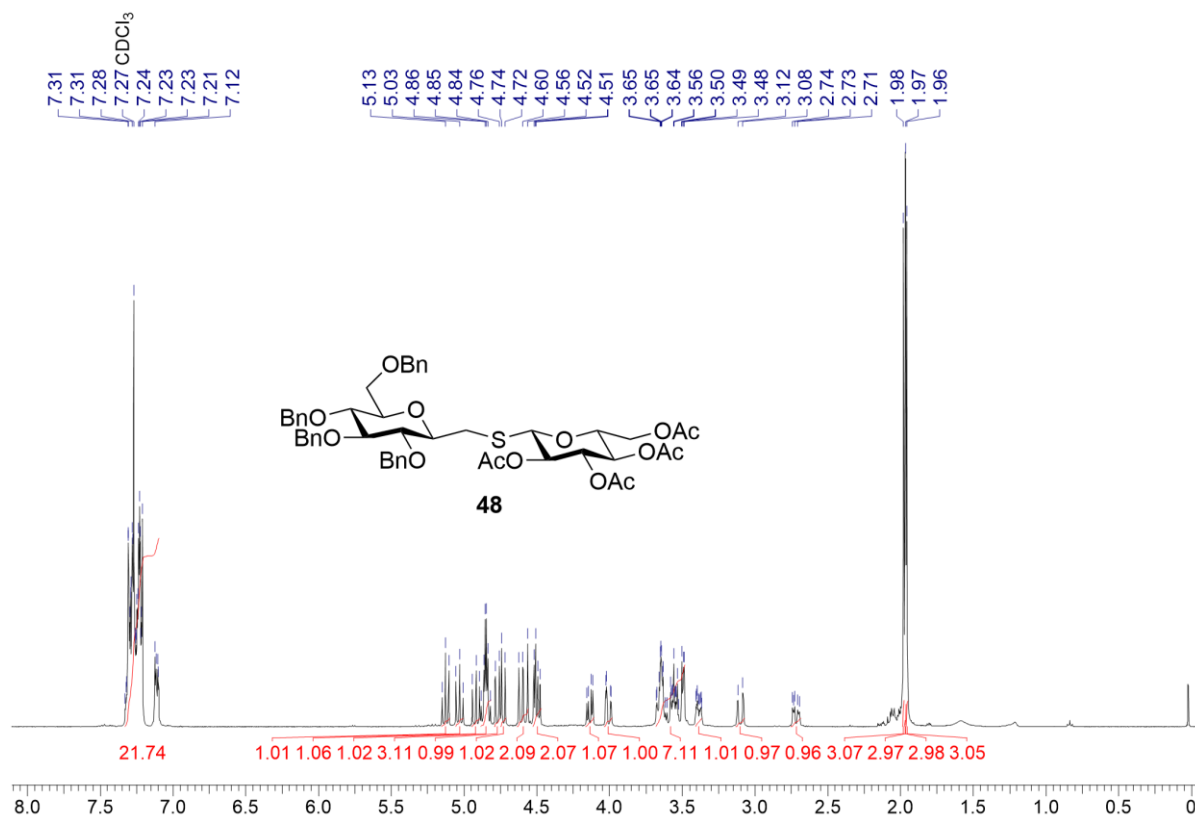


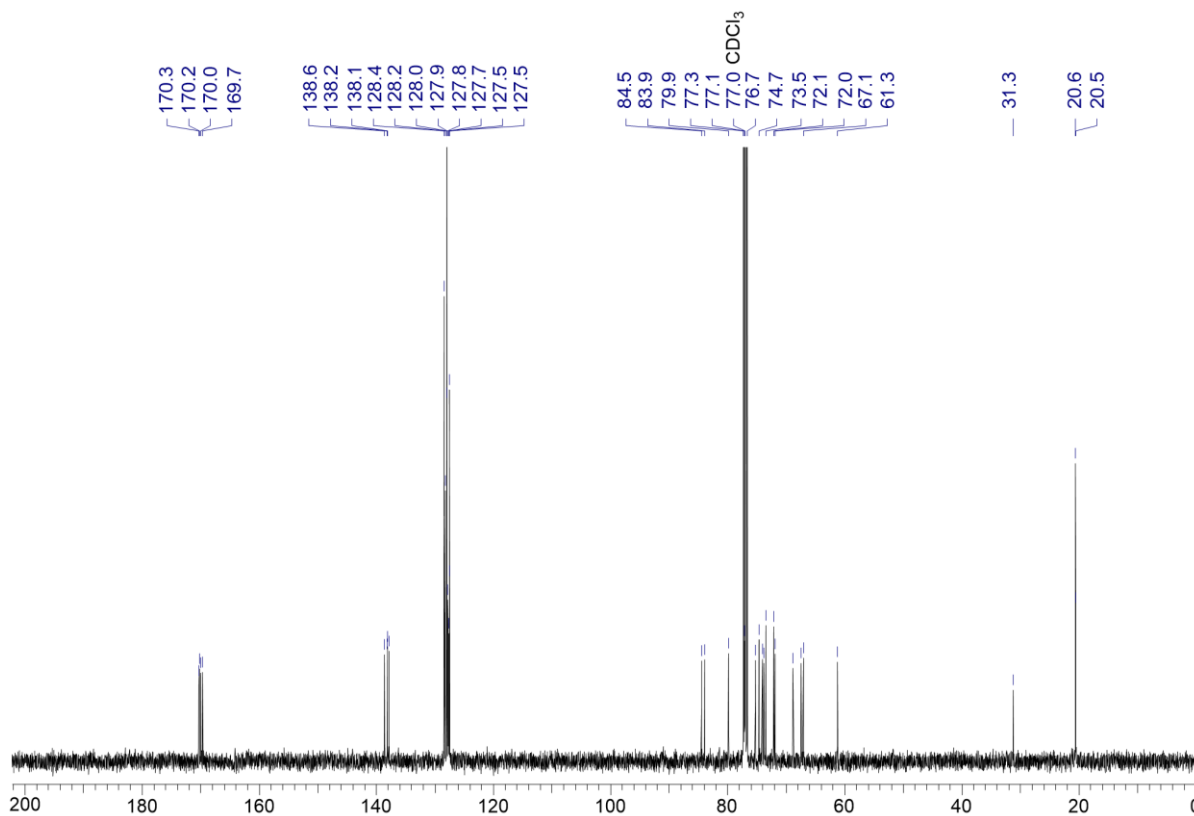
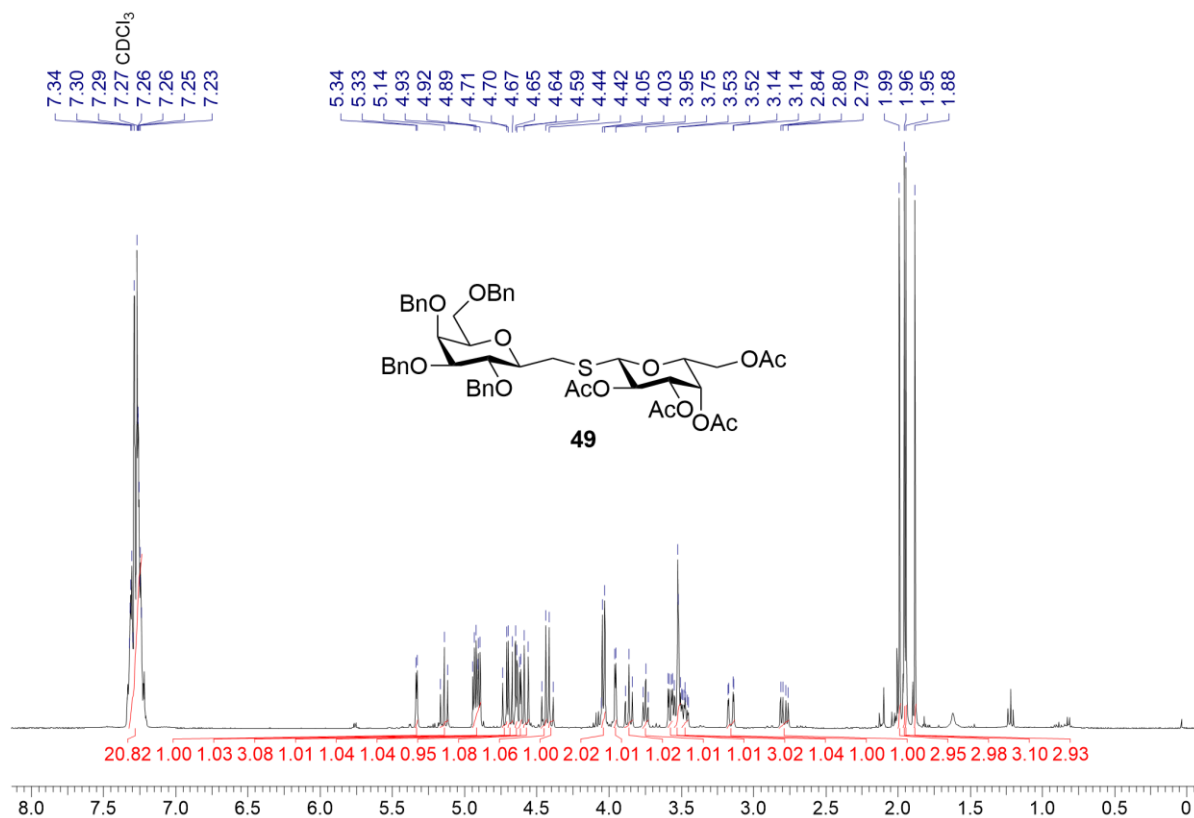


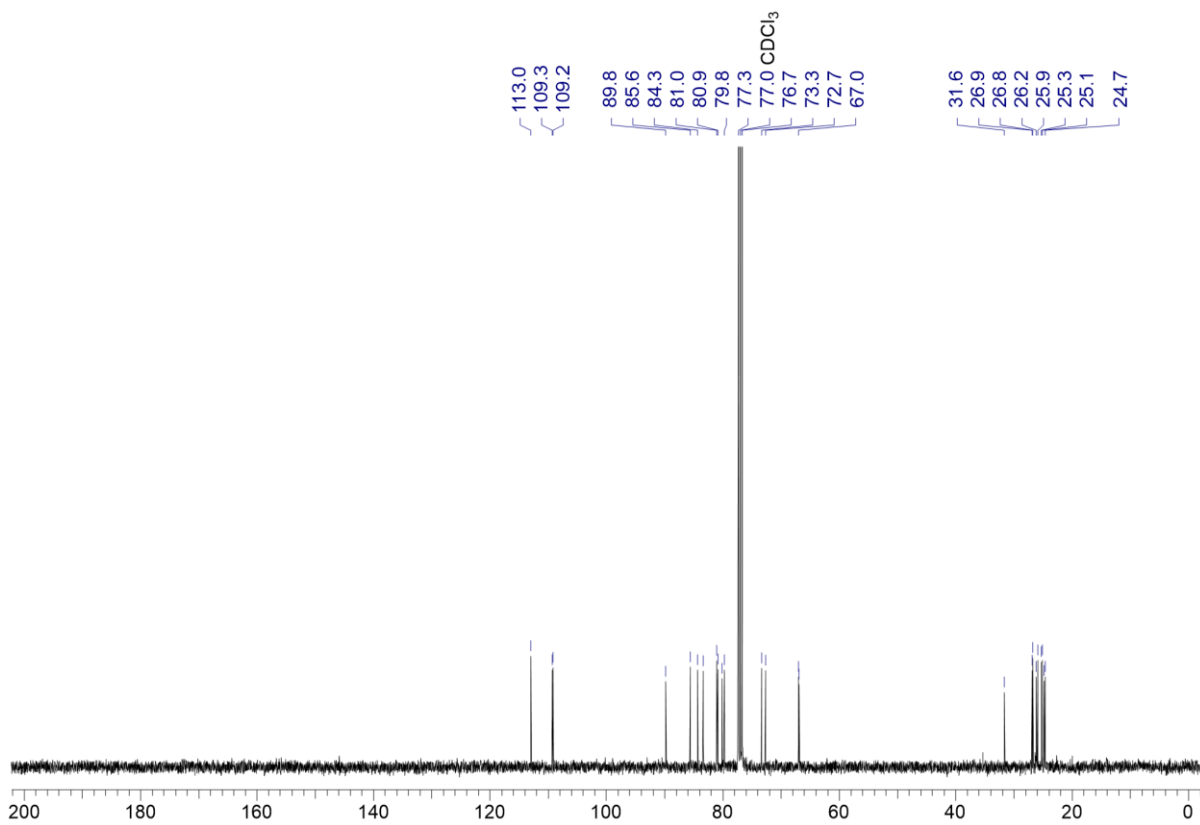
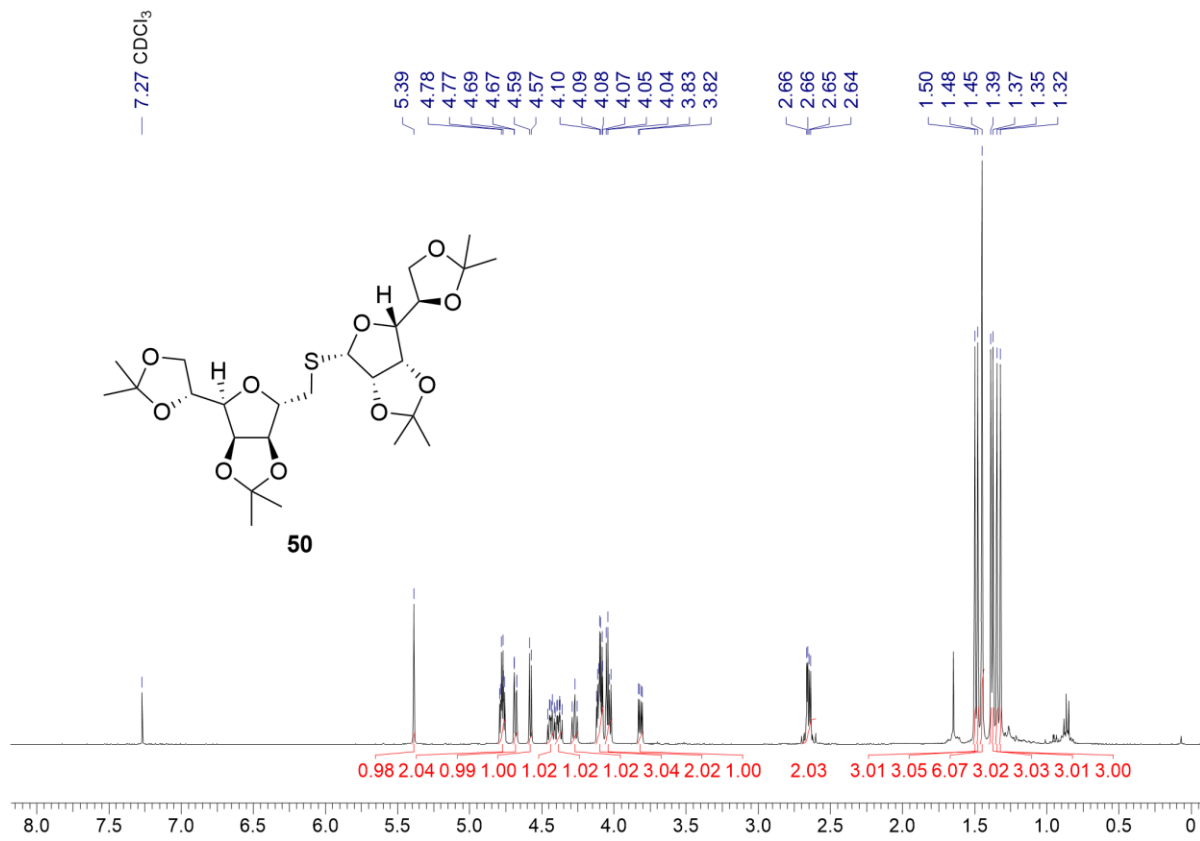


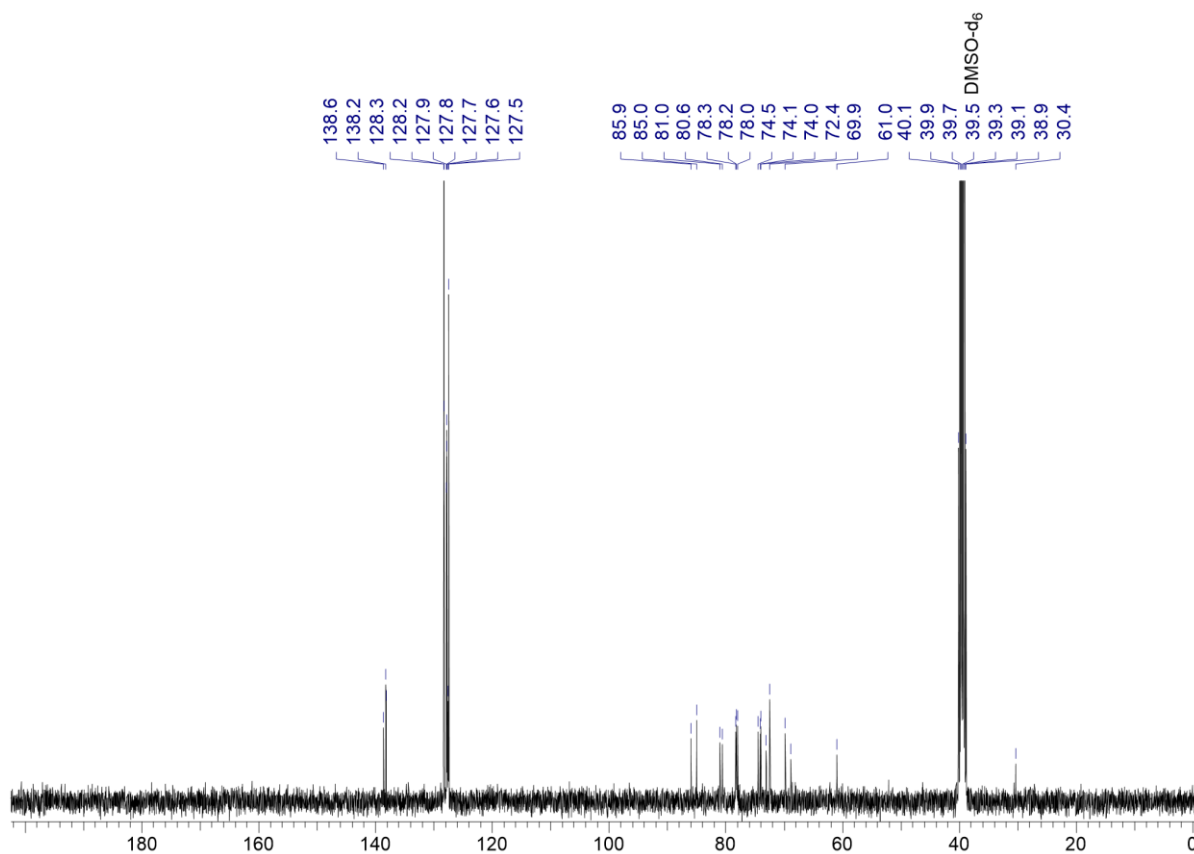
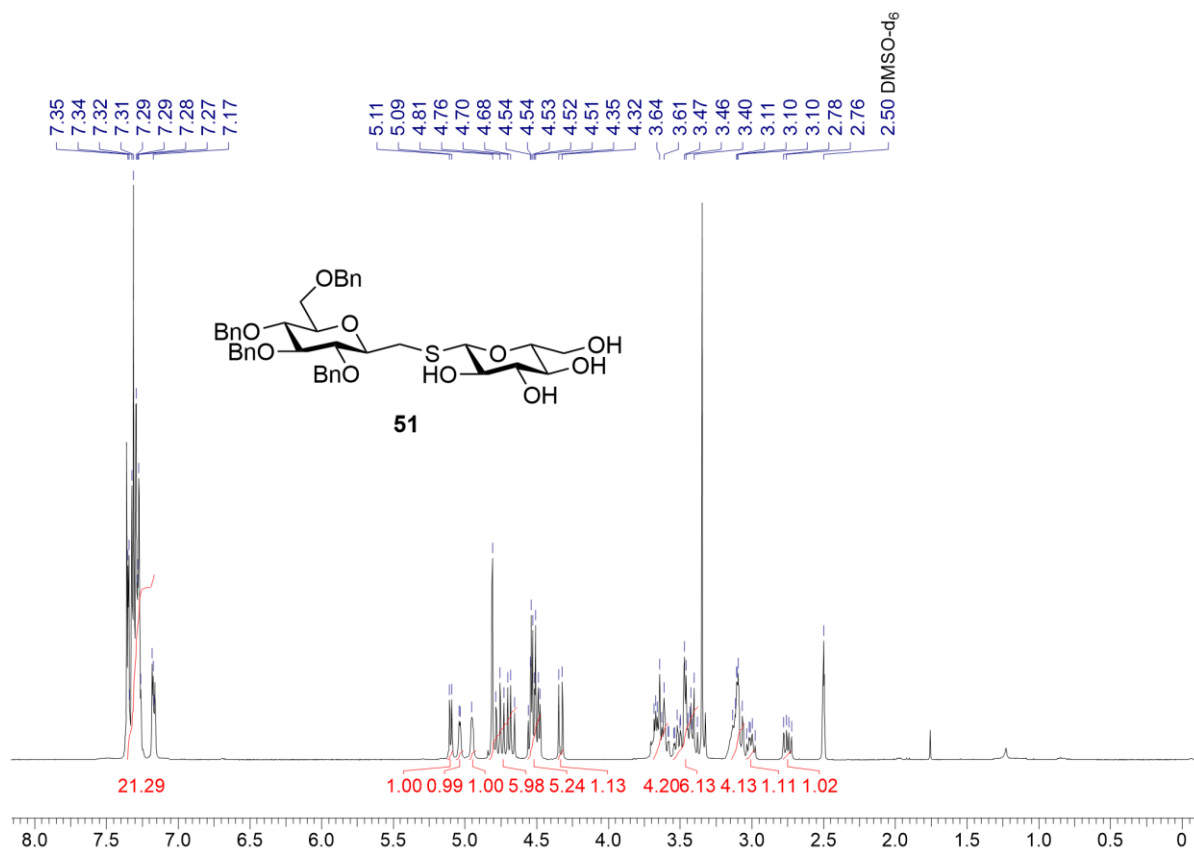


