

**Synthese eines fluorierten Derivats
des Phenolischen Glykolipids I**
und
Studien zur Synthese der Myxotyroside A und B

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund

von

Matthias Tokarski, M. Sc. (Chemie)

geboren am 13.10.1984 in Hamm (Westf.)

2013

Für Jenny und Lara

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2009 bis Januar 2013 im Lehrbereich Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter Anleitung von Frau Dr. Alexandra Hölemann angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

2. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

Eingereicht am: 21.01.2013

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.2013

Danksagung

Zuerst danke ich Frau Dr. Alexandra Hölemann für die interessante Themenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen sowie die vielen wertvollen Diskussionen, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Norbert Krause und Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann sei für die Begutachtung dieser Arbeit herzlich gedankt.

Ein herzliches Dankeschön für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die gute Zusammenarbeit geht an Jennifer Hesse und Daniel Kmoch. Vielen Dank auch an die „Ehemaligen“ der Arbeitsgruppe, Elisabeth Mischler, Valeska von Kiedrowski, Loana Arns, Katrin Belger und Berit Sorge für den spannenden Laboralltag! Danke auch an alle Praktikanten der vergangenen 3 Jahre und 3 Monate für ihre Unterstützung.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Klaus Jurkschat und Michael Lutter für die Messung der Kristallstruktur.

Herrn Dr. Wolf Hiller sei für die Einführung in die 2D-NMR-Spektroskopie gedankt.

Für die Unterstützung bei allen organisatorischen Angelegenheiten, Chemikalienbestellungen und weiterem danke ich Heidi Zimmermann, Silvia Lessing und Andreas Hammer.

Weiterhin danke ich den Arbeitskreisen Christmann, Hiersemann und Krause für die freundliche Leihgabe einiger Chemikalien.

Für die zügige und zuverlässige Messung meiner Proben danke ich der gesamten NMR-Abteilung, Silvia Marzian sowie der HRMS-Abteilung danke ich herzlich für die Messung meiner Massen.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Frau Jenny für die Unterstützung und Geduld!

Kurzfassung

Teil A - Synthese eines fluorierten Derivats des Phenolischen Glykolipids I

Das phenolische Glykolipid I (PGL-I, Abbildung 1) ist ein spezielles Glykolipid, das ausschließlich auf der Zelloberfläche des *Mycobacterium leprae*, dem Verursacher der Krankheit Lepra, gefunden wurde. Es konnte gezeigt werden, dass PGL-I eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese dieser Krankheit spielt. Nach wie vor sind jedoch zahlreiche Fragen zur Entstehung der Krankheit Lepra ungeklärt.

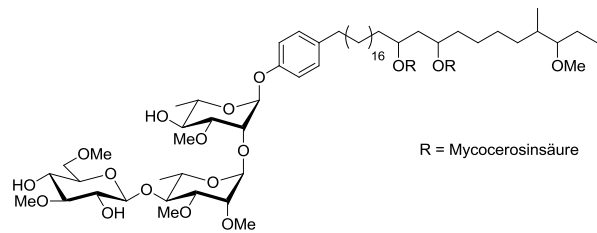


Abbildung 1: Phenolisches Glykolipid 1.

Im Rahmen dieser Dissertation wird die Synthese eines fluorierten Derivats des PGL-I (Abbildung 2) beschrieben. In diesem wurde die Hydroxyl-Gruppe in 4-Position des ersten Rhamnose-Bausteins selektiv durch ein Fluor ersetzt.

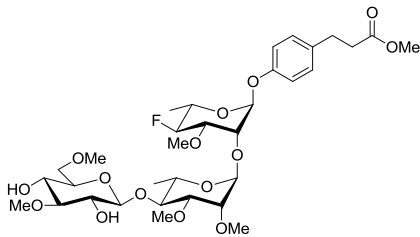


Abbildung 2: Fluoriertes Derivat des PGL-I

Zunächst wird die Synthese verschiedener Monosaccharid-Bausteine beschrieben. Besonders aufwendig war die Darstellung des fluorierten Rhamnose-Bausteins, die letztlich in einer 12-stufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 8% gelang.

Anschließend wurde die Verknüpfung der einzelnen Bausteine zum Zielmolekül nach einer konvergenten Synthesestrategie untersucht. Hierbei waren jedoch einige Schwierigkeiten bei den Glykosylierungsreaktionen zu beobachten. Daher wurde eine alternative Strategie ausgearbeitet, nach der das fluorierte Derivat des PGL-I in einer „Blocksynthese“ dargestellt wurde. Hierzu wurde zunächst der obere Rhamnose-Baustein mit dem phenolischen Linker zu einem Block verknüpft. Der zweite Synthesebaustein wurde durch die Glykosylierung des mittleren Rhamnose mit dem Glucose-Baustein erhalten. Die abschließende Glykosylierung zum Trisaccharid gelang in ausgezeichneter Selektivität. Die korrekte Konfiguration konnte durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse nachgewiesen werden.

Die längste lineare Sequenz in der Synthese des Zielmoleküls beinhaltete 15 Stufen, über die eine Gesamtausbeute von 5.9% erreicht werden konnte.

Teil B – Studien zur Synthese der Myxotyroside A und B

Im Jahr 2009 konnten mit den Myxotyrosiden A und B (Abbildung 3) zwei neue Sekundärmetaboliten aus dem *Myxococcus*-Strang 131 isoliert werden. Diese zählen zu einer neuen Klasse myxobakterieller Metaboliten und besitzen charakteristische Strukturmerkmale: eine modifizierte

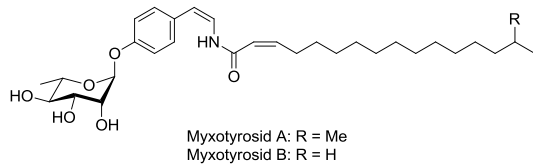


Abbildung 3: Myxotyroside A und B

Aminosäure (Tyrosin), die mit einer langkettigen Fettsäure acyliert und an der phenolischen Hydroxylgruppe mit einer Rhamnose glykosyliert ist.

In ersten Studien zeigte das Myxotyrosid A zwar keine antimikrobielle Aktivität gegen verschiedene Bakterien (*Escherichia coli*, *Bacillus megateriu*), jedoch

konnte neben einer geringen antiplasmodialen Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* auch eine mäßige Aktivität gegen verschiedene Krebszelllinien nachgewiesen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit werden Studien zur Synthese der Myxotyroside A und B beschrieben. Hierfür wurden verschiedene Synthesestrategien untersucht. Zunächst sollte der Aufbau des Myxotyrosids B aus zwei Bausteinen erfolgen: Neben einem Amid sollten hierfür verschiedene Vinylhalogenide hergestellt werden, die abschließend in einer Kupfer-vermittelten Kupplung selektiv zum Enamid verknüpft werden sollten.

Da die Kupplung des Amids mit den Vinylhalogeniden jedoch nicht gelang, wurde eine weitere Strategie untersucht. Hierbei sollte die Darstellung des Enamids durch eine Hydroamidierung erfolgen. Neben dem Amid wurden verschiedene terminale Alkine dargestellt, die in einer Ruthenium-katalysierten Reaktion selektiv das Enamid liefern sollten. Leider konnte auch dieser Weg zur Darstellung der Myxotyroside nicht erfolgreich abgeschlossen werden.

Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte Ziffern in eckigen Klammern Literaturverweise. Nummern von Verbindungen sind im Text und in den Formelbezeichnungen fett gedruckt. Die genutzten Abkürzungen (MT-...), (BS-...) sowie (KB-...) bezeichnen Versuchsnummern im Laborjournal der jeweiligen Experimentatoren.

Im Text und in den Formelbezeichnungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

[α]	spezifische Rotation	DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
Å	Angström	DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
Abb.	Abbildung	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Ac.	Acetyl	DMP	2,2-Dimethoxypropan
AG	Abgangsgruppe	DMSO	Dimethylsulfoxid
aq.	wässrig	ESI	Elektrospray-Ionisation
Äq.	Äquivalente	Et	Ethyl
Ar	Aromat	F-SPE	Fluorous Solid-Phase Extraction
BAST	Bis(2-methoxyethyl)amino- schwefeltrifluorid	FT	Fourier-Transformation
Bn	Benzyl	g	Gramm
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	ges.	gesättigt
br	breit	HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
BSP	1-(Phenylsulfinyl)piperidin	HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
Bu	Butyl	<i>HWE</i>	<i>Horner-Wadsworth-Emmons</i>
Bz	Benzoyl	Hz	Hertz
bzw.	beziehungsweise	IR	Infrarot
c	Konzentration	kat.	katalytisch
ca.	circa	L	Liter
CAN	Cer-Ammoniumnitrat	Lev	Levulinoyl
cod	1,5-Cyclooctadien	LJ	Laborjournal
COSY	Correlated Spectroscopy	m	Milli
δ	chemische Verschiebung	<i>M.</i>	<i>Mycobacterium</i>
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid	max	maximal
dba	Dibenzylidenaceton	Me	Methyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	met	2-Methylallyl
DC	Dünnschichtchromatographie	MHz	Megahertz
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	Min.	Minuten
DCM	Dichlormethan	NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
dcypb	1,4-Bis(dicyclohexylphosphin)butan	nm	Nanometer
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4- benzochinon	NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	NMR	Nuclear Magnetic Resonance

NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	Std.	Stunde(n)
Nr.	Nummer	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
PCC	Pyridiniumchlorochromat	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
PDC	Pyridiniumdichromat	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
PGL	Phenolisches Glykolipid	Tf	Triflat (Trifluormethansulfonat)
Ph	Phenyl	TFA	Trifluoressigsäure
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	THF	Tetrahydrofuran
ppm	parts per million	Ts	Tosyl (<i>para</i> -Toluolsulfonyl)
R	Rest	TTBP	2,4,6-Tri- <i>tert</i> -butylpyrimidin
R _f	Retentionsfaktor	UV	Ultraviolett
RT	Raumtemperatur	vgl.	vergleiche
SG	Schutzgruppe	z.B.	zum Beispiel
Smp.	Schmelzpunkt		

Inhaltsverzeichnis

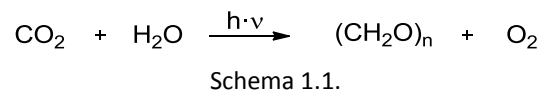
1	Kohlenhydrate in Chemie und Biologie	1
Teil A: Synthese eines fluorierten Derivats des Phenolischen Glykolipids I		
2	Einleitung	7
2.1	Die Krankheit Lepra	7
2.2	Das <i>Mycobacterium leprae</i>	7
2.3	Synthesen des PGL-I	9
2.4	Fluor in Chemie und Medizin	10
2.5	Fluorierungen von Kohlenhydraten	12
3	Problemstellung	13
4	Syntheseplanung	14
5	Synthese der Monosaccharid-Bausteine	16
5.1	Synthese des phenolischen Linkers 29	16
5.2	Synthese des fluorierten Rhamnose-Bausteins 32	16
5.3	Synthese der Rhamnose-Bausteine	34
5.4	Synthese der Glucose-Bausteine 36 und 37	38
6	Glykosylierungen	40
6.1	Testreaktionen zur Glykosylierung von 63	40
6.2	Kupplung des fluorierten Bausteins 32 an den Linker 29	43
6.3	Synthese des Disaccharids 84	46
6.4	Synthese des Disaccharids 86	49
6.5	Synthese von des Trisaccharids 90 aus dem Disaccharid 85	50
6.6	Blocksynthese des Trisaccharids 83 aus 78 und Disaccharid 91	53
6.7	Blocksynthese des Trisaccharids 90 aus 78 und Disaccharid 92	55
6.8	Synthese von 28 unter Anwendung der „Fluorous Solid-Phase-Extraction“	60
7	Zusammenfassung und Ausblick	65
8	Experimenteller Teil	73
8.1	Allgemeine Angaben	73
8.2	Synthese der Monosaccharid-Bausteine	77
8.3	Testreaktionen Glykosylierung	109
8.4	Synthese des Bausteins 78	110
8.5	Synthese des Bausteins 84	112

8.6	Synthese des Bausteins 104	114
8.7	Synthese von 90 ausgehend von 85	115
8.8	Synthese des Trisaccharids 88	118
8.9	Synthese des Trisaccharids 90	120
8.10	Synthese des Zielmoleküls 28	124
8.11	Synthese von 28 unter Anwendung der „Fluorous Solid-Phase-Extraction“	125
Teil B - Studien zur Synthese der Myxotyroside A und B		
9	Einleitung	133
9.1	Myxobakterien	133
9.2	Die Myxotyroside A und B	135
9.3	Erste Studien zur Synthese von Myxotyrosid B	136
10	Problemstellung und Syntheseplanung	139
11	Synthese der Bausteine	140
11.1	Synthese des Amids 107	140
11.2	Synthese der Vinylhalogenide 108 und 109	143
11.3	Synthese des Vinyljodids 130	147
12	Kupfer-vermittelte Kupplung von Vinylhalogeniden mit Amiden	148
12.1	Kupfer(I)-vermittelte Kupplung des Vinyljodids 130 mit Amid 107	149
12.2	Kupfer(I)-vermittelte Kupplung des Vinyljodids 108 mit Amid 107	150
13	Hydroamidierung	151
13.1	Synthese des Alkyls 148 und Hydroamidierung	152
14	Zusammenfassung und Ausblick	156
15	Experimenteller Teil	161
15.1	Allgemeine Angaben	161
15.2	Synthese des Amids 107	164
15.3	Synthese der Vinylhalogenide 108 und 109	169
15.4	Synthese des Vinylhalogenids 130	175
15.5	Verknüpfung der Vinylhalogenide mit Amid 107	176
15.6	Hydroamidierung	178
16	Literaturverzeichnis	182
Anhang I		191
Anhang II		CD

1 Kohlenhydrate in Chemie und Biologie

Der Begriff „Kohlenhydrate“ wurde bereits im Jahr 1844 von *Carl Schmidt* geprägt, der diese als Stoffe beschrieb, „die Kohlenstoff plus Wasserstoff und Sauerstoff im Verhältnis wie im Wasser enthalten“.^[1] Daraus ergibt sich die allgemeine Summenformel $C_n(H_2O)_n$. Diese Definition ist heute allerdings nicht mehr streng gültig, da es viele natürlich vorkommende Kohlenhydrate gibt, in denen Wasserstoff und Sauerstoff auch in anderen Verhältnissen vorliegen. Zudem gibt es auch Zucker, in denen Stickstoff oder Schwefel vorkommen.

Die Substanzklasse der Kohlenhydrate zählt zu den bedeutendsten natürlich vorkommenden Makromolekülen. Sie machen den größten Teil der Biomasse aus und werden in einer Größenordnung von weltweit etwa 200 Milliarden Tonnen pro Jahr durch Photosynthese von Pflanzen und Cyanobakterien gebildet.^[2] In diesem Prozess, dem so genannten Calvin-Zyklus, wird Sonnenlicht durch das in grünen Pflanzen vorkommende Chlorophyll absorbiert und die so gewonnene Energie zur Überführung von Kohlendioxid und Wasser in Sauerstoff und polyfunktionelle Kohlenhydrate genutzt:^[3]



Die so gebildeten Kohlenhydrate dienen als Energiequelle für viele Organismen. Sie speichern die Energie des Sonnenlichts und können diese im Metabolismus, in dem der Prozess der Photosynthese umgekehrt abläuft, wieder abgeben.^[4]

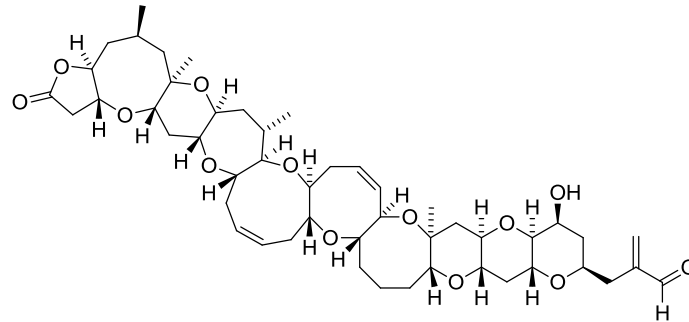
Es wird unterschieden zwischen den Monosacchariden, die aus einer einzigen Kohlenhydrat-Einheit bestehen, und den Oligosacchariden, die zwei oder mehr Kohlenhydrat-Einheiten umfassen. Beispiele für diese Klasse sind das Disaccharid Maltose (Malzzucker) und das Polysaccharid Glykogen, das zur Speicherung des Energieträgers Glucose im tierischen Organismus dient.^[5]

Neben der Funktion als Energiequelle sind Kohlenhydrate auch Hauptbestandteile der Außenhülle vieler Insekten, Filzläuse und Schalentiere. Außerdem sind sie als Teil der Zellwände nahezu aller Lebewesen zu finden.^[4] Das Polysaccharid Cellulose, das aus mehreren hundert unverzweigten β -D-Glucose-Molekülen besteht, ist Hauptbestandteil pflanzlicher Zellwände.^[5] Des Weiteren kommen Kohlenhydrate in nahezu allen Zellen des menschlichen Körpers vor. So sind sie beispielsweise Bestandteil von Nucleinsäuren, Glykolipiden, Glykoproteinen, Lipopolysacchariden, Peptido- und Proteoglykanen. Hier sind sie an vielen biologischen Prozessen wie der Zell-Zell-Kommunikation, bakterieller Bindung, viralen Infektionen und der Vermehrung von Zellen beteiligt.^[6,8]

Aufgrund ihrer großen Bedeutung in der Natur und in nahezu allen biologischen Systemen sind Kohlenhydrate in der chemischen und biologischen Forschung von besonderem Interesse und ihre Bedeutung steigt stetig. Grundlegende Bedeutung in der Kohlenhydrat-Chemie weisen die Arbeiten von *Emil Fischer* auf. Dieser konnte bereits 1891 die Konfiguration und die Konstitution verschiedener Zucker aufklären.^[9]

Auch in der synthetischen organischen Chemie haben Kohlenhydrate ihren festen Platz. Ihre Vorteile liegen auf der Hand: Kohlenhydrate sind weit verbreitete, chirale Naturstoffe mit meist bekannter

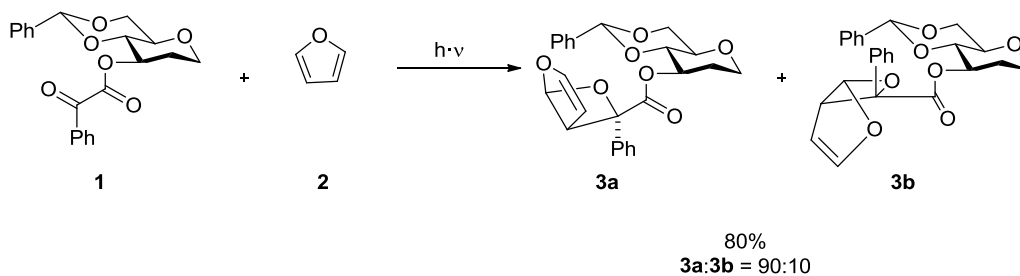
Konfiguration. Sie sind oft billig und häufig leicht in Reinform zu erhalten.^[7] Aufgrund ihrer funktionellen und stereochemischen Komplexität sind sie unter anderem ideale Ausgangsverbindungen für Totalsynthesen. Als Beispiel sei die Synthese von Brevetoxin A genannt, dem wirksamsten Neurotoxin der Brevetoxin-Familie. In dieser komplexen Naturstoff-Synthese nutzen *Kyriacos C. Nicolaou et al.* die einfachen Kohlenhydrate D-Glucose und D-Mannose als Startmaterialien.^[8]



Schema 1.2: Brevetoxin A.

In der Natur vorzufindende Kohlenhydrate liegen meist als Oligo- bzw. Polysaccharide, Glykokonjugate oder Glykoside vor.^[10] Die stereoselektive Bildung *O*-glykosidischer Bindungen stellt den Schlüsselschritt der Synthese von Oligosacchariden dar. Wesentliche Parameter, die sowohl die Ausbeute als auch die Selektivität von Glykosylierungsreaktionen beeinflussen, sind neben den Abgangsgruppen der eingesetzten Glykosyldonoren auch die Schutzgruppen, die zur Anwendung kommen. So muss selbst für die Bildung einfacher glykosidischer Bindungen eine sorgfältige Optimierung der Parameter (z.B. Abgangsgruppe, Aktivierungsreagenz, Schutzgruppenstrategie) erfolgen, um hohe Ausbeuten und gute Selektivitäten zu erreichen.^[10]

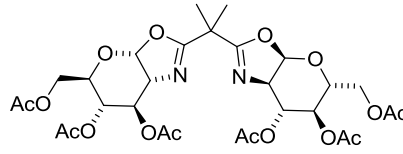
In der stereoselektiven Synthese wurden Kohlenhydrate lange Zeit nicht als chirale Auxiliare eingesetzt. Sie galten als zu komplex, da sie aus mehreren chiralen Zentren und zu vielen funktionellen Gruppen aufgebaut sind.^[7] Diese Vorurteile wurden jedoch widerlegt, und Kohlenhydrate hielten in den vergangenen Jahrzehnten auch Einzug in dieses Gebiet der synthetischen organischen Chemie. So wurden Kohlenhydrat-gebundene Diene erfolgreich in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt.^[11] Auch von [2+2]-Cycloadditionen, in denen Kohlenhydrate als chirale Auxiliare in der Synthese von Vierringen eingesetzt werden (Schema 1.3), berichteten *Hans-Dieter Scharf et al.*^[12]



Schema 1.3: [2+2]-Cycloaddition nach *Scharf et al.*^[12]

Ebenso gibt es zahlreiche Beispiele von Michael-Additionen, Diels-Alder-Reaktionen sowie heteroanalogen [4+2]-Cycloadditionen, in denen Kohlenhydrat-Derivate eingesetzt wurden.^[7] Auch

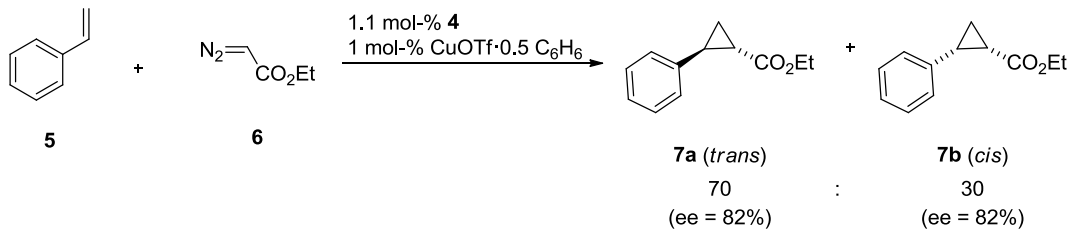
als Komponenten chiraler Reagenzien, wie komplexer Hydride^[13] oder chiraler Titanate als Promotoren in Aldol-Reaktionen^[14] finden Kohlenhydrate Anwendung in der Synthese.



4

Schema 1.4: *glucoBox*-Ligand.

In der asymmetrischen Katalyse werden Kohlenhydrate auch als Liganden eingesetzt. In neueren Arbeiten konnten *Mike M. K. Boisen et al.* zeigen,^[15] dass ein bidentater *glucoBox*-Ligand **4** (Schema 1.4), der auf D-Glucosamin basiert, gute Ergebnisse in der asymmetrischen Cyclopropanierung liefert (Schema 1.5).



Schema 1.5: Asymmetrische Cyclopropanierung nach *Boisen et al.*^[15]

Die angeführten Beispiele zeigen, dass die Bedeutung von Kohlenhydraten in der synthetischen organischen Chemie in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen ist. Neben der Verwendung einfacher Grundzucker als Ausgangsmaterialien komplexer Totalsynthesen konnten Kohlenhydrate zum Beispiel als chirale Auxiliare in verschiedenen Reaktionen eingesetzt oder in der asymmetrischen Katalyse als Liganden eingesetzt werden.

Teil A:

**Synthese eines fluorierten Derivats des
Phenolischen Glykolipids I**

2 Einleitung

2.1 Die Krankheit Lepra

Lepra, auch als Hansen-Krankheit, Aussatz oder Morbus Hansen bekannt, ist eine chronische Infektionskrankheit. Die Zahl der jährlich weltweit registrierten Neuerkrankungen war im vergangenen Jahrzehnt zwar rückläufig, liegt aber noch immer bei über 200.000 Fällen.^[16] Insbesondere Menschen in Entwicklungsländern in Afrika, Asien und Südamerika sind davon betroffen. In Indien wurden im Jahr 2009 mit über 133.000 Neuerkrankungen mehr als die Hälfte der weltweit aufgetretenen Fälle registriert.

Die Krankheit wird ausgelöst durch das *Mycobacterium leprae*, wie der Norweger Armauer G. Hansen bereits 1873 herausfand.^[17] Dieses greift das periphere Nervensystem an und führt zu einer schwerwiegenden Schädigung der Nervenzellen. Im weiteren Krankheitsverlauf treten dauerhafte Schädigungen an Haut, Gliedmaßen und Augen auf.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat bereits im Jahr 1982 eine „Multidrug therapy“ empfohlen. Diese ist sehr effektiv gegen die mykobakterielle Infektion, allerdings ist die Behandlung der geschädigten Nervenzellen deutlich schwieriger. Die Erkrankten erhalten eine Kombination der Wirkstoffe Rifampicin und Dapson zur Behandlung der paucibazillären Form der Lepra (tuberkulöse Form) oder eine solche aus Rifampicin, Dapson und Clofazimin zur Behandlung der multibazillären Lepra (ansteckende, lepromatöse Form).^[18]

2.2 Das *Mycobacterium leprae*

Bei Mykobakterien handelt es sich um eine Gattung von grampositiven, säurefesten Bakterien, die stäbchenartig geformt und unbeweglich sind. Sie kommen häufig in Böden, Staub sowie in Grund-, Süß- und Meerwasser vor. Charakteristische Eigenschaft ist ein extrem langsames Zellwachstum (15 bis 20 Std.). Unter den Mykobakterien gibt es einige, die für den menschlichen Organismus gefährlich sind. Dazu zählen zum Beispiel die Mykobakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes. Dieser setzt sich aus den Stämmen *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* und *M. microti* zusammen, welche beim Menschen die Krankheit Tuberkulose auslösen können.^[19,20]

Auch das *M. lepra* stellt eine Klasse unter den Mykobakterien dar, die dem menschlichen Organismus schadet. Dieses ist eines der wenigen bisher bekannten Mykobakterien, das noch nicht *erfolgreich in vitro* herangezüchtet werden konnte.^[19] Es vermehrt sich nur intrazellulär in den Schwann-Zellen des betroffenen Organismus und den Makrophagen der Haut.