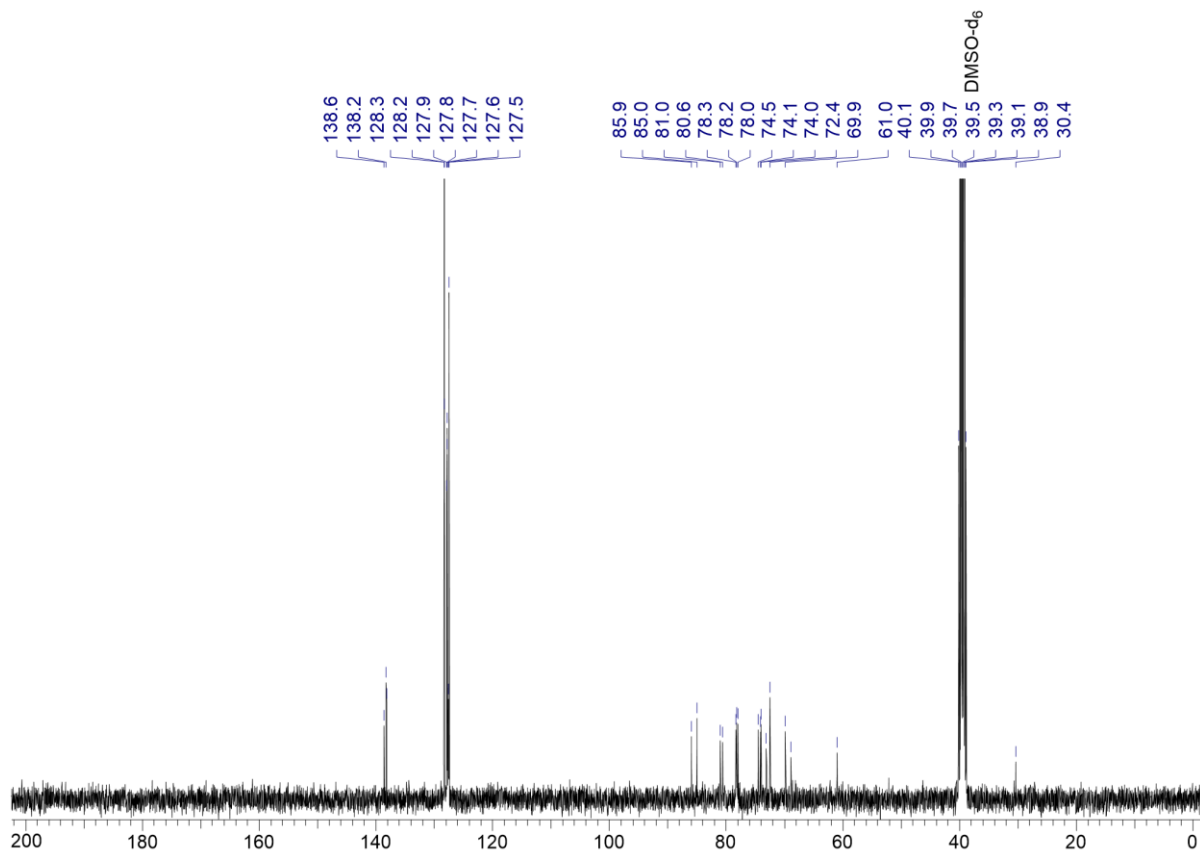
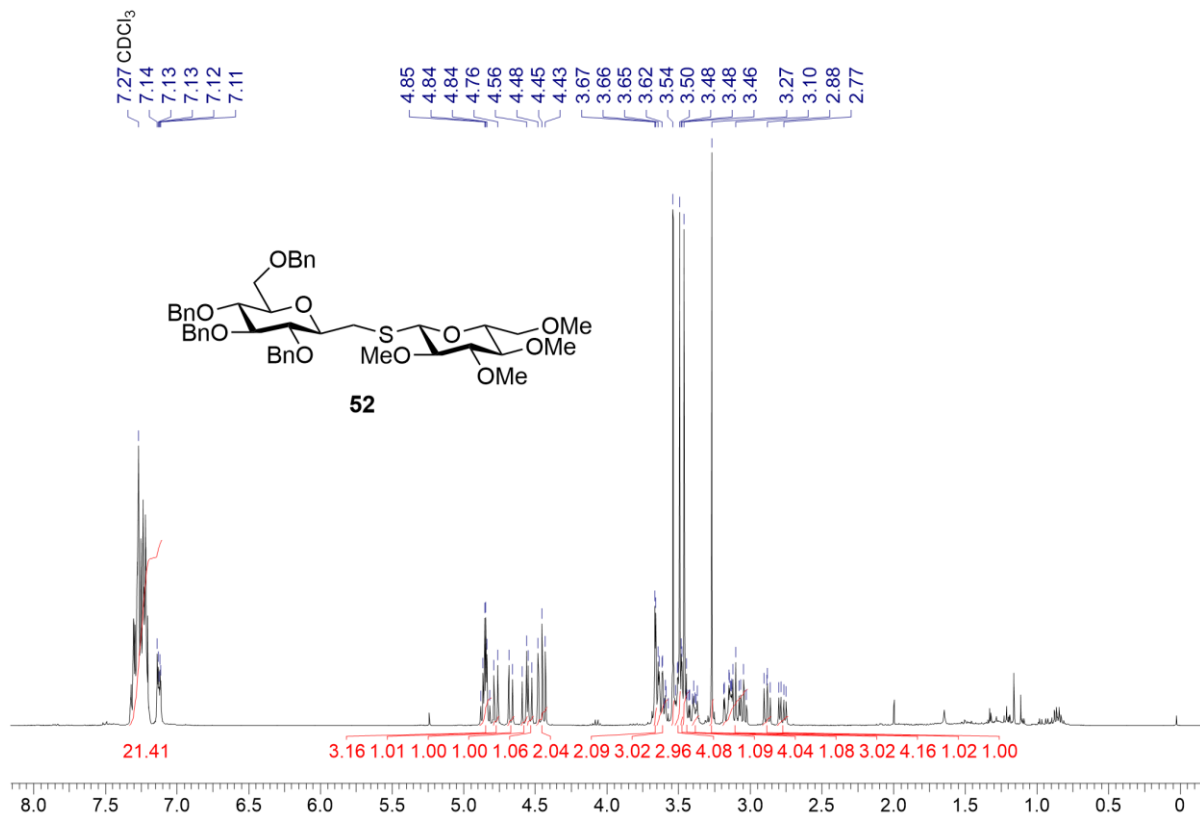


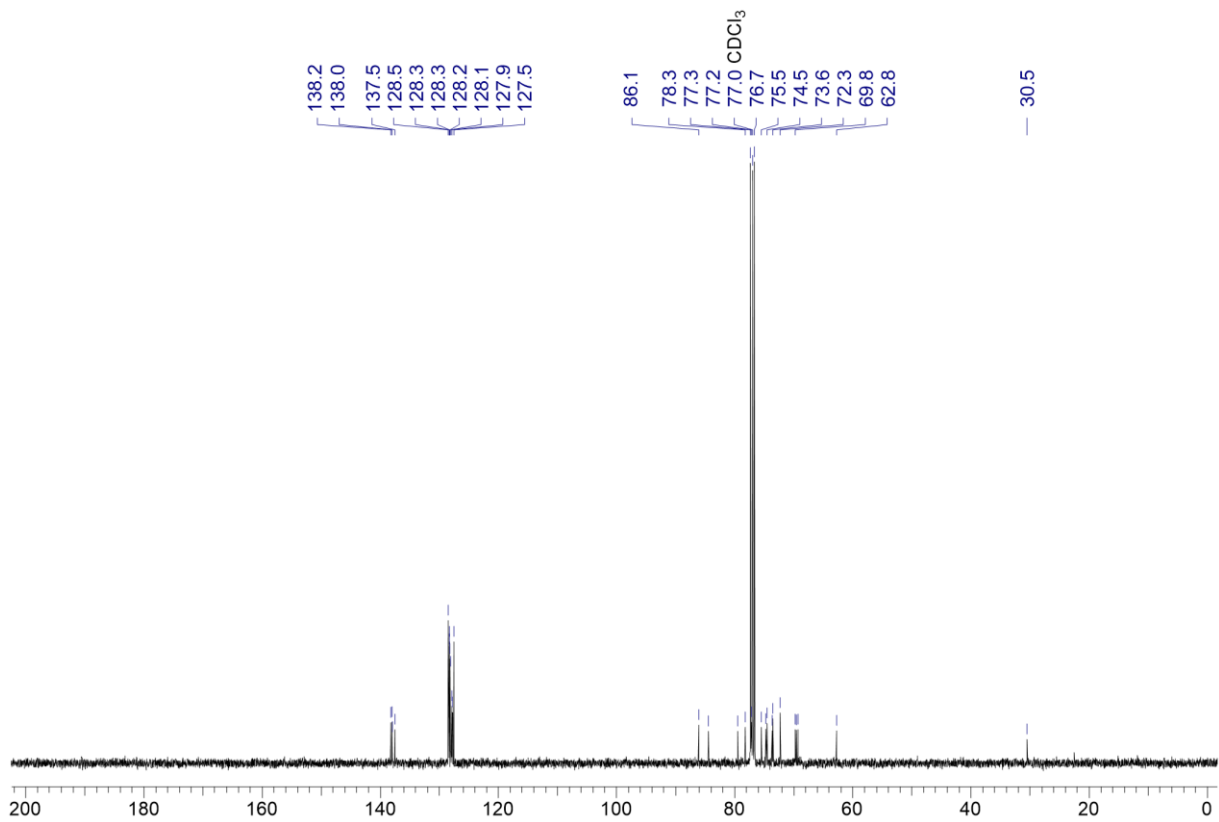
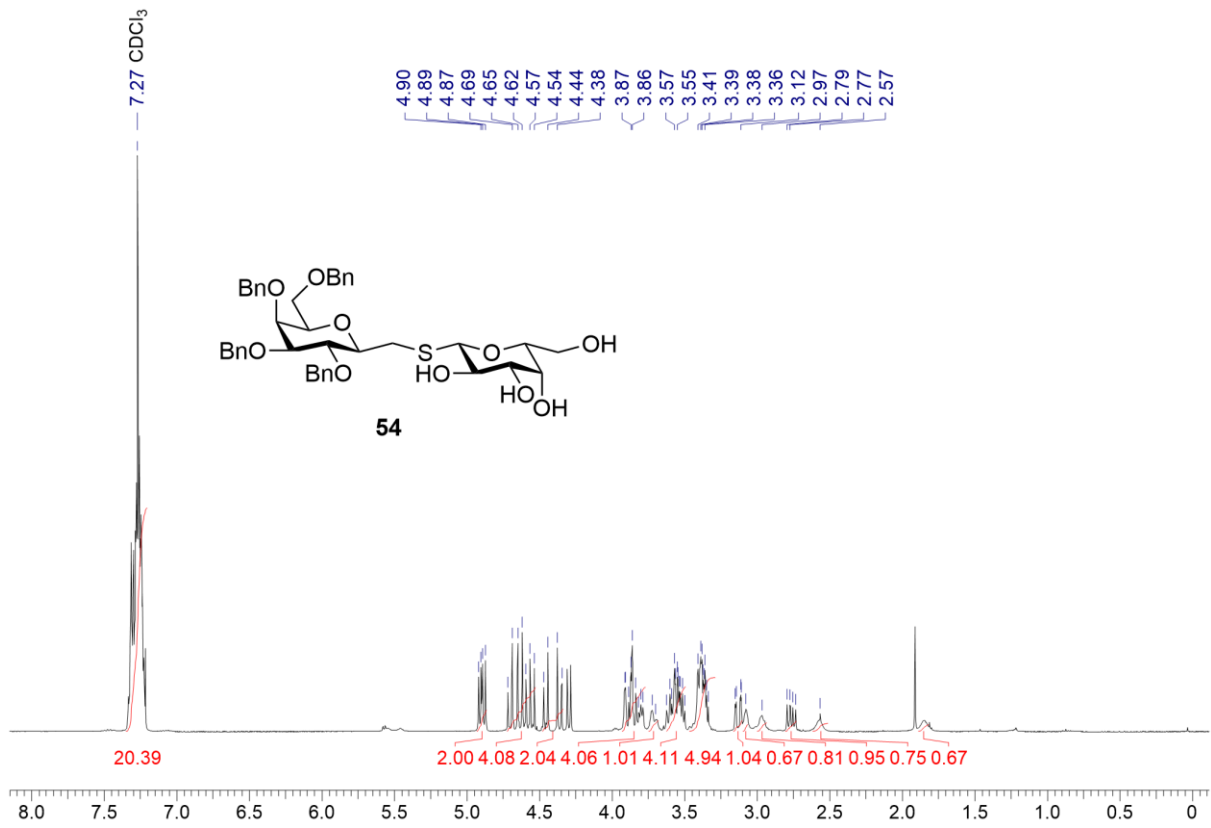


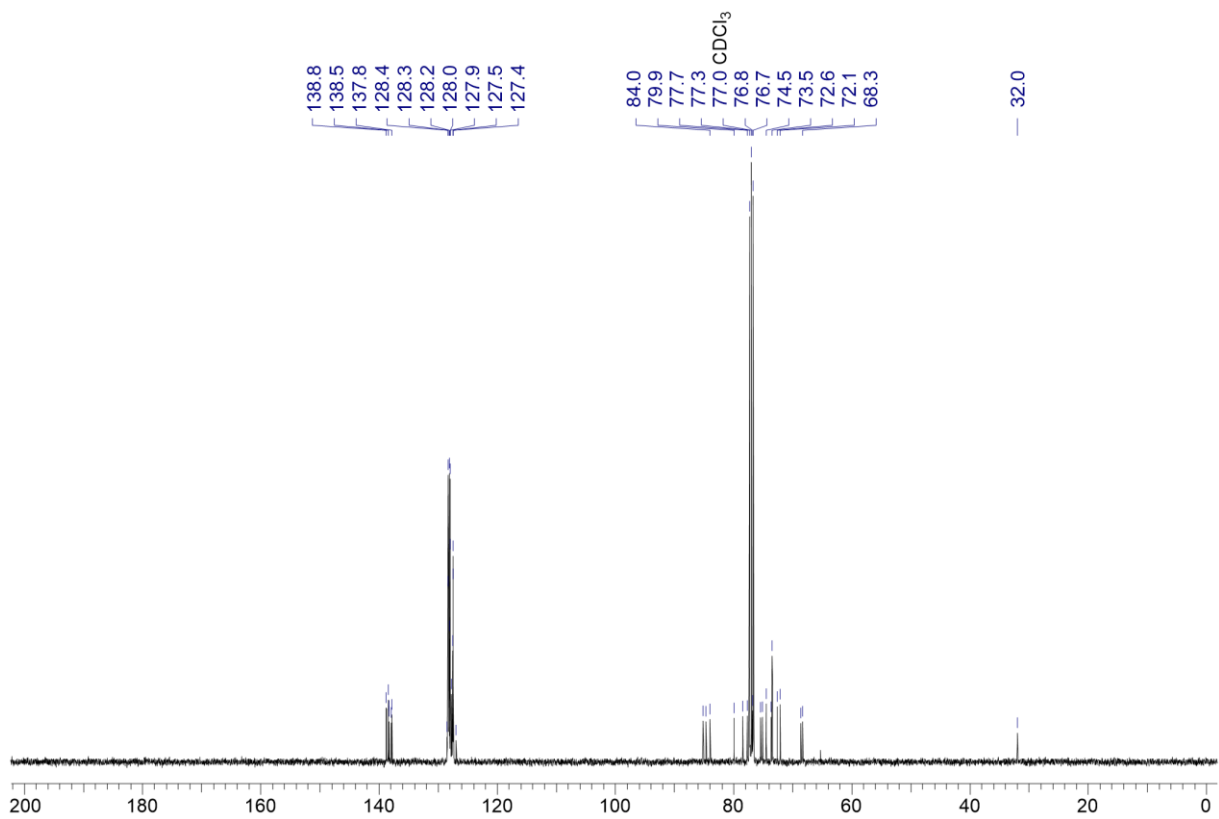
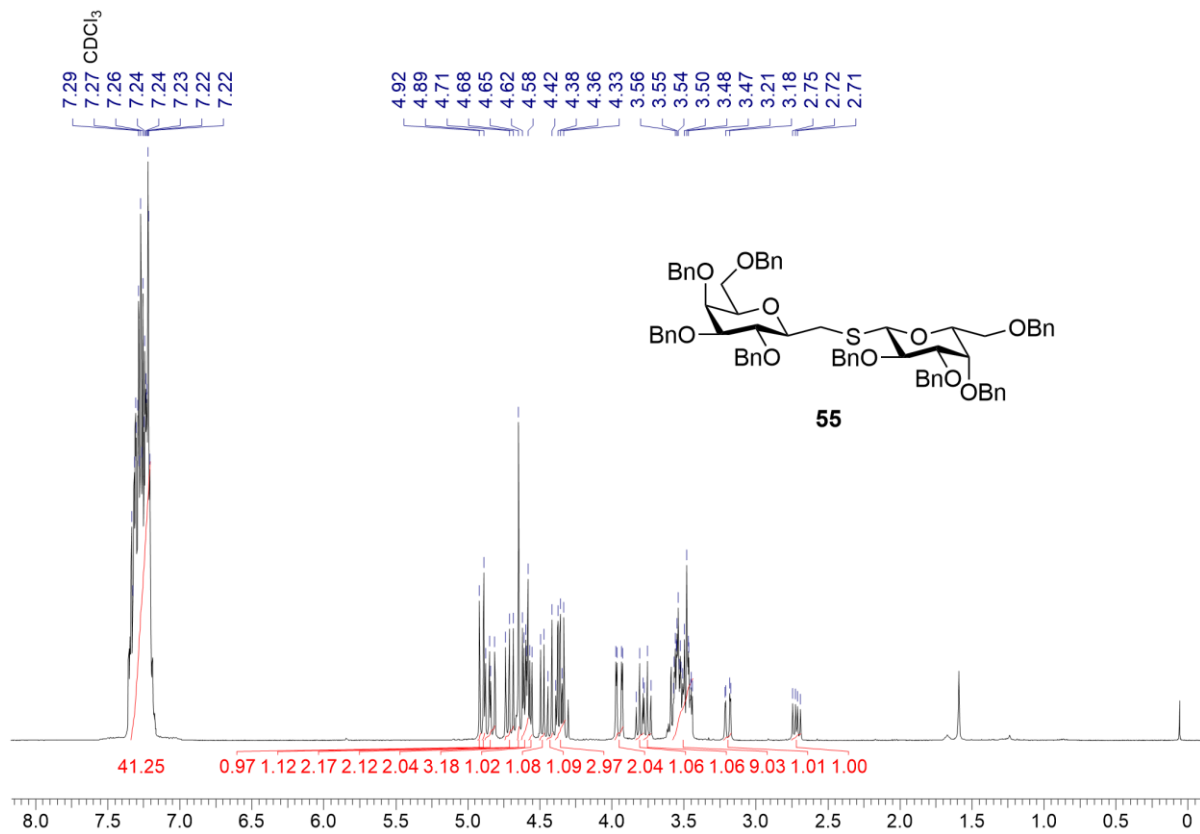