Wie bereits erwähnt, spielt das *M. leprae* eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Krankheit Lepra. Die Schwann-Zellen des peripheren Nervensystems, spezielle Formen einer Gliazelle, sind dabei das Angriffsziel des Mykobakteriums. In den Schwann-Zellen wird das Axon von einer Myelinschicht umgeben (Abbildung 2.1). Die Schwann-Zell-Axon-Einheit wird wiederum von einer Basallamina umhüllt, was ein charakteristisches Merkmal der Schwann-Zellen gegenüber Makrophagen, Fibroblasten und Epithelzellen darstellt. Die Bestandteile der Basallamina

wechselwirken mit Zellmembran-Rezeptoren, initiieren die Signal-Weiterleitung und steuern die Aktivität der Zelle.^[21]

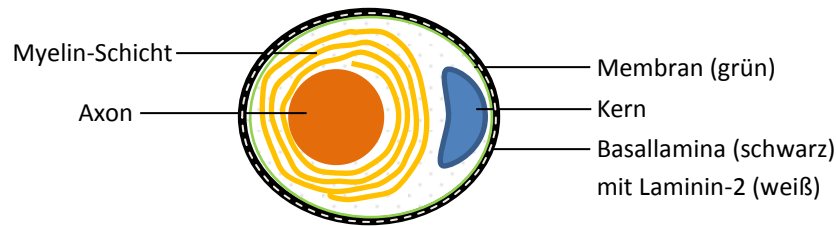
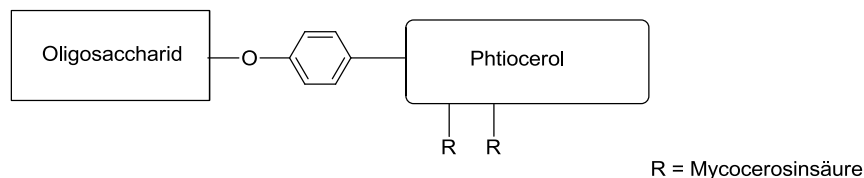


Abbildung 2.1: Schematischer Aufbau einer Schwann-Zelle.

Das Eindringen des *M. leprae* in die Schwann-Zelle läuft in zwei Schritten ab. Zunächst bindet es an die G-Domäne der α 2-Kette des Glykoproteins Laminin-2, das ein Hauptbestandteil der Basallamina ist. Im weiteren Verlauf bindet der *M. leprae*-Laminin-G-Komplex an das α -Dystroglycan, einen Laminin-Rezeptor auf der äußeren Membran der Schwann-Zelle. So kann das Mykobakterium nun die Basallamina durchdringen und in die Schwann-Zelle eindringen. Dort wird die Bildung der Myelinschicht inhibiert, wodurch das Axon freigelegt und der Nerv irreversibel geschädigt werden kann.^[22]

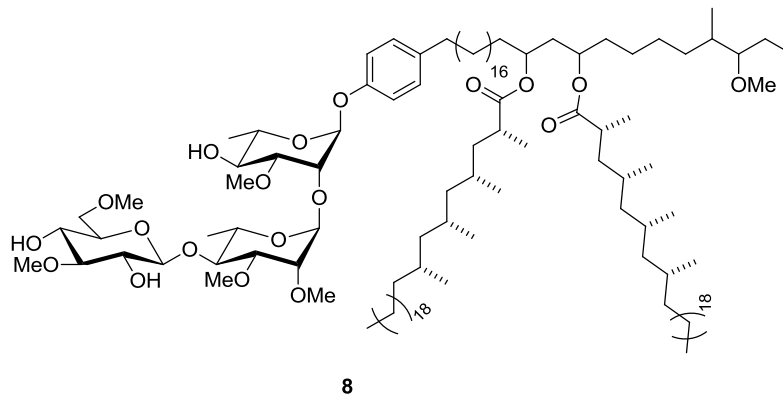
Der entscheidende Prozess, die Bindung des Mykobakteriums an die Basallamina, ist noch nicht vollständig aufgeklärt und Gegenstand aktueller Forschung. Genauere Untersuchungen der Oberfläche verschiedener Mykobakterien zeigten, dass sich dort neben einer Vielzahl anderer, spezifischer Glykolipide auch phenolische Glykolipide (PGLs, Schema 2.1) finden lassen.^[23]



Schema 2.1: Charakteristischer Aufbau eines PGL.^[23]

Diese PGLs bestehen im Wesentlichen aus drei Teilen: einer Oligosaccharid-Einheit, einem phenolischen Linker sowie einem Lipidteil. Dieser ist aufgebaut aus einem langkettigen β -Diol, das mit zwei Fettsäure-Einheiten verestert ist. PGLs konnten auf den Oberflächen zahlreicher verschiedener mykobakterieller Spezies nachgewiesen werden. Hierzu zählen neben dem *M. leprae* auch *M. tuberculosis*, *M. kansasii* und *M. bovis*.^[23] Der Aufbau dieser PGLs ist im Lipid-Teil weitestgehend identisch. Unterschiede sind dagegen im Oligosaccharid-Teil auszumachen.

Nachdem das PGL-I (Schema 2.2) aus mit dem *M. leprae* infiziertem Gewebe aus der Leber eines Gürteltiers isoliert werden konnte, gewann dieses besondere Aufmerksamkeit. In der Folge konnte gezeigt werden, dass PGL-I eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Lepra spielt. Vermutet wird, dass seine Trisaccharid-Einheit für die Bindung des Mykobakteriums an das Laminin-2 verantwortlich ist.^[24,25]

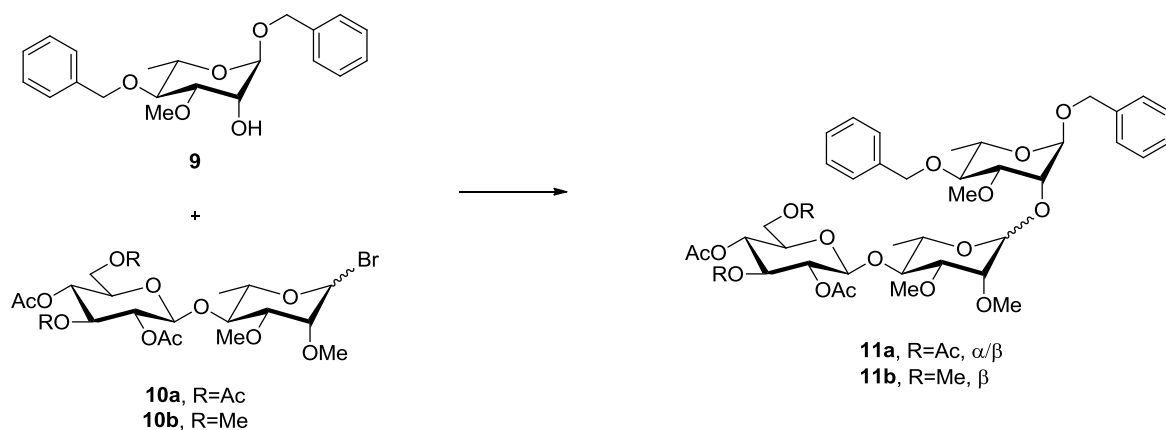
Schema 2.2: Struktur des PGL-I. ^[23,26]

2.3 Synthesen des PGL-I

Nachdem die Bedeutung des PGL-I für die Entstehung der Lepra erkannt worden war, gab es in der Folge verschiedene Ansätze zur Synthese dieser Verbindung. Im Wesentlichen beschränkten sich diese auf die Trisaccharid-Einheit, die als wichtige Stelle in der PGL-I-Struktur ausgemacht wurde. Der Lipid-Teil wurde häufig durch eine einfache Phenol-Einheit ersetzt.

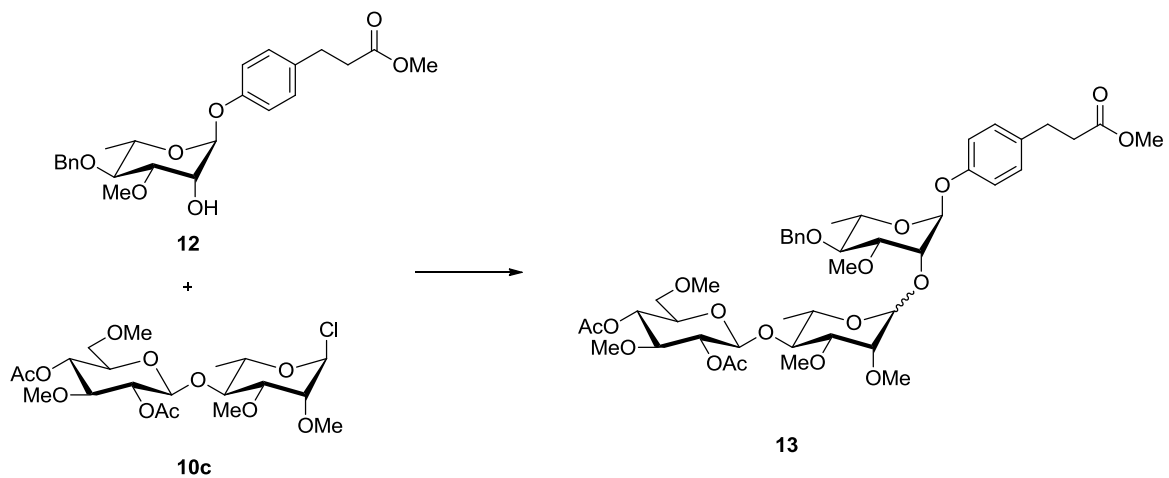
Die besondere Schwierigkeit beim Aufbau der Trisaccharid-Einheit stellte die α/β -Selektivität bei den Glykosylierungs-Reaktionen dar. Es mussten Bedingungen gefunden werden, die das gewünschte Produkt in möglichst hoher Selektivität liefern konnten.

Von *Tsuyoshi Fujiwara et al.* wurde 1987^[27] eine Synthese des Trisaccharids veröffentlicht, in der dieses in einem verknüpfenden Schritt aus zwei zuvor hergestellten Bausteinen **9** und **10a** bzw. **10b** zusammengesetzt wird (Schema 2.3).

Schema 2.3: Synthese nach *Fujiwara et al.* ^[27]

Als Abgangsgruppe in der Glykosylierungs-Reaktion diente hier ein Glykosylbromid. Die α/β -Selektivität dieser Reaktion war stark abhängig von den Resten R im Glucose-Teil des Disaccharids. So beschrieben *Fujiwara et al.* eine β -Glykosylierung für R = Methyl. Kamen stattdessen Acetyl-Schutzgruppen zum Einsatz, wurden Gemische aus α und β -Produkt erhalten. ^[27]

In einer weiteren Synthese beschrieben *Tsuyoshi Fujiwara* und *Shinzo Izumi* später eine leicht veränderte Synthesestrategie (Schema 2.4).^[28]



Schema 2.4: Synthese nach *Fujiwara* und *Izumi*.^[28]

Hierbei kam ein Glykosylchlorid (**10c**) zum Einsatz. Die Verknüpfungsreaktion lieferte das Trisaccharid mit einer α/β -Selektivität von 7:1 zugunsten des gewünschten Produkts. Als Promotor der Glykosylierung fanden Silbertriflat und 1,1,3,3-Tetra-*N*-methylharnstoff Verwendung. Der Einsatz von Quecksilber(II)bromid lieferte hingegen ausschließlich das β -Anomer in guten Ausbeuten (70%).

Strategisch ähnlich verläuft auch eine von *B. Mario Pinto et. al.* beschriebene Synthese,^[29] in der die Trichloracetimidat-Methode^[30] in den Glykosylierungs-Reaktionen zur Anwendung kommt. Auch hier wurde zunächst das Disaccharid aus den beiden unteren Bausteinen dargestellt, welches in einer anschließenden Glykosylierung mit dem dritten Baustein zum Trisaccharid verknüpft wurde.

Eine Synthese mit einer anderen Strategie publizierten *Patrick J. Brennan et al.* 1988.^[31] Sie nutzten sowohl Glykosylchloride als auch -bromide zur Verknüpfung und wählten eine konvergente Synthesestrategie, in der zunächst die beiden Rhamnose-Bausteine verknüpft wurden und erst im Anschluss der Glucose-Baustein zur Synthese des Trisaccharids eingesetzt wurde.

2.4 Fluor in Chemie und Medizin

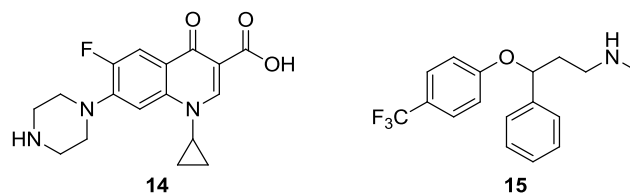
Die Bedeutung fluorierter Verbindungen sowohl in der Wissenschaft als auch im täglichen Leben steigt stetig. So sind diese ein wichtiger Bestandteil von Ernährung, Gesundheitsvorsorge oder im Bereich der regenerativen Energien geworden.^[32] Als Vorteile sind zum einen ihre hohe thermische und oxidative Stabilität zu nennen, des Weiteren ihre geringen intermolekularen Wechselwirkungen sowie die geringe Oberflächenspannung im Vergleich zu Kohlenwasserstoffen. Sie eignen sich ideal für die Entwicklung neuer Materialien wie Flüssigkristallen, Kunststoffen, Farben, Netzmitteln, Membranen und nicht zuletzt Pharmazeutika.^[32]

Die Besonderheit von Fluor-Verbindungen lässt sich mit den chemischen Eigenschaften des Elements Fluor erklären. So ist Fluor das elektronegativste Element des Periodensystems: nach der Pauling-

Skala besitzt es einen Elektronegativitätswert von 4.0.^[33] Zudem stellt Fluor einen sehr kleinen Substituenten dar, sein van-der-Waals-Radius beträgt 1.47 Å.^[31] Die große Bindungsenergie ($105.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) und kurze Bindungslänge (1.35 Å) bedingt die große Stabilität von Organo-Fluor-Verbindungen.

Eine bedeutende Anwendung finden fluoriierte Verbindungen in der medizinischen Diagnostik. So werden in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) neben anderen auch ^{18}F -markierte Biomoleküle eingesetzt, deren Verteilung im Körper anschließend mittels PET-Kamera aufgezeichnet wird. Dieses Verfahren wird häufig in der Krebsdiagnostik eingesetzt.^[34] Zum Einsatz kommt hierbei vor allem mit radioaktivem Fluor markierte Glucose (^{18}F -Deoxyglucose),^[35] welche vom Körper bis zu einer bestimmten Stelle wie normale Glucose in den Stoffwechsel aufgenommen wird. Da Krebszellen einen deutlich höheren Bedarf an Glucose haben als gesunde Zellen, lassen sich diese durch die Anreicherung von ^{18}F -Deoxyglucose erkennen.

Auch in zahlreichen Medikamenten ist Fluor enthalten. Hier werden die besonderen Eigenschaften genutzt, die es in den Verbindungen induzieren kann. Dazu gehören die metabolische Stabilität, Bindungselektivitäten, verbesserte Löslichkeit, Absorption oder die Verteilung. Der aufgrund der hohen Elektronegativität starke elektronenziehende Effekt hat einen entscheidenden Einfluss auf den pK_a -Wert des entsprechenden Wirkstoffs. Der induktive Effekt des Fluors reduziert die Basizität und erhöht die Acidität vieler Verbindungen und verändert so deren chemischen Eigenschaften.^[32] Als Beispiele für Wirkstoffe, in denen Fluor enthalten ist, seien hier zum Einen das Antibiotikum Ciprofloxacin, das 1981 von Bayer entwickelt wurde und unter dem Namen „Cipro“ vertrieben wird, und das als Antidepressivum eingesetzte Fluoxetin („Prozac“) genannt, das in Deutschland seit 1990 erhältlich ist (Schema 2.5).^[37]



Schema 2.5: Strukturen von Ciprofloxacin (**14**) und Fluoxetin (**15**).

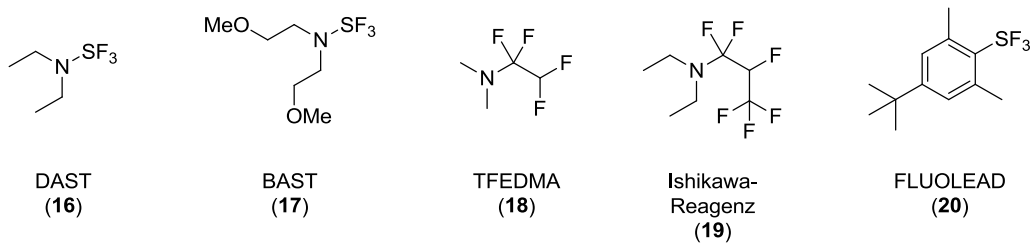
Eine weitere Anwendung Fluor-organischer Verbindungen im täglichen Leben stellen Fluorpolymere dar. Ein Beispiel dafür ist Polytetrafluorethylen (PTFE), das 1938 von DuPont^[36] entwickelt wurde und unter dem Namen „Teflon“ vertrieben wird.

Auch in Feuerlöschern kamen lange Zeit Halogenkohlenwasserstoffe, darunter zum Beispiel CF_3Br oder CF_2ClBr , zum Einsatz. Diese als „Halon“ bekannten Löschmittel wurden jedoch 2003 verboten, da sie nachweislich die Ozonschicht schädigen. Statt dessen kommen höher fluoriierte Verbindungen wie Heptafluorpropan zum Einsatz.^[37]

2.5 Fluorierungen von Kohlenhydraten

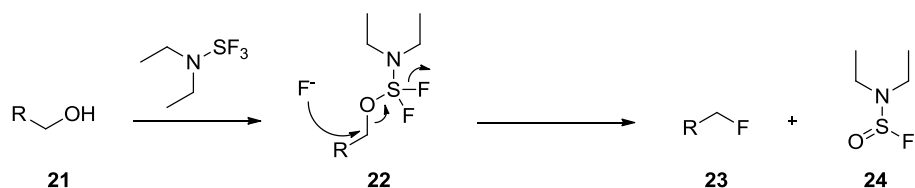
Für die Fluorierung von Kohlenhydraten sind zwei unterschiedliche Methoden etabliert, die häufig Anwendung finden.^[45] So kann das Fluor entweder durch eine nukleophile Substitution oder durch elektrophile Addition in ein Molekül eingebracht werden.

Für die nukleophile Einführung eines Fluor-Atoms in ein Kohlenhydrat sind zahlreiche Reagenzien und Methoden etabliert.^[39] Häufig findet hier die nukleophile Substitution eines Alkohols durch Fluorid, die auch als „Dehydroxyfluorierung“ bezeichnet wird, Anwendung. Eine große Bandbreite an Reagenzien ist für diese Reaktion bekannt. Bereits 1975 entwickelte *William J. Middleton* das breit anwendbare Reagenz Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST, **16**).^[38] Als Weiterentwicklung dieses Reagenzes lässt sich BAST **17**,^[40] auch bekannt als Deoxo-Fluor™, bezeichnen, welches sich durch eine größere Stabilität und geringere Toxizität auszeichnet. Des Weiteren können TFEDMA **18**,^[41] das Ishikawa-Reagenz **19**^[42] oder FLUOLEAD™ **20**^[43] als Beispiele für breit anwendbare Fluorierungs-Reagenzien genannt werden (Schema 2.6).



Schema 2.6: Verschiedene Reagenzien für die Dehydroxyfluorierung.

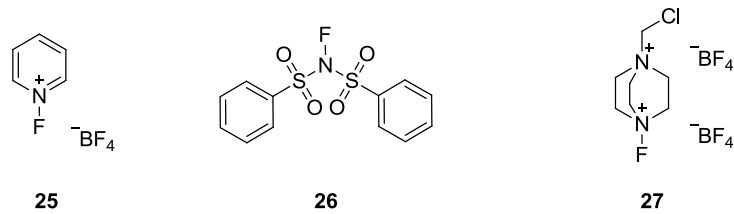
Die geringe Nukleophilie des Fluorids, die als limitierender Faktor der direkten Fluorierung bezeichnet werden kann, wird im Fall der Dehydroxyfluorierung durch die Bildung einer Zwischenstufe umgangen. Hierbei reagiert zunächst das Reagenz unter Abspaltung eines Fluorid-Ions mit dem Substrat und bildet so eine gute Abgangsgruppe. In einem zweiten Schritt greift dann Fluorid nukleophil an und bildet unter Inversion der Konfiguration (S_N2 -Mechanismus) das fluorierte Produkt (Schema 2.7).^[44]



Schema 2.7: Mechanismus der Fluorierung mit DAST.^[44]

Als unerwünschte Nebenreaktionen der Fluorierung nach der nukleophilen Methode können sowohl eine Retention der Konfiguration als auch Eliminierungen auftreten. Dies wird in Kapitel 5.2 näher erläutert.

Eine andere Variante der Fluorierung von Kohlenhydraten ist die elektrophile Addition an Glycale. Hierbei kommen besonders Fluorierungsreagenzien mit N-F-Funktionalität zum Einsatz.^[45] Beispiele sind das N-Fluorpyridinium-Salz **25**,^[46] N-Fluorbenzolsulfonamid **26**^[119] oder Selectfluor™ **27**^[114] (Schema 2.8).

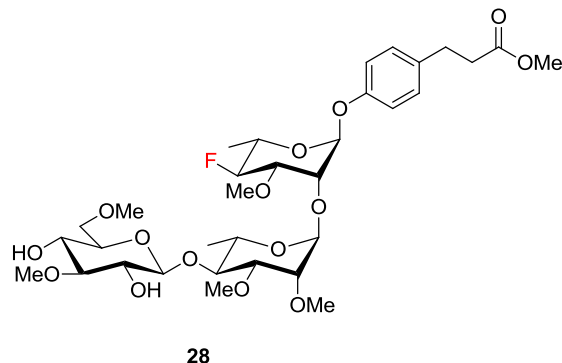


Schema 2.8: Verschiedene Reagenzien für die elektrophile Addition an Glycale.

3 Problemstellung

Genauere Untersuchungen der Entstehung der Krankheit Lepra haben gezeigt, dass *M. leprae* in die Schwann-Zelle eindringt und dort irreparable Schäden an den Axonen des zentralen Nervensystems verursacht.^[20] Das PGL-I spielt eine entscheidende Rolle bei der Invasion des Bakteriums in die Zelle. Es wird vermutet, dass dessen charakteristische Trisaccharid-Einheit verantwortlich ist für die Bindung des Bakteriums an das Laminin2.^[20]

Um genauere Erkenntnisse über die Bindung und den Wirkmechanismus des PGL-I zu erhalten, soll im Rahmen dieser Arbeit das fluorierte PGL-I-Analogon **28** dargestellt werden. Dieses könnte im Anschluss in Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen eingesetzt werden.



Schema 3.1: Fluoriertes Derivat des PGL-I (**28**).

Die OH-Gruppe des oberen Rhamnose-Bausteins soll gegen ein Fluor-Atom ausgetauscht werden. Die übrige Struktur der Trisaccharid-Einheit von **28** entspricht der des natürlich vorkommenden PGL-I. Da der Fokus der Synthese zunächst auf der Darstellung der Trisaccharid-Einheit liegt, soll der Lipid-Teil des natürlich vorkommenden PGL-I durch einen phenolischen Methylester ersetzt werden. Dieser könnte nach Abschluss der Synthese des Derivats **28** weiter funktionalisiert werden.

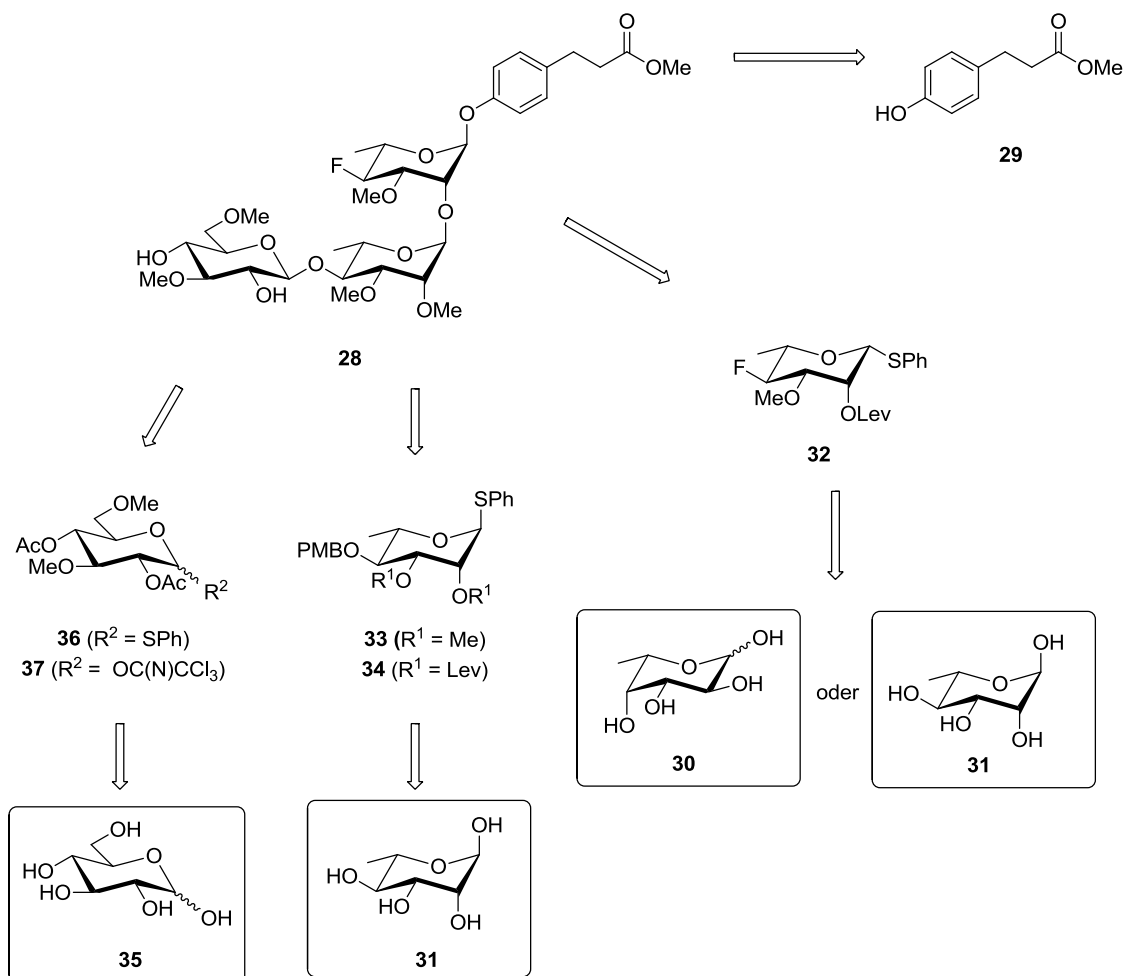
Die Substitution von C-OH durch C-F hat sich als ausgezeichnete Möglichkeit für die Untersuchung der Rolle von Wasserstoffbrückenbindungen, die eine OH-Funktion ausübt, erwiesen.^[33] Aufgrund der ähnlichen Größe von OH und F (van der Waals-Radius O = 1.52 Å; F = 1.47 Å) und ihrer vergleichbaren Bindungslängen (C-F = 1.35 Å, C-O = 1.43 Å)^[33] werden die Eigenschaften des Moleküls nur wenig verändert. Einzig in der Polarität sind allgemein größere Unterschiede zu

erwarten. Dies liegt darin begründet, dass Fluor das Element mit der höchsten Elektronegativität ist. Daher ist eine höhere Polarisierung der C-F-Bindung im Vergleich zur C-OH-Bindung zu erwarten.^[33]

Der für spätere Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen entscheidende Faktor ist jedoch, dass Fluor im Gegensatz zu OH nur als Wasserstoffbrücken-Akzeptor fungieren kann, nicht aber als Donor. So könnten durch den Vergleich verschiedener fluorierter Derivate des PGL-I, die in weiteren Arbeiten dargestellt werden,^[47,48] mit dem natürlich vorkommenden Analogon genauere Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob eine oder mehrere OH-Gruppen der Trisaccharid-Einheit, wie vermutet, für die Bindung des *M. lepra* an Laminin2 verantwortlich sind.