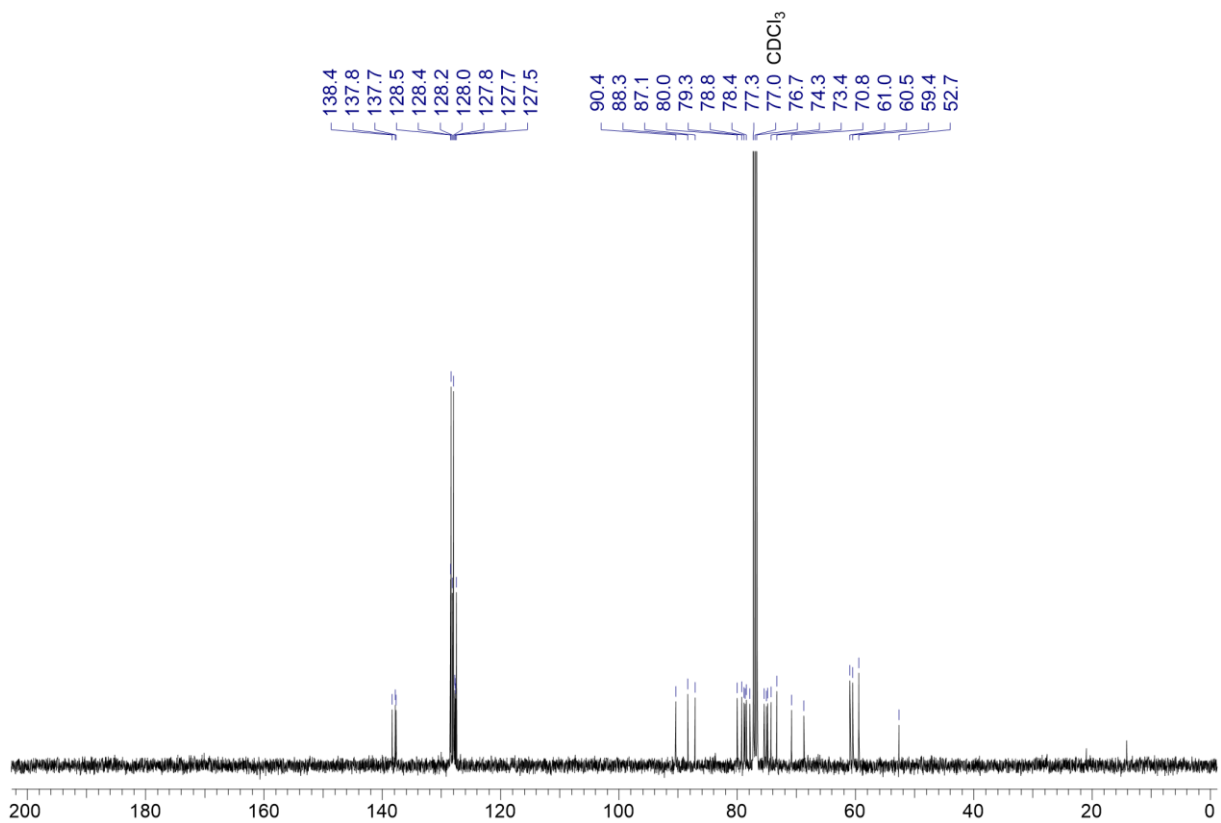
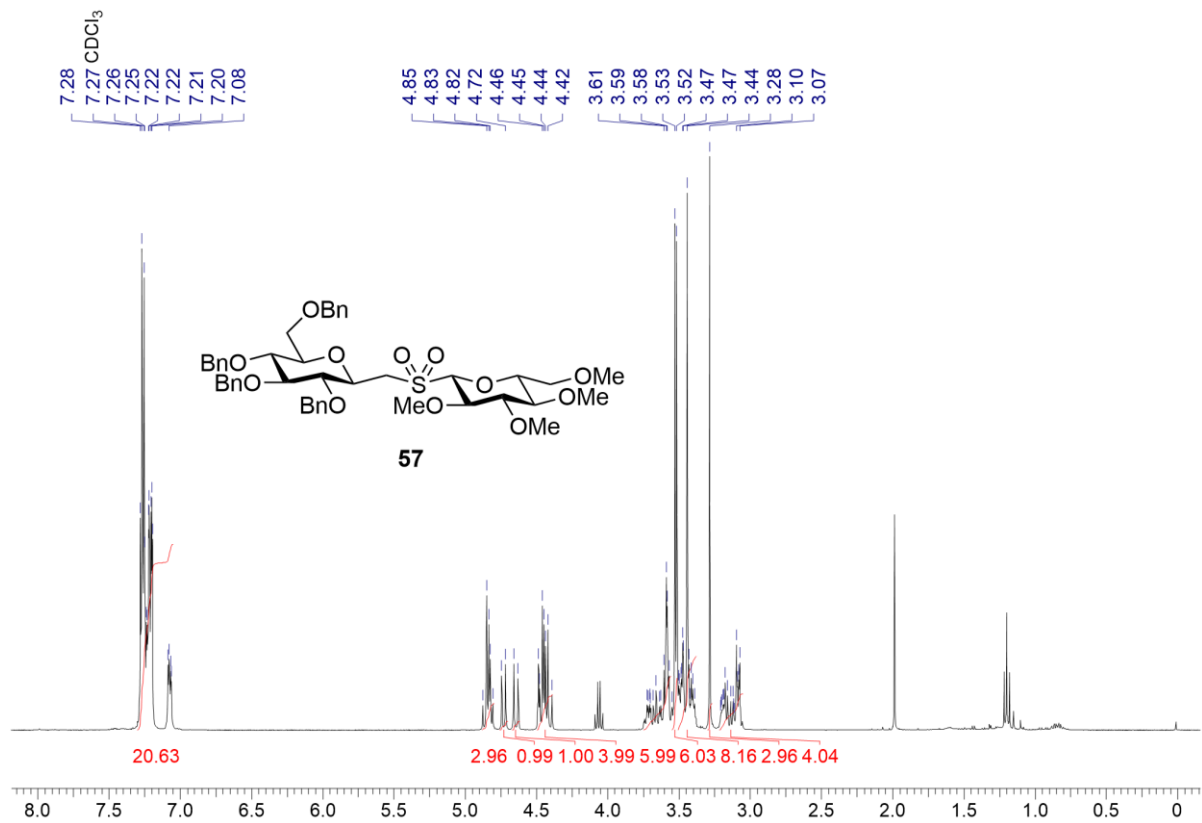


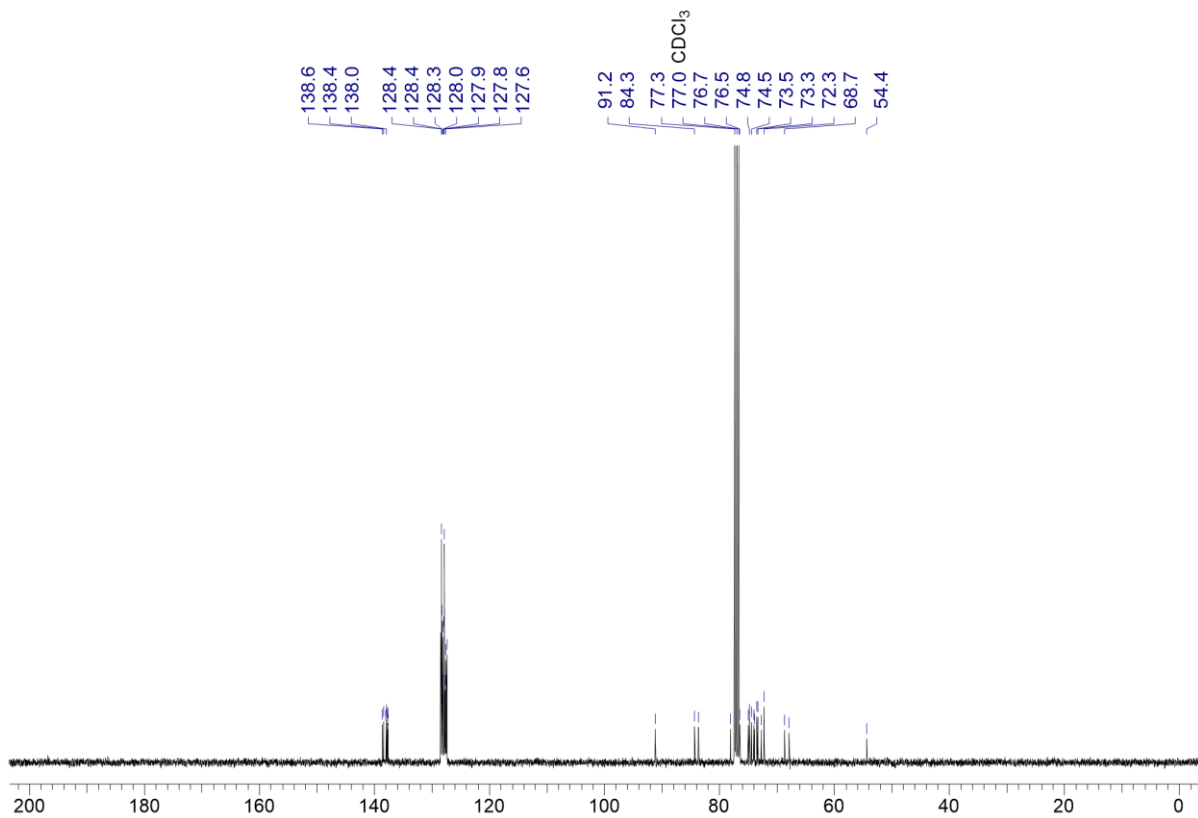
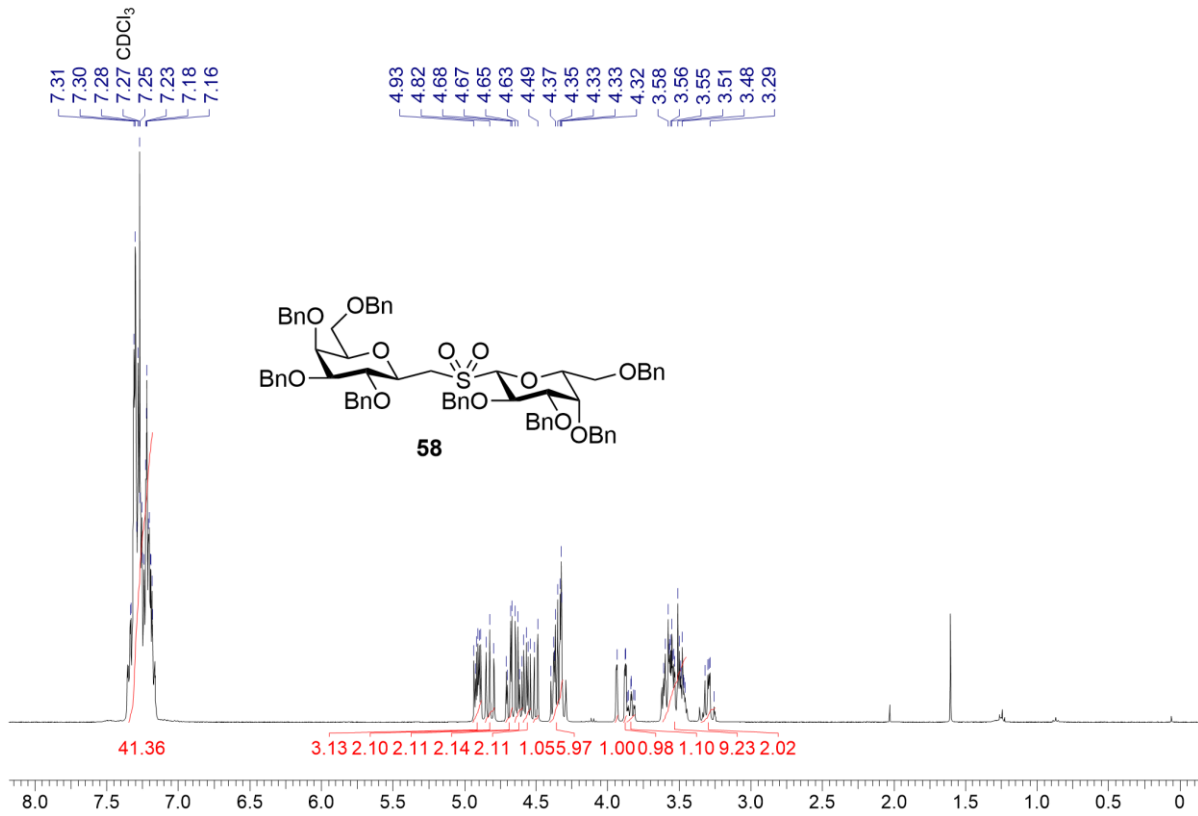


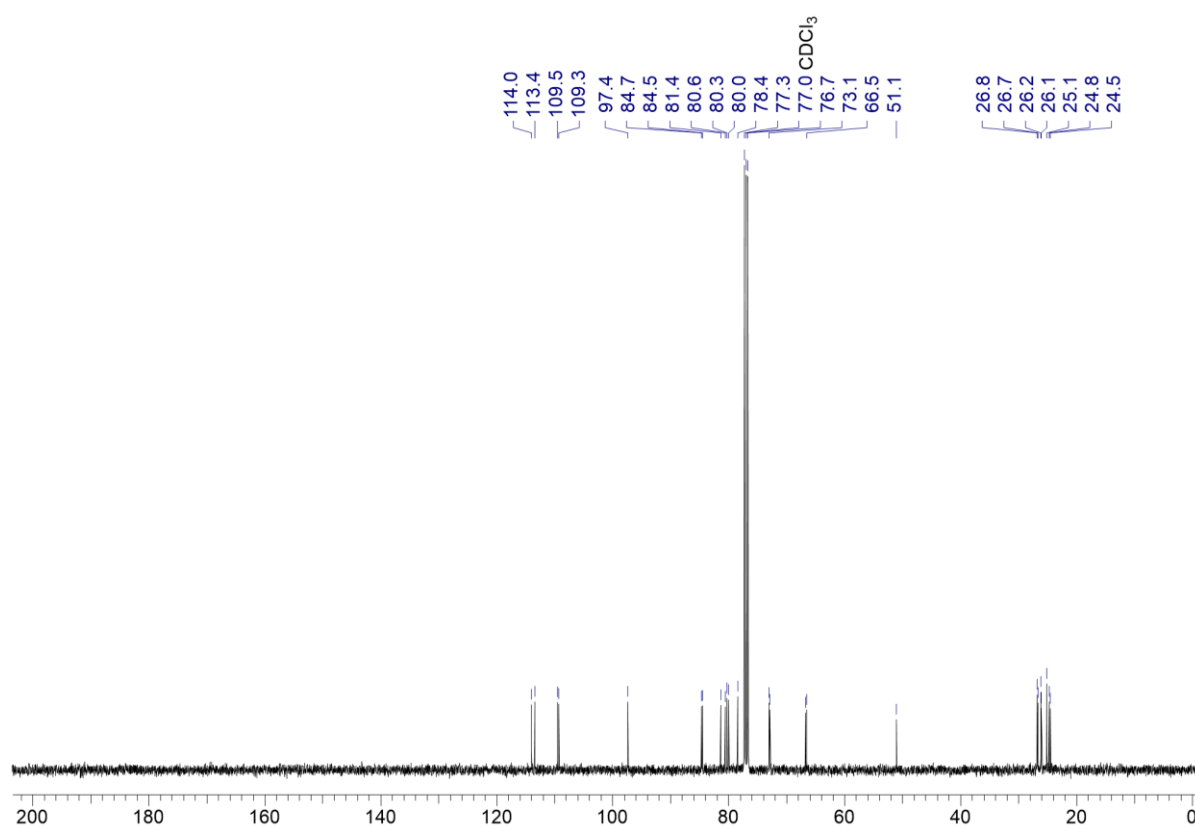
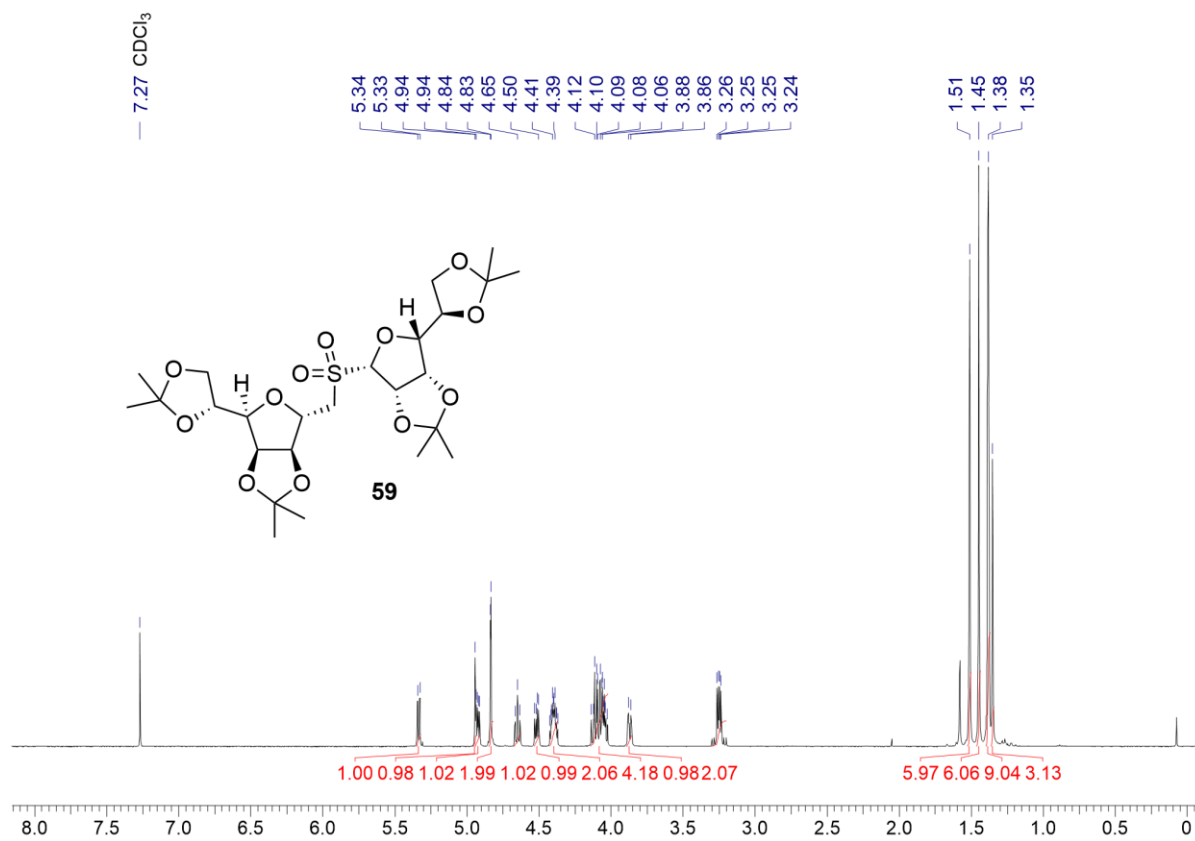


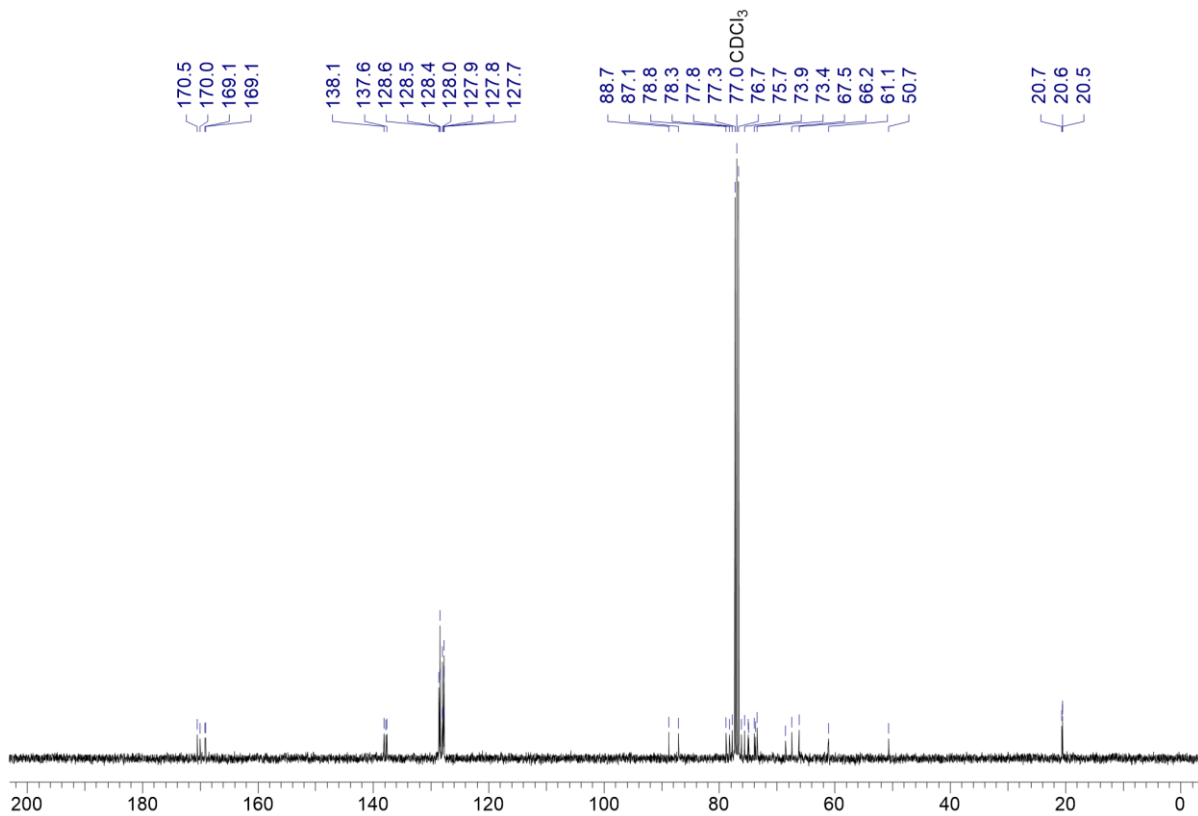
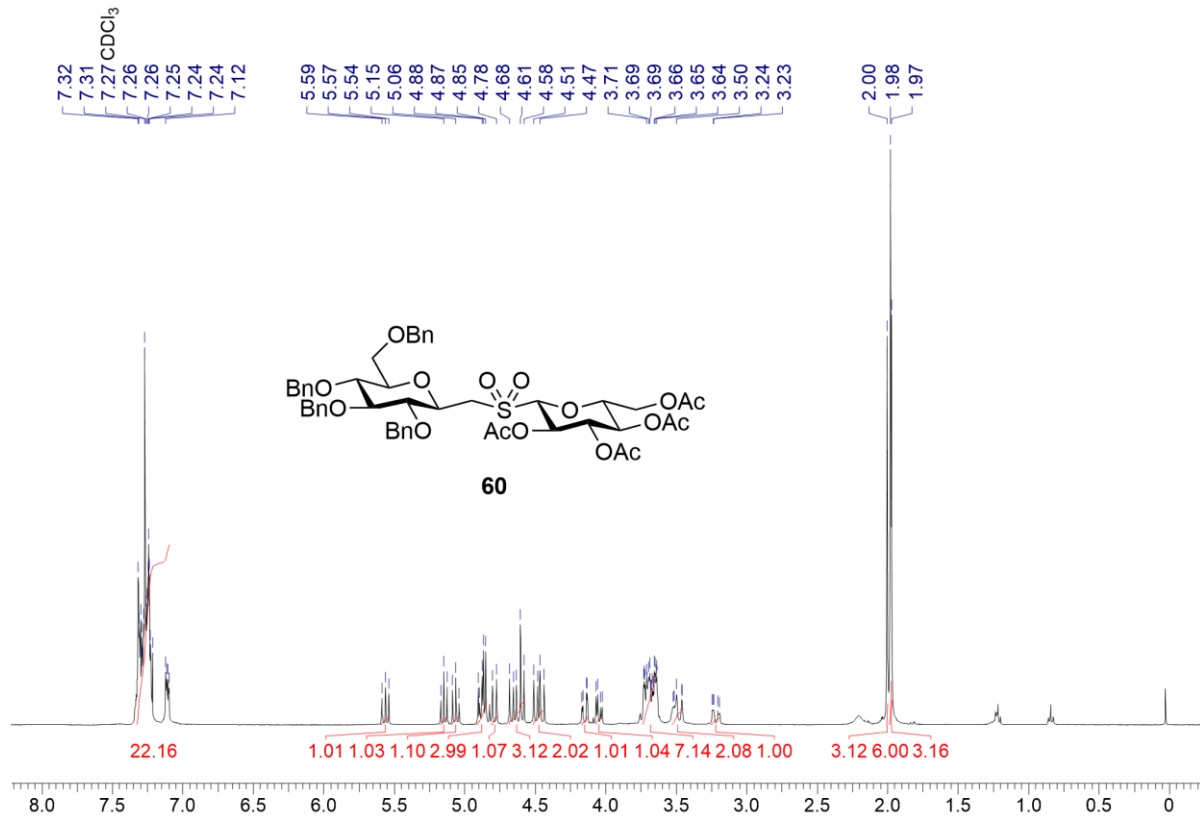