4 Syntheseplanung

Für die Synthese des fluorierten Derivats **28** des phenolischen Glykolipids I werden zunächst die Monosaccharid-Bausteine **32**, **33** bzw. **34** und **36** bzw. **37** sowie der phenolische Linker **29** hergestellt (Schema 4.1).



Schema 4.1: Retrosynthese von **28**.

Die Synthese der einzelnen Monosaccharid-Bausteine erfordert jeweils eine individuelle Schutzgruppenstrategie. Diese ist nötig, um eine selektive Einführung der funktionellen Gruppen zu ermöglichen.

Die Synthese des fluorierten Rhamnose-Bausteins **32** wurde bereits im Rahmen vorheriger Arbeiten ausgehend von kommerziell erhältlicher L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**) untersucht.^[49] Jedoch konnte der Baustein **32** auf diesem Weg nicht erhalten werden, wie in Kapitel 5.2 erläutert wird. In einer alternativen Synthese soll die Darstellung von **32** aus kommerziell erhältlicher L-(-)-Fucose (**30**) erfolgen.

Als Abgangsgruppe am anomeren Zentrum des Bausteins **32** wird eine Thiophenyl-Gruppe gewählt. Thioglykoside haben den Vorteil, dass sie eine große Stabilität gegenüber einer ganzen Reihe von Veränderungen im Schutzgruppenmuster des Kohlenhydrats aufweisen. Zudem können sie in Glykosylierungsreaktionen durch zahlreiche verschiedene Promotoren unterschiedlicher Reaktivität aktiviert werden.^[10] Als Schutzgruppe in 2-Position von **32** wird eine Levulinoyl-Gruppe gewählt, welche in einer späteren Glykosylierungs-Reaktion einen Nachbargruppeneffekt ausübt (vergleiche Kapitel 6.2). Die Fluorierung soll durch S_N2 -Reaktion mit einem Fluorierungsreagenz erfolgen.

Weiterhin soll eine alternative Darstellung des fluorierten Bausteins **32** untersucht werden, die erneut **31** als Startmaterial nutzt. Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen zur Darstellung von **32** aus L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**) sollen die bekannten Probleme in der Synthese durch Änderungen der Strategie umgangen werden.

Für den mittleren Rhamnose-Baustein werden Varianten mit verschiedenen Schutzgruppen hergestellt (**33** und **34**), welche ausgehend von L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**) dargestellt werden. Als temporäre Schutzgruppe der 4-Position beider Bausteine wird eine PMB-Gruppe verwendet. In Baustein **33** sind die Hydroxy-Gruppen in 2- und 3-Position als Methylether geschützt. Diese sind auch im Zielmolekül **28** vorhanden. Fraglich ist zum Zeitpunkt der Syntheseplanung, ob die Glykosylierungs-Reaktion von **33** mit dem oberen Molekülfragment, das aus der Glykosylierung des phenolischen Linkers **29** mit **32** resultieren sollte, selektiv abläuft. Eine genauere Betrachtung des Mechanismus der Glykosylierung, die in Kapitel 6.1 erfolgt, zeigt, dass diese nach einem S_N1 -Mechanismus verläuft. Somit können theoretisch sowohl das α - als auch das β -verknüpfte Produkt entstehen. Es wird vermutet, dass der anomere Effekt (Kapitel 6.1) eine α -Selektivität der Glykosylierung bewirkt.

Zusätzlich soll ein Baustein hergestellt werden, der andere Schutzgruppen in 2- und 3-Position trägt. In **34** sind an diesen Positionen Levulinoyl-Schutzgruppen eingebaut. Diese werden erneut aufgrund des Nachbargruppeneffektes gewählt, den Ester-Schutzgruppen in Glykosylierungen ausüben (Kapitel 6.2). So soll die spätere Glykosylierung selektiv das gewünschte 1,2-*trans*-Glykosid liefern. Die Schützung der 2- und 3-Position mit Lev-Schutzgruppen hat allerdings den Nachteil, dass diese nach erfolgreicher Glykosylierung abgespalten und durch Methylether ersetzt werden müssen, wodurch die Synthese durch zwei zusätzliche Stufen verlängert wird.

Aus kommerziell erhältlicher D-(+)-Glucose (**35**) erfolgt schließlich die Synthese des dritten Bausteins, der aufgrund möglicher unterschiedlicher Glykosylierungsmethoden in den verschiedenen Varianten hergestellt wird. Zum einen wird erneut ein Thioglykosid (**36**) erzeugt. Zum anderen soll das

Trichloracetimidat **37** hergestellt werden. Diese werden ebenfalls häufig als Abgangsgruppen in Glykosylierungen eingesetzt. Trichloracetimide besitzen gute Donoreigenschaften und eine hohe Reaktivität. Zudem sind sie leicht herstellbar und liefern allgemein gute Ausbeuten in Glykosylierungsreaktionen.^[10]

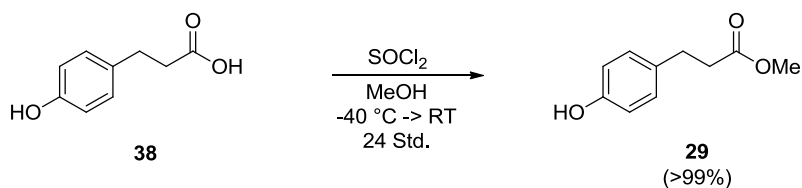
Im Anschluss sollen die dargestellten Bausteine in einer konvergenten Synthesestrategie zum Zielmolekül **28** verknüpft werden. So soll zunächst die Glykosylierung des phenolischen Linkers **29** mit dem fluorierten Baustein **32** erfolgen. Nach Abspaltung der Schutzgruppe ist anschließend die Glykosylierung mit Baustein **33** (bzw. **34**) geplant. Ein besonderes Augenmerk ist hierbei auf die α/β -Selektivität der Verknüpfung zu legen. So soll möglichst selektiv eine Bildung des gewünschten α -Anomers erreicht werden. Nach erneuter Abspaltung der Schutzgruppe soll schließlich der dritte Monosaccharid-Baustein **36** (bzw. **37**) zur Synthese des Trisaccharids angeknüpft werden. Eine globale Entschützung soll schließlich das Zielmolekül **28** liefern.

5 Synthese der Monosaccharid-Bausteine

5.1 Synthese des phenolischen Linkers **29**

Als phenolischer Linker des Zielmoleküls wurde der Methylester **29** gewählt. Die darin enthaltene Esterfunktionalität könnte nach Abschluss der Synthese des fluorierten PGL-I-Derivats **28** dazu genutzt werden, das Zielmolekül mit dem im natürlich vorkommenden PGL-I vorhandenen Lipidteil zu verknüpfen.

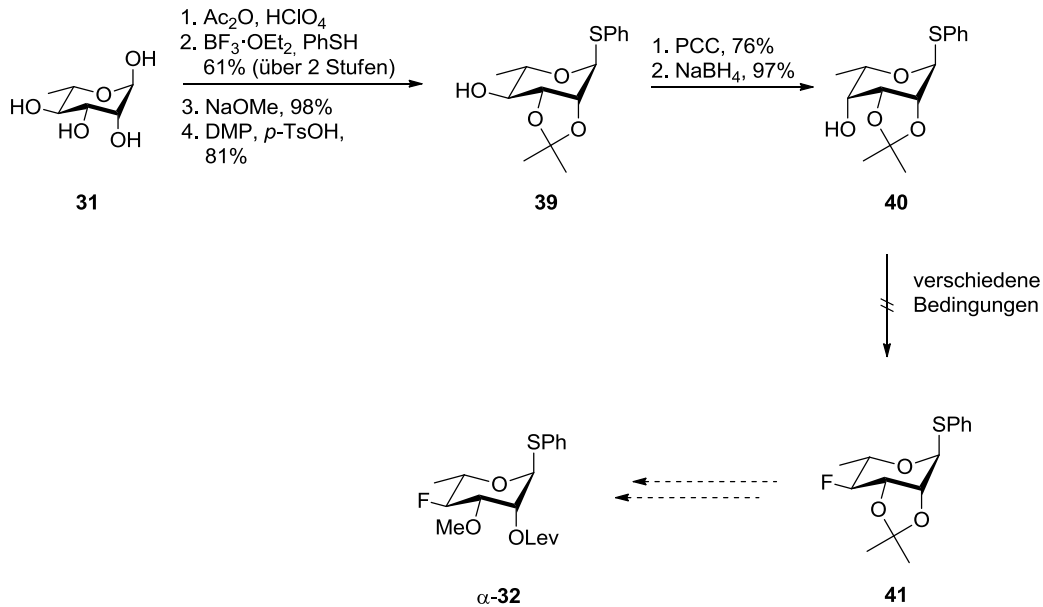
Der phenolische Linker wird in einer einstufigen Synthese aus 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure (**38**) dargestellt. **38** wurde hierzu mittels Thionylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid überführt, welches *in situ* mit dem Lösungsmittel Methanol in einer Veresterungsreaktion den gewünschten Methylester **29** in sehr guter Ausbeute lieferte (MT-151).^[171]



Schema 5.1.

5.2 Synthese des fluorierten Rhamnose-Bausteins **32**

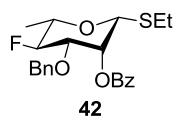
Der Zugang zu dem fluorierten Monosaccharid-Baustein **32** wurde bereits in vorherigen Arbeiten des Autors^[49] untersucht. In einem ersten Ansatz sollte die Synthese von **32** aus kommerziell erhältlichem L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**) durchgeführt werden. Zunächst wurde in einer vierstufigen Synthesesequenz der literaturbekannte Baustein **39** dargestellt. Es folgte eine Inversion der Konfiguration in 4-Position durch Oxidation und anschließende Reduktion, wodurch **40** erhalten wurde. Nun sollte die Fluorierung dieses Bausteins in 4-Position erfolgen (Schema 5.2).



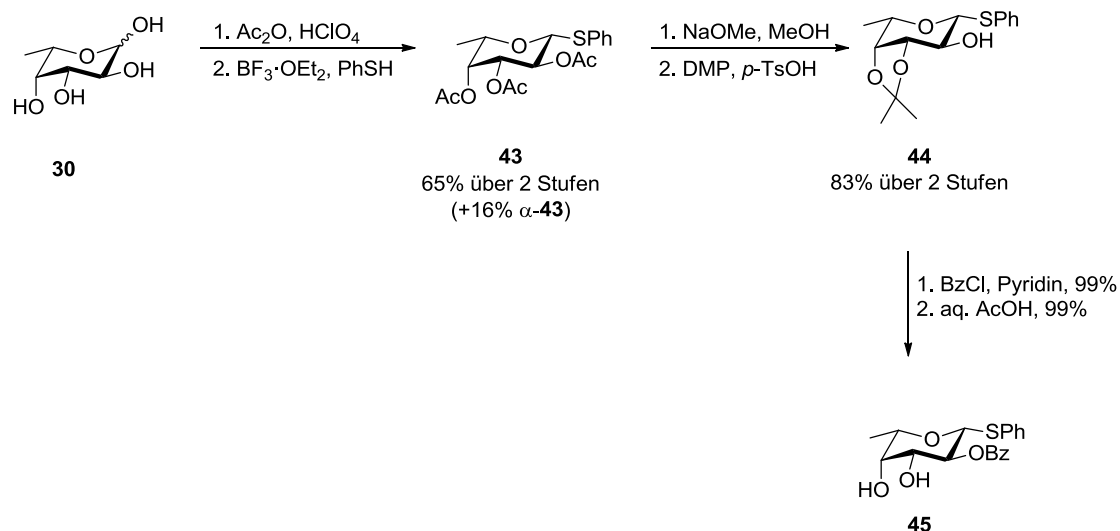
Schema 5.2: Geplante Syntheseroute des Bausteins α -32 nach Tokarski.^[49]

Allerdings konnte die Fluorierung von **40** unter verschiedenen Bedingungen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Bei den meisten der getesteten Fluorierungsmethoden wurden Produktgemische erhalten, in denen sich Eliminierungsprodukte von **40** nachweisen ließen, jedoch kein gewünschtes fluoriertes Produkt **41**. Bereits 1969 berichtete A. C. Richardson, dass eine nucleophile Substitution in 4-Position eines Kohlenhydrats, das einen axial ständigen Substituenten an C-2 trägt, problematisch ist und bevorzugt zu Eliminierungen führt.^[62] Da dieses Problem nicht gelöst werden konnte, wurde diese Syntheseroute zur Darstellung von **32** nicht weiter verfolgt.^[49]

Analog zu einer von Philip G. Hultin und Ryan M. Buffie veröffentlichten Synthese^[52] des Rhamnosederivats **42** wurde anschließend eine alternative Syntheseroute ausgearbeitet, über die **32** erhalten werden sollte.



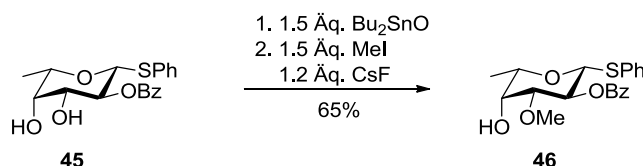
Diese nutzt als Ausgangssubstanz das ebenfalls kommerziell erhältliche Kohlenhydrat L-(-)-Fucose (**30**). Ausgehend hiervon soll **32** in einer zwölfstufigen Synthesesequenz hergestellt werden können. Die ersten sechs Stufen dieser Sequenz wurden bereits in vorherigen Arbeiten^[49] optimiert, die in Schema 5.3 angegebenen Ausbeuten wurden im Rahmen dieser Arbeit erhalten.

Schema 5.3: Synthese des Bausteins **45**.

Es wurde zunächst **30** mittels Essigsäureanhydrid und einer katalytischen Menge Perchlorsäure in die peracetylierte Fucose überführt (MT-102).^[88] Aus dieser wurde anschließend das Thioglykosid **43** durch Umsetzung mit Thiophenol und der Lewis-Säure Bortrifluorid-Diethyletherat gewonnen (MT-105).^[92] Als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 65% über zwei Stufen wurde dabei das β -konfigurierte Produkt **43** erhalten. Das Mindermengenanomer α -**43** wurde in 16% Ausbeute über zwei Stufen isoliert. Als Erklärung der hohen β -Selektivität der Thioglykosylierung lässt sich der Nachbargruppeneffekt anführen, den die Acetyl-Schutzgruppe in 2-Position ausübt (siehe Kapitel 6.2).

Anschließend wurden die verbliebenen Acetyl-Schutzgruppen in **43** durch Umsetzung mit Natriummethanolatlösung in Methanol (Zemplén-Bedingungen) abgespalten (MT-109).^[93] Das daraus resultierende Triol wurde mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen *para*-Toluolsulfonsäure direkt weiter umgesetzt (MT-112)^[99] und es wurde **44** in 83% Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Anschließend wurde die OH-Gruppe in 2-Position durch Umsetzung mit Benzoylchlorid in Pyridin mit einer Bz-Schutzgruppe versehen, was in sehr guter Ausbeute von 99% gelang (MT-114).^[100] Die abschließende Spaltung des Isopropyliden-Acetals konnte durch Erhitzen in wässriger Essigsäure in ebenfalls sehr guter Ausbeute von 99% durchgeführt werden (MT-116).^[100]

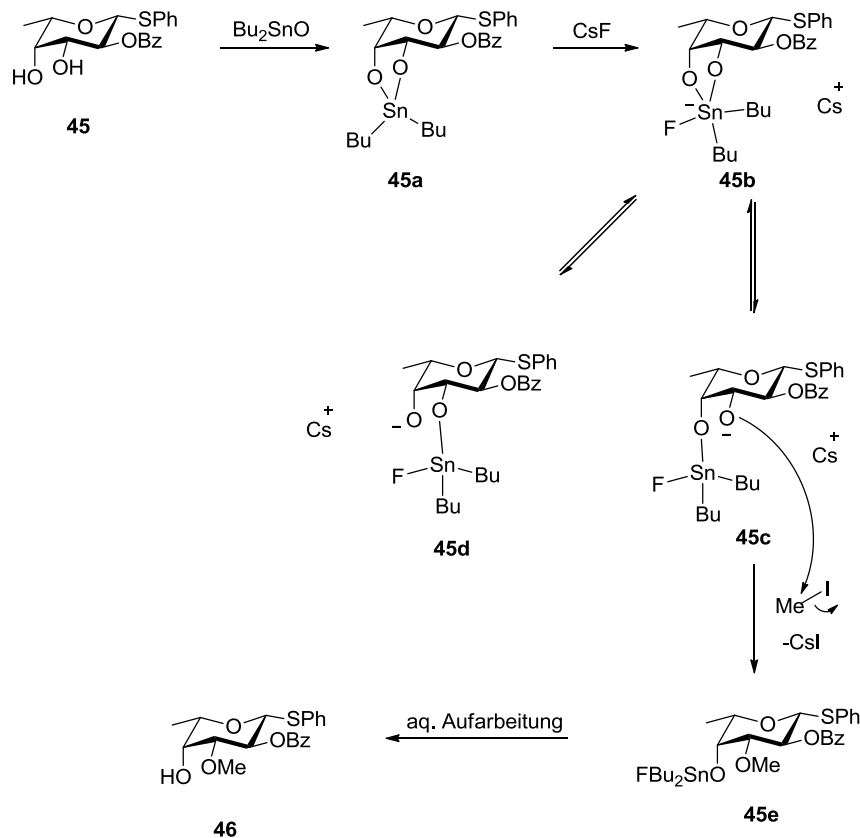
Das erhaltene Diol **45** sollte anschließend selektiv in 3-Position methyliert werden. Dies gelang durch Umsetzung mit Di-*n*-butylzinnoxid, Methyljodid und Cäsiumfluorid (Schema 5.4, MT-119).^[101]



Schema 5.4.

Zunächst bildet sich nach Zugabe von Di-*n*-butylzinnoxid und anschließendem Erhitzen am Wasserabscheider in Toluol das Zinnacetal **45a** aus. Durch einen nukleophilen Angriff des Fluorids entsteht eine pentakoordinierte Zinn-Spezies **45b** als Intermediat. Dieses besitzt eine höhere Reaktivität im folgenden Schritt der Reaktion. Dort greift das Alkoholat **45c** in 3-Position am

Methyliodid an und bildet die methylierte Verbindung, aus der nach wässriger Aufarbeitung **46** entsteht (Schema 5.5).^[50,51]

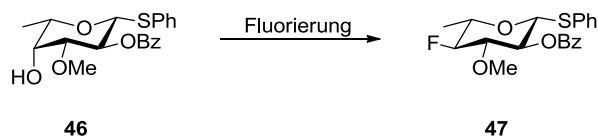


Schema 5.5: Postulierter Mechanismus der Methylierung nach *W. Lin et al.*^[50]

Die Methylierung mit Bu_2SnO ergibt selektiv das gewünschte Produkt **38**. Der exakte Mechanismus dieser Reaktion ist jedoch nach wie vor nicht endgültig aufgeklärt.^[51] Vermutet wird, dass der äquatoriale Substituent der Zinn-Spezies **45b**, in diesem Fall also das Alkoholat in 3-Position, eine höhere Reaktivität besitzt als der Substituent in axialer Lage, was zum thermodynamisch stabileren Produkt **46** führt. Daher findet an dieser Stelle die regioselektive Veretherung statt.

Die Ausbeute dieser Reaktion war mit 65% moderat. Es konnte beobachtet werden, dass die Extraktion des Produktes mit Diethylether ein für die Ausbeute entscheidender Faktor ist. So konnte nach dreimaliger Extraktion mit Diethylether durch DC noch Produkt **46** in der wässrigen Phase nachgewiesen werden. Eine Extraktion mit DCM erbrachte deutlich schlechtere Ausbeuten. Eine fünfmalige Extraktion mit Diethylether lieferte schließlich die beste beobachtete Ausbeute von 65%.

Im folgenden Schritt sollte die Fluorierung von **46** in 4-Position erfolgen (Schema 5.6). In den vorhergehenden Arbeiten stellte sich diese Stufe als problematisch heraus, da zum einen die erzielten Ausbeuten schlecht bis moderat waren, zum anderen das Produkt nicht sauber erhalten werden konnte, da es mit Nebenprodukten verunreinigt war, die sich über Säulenchromatographie nicht abtrennen ließen.^[49]



Schema 5.6.

Es wurden daher weitere literaturbekannte Methoden zur Fluorierung von Kohlenhydraten getestet. Eine Übersicht ist in Tabelle 5.1 dargestellt.

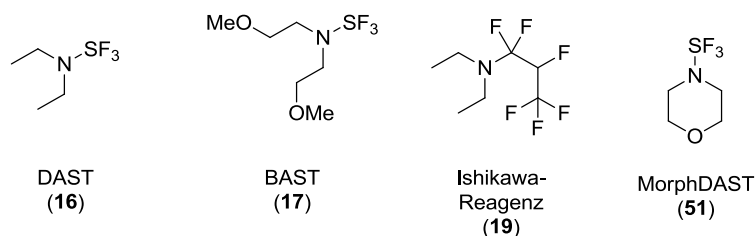
Tabelle 5.1: Übersicht Fluorierungen.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenzien	Lösungsmittel	Zeit, Temperatur	Ergebnis
1	MT-101	1.2 Äq. 19 1.2 Äq. NaF	Et ₂ O	0 °C → RT 18 Std.	46 reisoliert
2	MT-103	1.2 Äq. 19	Et ₂ O	0 °C → RT 18 Std.	46 reisoliert
3	MT-142	2x 1.5 Äq. DAST (16)	THF	0 °C 2x 3 Std.	39% 47 33% 46
4	MT-219	4x 1.5 Äq. DAST (16)	THF	0 °C 4x 2 Std.	49% 47 9% 46
5	MT-104	1.5 Äq. DAST (16) 1.5 Äq. DMAP	THF	0 °C 3 Std.	46 verunreinigt +unbekannte Verb.
6	MT-163	1.5 Äq. DAST (16) 1.0 Äq. NaF	THF	0 °C 4 Std.	30% 47 40% 46
7	MT-376	1.5 Äq. 51	THF	RT, 2 Std. dann 35 °C, 1.5 Std.	46:47 = 30:70
8	MT-378	1.5 Äq. BAST (17)	THF	60 °C 1.5 Std.	ca. 71% ²
9	MT-414	1.5 Äq. BAST (17)	DCM	60 °C 2 Std.	ca. 77% ³

¹Verhältnis durch Integration aus ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes ermittelt.

²leicht verunreinigt

³leicht verunreinigt; direkt weiter umgesetzt in MT-417.

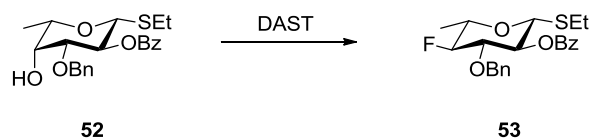


Schema 5.7: Fluorierungsreagenzien.

Zunächst wurde die Fluorierung von **46** mit dem von *Nobuo Ishikawa et al.*^[42] entwickelten Ishikawa-Reagenz **19** untersucht. Bei der Reaktion von **46** mit **19** (Tabelle 5.1, Eintrag 2) konnte nach 18 Std. jedoch ausschließlich das Startmaterial **46** erhalten werden.

Durch zusätzliche Zugabe von Natriumfluorid (Eintrag 1) sollte versucht werden, durch Hinzufügen einer zusätzlichen Fluorid-Quelle eine Fluorierung von **46** mit **19** zu erreichen. Allerdings konnte nach 18 Std. mittels DC kein Umsatz beobachtet werden.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Fluorierung von **46** mit DAST (**16**) nur moderate Ausbeuten an verunreinigtem Produkt **47** sowie große Mengen des Startmaterials **46** lieferte.^[49] In Arbeiten von *Philip G. Hultin* und *Ryan M. Buffie* berichteten diese von ähnlichen Beobachtungen in der Fluorierung von Verbindung **52** (Schema 5.8).^[52]



Schema 5.8: Fluorierung von **52** mit DAST nach *Hultin* und *Buffie*.^[52]

So konnten sie bei der Fluorierung von **52** mit DAST nur Ausbeuten von 32 bis 35% erzielen. Zudem waren die erhaltenen Produkte verunreinigt mit Eliminierungsprodukten von **53**. Bei genaueren Untersuchungen dieser Reaktion stellten sie fest, dass der Alkohol **52** unmittelbar nach der Zugabe von DAST mittels DC nicht mehr nachzuweisen war. Das Produkt **53** war dagegen recht schnell erkennbar. Allerdings konnte die Ausbeute durch Verlängerung der Reaktionszeit nicht gesteigert werden. Zudem beobachteten sie ein Produkt, welches auf der Grundlinie der DC lief. Da nach wässriger Aufarbeitung auch der Alkohol **52** reisoliert werden konnte, vermuteten *Hultin* und *Buffie*, dass es sich bei der auf der Verbindung auf der Grundlinie um das Zwischenprodukt handelt (analog Schema 2.7, Verbindung **22**), welches nicht weiter zum Produkt reagieren kann. Als mögliche Begründung führen sie eine starke Solvation des Fluorid-Ions an, so dass dieses am nukleophilen Angriff an das Zwischenprodukt gehindert wird.^[52]

Zur Lösung dieses Problems entwickelten *Hultin* und *Buffie* ein Verfahren, in dem das nach der Reaktion mit DAST erhaltene Rohprodukt erneut in THF gelöst und mit DAST zur Reaktion gebracht wurde. Dieses führten sie noch zwei weitere Male durch, um schließlich eine Ausbeute von ca. 80% (kontaminiert mit geringen Mengen der Eliminierungsprodukte) zu erzielen.