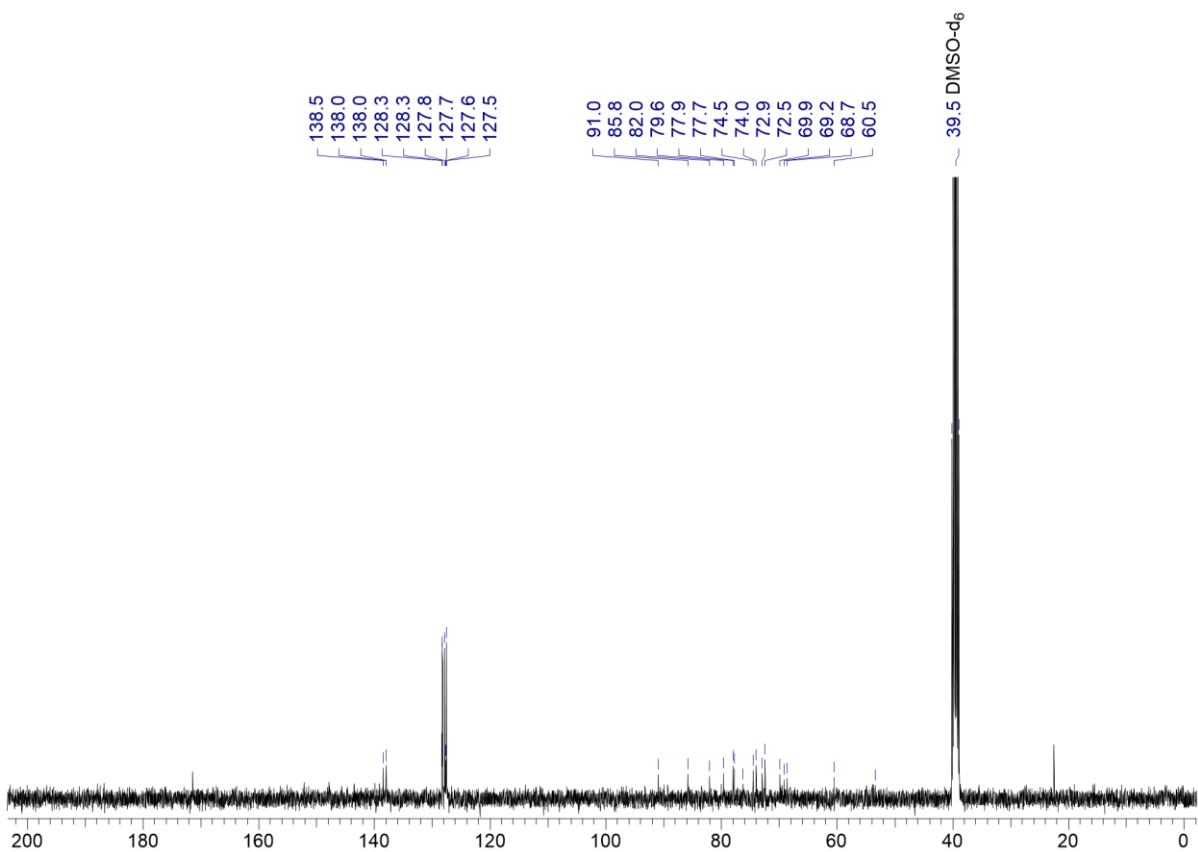
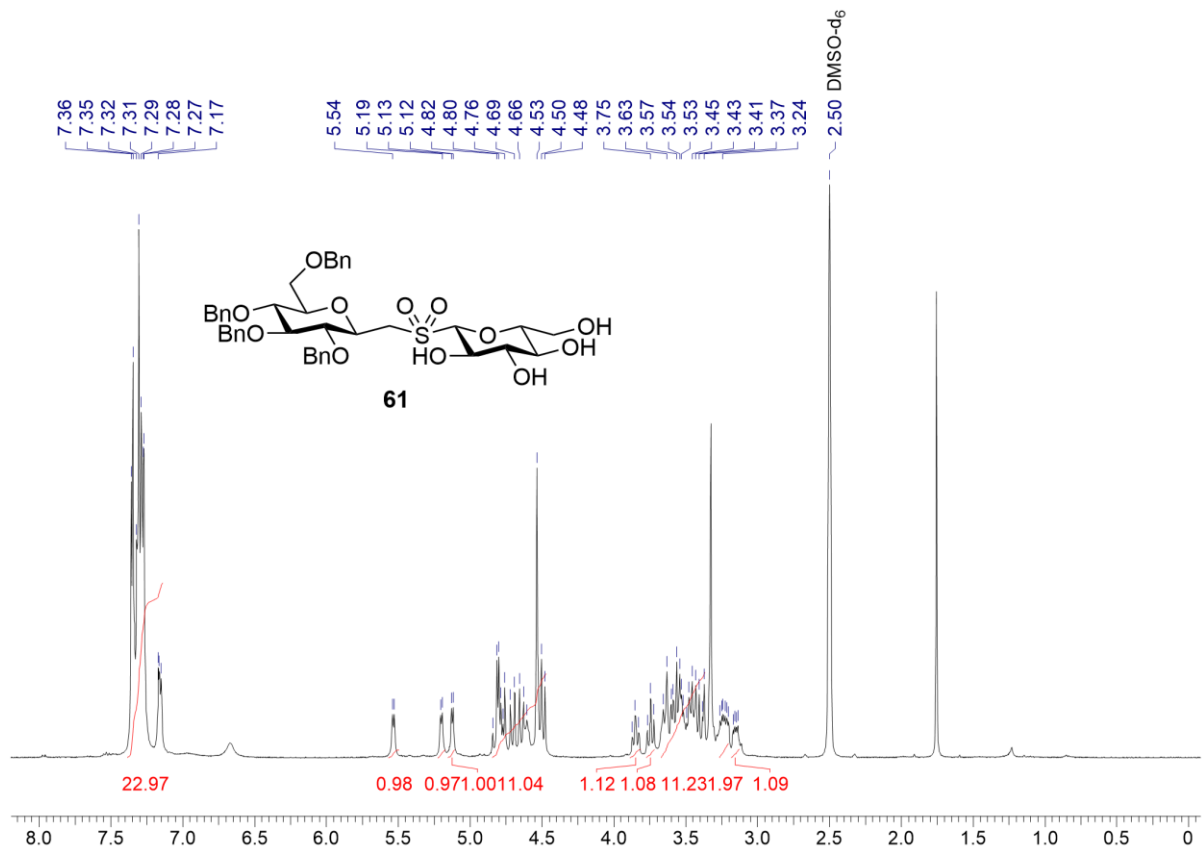


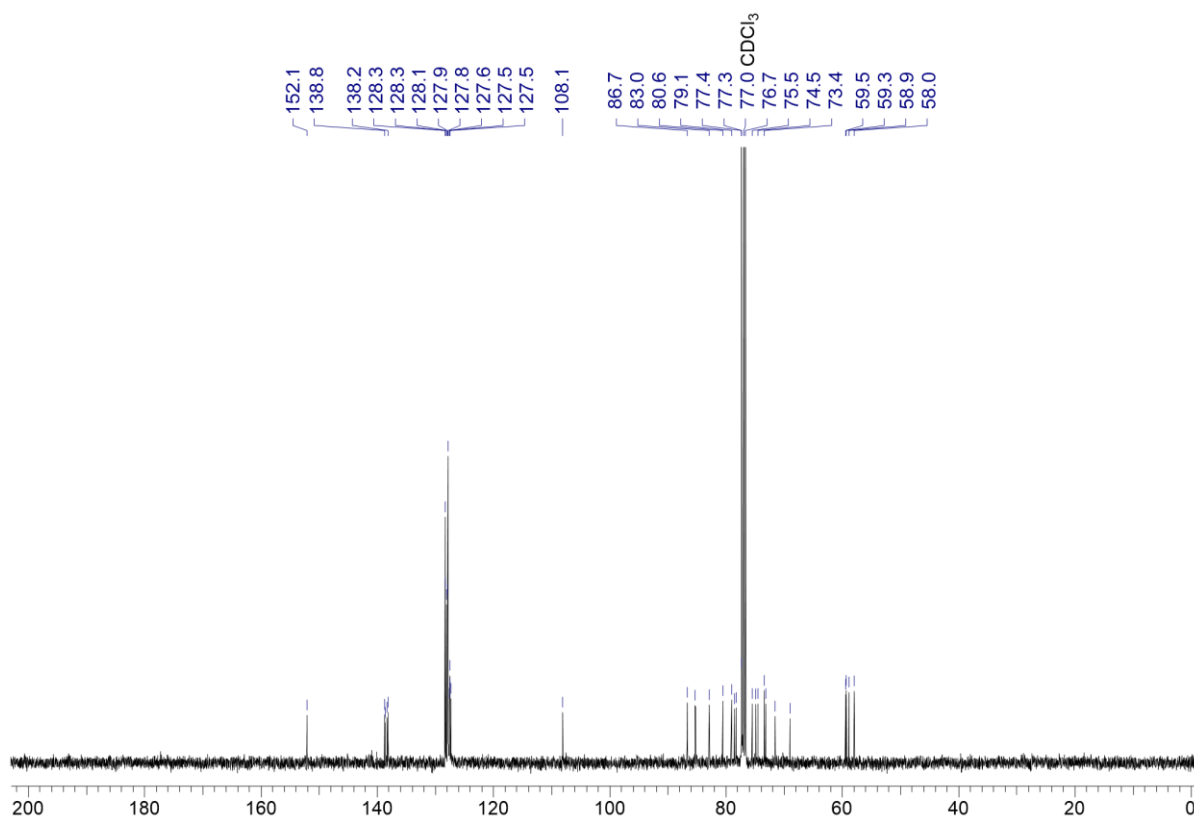
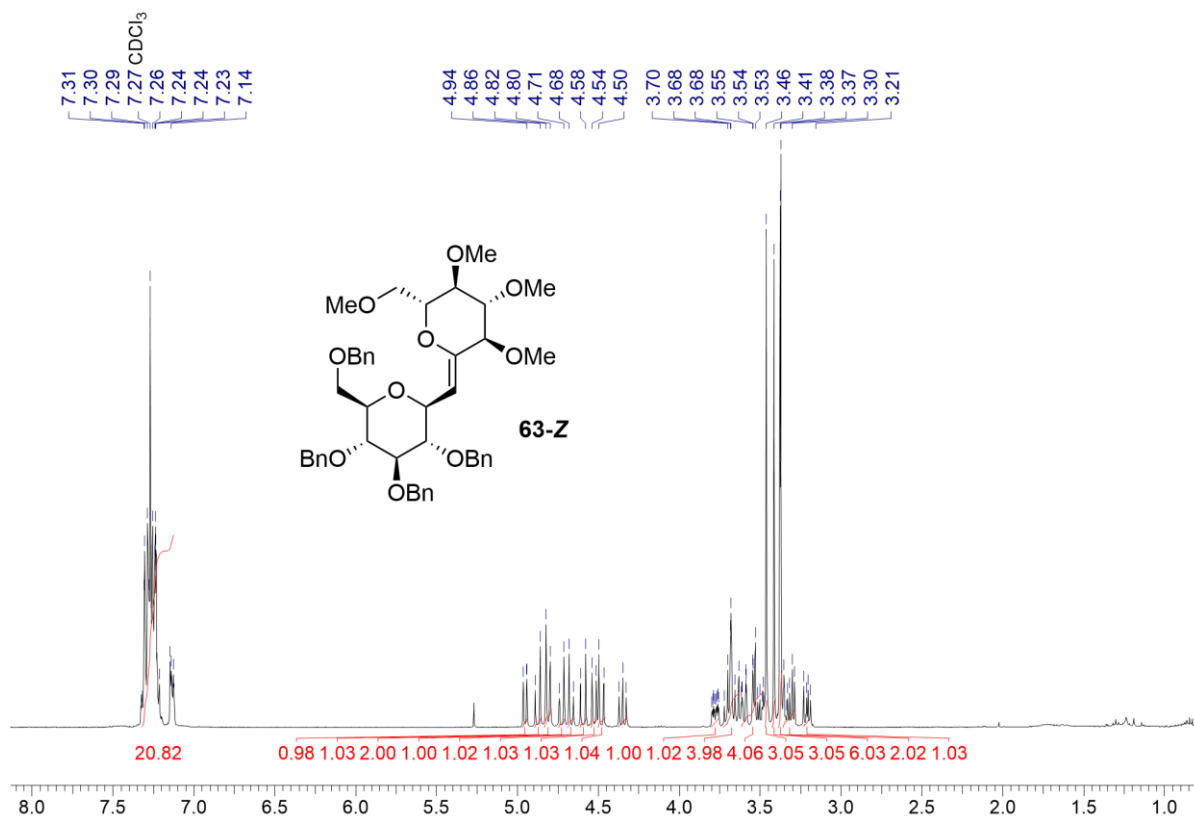


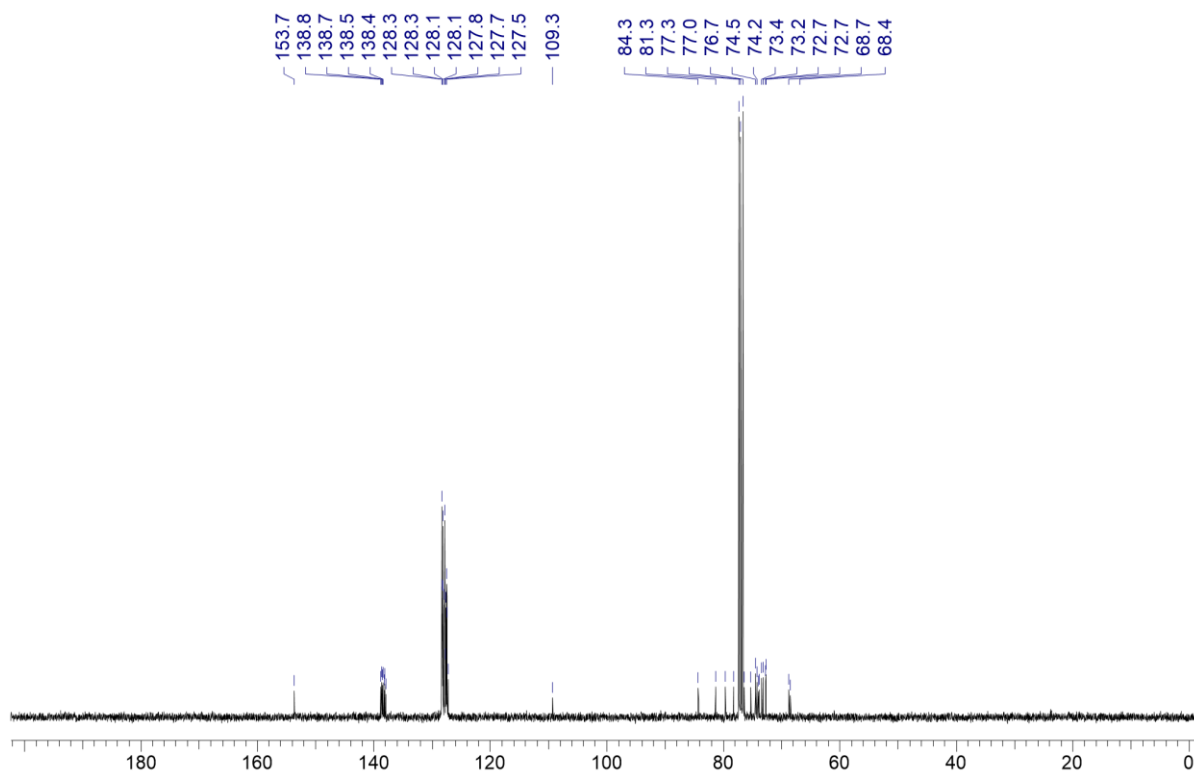
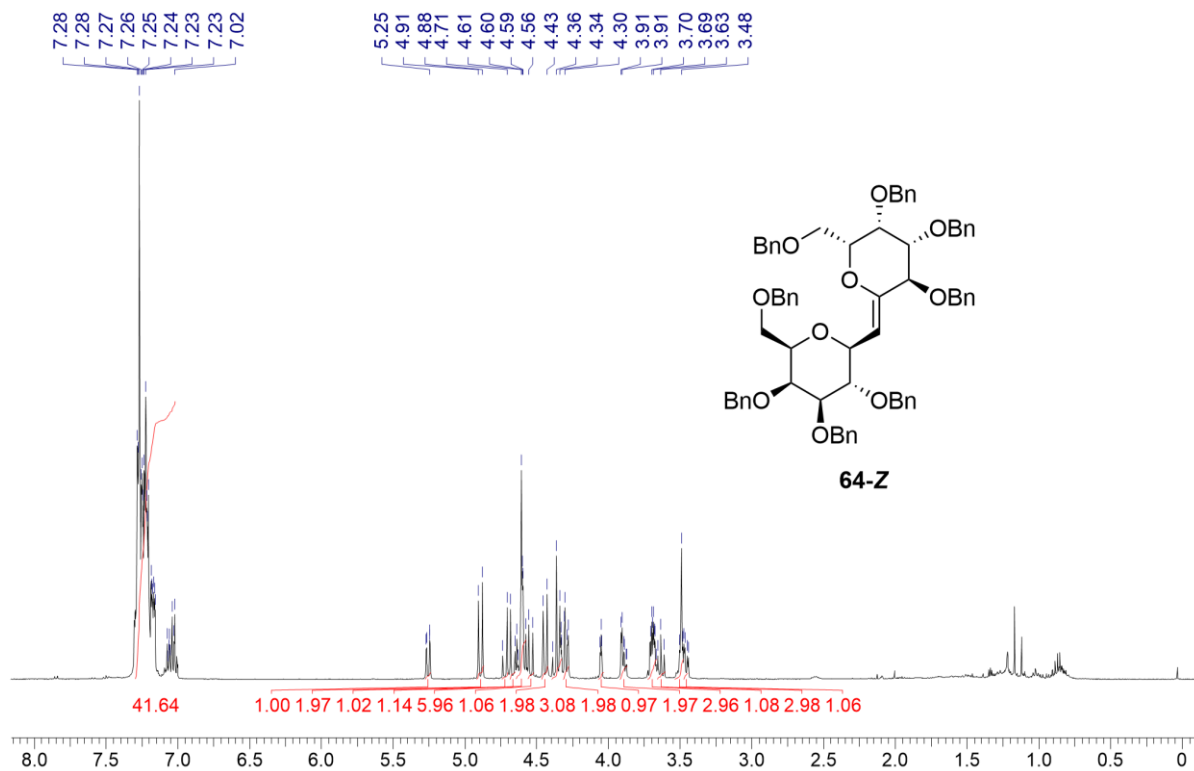


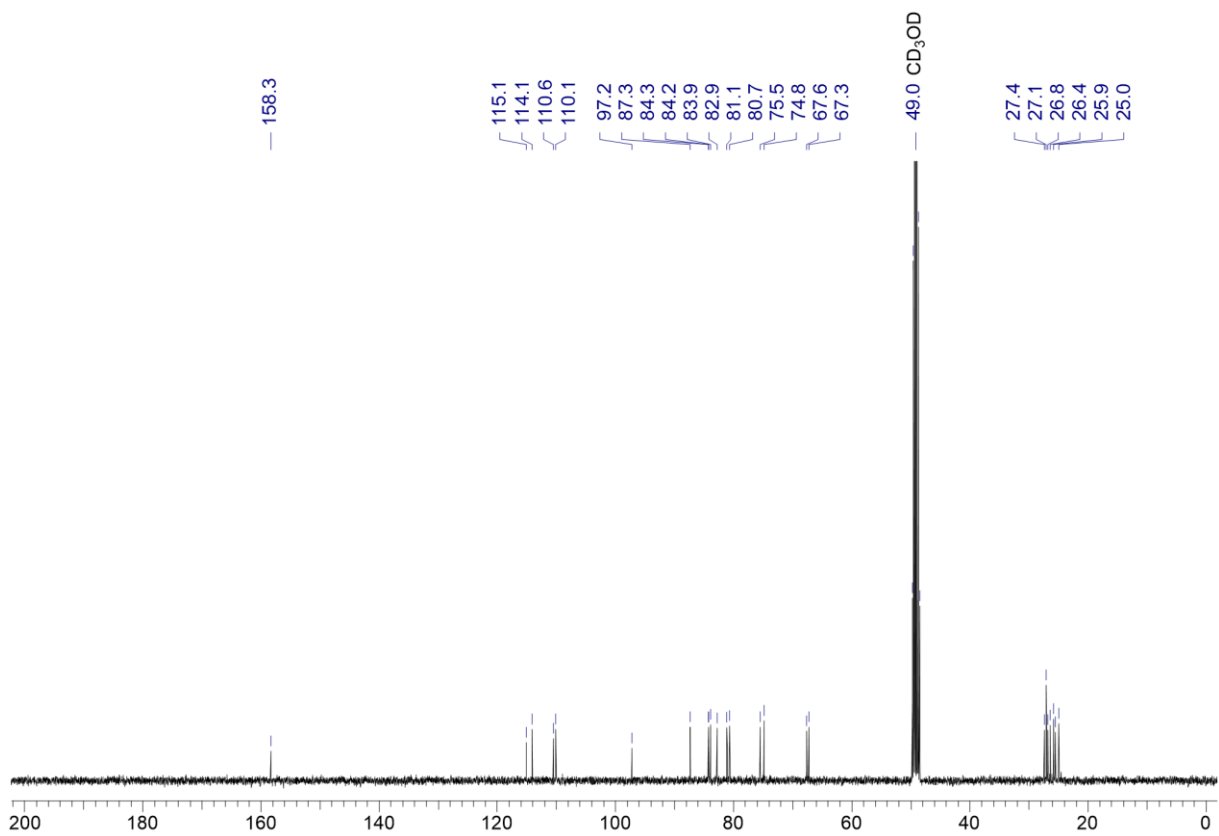
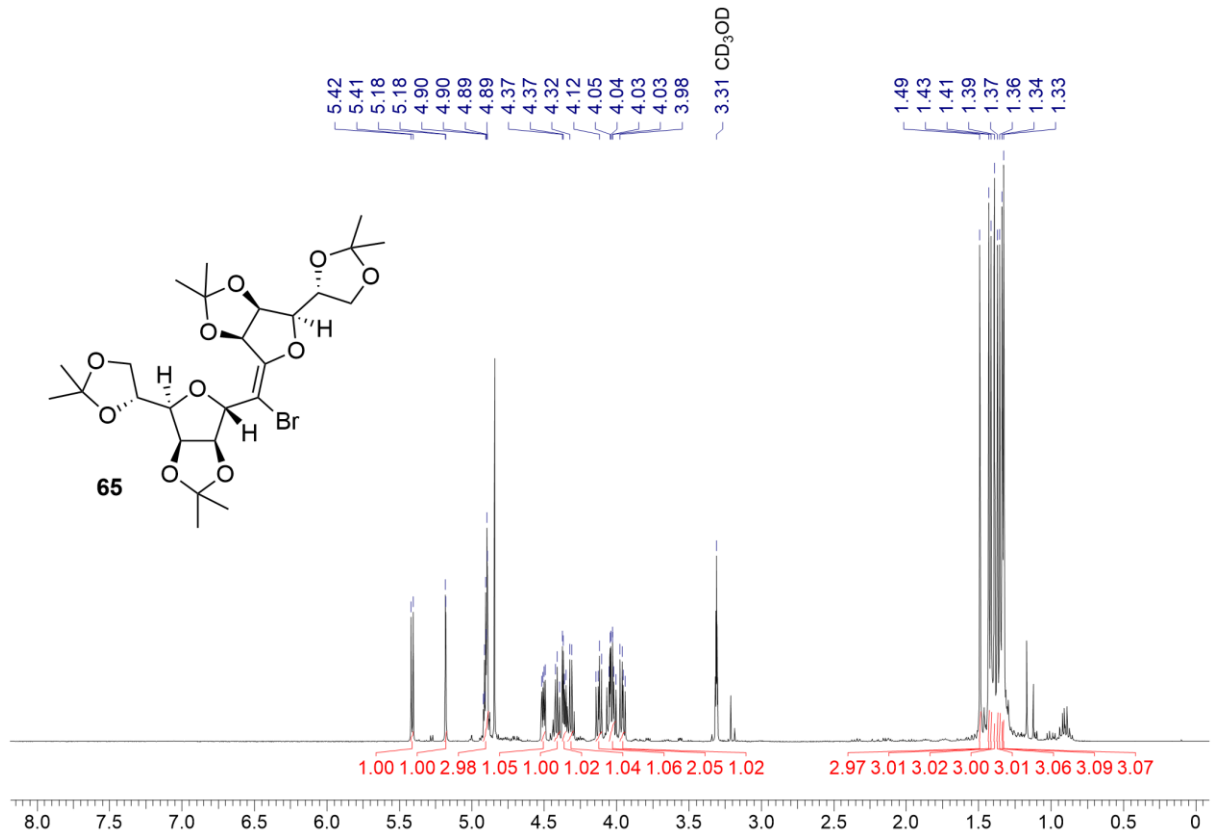