Ein auf dieser Methode basierender Ansatz zur Fluorierung von **46**, bei dem DAST in zwei so genannten Zyklen hinzugegeben wurde, lieferte das saubere Produkt **47** in 39% Ausbeute nach Umkristallisation aus Cyclohexan. Zudem konnte das Startmaterial **46** in 33% Ausbeute zurückgewonnen werden (Tabelle 5.1, Eintrag 3). Eine ausschließliche Reinigung durch Säulenchromatographie lieferte das Produkt **47** im Gemisch mit bisher unbekanntem Verunreinigungen.

Analog zu der Methode von *Hultin* und *Buffie*^[52] wurde die Fluorierung von **46** mit DAST anschließend in 4 Zyklen durchgeführt, wobei in jedem Zyklus 1.5 Äquivalente DAST, bezogen auf das Startmaterial, verwendet wurden. Nach Aufarbeitung und mehrmaliger Umkristallisation des Rohproduktes aus Cyclohexan konnte eine Ausbeute von 49% an **47** erzielt werden. Zudem wurden 9% des Startmaterials **46** reisoliert (Eintrag 4). Mittels DC konnte nachgewiesen werden, dass in der Mutterlauge noch Produkt **47** vorhanden war. Dieses ließ sich in weiteren Versuchen jedoch nicht auskristallisieren, auch durch Säulenchromatographie dieser Fraktion konnte die Gesamtausbeute der Reaktion nicht gesteigert werden.

Auch die Zugabe von DMAP zur Fluorierung mit DAST, wie in der Literatur beschrieben,^[54] wurde untersucht. Hier konnte jedoch neben einer großen Fraktion einer bisher unbekanntes Verbindung nur das Startmaterial **46** zurückerhalten werden (Eintrag 5).

Durch die Zugabe von Natriumfluorid zur Fluorierung mit DAST sollte überprüft werden, ob eine Erhöhung der Fluorid-Ionen-Konzentration in der Reaktionslösung einen Einfluss auf die Ausbeute hat. Aufgrund der Vermutung, dass das Zwischenprodukt der Fluorierung nicht weiter umgesetzt wird, da der nukleophile Angriff des Fluorids durch Solvatation gehindert ist, könnten zusätzliche Fluorid-Ionen dieses Problem umgehen. Allerdings wurde hier **47** nur in einer Ausbeute von 30% isoliert. Zudem konnten 40% des Startmaterials **46** zurückgewonnen werden. Da diese Werte denen der Reaktion ohne Natriumfluorid nahe kommen, kann ein positiver Einfluss des Natriumfluorids auf die Reaktion ausgeschlossen werden (Eintrag 6).

Ein weiteres Reagenz zur Fluorierung ist das so genannte MorphDAST (**51**).^[53] Auch dieses wurde zur Fluorierung von **46** untersucht. Zunächst wurde diese Reaktion für 2 Std. bei RT durchgeführt. Da die DC-Kontrolle eine unvollständige Reaktion zeigte, wurde für weitere 1.5 Std. auf 35 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung wurde ein Rohprodukt erhalten, in dem **46** und **47** in einem Verhältnis von etwa 70 zu 30 vorlagen. Da dieses keine Optimierung zur Umsetzung mit DAST darstellte, wurde diese Methode nicht weiter untersucht (Eintrag 7).

Eine Weiterentwicklung des Fluorierungsreagenzes DAST ist das so genannte Deoxo-FluorTM oder BAST (**17**).^[40] Dieses bietet gegenüber DAST den Vorteil, dass es thermisch stabiler ist. Daher wurde die Reaktion von **46** mit BAST sowohl in THF (Eintrag 8) als auch in DCM (Eintrag 9) bei höherer Temperatur (60 °C) untersucht. So wurde in THF eine Ausbeute von ca. 71% an **47** erzielt, wobei das Produkt hier mit bisher unbekanntes Verbindungen verunreinigt war. Die Reaktion in DCM lieferte eine etwas höhere Ausbeute von 77% einer Produktfraktion, die neben **47** auch bisher nicht identifizierte Verunreinigungen enthielt.

Des Weiteren wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf die Fluorierung von **46** mit DAST genauer untersucht. Hierzu wurde **46** mit DAST in verschiedenen Lösungsmitteln umgesetzt und das Produktverhältnis aus dem ¹H-NMR-Spektrum der Rohprodukte bestimmt (Tabelle 5.2)

Tabelle 5.2: Fluorierung von **46** in verschiedenen Lösungsmitteln.

Eintrag	Nr. LJ	Lösungsmittel ²	Verhältnis 47 : 46 : Verunreinigung¹
1	MT-284	THF	60 : 34 : 6
2	MT-285	MeCN	29 : 39 : 32
3	MT-286	DCM	49 : 10 : 41

¹ermittelt durch Integration der Signale im ¹H-NMR der Rohprodukte

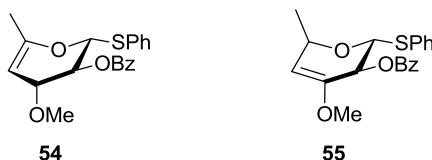
²weitere Bedingungen: 1.5 Äq. DAST, 0 °C, 2 Std.

Es wurde jeweils ein Reaktionszyklus durchgeführt. Bei der Reaktion in THF ist ersichtlich, dass das Rohprodukt zu 60% aus dem gewünschten fluorierten Produkt **39** besteht. Zudem sind 34% des Eduktes sowie 6% einer bisher unbekanntes Verunreinigung enthalten (Eintrag 1).

Wurde die Reaktion in Acetonitril durchgeführt, so wurde weniger Produkt gebildet (Eintrag 2). Neben einer großen Menge an Startmaterial **38** war zudem der Anteil der Verunreinigung im

Rohprodukt-NMR deutlich höher als in Eintrag 1. Die Reaktion in Dichlormethan lieferte mit etwa 5:1 das beste Produkt/Edukt-Verhältnis. Allerdings war hierbei im Rohprodukt-NMR eine deutlich größere Menge an Verunreinigung zu beobachten (Eintrag 3).

Die in allen Reaktionen beobachtete Verunreinigung konnte nicht in Reinform isoliert werden. Basierend auf den Erkenntnissen von *Hultin* und *Buffie*^[52] wird jedoch vermutet, dass es sich hierbei um die Eliminierungsprodukte **54** und **55** handelt. Aufgrund der geringen Nukleophilie des Fluor kann dieses auch als Base reagieren und durch Abstraktion des Protons in 3- bzw. 5-Position eine Eliminierung bewirken.



Schema 5.9.

Die bisherigen Erkenntnisse zur Fluorierung von **46** zeigen, dass die in Tabelle 5.1, Eintrag 4 dargestellten Bedingungen die bestmögliche Ausbeute an **47** liefern. Um eine Aussage über die Effektivität der vier Reaktions-Zyklen der Fluorierung machen zu können, wurde diese Methode erneut angewandt. Es wurde nach jedem Reaktionszyklus ein Rohprodukt-NMR angefertigt (Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Rohprodukt-NMR nach jedem Reaktionszyklus der Fluorierung von **46**.

Eintrag	Reaktions-Zyklus ¹	Verhältnis 47 : 46 ²
1	1.	66 : 34
2	2.	81 : 19
3	3.	88 : 12
4	4.	100 : 0 ³

¹ **46**, 1.5 Äq. DAST, THF, 0 °C, 2 Std.

² ermittelt durch Integration der Signale aus dem ¹H-NMR der Rohprodukte

³ im ¹H-NMR kein Signal von **46** zu erkennen

Bei der Ermittlung der Verhältnisse in Tabelle 5.3 wurden nur die entsprechenden Signale der Verbindungen **46** und **47** beachtet, die ebenfalls vorhandene Verunreinigung wurde bei der Integration der Signale nicht berücksichtigt. Nach dem ersten Reaktionszyklus (Eintrag 1) lag im Rohprodukt **47** bereits in einem Verhältnis von 2:1 gegenüber dem Startmaterial **46** vor. Nach einem weiteren Zyklus konnte dieses auf 4:1 zugunsten des Produktes gesteigert werden (Eintrag 2). Nach dem 4. Zyklus war im ¹H-NMR kein Signal von **46** mehr erkennbar.

So lässt sich sagen, dass die Fluorierung von **46** in einer Vier-Zyklen-Variante mit DAST in THF die besten Ergebnisse lieferte. Da eine vollständige Reinigung nach dieser Reaktion mittels Säulenchromatographie nicht erfolgreich war, musste das Produkt aus Cyclohexan umkristallisiert werden. Dieses geht jedoch zu Lasten der Ausbeute, so dass hier lediglich ein moderater Wert von 49% erreicht werden konnte.

Das charakteristische Merkmal im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der fluorierten Verbindung **47** ist ein Dublett von Triplet (Abbildung 5.1).

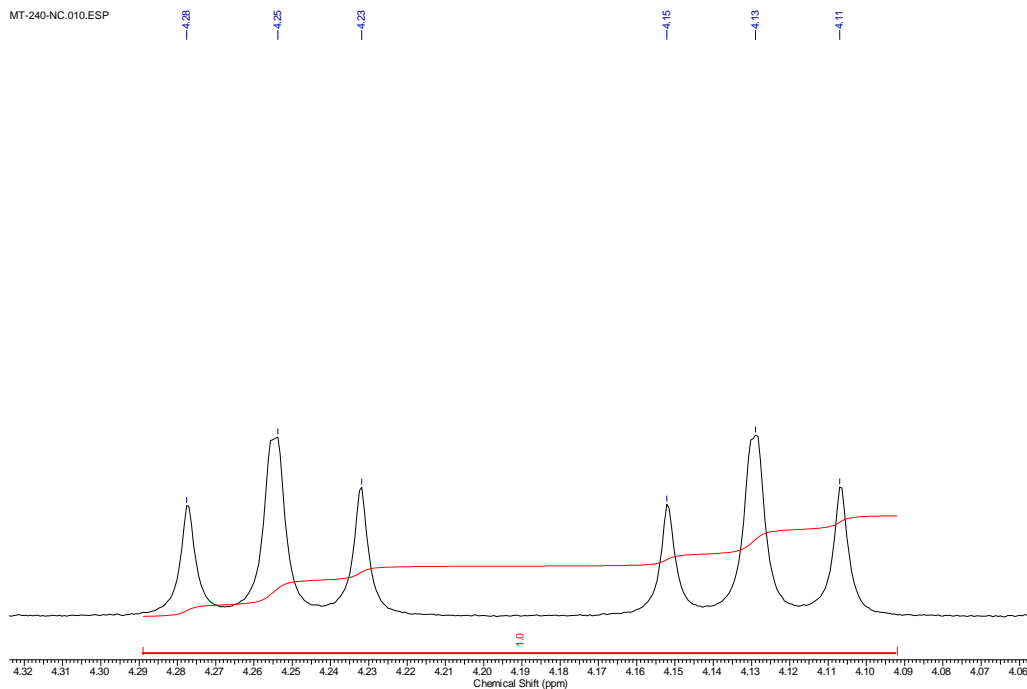
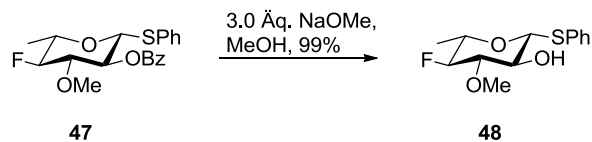


Abbildung 5.1: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **47**.

Dieses liegt im $^1\text{H-NMR}$ von **47** bei 4.19 ppm. Erkennbar ist hier zum einen eine große $^2J_{\text{H-F}}$ -Kopplung mit einer Kopplungskonstante von 50.1 Hz. Weiterhin liegen hier zwei $^3J_{\text{H-H}}$ -Kopplungen zu den Protonen H-3 und H-5 mit einer Kopplungskonstante von 9.1 Hz vor. Aus dieser lässt sich auch die Änderung der Konfiguration des Substituenten an C-4 gegenüber des Alkohols **46** erkennen. Im $^1\text{H-NMR}$ von **46** zeigte das Proton an C-4 ein Triplet mit einer deutlich geringeren $^3J_{\text{H-H}}$ -Kopplungskonstante von 2.4 Hz.

Nachdem nach der Fluorierung die Konfiguration des Substituenten in 4-Position der des Bausteins **32** entsprach, musste im weiteren Verlauf der Synthese noch eine Inversion der Konfiguration in 2-Position erfolgen. Hierzu sollte im folgenden Schritt zunächst die Benzoyl-Schutzgruppe in dieser Position abgespalten werden (Schema 5.10).



Schema 5.10.

Dies erfolgte unter Standardbedingungen mit Natriummethanolat in Methanol und gelang in sehr guter Ausbeute von 99% (MT-227).^[103]

Da nach der Fluorierung eine Reinigung des Produktgemisches mittels Säulenchromatographie nicht möglich war, wurde das Rohprodukt in einem weiteren Versuch ohne vorherige Umkristallisation direkt mit Natriummethanolat umgesetzt (MT-218/MT-222; Schema 5.11).