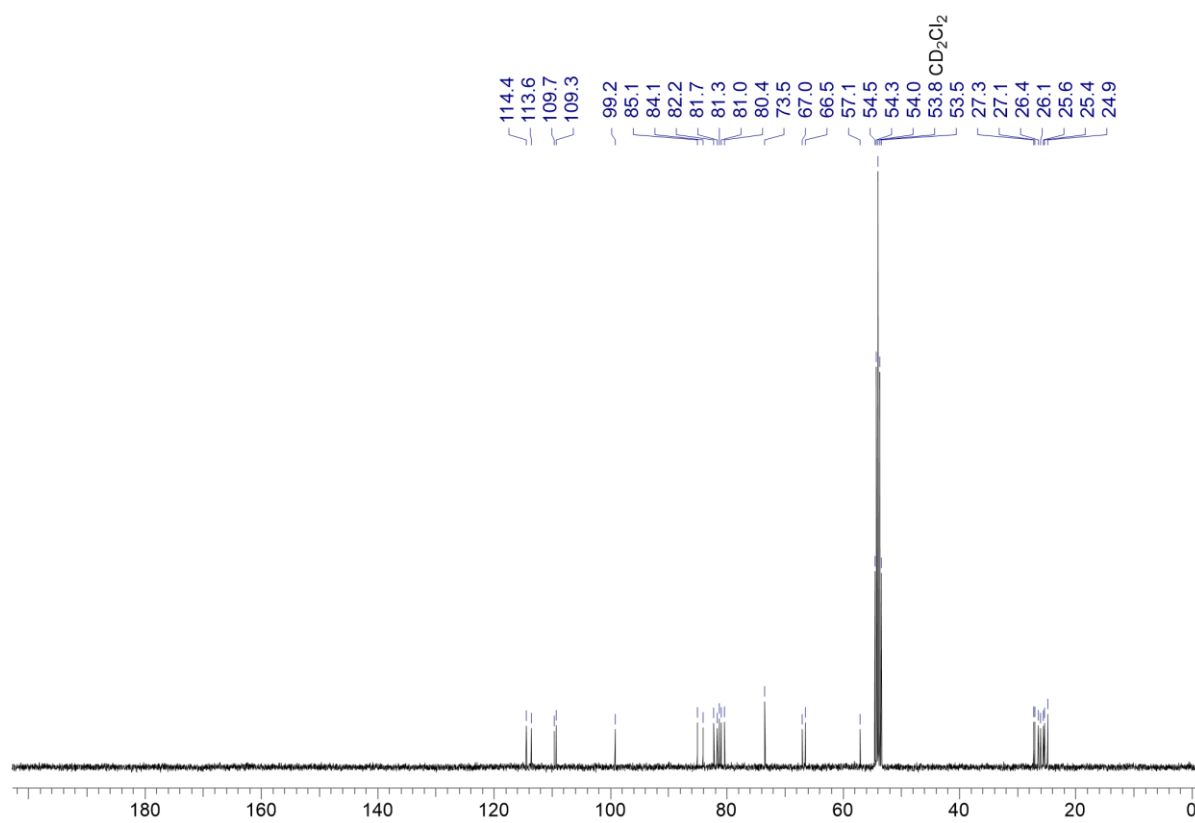
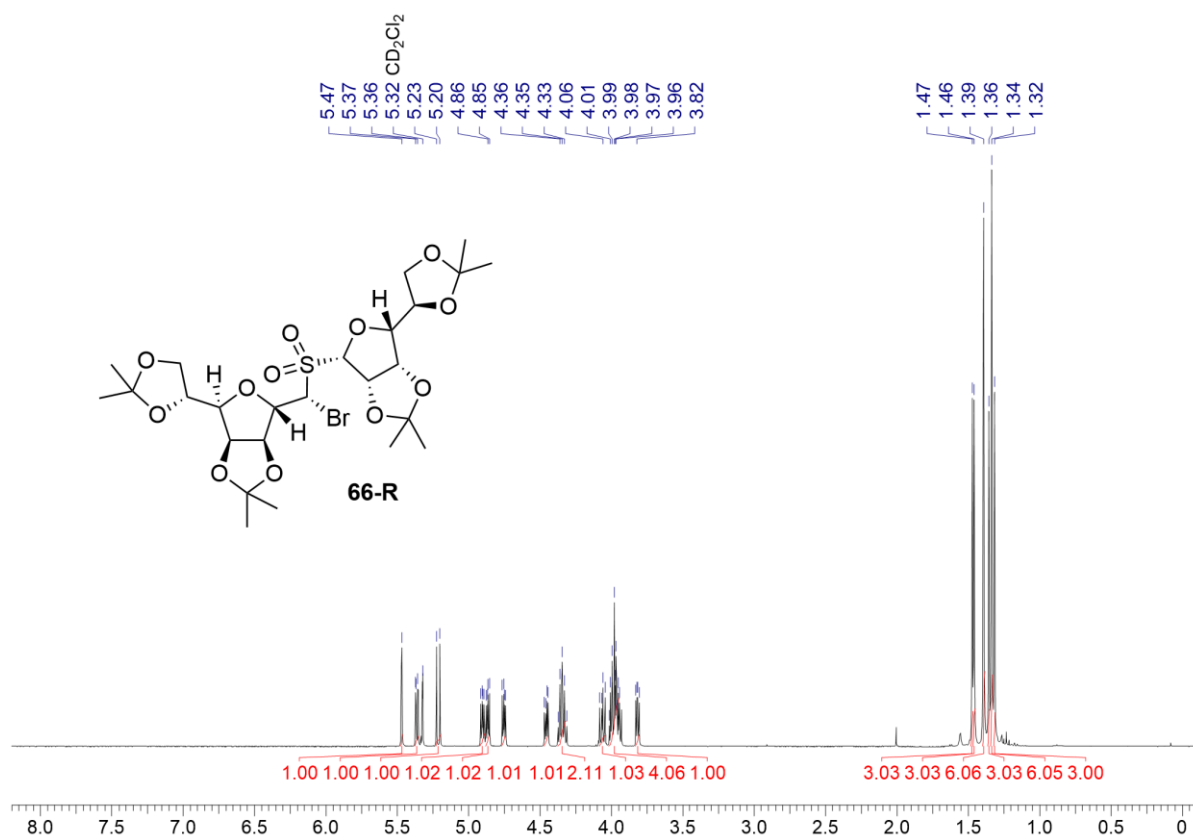


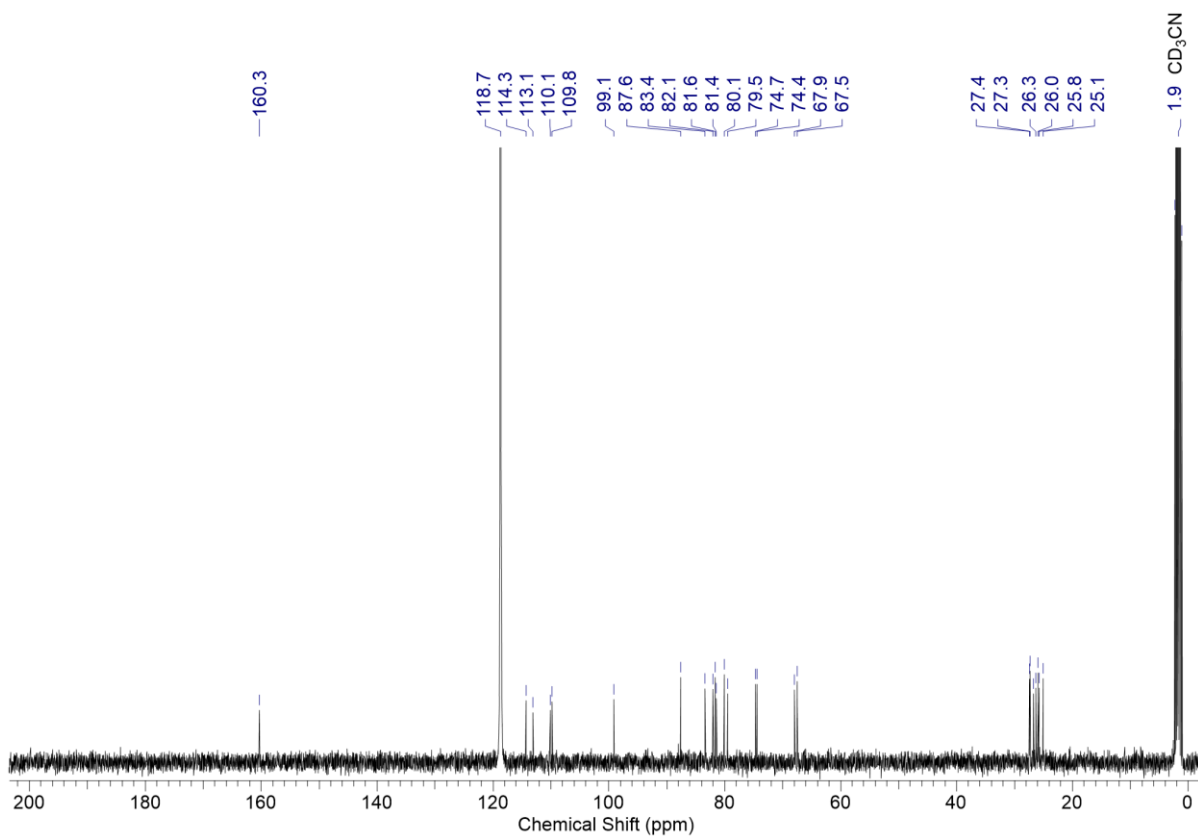
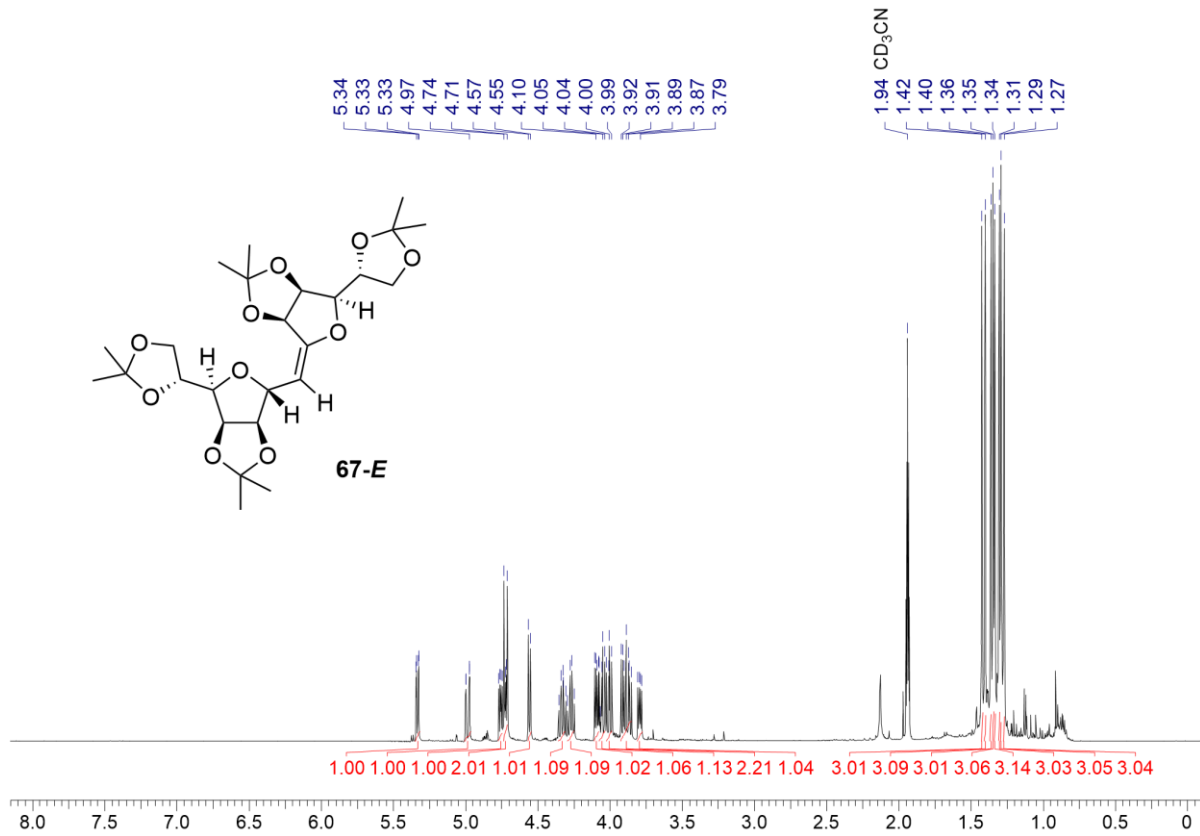


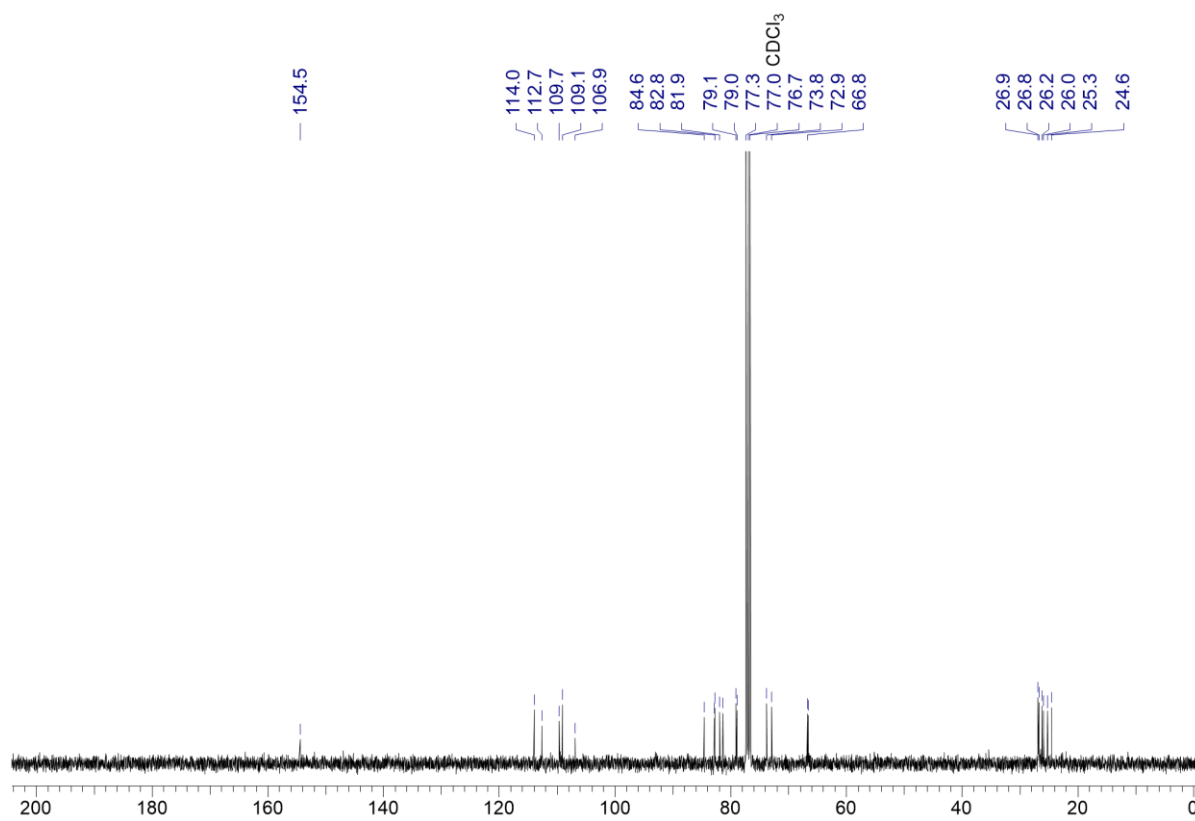
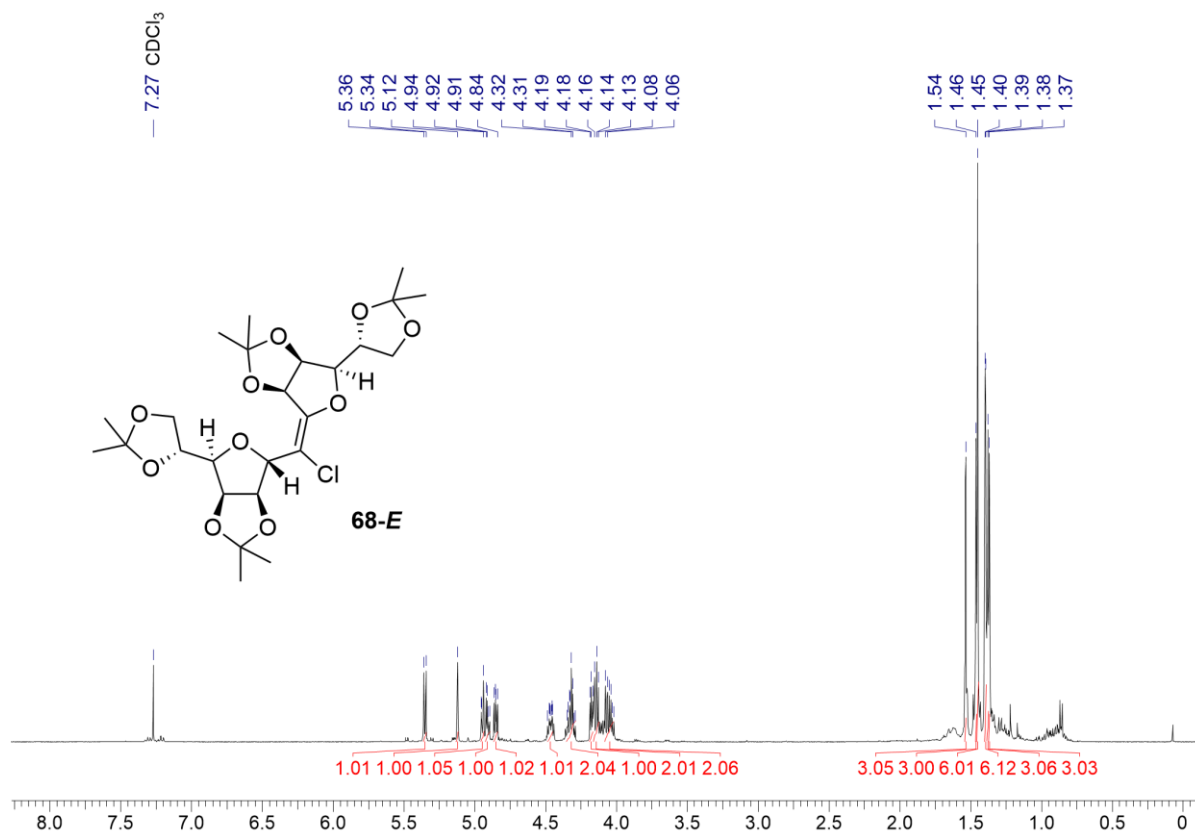


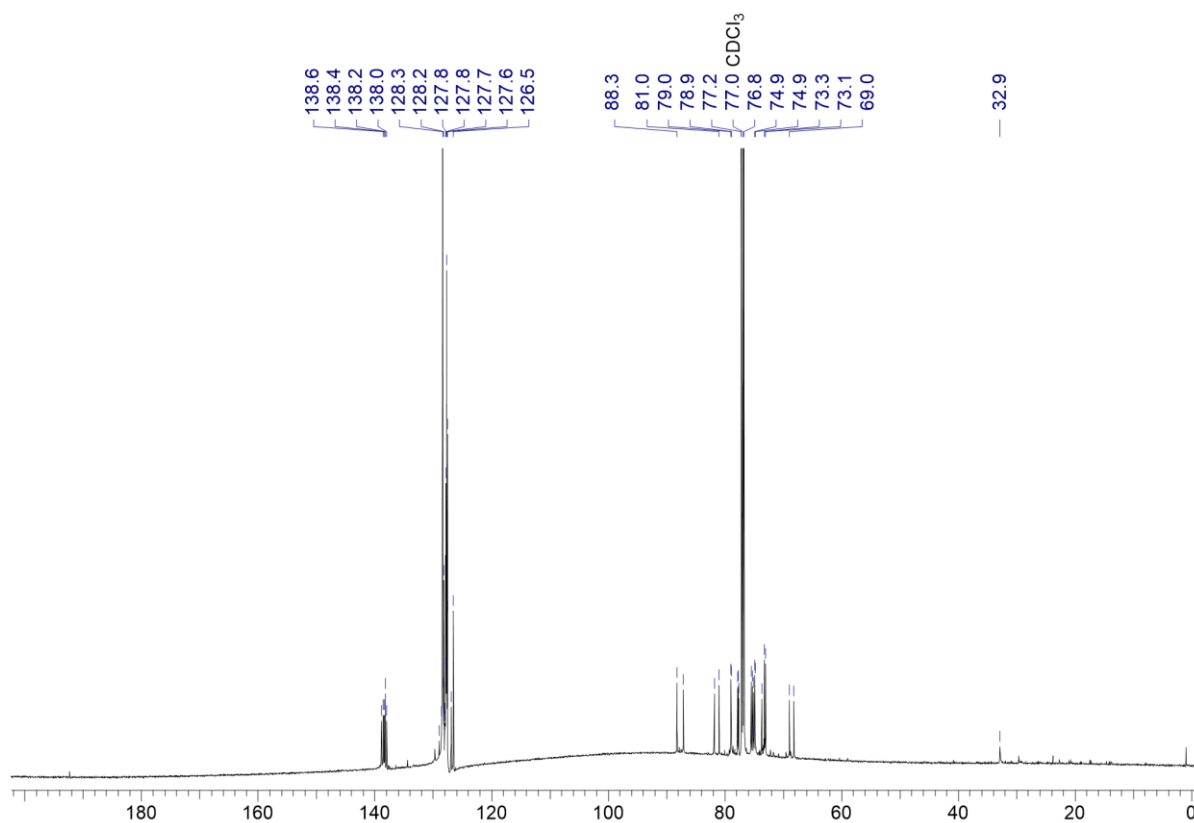
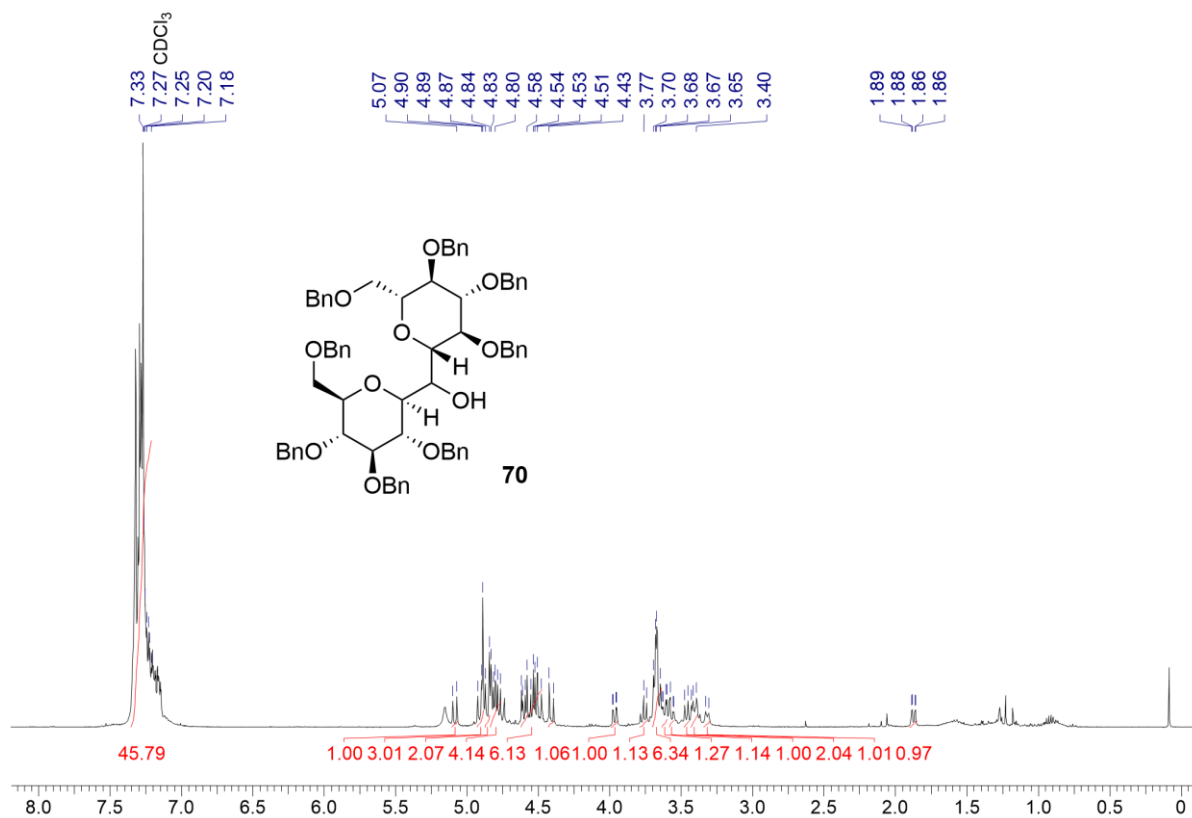


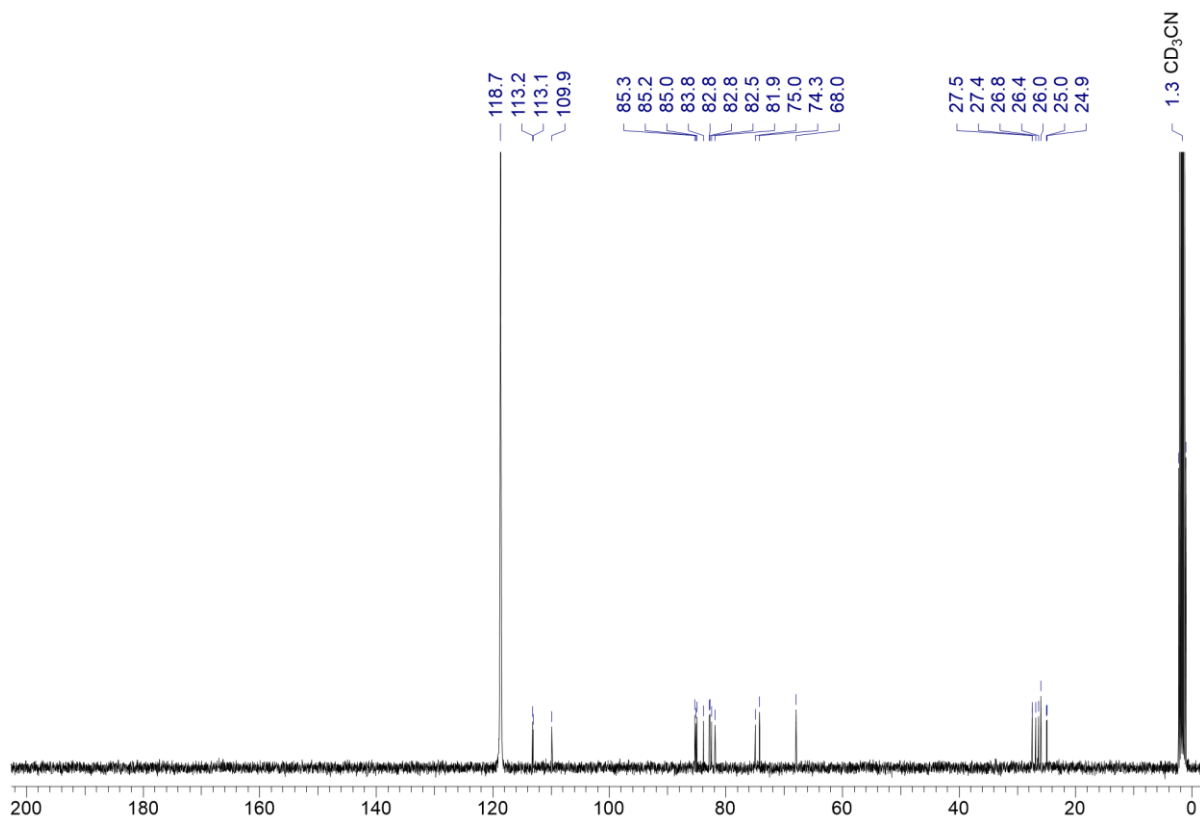
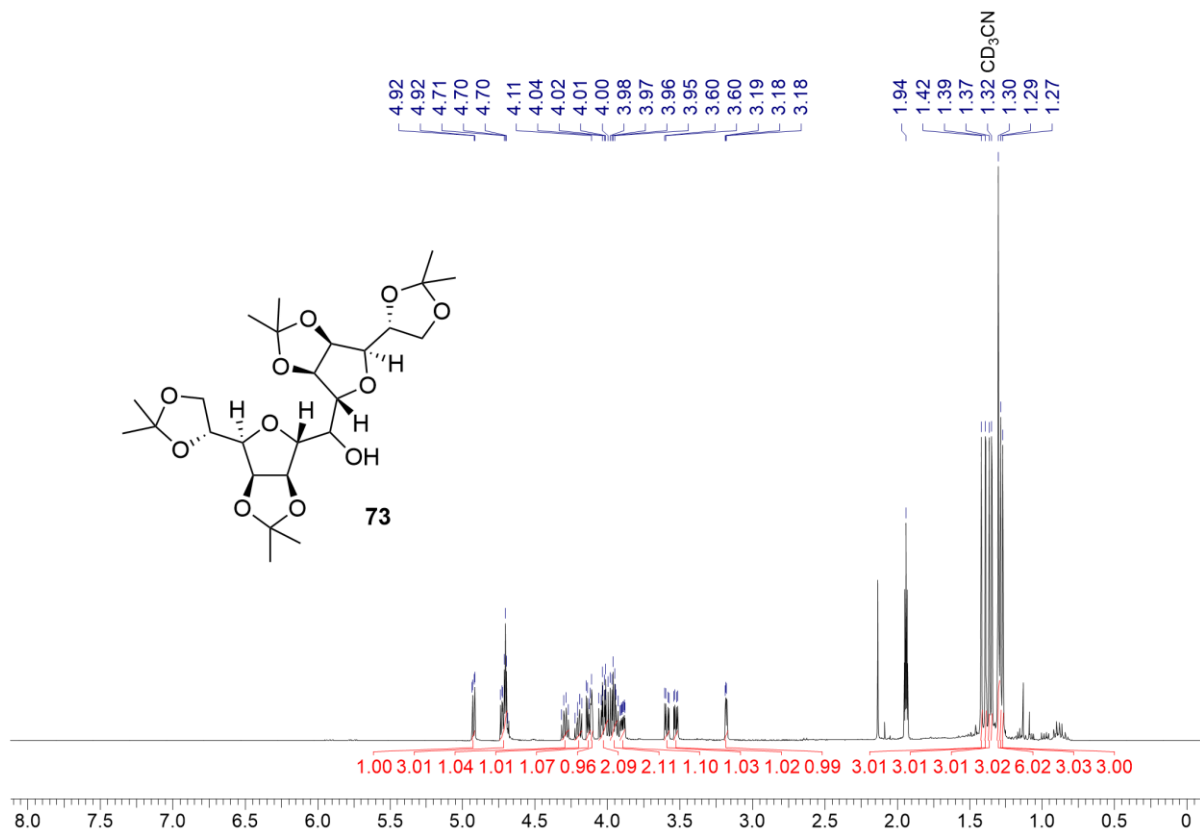


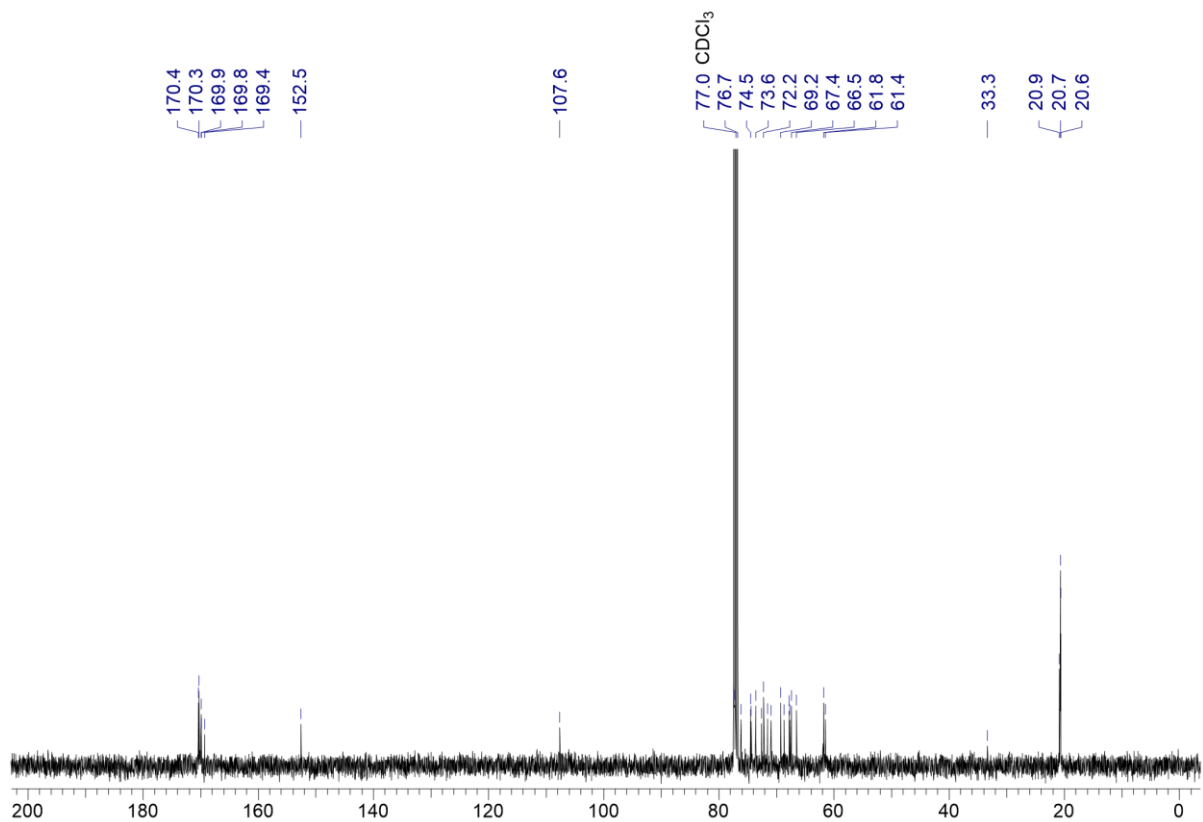
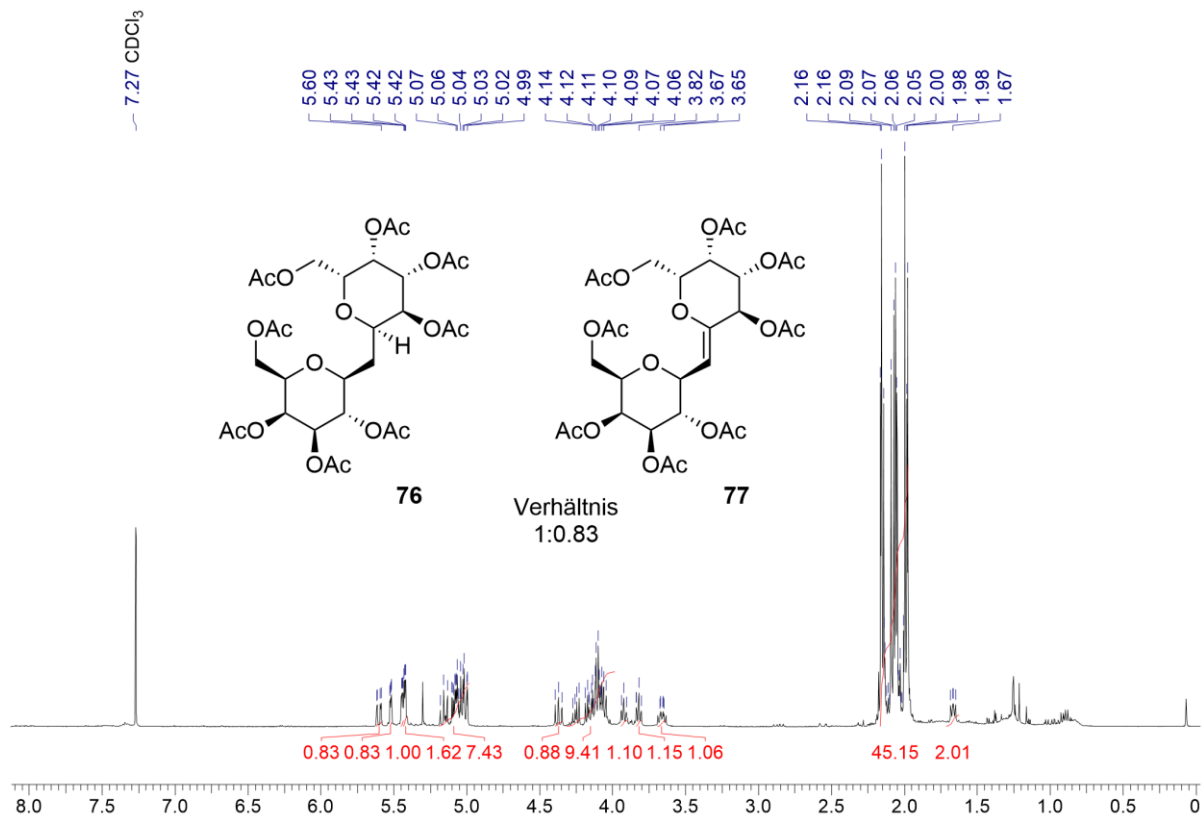


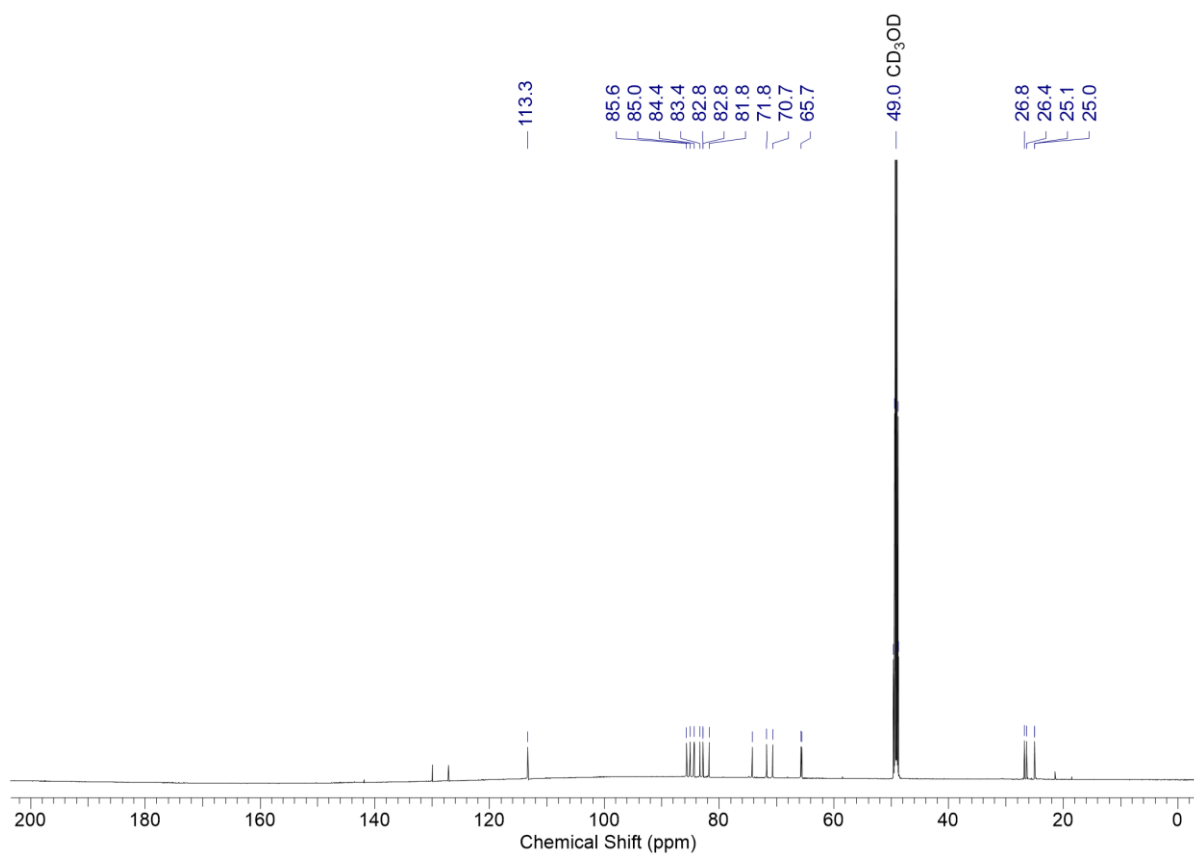
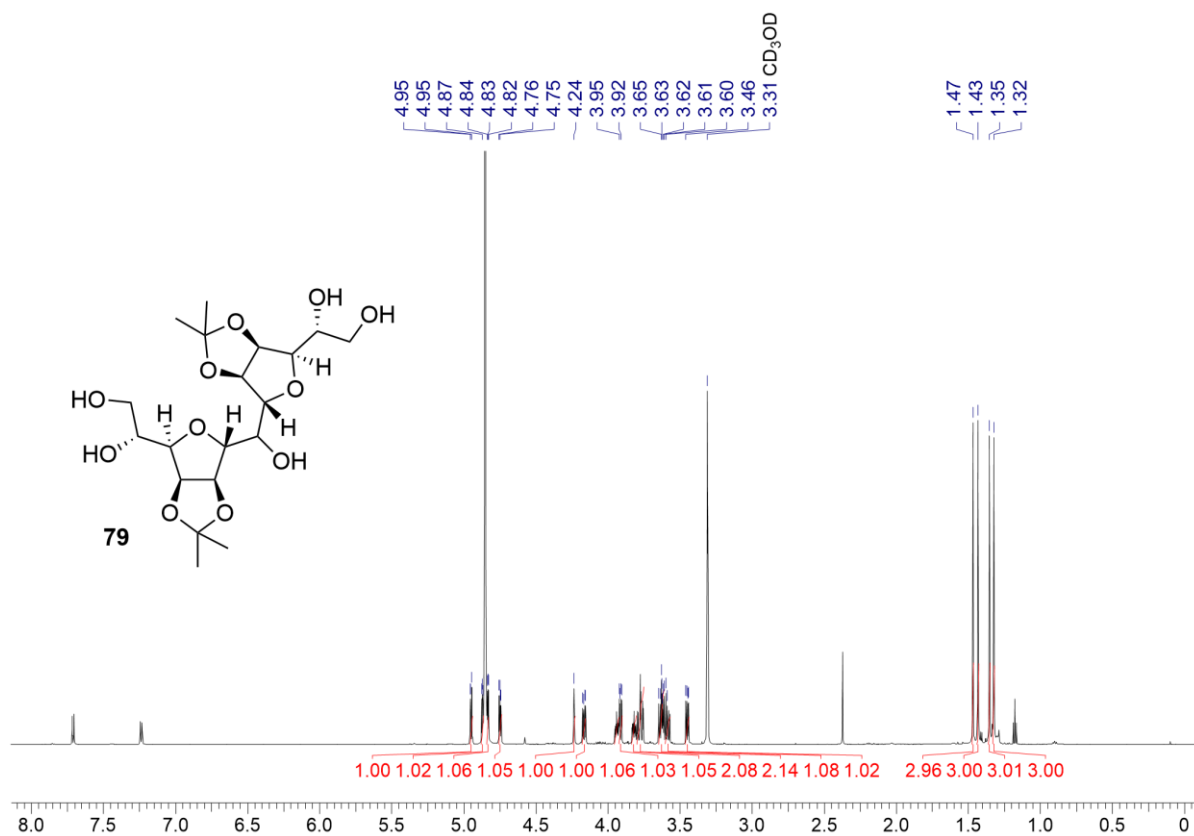


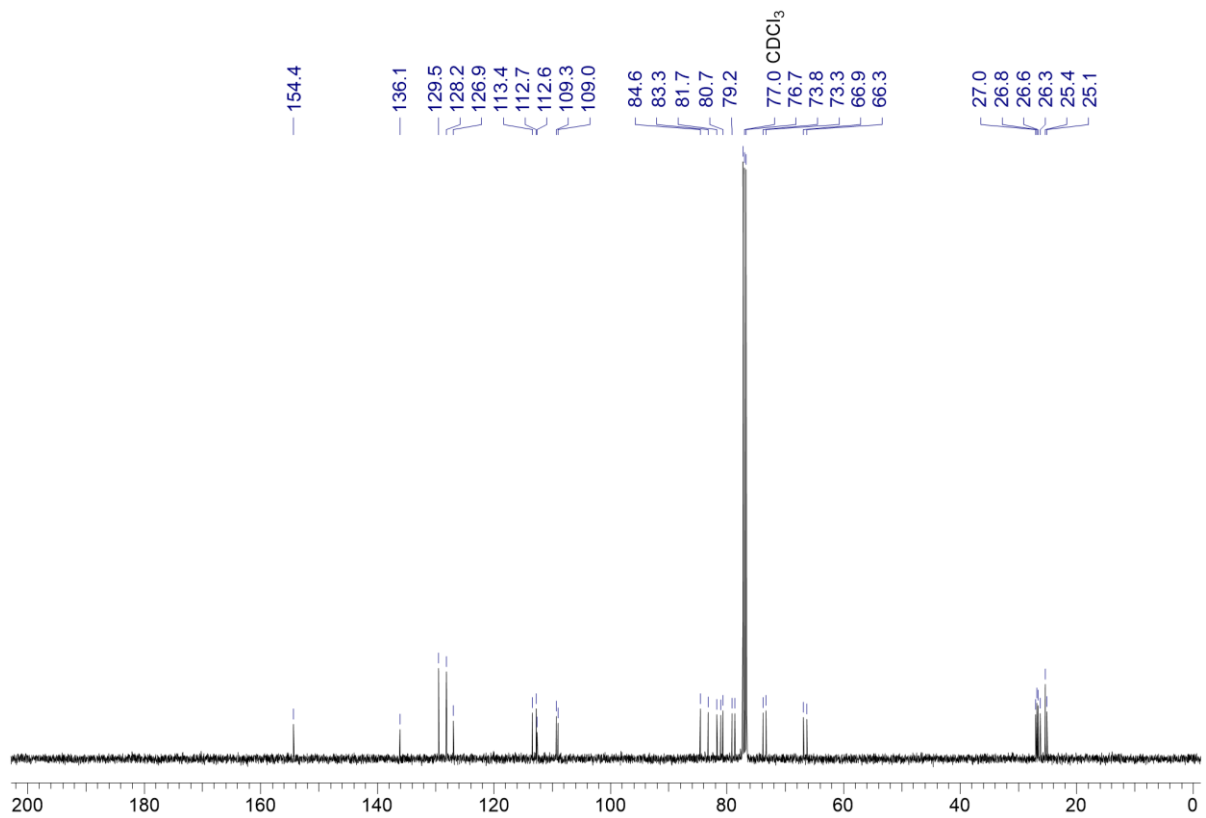
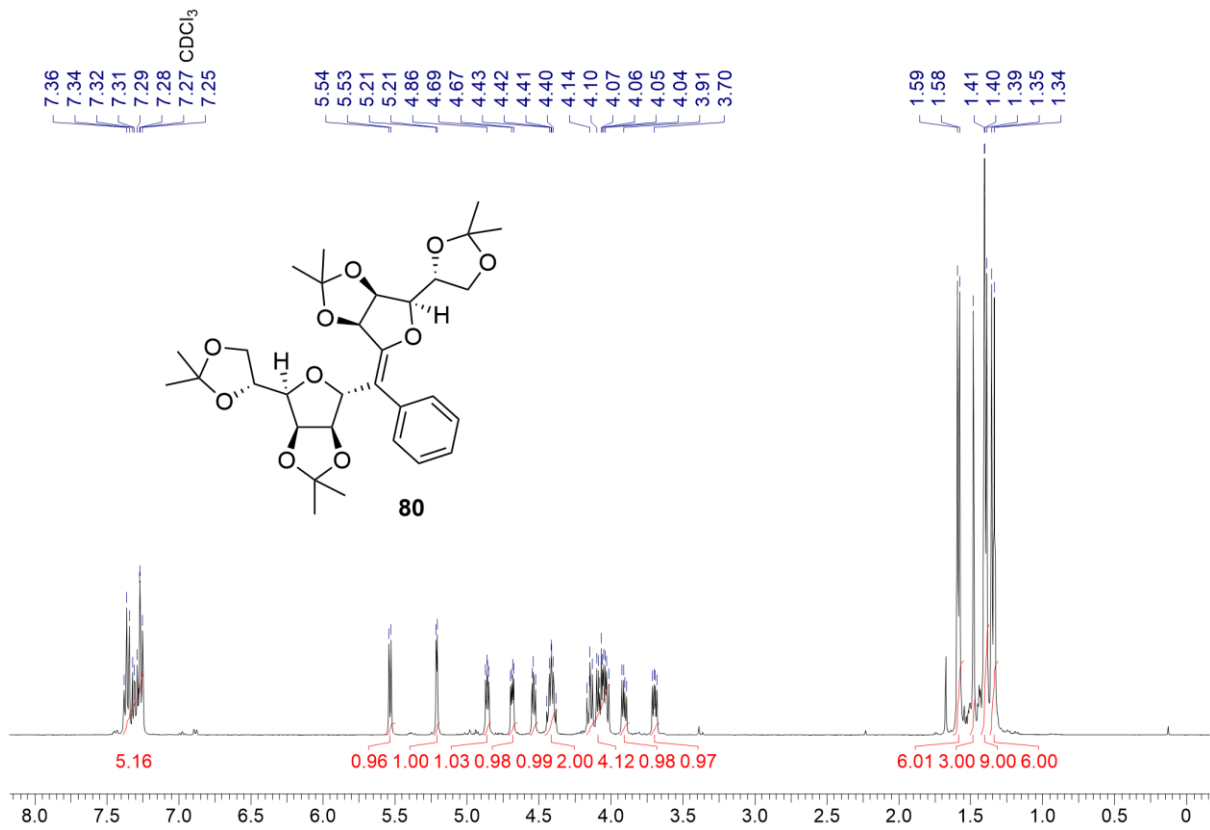






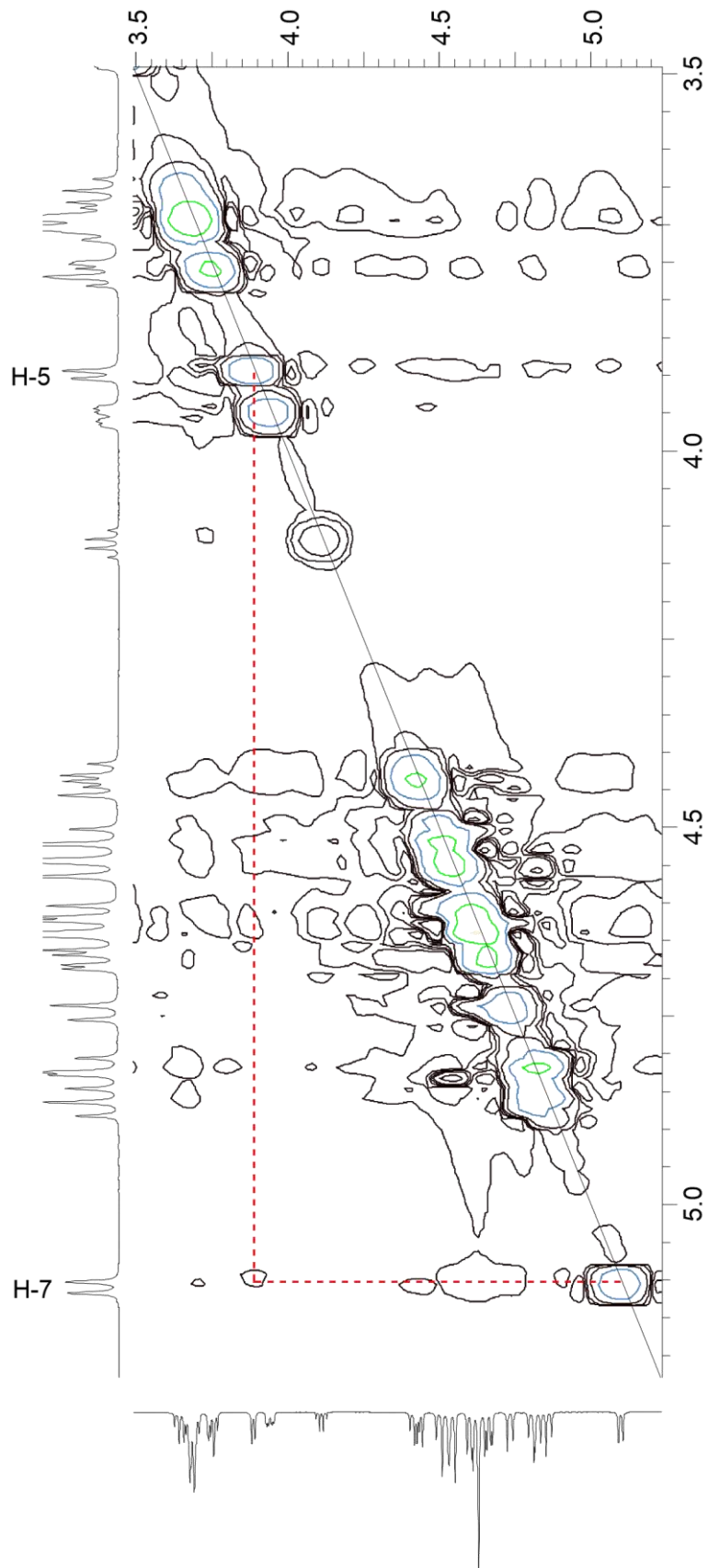


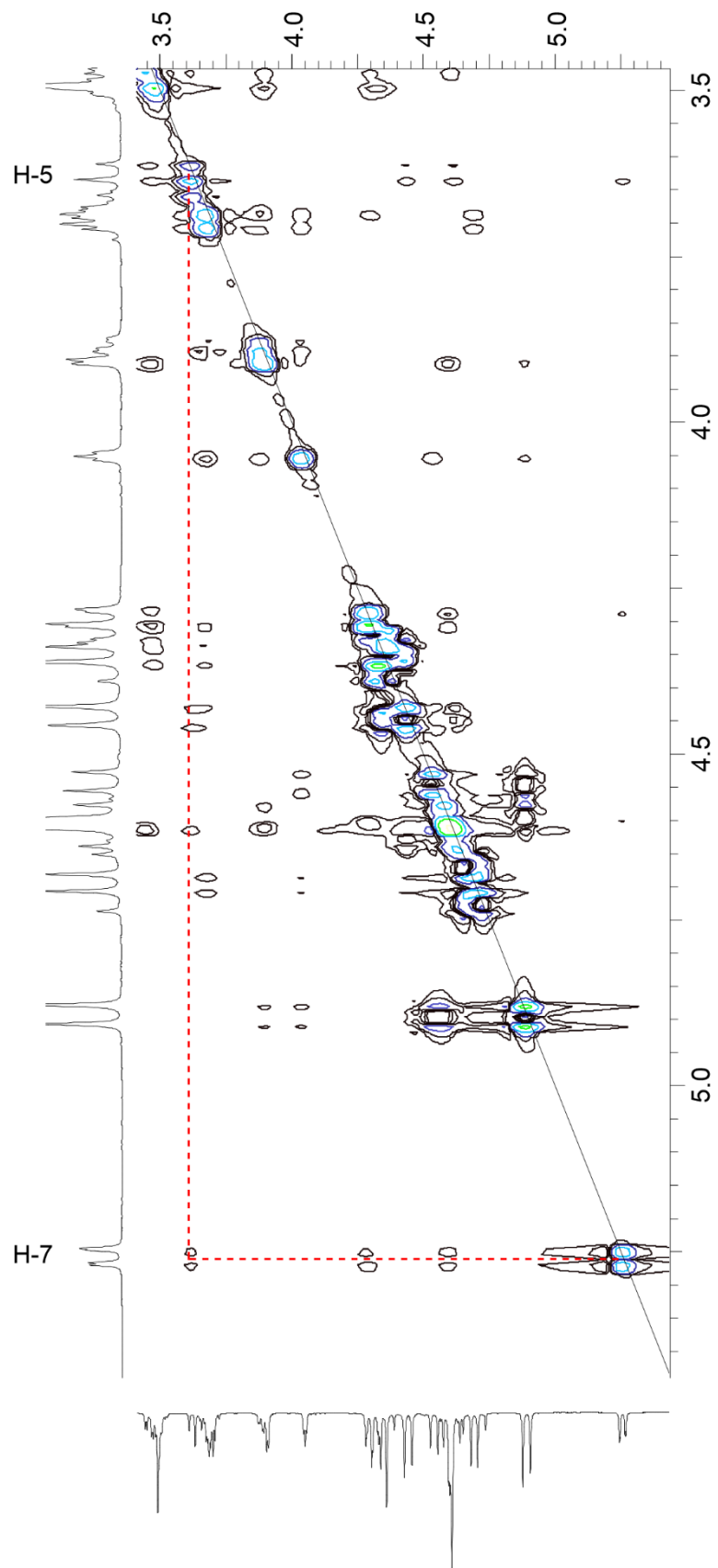


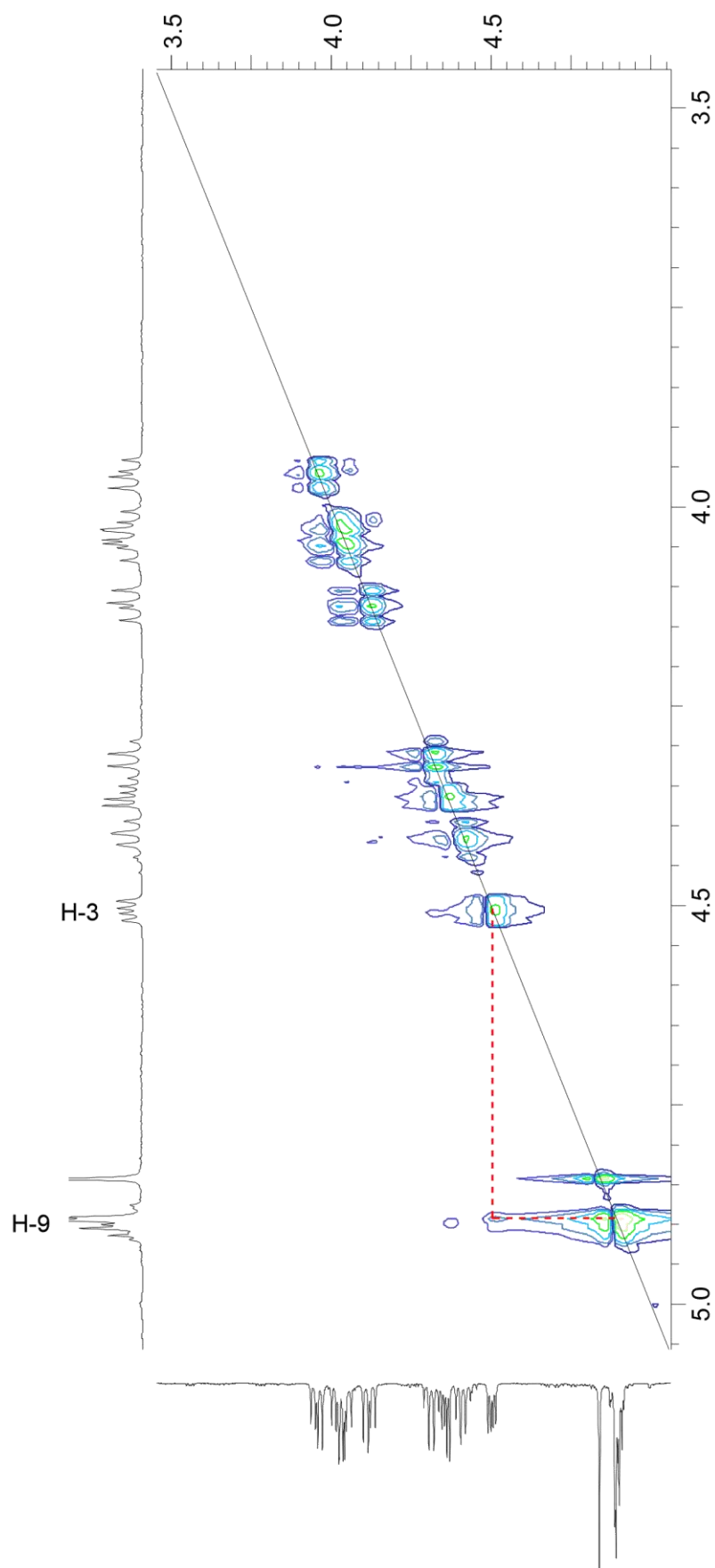


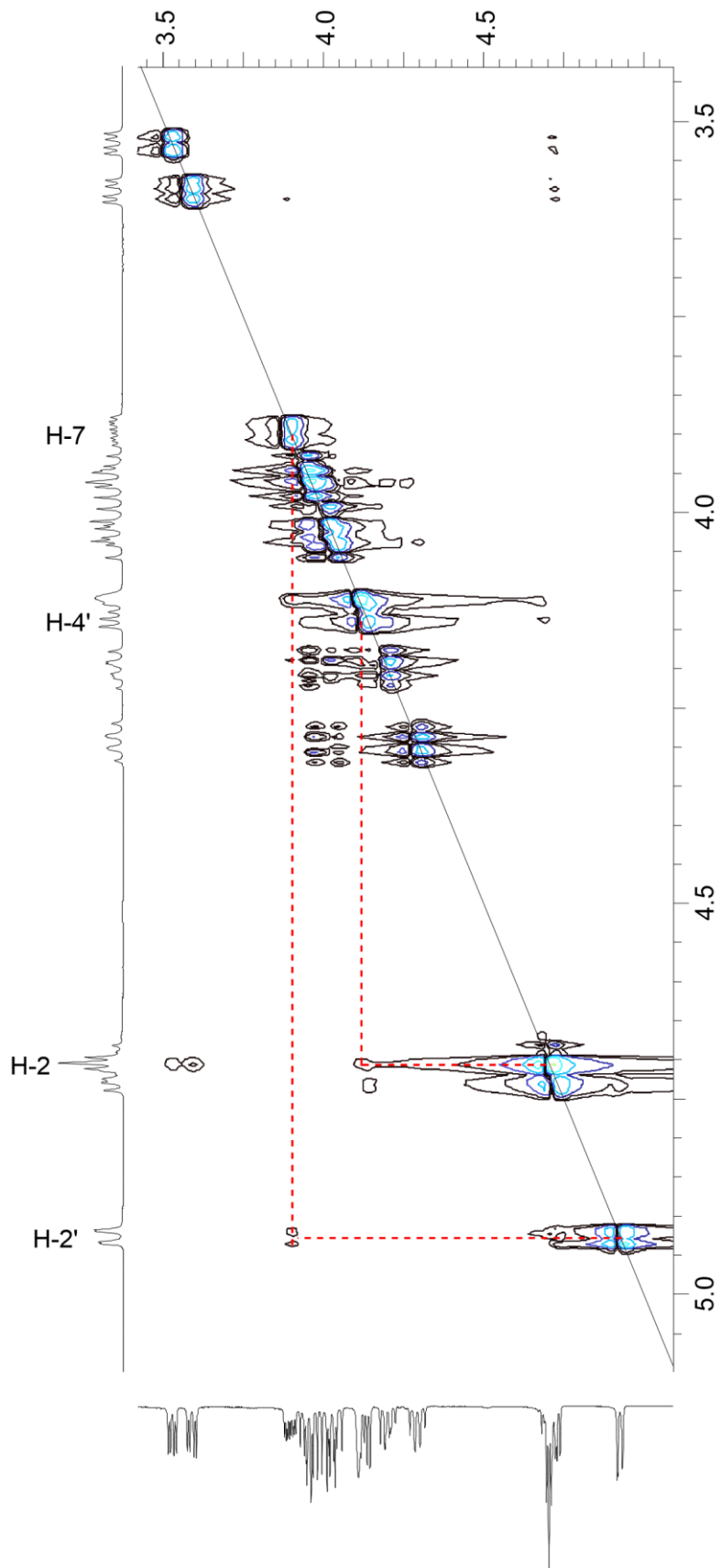
6.4.1 2D-NMR Spektren

$^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY Verbindung **62-Z**

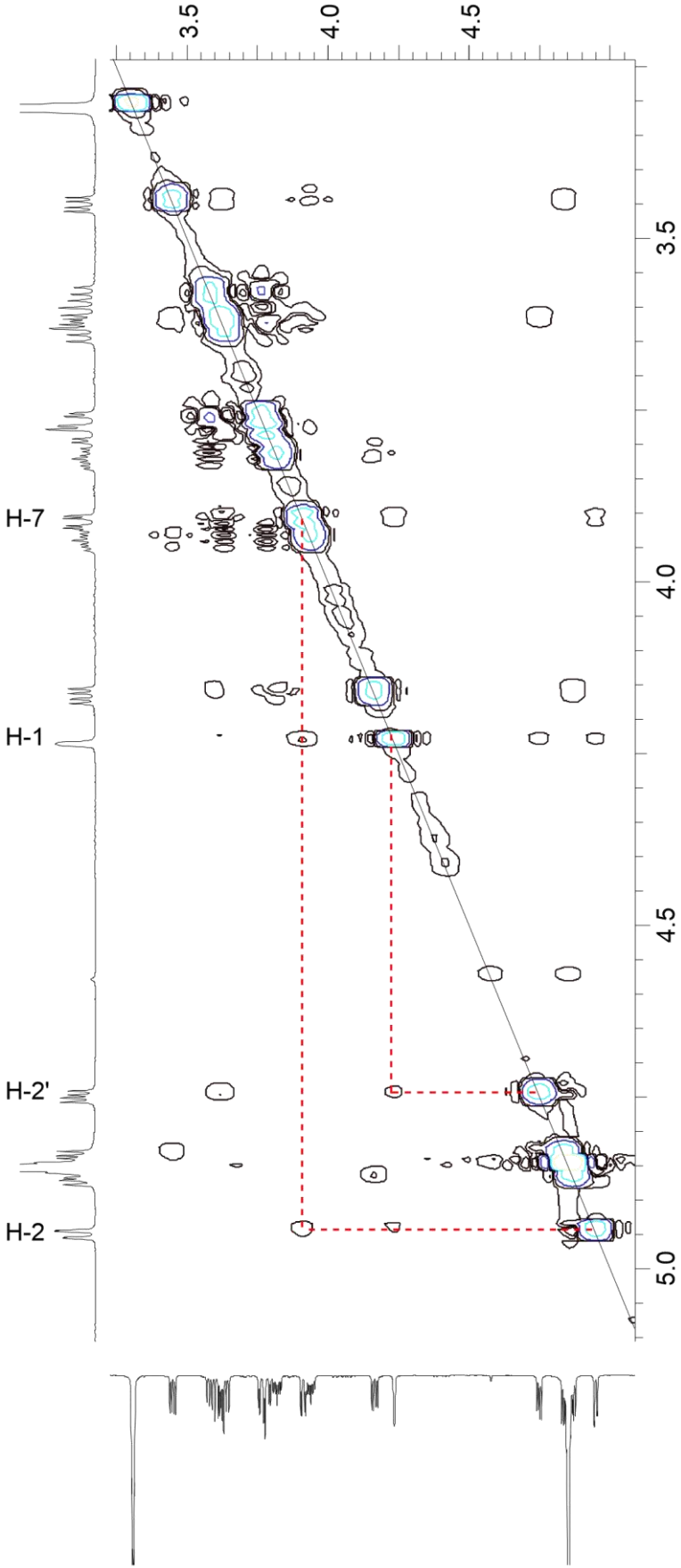


$^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY Verbindung **64-Z**

$^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY Verbindung 65

$^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY Verbindung 73

$^1H, ^1H$ -NOESY Verbindung 79



7 Literaturverzeichnis

- [1] R. Dahm, *Dev. Biol.* **2005**, 278, 274–288.
- [2] Zuckerbilanz 20/21, *Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft* **2022**.
- [3] Guideline: sugars intake for adults and children, *World Health Organization* **2018**, 57, 1716–1722.
- [4] K. L. Stanhope, *Crit. Rev. Cl. Lab. Sci.* **2016**, 53, 52–67.
- [5] K. Kamide, *Cellulose and Cellulose Derivatives*, **2005**.
- [6] Kristina I. Rother, *New. Engl. J. Med.* **2007**, 15, 1499–1501.
- [7] L. A. DiMeglio, C. Evans-Molina, R. A. Oram, *The Lancet* **2018**, 391, 2449–2462.
- [8] S. Chatterjee, K. Khunti, M. J. Davies, *The Lancet* **2017**, 389, 2239–2251.
- [9] J. Unger, *Am. J. Med.* **2008**, 121, 3–8.
- [10] M. McMacken, S. Shah, *J. Geriatr. Cardiol.* **2017**, 14, 342–354.
- [11] H. Bugger, E. Dale Abel, *Diabetologia* **2014**, 57, 660–671.
- [12] Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022, *Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)* **2021**.
- [13] IDF Diabetes Atlas 2021, *International Diabetes Federation*, **2021**.
- [14] V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem. Rev. 2002*, **2002**, 102, 515–553.
- [15] N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Asymmetr.* **2000**, 11, 1645–1680.
- [16] J. Rosenstock, M. Fitchet, *Int. J. Clin. Pract.* **2008**, 62, 15–23.
- [17] Y. Yang, B. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 12281–12356.
- [18] W. Zou, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 1363.
- [19] R. R. Schmidt, H. Dietrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1328–1329; *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1348–1349.
- [20] J. T. Link, B. K. Sorensen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9213–9217.
- [21] W. Wang, Y. Zhang, M. Sollogoub, P. Sinay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2466–2467; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2588–2590.
- [22] J. Schmiege, G. Yang, R. W. Franck, M. Tsuji, *J. Exp. Med.* **2003**, 198, 1631–1641.
- [23] A. Dondoni, A. Marra, M. Mizuno, P. P. Giovannini, *J. Org. Chem. 2002*, **2002**, 67, 4186–4199.
- [24] G. D. McAllister, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed* **2003**, 42, 1387–1391; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1425–1429.

- [25] D. E. Paterson, F. K. Griffin, M. Alcaraz, R. J. K. Taylor, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1323–1336.
- [26] P. Hultin, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1299–1331.
- [27] W. J. Richter, K. O. Alt, W. Dieterle, J. W. Faigle, H. -P Kriemler, H. Mory, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2512–2517.
- [28] S. Levy, B. Yagen, R. Mechoulam, *Science* **1978**, *200*, 1391–1392.
- [29] E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wingender, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 744–761; *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 738–755.
- [30] Y. Bourne, B. Henrissat, *Curr. Op. Struc. Biol.* **2001**, *11*, 593–600.
- [31] M. Czjzek, M. Cicek, V. Ronique Zamboni, D. R. Bevan, B. Henrissat, A. Esen, *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 13555–13560.
- [32] V. Roig-Zamboni, B. Cobucci-Ponzano, R. Iacono, M. C. Ferrara, S. Germany, Y. Bourne, G. Parenti, M. Moracci, G. Sulzenbacher, *Nat. Commun.* **2017**, *8*.
- [33] M. N. Namchuk, S. G. Withers, *Biochemistry* **1995**, *34*, 16194–16202.
- [34] C. S. Rye, S. G. Withers, *Curr. Op. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 573–580.
- [35] J. D. McCarter, G. Stephen Withers, *Curr. Op. Struc. Biol.* **1994**, *4*, 885–892.
- [36] P. Lalegerie, J. M. Yoi, *Biochimie* **1982**, *64*, 977–1000.
- [37] A. Aljoundi, I. Bjjj, A. el Rashedy, M. E. S. Soliman, *Protein J.* **2020**, *39*, 97–105.
- [38] M. L. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171–1202.
- [39] J. C. Powers, J. L. Asgian, Ö. D. Ekici, K. E. James, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4639–4750.
- [40] J. Singh, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 307–317.
- [41] R. Lonsdale, R. A. Ward, *Chem. Soc. Rev* **2018**, *47*, 3816.
- [42] J. C. Argüelles, *Arch. Microbiol.* **2000**, *174*, 217–224.
- [43] C. Matassini, C. Parmeggiani, F. Cardona, *Molecules* **2020**, *25*, 3013.
- [44] A. Geyer, S. Reinhardt, G. Bendas, U. Rothe, R. R. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc* **1997**, *119*, 11707–11708.
- [45] D. J. O’leary, Y. Kishi, *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 304–306.
- [46] A. Wei, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 88–96.
- [47] E. Mikros, G. Labrinidis, S. Pérez, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 407–421.
- [48] A. v Finkelstein, *Average and Extreme Multi-Atom Van Der Waals Interactions: Strong Coupling of Multi-Atom Van Der Waals Interactions with Covalent Bonding*, *Chem. Cent. J.* *1* (21), **2007**.
- [49] D. R. Bundle, N. M. Young, *Curr. Op. Struc. Biol.* **1992**, *2*, 666–673.

- [50] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111–133.
- [51] E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 455–465; *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 469–479.
- [52] F. W. Lichtenthaler, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2010**, pp. 617–646.
- [53] M. Haß, *Ger. J. Agr. Econ.* **2018**, *67*, 27–55.
- [54] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
- [55] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773.
- [56] J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710.
- [57] B. Giese, B. Ruckert, K. S. Groninger, R. Muhn, H. J. Lindner, B. Giese, B. Riickert, K. Stefan Groninger, R. Muhn, H. Jorg Lindner, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *1988*, 997–1000.
- [58] T. Kawamata, A. Yamaguchi, M. Nagatomo, M. Inoue, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18907–18912.
- [59] M. Bayer, F. Bächle, T. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem.* **2018**, *37*, 347–369.
- [60] P. Ngoje, D. Crich, *Org. Lett.* **2019**, *22*, 523–527.
- [61] D. Borowski, C. Maichle-Mössmer, T. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2653–2670.
- [62] W. Li, A. Silipo, A. Molinaro, B. Yu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6964.
- [63] D. Borowski, T. Zweiböhmer, T. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5248–5256.
- [64] T. v. RajanBabu, G. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458–5461.
- [65] F. Labéguère, J. P. Lavergne, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7271–7272.
- [66] C. Taillefumier, Y. Chapleur, *Chem. Rev.* **2004**, 263–292.
- [67] B. Patro, Richard. R. Schmidt, *Synthesis* **1998**, 1731–1734.
- [68] S. Vedachalam, S. Min Tan, H. Ping Teo, S. Cai, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 174–177.
- [69] D. Rouzaud, P. Sinay, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1353–1354.
- [70] B. Patro, R. R. Schmidt, *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 817–826.
- [71] M. Tropis, X. Meniche, A. Wolf, H. Gebhardt, S. Strelkov, M. Chami, D. Schomburg, R. Krämer, S. Morbach, M. Daffé, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 26573–26585.
- [72] N. K. Jain, I. Roy, *Protein Sci.* **2009**, *18*, 24–36.
- [73] R. R. Schmidt, A. Beyerbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *9*, 983–986.
- [74] A. Lubineau, E. Grand, M.-C. Scherrmann, *Carbohydr. Res.* **1997**, *297*, 169–174.

- [75] Q. Wan, A. Lubineau, R. Guillot, M. C. Scherrmann, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1754–1765.
- [76] L. Maingot, N. Q. Vu, S. Collet, A. Guingant, A. Martel, G. Dujardin, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 412–422.
- [77] J. A. Himanen, P. M. Pihko, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3765–3780.
- [78] M. Harding, A. Nelson, *Chem. Commun.* **2001**, 695–696.
- [79] M. H. D. Postema, J. L. Piper, R. L. Betts, F. A. Valeriote, H. Pietraszkewicz, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2005.
- [80] D. Mondal, F. Schweizer, *Synlett* **2008**, *16*, 2475–2478.
- [81] S. Hans, A. Altit, D. R. Mootoo, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6952.
- [82] D. C. Koester, E. Kriemen, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2985–2989; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3059–3063.
- [83] T. Mochizuki, M. Shiozaki, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 801–802.
- [84] K. Jarowicki, C. Kilner, P. J. Kocienski, Z. Komsta, J. E. Milne, A. Wojtasiewicz, V. Coombs, *Synthesis* **2008**, *17*, 2747–2763.
- [85] M. Bayer, S. Stocker, C. Maichle-Mössmer, T. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4347–4360.
- [86] R. J. K. Taylor, G. D. McAllister, R. W. Franck, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1298–1311.
- [87] H. Ohru, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, S. K. Byram, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602–4613.
- [88] P. Allevi, M. Anastasia, P. Ciuffreda, A. Fiecchi, A. Scala, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1275–1280.
- [89] Y. Meyers, A. M. Malte, W. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7510–7512.
- [90] ECHA-Frankreich, *Substance Evaluation Conclusion and Evaluation Report for Carbon Tetrachloride*, **2019**.
- [91] T.-L. Chan, S. Fong, Y. Li, T.-O. Man, C.-D. Poon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**.
- [92] R. R. Schmidt, R. Preuss, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3409–3412.
- [93] F. K. Griffin, D. E. Paterson, P. v. Murphy, R. J. K. Taylor, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1305–1322.
- [94] H. Grugel, T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2010**, *19*, 3248–3258.
- [95] J. A. Watt, S. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1982–1992.
- [96] R. W. Myfs, Y. Chuan Lee, R. W. Myers, Y. C. Lee, *Carbohydr. Res.* **1986**, *154*, 145–163.

- [97] J. G. Buchanan, A. P. W. Clelland, T. Johnson, R. A. C. Rennie, R. H. Wightman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2593–2601.
- [98] A. Tetrahedron Lett, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.
- [99] R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899.
- [100] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537–4538.
- [101] H. Fukase, S. Horii, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3642–3649.
- [102] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, 4, 1077–1078; *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1136–1137.
- [103] B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 6, 357–402.
- [104] M. Buchotte, M. Muzard, R. Plantier-Royon, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3529–3534.
- [105] S. R. Dubbaka, P. Steunenber, P. Vogel, *Synlett* **2004**, 7, 1235–1238.
- [106] L. Rochepeau-Jobron, J. C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **1997**, 303, 395–406.
- [107] G. J. McGarvey, J. S. Bajwa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6297–6300.
- [108] S. Maier, R. Preuss, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 483–489.
- [109] J. V. B. Kanth, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9361–9364.
- [110] R. O. Hutchins, F. Cistone, R. O Hutchins, *Org. Prep. Proced. Int.* **1981**, 13, 225–240.
- [111] B. Hagen, S. van der Vorm, T. Hansen, G. A. van der Marel, in *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts*, **2017**, pp. 3–28.
- [112] R. J. Woods, C. W. Andrews, J. P. Bowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 589–864.
- [113] L. Ayala, C. G. Lucero, J. C. Antoinette Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15521–15528.
- [114] H. Satoh, H. S. Hansen, S. Manabe, W. F. van Gunsteren, P. H. Hünenberger, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 6, 1783–1797.
- [115] S. Chamberland, J. W. Ziller, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5322–5323.
- [116] M. T. Yang, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 545–553.
- [117] J. E. Harvey, M. J. Bartlett, *Chem. New Zealand* **2010**, 74, 61–67.
- [118] F. G. Bordwell, G. D. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5187–5190.
- [119] F. G. Bordwell, E. Doomes, *J. Org. Chem.* **1974**, 39.
- [120] J. Frederick King, J. Henry Hillhouse, K. Chand Khemani, *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 1–5.
- [121] J. F. King, M. S. Gill, D. F. Klassen, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 825–830.
- [122] D. R. Goddard, E. D. Hughes, C. K. Ingold, J. Chem, L. A. Paquette, *Arkiv. Kemi Mineral. Geol.* **1996**, 68, 209–216.

- [123] S. M. Jeffery, A. G. Sutherland, S. M. Pyke, A. K. Powell, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2317–2327.
- [124] F. G. Bordwell, J. M. Williams, E. B. Hoyt, B. B. Jarvis, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 429–435.
- [125] Y. Ohnishi, Y. Ichikawa, *Bioorgan. Med. Chem.* **2002**, *12*, 997–999.
- [126] J. S. Foot, G. M. P. Giblin, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4441–4444.
- [127] J. A. Kozak, G. R. Dake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4221–4223; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4289–4291.
- [128] L. J. Baird, M. S. M. Timmer, P. H. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2271–2277.
- [129] J. A. M. Mercer, C. M. Cohen, S. R. Shuken, A. M. Wagner, M. W. Smith, F. R. Moss, M. D. Smith, R. Vahala, A. Gonzalez-Martinez, S. G. Boxer, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15845–15848.
- [130] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 943–946.
- [131] X. Li, H. Ohtake, H. Takahashi, S. Ikegami, *Synlett* **2001**, *12*, 1885–1888.
- [132] R. Csuk, B. I. Glänzer, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1655–1664.
- [133] F. K. Griffin, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2939–2942; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3123–3125.
- [134] C. J-M Frédéric, J. Cornil, M. Vandamme, L. Dumitrescu, A. Tikad, R. Robiette, S. P. Vincent, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6769–6773.
- [135] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, **2007**.
- [136] K. Descroix, G. K. Wagner, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1855–1863.
- [137] Z. Yu, M. Cui, J. Yan, Y. You, *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 1663–1668.
- [138] B. A. Salameh, K. A. Abu-Safieh, S. R. A. Al-Kaabenh, R. A. Al-Qawashmeh, *Res. Chem. Intermed.* **2014**, *40*, 3001–3009.
- [139] D. Vonlanthen, C. J. Leumann, *Synthesis* **2003**, 20–25.
- [140] N. Raghavendra Swamy, N. Suryakiran, P. Paradesi Naidu, Y. Venkateswarlu, *Carbohydr. Res.* **2012**, *352*, 191–196.
- [141] C. Fréchou, L. Dheilly, D. Beaupère, R. Uzan, G. Demailly, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5067–5070.
- [142] M. Hürzeler, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 557–588.
- [143] Y. Cai, B. P. Roberts, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1376–1386.
- [144] T. Neilson, E. S. Werstiuk, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 493–499.
- [145] X. Zhu, Y. Jin, J. Wickham, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2670–2673.

- [146] N. P. Neureiter, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 558–564.
- [147] D. Scholz, P. Burtscher, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *1985*, 517–521.
- [148] L. Somsák, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81–135.
- [149] J. S. Foot, G. M. P. Giblin, A. C. Whitwood, R. J. K. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 756–763.
- [150] J. A. Marshall, M. A. Wolf, E. M. Wallace, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 367–371.
- [151] D. Seebach, H. Neumann, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785–2812.
- [152] D. Seebach, H. Neumann, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847–853.
- [153] C. Y. Meyers, R. Chan-Yu-King, D. H. Hua, V. M. Kolb, W. S. Matthews, T. E. Parady, T. Horii, P. B. Sandrock, Y. Hou, S. Xie, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 500–511.
- [154] Alfred. W. T., R. N. Pease, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 835–838.
- [155] D. T. Hurd, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2053–2055.
- [156] R. K. Hill, R. T. Conley, J. Amer, H. Meerweln, P. Lasch, R. Mer-ach, J. Spllle, G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Smuszkovlcz, R. Ter, R. Granger, J. Crassous, F. Simon, H. Viols, C. F. Lane Aldrich-Boranes, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 84.
- [157] B. Cornils, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**, pp. 2143–2146.
- [158] P. J. Kocięński, in *Protecting Groups - Chapter 3.2*, **2005**, p. 121.
- [159] H. T. T. Thien, A. Novoa, N. Pellegrini-Moïse, F. Chrétien, C. Didierjean, Y. Chapleur, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6939–6951.
- [160] B. H. Ridgway, K. A. Woerpel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, *95*, 458–460.
- [161] A. L. Casado, P. Espinet, *Oragnometallics* **1998**, *17*, 954–959.
- [162] C. C. DeWitt, E. E. Roper, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 444–455.
- [163] K. Clauss, H. Bestian, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *654*, 8–19.
- [164] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811; *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863–874.
- [165] S. Sipos, I. Jablonkai, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1503–1510.
- [166] G. J. L. Bernardes, L. Linderoth, K. J. Doores, O. Boutureira, B. G. Davis, *Chem. Bio. Chem.* **2011**, *12*, 1383–1386.
- [167] G. B. Laszlo Somsak, Istvan Bajza, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *1990*, 1265–1268.
- [168] R. W. Myers, Y. C. Lee, *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, 61–82.
- [169] E. C. K. Lai, S. A. Morris, I. P. Street, S. G. Withers, *Bioorgan. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1929–1937.
- [170] J. Lee, S. H. Lee, H. J. Seo, E. J. Son, S. H. Lee, M. E. Jung, M. W. Lee, H. K. Han, J. Kim, J. Kang, J. Lee, *Bioorgan. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2178–2194.

-
- [171] V. Khatri, A. Kumar, B. Singh, S. Malhotra, A. K. Prasad, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11169–11174.