Schema 5.11.

Nach Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppe ließ sich **48** problemlos mittels Säulenchromatographie reinigen und die bei der Fluorierung entstandenen Nebenprodukte konnten erfolgreich abgetrennt werden. Auch die Ausbeute konnte erfolgreich gesteigert werden. Sie betrug in dieser Reaktionsfolge 64% über zwei Stufen. Zuvor wurde durch Säulenchromatographie, Umkristallisation des fluorierten Produktes und anschließende Schutzgruppen-Abspaltung lediglich eine Gesamtausbeute von 49% über zwei Stufen erzielt. So lässt sich vermuten, dass der Prozess des Umkristallisierens erheblich zur Minderung der Ausbeute an fluoriertem Produkt **47** beiträgt, da ein beträchtlicher Teil des Produktes nicht aus der Mutterlauge auskristallisiert werden kann.

Als weitere Variante wurde die Reinigung eines Produktgemisches, das durch die Fluorierung mit BAST erhalten wurde, nach Abspaltung der Bz-Schutzgruppe untersucht (MT-414/MT-417; Schema 5.12).



Schema 5.12.

In dieser zweistufigen Variante konnte eine Gesamtausbeute an **48** von 54% über zwei Stufen erhalten werden.

Um die Wirtschaftlichkeit der verschiedenen Fluorierungen mit DAST und BAST zu vergleichen, sollen die Beschaffungspreise der Reagenzien verglichen werden (Tabelle 5.4).

Tabelle 5.4: Bezugspreise der Fluorierungs-Reagenzien.

Eintrag	Reagenz	Gebindegröße	Preis	Preis pro mol
1	DAST, 95%	25 g	282.44€ ¹	1967.40 €
2	Deoxo-Fluor [®] (BAST), Lösung ~50% in Toluol	50 mL	202.00 € ²	1496.30 €

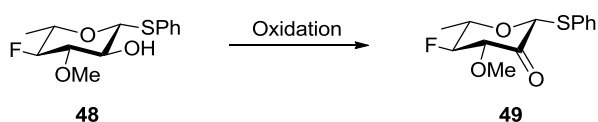
¹Online-Katalog Acros Organics, www.acros.com, 03.01.2013.

²Online-Katalog Sigma Aldrich, www.sigmaaldrich.com, 03.01.2013.

Ein Vergleich der in Tabelle 5.4 aufgeführten Chemikalienpreise ergibt, dass der Einsatz von DAST mit einem etwa 28% größeren Kostenaufwand verbunden ist als der von BAST. Die über zwei Stufen erhaltene Ausbeute der Fluorierung mit DAST beträgt 64%. Aufgrund der Vier-Zyklen-Methode kamen hierfür jedoch insgesamt 6.0 Äquivalente des Reagenzes zum Einsatz. Dem gegenüber steht eine Umsetzung mit 1.5 Äquivalenten BAST, aus der eine Ausbeute an **48** von 54% über zwei Stufen resultiert. Eine Betrachtung der Reagenzkosten stellt somit heraus, dass bei der beschriebenen

Reaktion mit DAST mehr als das fünffache der Kosten einer vergleichbaren Reaktion mit BAST entstehen, wodurch etwa 10% mehr an Produkt **48** erhalten werden können. Da zudem der präparative Aufwand der Fluorierung mit BAST deutlich geringer ist, kann dieses als das effektivere Reagenz zur Fluorierung von **46** bezeichnet werden.

Zur Darstellung des Monosaccharid-Bausteins **32** musste nun noch eine Inversion der Konfiguration an C-2 erfolgen, um die Rhamnose-Konfiguration zu erreichen. Dies sollte durch eine Abfolge von Oxidation und anschließender Reduktion gelingen.



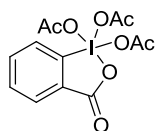
Schema 5.13.

Für die Oxidation von **48** zum Zwischenprodukt **49** (Schema 5.13) wurden verschiedene Standard-Methoden untersucht (Tabelle 5.5).

Tabelle 5.5: Übersicht Oxidationen von **48**.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit, Temperatur	Ergebnis
1	MT-122	4.0 Äq. Dess-Martin-Periodinan (56) 12.0 Äq. Pyridin	DCM	2 Std., RT	komplexes Produktgemisch
2	MT-169	4.0 Äq. SO ₃ -Pyridin 5.0 Äq. NEt ₃	DCM, DMSO	4 Std., RT	Produktgemisch
3	MT-170	4.0 Äq. SO ₃ -Pyridin 5.0 Äq. NEt ₃	DCM, DMSO	18 Std., RT	33% 49
4	MT-181	1.3 Äq. DMSO 1.3 Äq. (COCl) ₂ 2.0 Äq. NEt ₃	DCM	2.5 Std., -78 °C dann 2.5 Std., RT	Produktgemisch
5	MT-208	4.0 Äq. PDC	DCM	17 Std., RT	Gemisch 48/49 (50:50)
6	MT-209	4.0 Äq. PCC	DCM	18 Std., RT	Produktgemisch

Zunächst wurde die Oxidation von **48** nach der von *Daniel. B. Dess* und *James C. Martin* beschriebenen Methode^[55] untersucht (Tabelle 5.5, Eintrag 1). Diese zeichnet sich allgemein durch milde Bedingungen, geringe Toxizität des Oxidationsmittels sowie gute Ausbeuten aus. In der untersuchten Reaktion jedoch lieferte der Einsatz des Dess-Martin-Periodinans **56** ein sehr komplexes Produktgemisch. Daher wurde diese Methode nicht weiter untersucht.



56

Eine weitere Methode zur Oxidation von Alkoholen zu Ketonen ist die Parikh-Döring-Oxidation.^[56] Als Oxidationsmittel kommt hier aktiviertes DMSO zum Einsatz, das durch Reaktion mit einem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex gebildet wird. Bei der Umsetzung von **48** unter diesen Bedingungen wurde ein Produktgemisch erhalten, das neben einigen bisher unbekanntem Verbindungen auch das gewünschte Produkt **49** enthält (Eintrag 2). Jedoch konnte das Reaktionsprodukt mittels Säulenchromatographie nicht gereinigt werden.

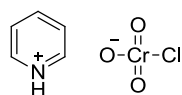
Da vermutet wurde, dass die Reaktion nicht vollständig abgelaufen war, wurde ein weiterer Versuch dieser Oxidationsmethode unternommen, in der unter ansonsten gleichen Bedingungen die Reaktionszeit auf 18 Std. verlängert wurde. Es konnte Produkt **49** in geringer Ausbeute von 33% isoliert werden (Eintrag 3).

Auch die Swern-Oxidation^[57] stellt eine DMSO-vermittelte Oxidationsmethode dar. In dieser wird Oxalylchlorid zur Aktivierung des DMSO eingesetzt. Bei der Swern-Oxidation von **48** wurde ein Produktgemisch erhalten, das neben dem gewünschten Produkt **49** auch geringe Mengen des Startmaterials **48** sowie größere Mengen einer bisher unbekanntem Komponente enthielt, die jedoch nicht abgetrennt werden konnten (Eintrag 4).

Da mit den meisten gängigen Oxidationsmethoden keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden konnten, wurden im Weiteren der Einsatz der Oxidationsmittel PDC und PCC in der Oxidation von **48** untersucht. Auch wenn diese wegen ihrer Toxizität und karzinogenen Wirkung große Nachteile gegenüber anderen Oxidationsmitteln besitzen, konnten in vorhergehenden Arbeiten der Arbeitsgruppe^[49,58] bereits gute Erfolge bei der Oxidation verschiedener Kohlenhydrate erzielt werden.

So lieferte die Oxidation mit dem auch als Cornforth-Reagenz bekannten PDC^[60] ein Gemisch aus Startmaterial **48** und Produkt **49** im Verhältnis von nahezu 50:50 (Eintrag 5). Eine Trennung mittels Säulenchromatographie war nicht möglich.

Wurde stattdessen das von *Elias James Corey Jr.* entwickelte PCC (**57**)^[59] als Oxidationsmittel eingesetzt, so konnte ein Gemisch aus **49** und einer nicht identifizierten Verunreinigung im Verhältnis von 2:1 erhalten werden (Eintrag 6), die durch Säulenchromatographie jedoch nicht trennbar waren.



PCC
(**57**)

Neben den genannten Nachteilen bietet die Oxidation mit Chrom-Reagenzien jedoch auch einige Vorteile. So zeichnen diese sich durch eine einfache Reaktionsführung aus, da PCC bzw. PDC in Pulverform zur Reaktion hinzugegeben werden können. Zudem laufen die Reaktionen bei Raumtemperatur in meist kurzen Reaktionszeiten ab. Auch die Aufarbeitung ist problemlos, da der feste Rückstand durch Filtration entfernt und das Produkt durch Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhalten werden kann.

Nachdem sich der Einsatz von PCC als Oxidationsmittel in der Oxidation von **48** als vielversprechend herausgestellt hatte, sollte diese Reaktion weiter optimiert werden. Hierzu wurden verschiedene Testreaktionen mit unterschiedlichen Zusammensetzungen bzw. Äquivalenten an Oxidationsmittel untersucht (Tabelle 5.6).

Tabelle 5.6: Übersicht Oxidationen mit PCC und PDC.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenz	Verhältnis
			48 : 49 : Verunreinigung ¹
1	MT-287	3.0 Äq. PCC	8 : 54 : 38
2	MT-288	2.0 Äq. PCC	7 : 58 : 35
		2.0 Äq. PDC	
3	MT-289	1.5 Äq. PCC	47 : 41 : 12
		0.3 Äq. NaOAc	
4	MT-290	3.0 Äq. PCC ²	13 : 67 : 20
5	MT-297	1.5 Äq. PCC ²	50 : 38 : 12
6	MT-298	3.0 Äq. PDC	69 : 21 : 10

¹ermittelt durch Integration der entsprechenden Signale im ¹H-NMR der Rohprodukte

²Aufarbeitung mit trockenem Diethylether

Als Lösungsmittel aller Reaktionen diente DCM. Es wurde jeweils pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb zur Reaktion hinzugefügt, um Wasser aus der Reaktion zu entfernen. Die Aufarbeitung erfolgte jeweils durch Filtration über Kieselgel.

In den vorherigen Versuchen zur Oxidation von **48** mit PCC wurden nur moderate Ausbeuten erhalten (vgl. Tabelle 5.5, Eintrag 6). Es wurde vermutet, dass in dem festen Rückstand, der nach der Filtration auf der Kieselgel-Fritte liegen blieb, noch Produkt enthalten war. Daher wurde zunächst die Menge an PCC etwas reduziert (Tabelle 5.6, Eintrag 1). Das Rohprodukt-NMR zeigte zum einen, dass die Reaktion nahezu vollständig abgelaufen war, zum anderen war aber auch ein großer Anteil an Verunreinigung entstanden.

Im nächsten Ansatz wurde als Oxidationsmittel eine 1:1-Mischung aus PCC und PDC eingesetzt (Eintrag 2). Das erhaltene Verhältnis im Rohprodukt-NMR entspricht nahezu dem aus Eintrag 1.

Weiterhin wurde getestet, ob der Zusatz von Natriumacetat, der von *Corey* und *Suggs* als Puffer zugesetzt wurde,^[59] einen Effekt auf die Oxidation hat (Eintrag 3). Außerdem wurde die Menge an PCC weiter verringert. Dabei konnte zum einen beobachtet werden, dass weniger Produkt gebildet wurde und im Rohprodukt noch mehr an Startmaterial vorhanden war. Zum anderen war der Anteil der Verunreinigung deutlich geringer.

Ein weiterer Parameter, der überprüft werden sollte, war die Reinheit des zur Aufarbeitung verwendeten Lösungsmittels. In allen bisherigen Versuchen kam technischer Diethylether zum Einsatz, der ohne vorherige Reinigung eingesetzt wurde. Um einen möglichen Einfluss des Lösungsmittels zu überprüfen, wurde nun wasserfreier Diethylether eingesetzt, der einem Lösungsmittel-Reinigungssystem entnommen wurde. Eine Reaktion mit 3.0 Äquivalenten PCC und anschließende Aufarbeitung mit wasserfreiem Diethylether lieferte so ein deutlich verbessertes

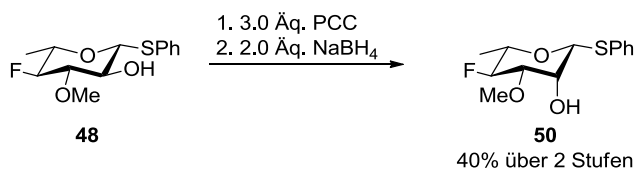
Ergebnis (Eintrag 4). Das Verhältnis von Produkt und Startmaterial ist mit dem aus Eintrag 1 vergleichbar, jedoch zeigte das Rohprodukt-NMR deutlich weniger der Verunreinigung.

Ein Versuch, die Menge an Oxidationsmittel auch unter diesen Aufarbeitungsbedingungen zu reduzieren, lieferte ein deutlich schlechteres Produkt-/Edukt-Verhältnis (Eintrag 5). Die ermittelten Verhältnisse stimmen nahezu mit denen aus Eintrag 3 überein.

Um die Oxidationsmittel PCC und PDC hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Oxidation von **48** vergleichen zu können, wurde zudem überprüft, ob PDC als alleiniges Oxidationsmittel ebenfalls gute Ausbeuten erzielen kann (Eintrag 6). Da das Rohprodukt-NMR jedoch nur ein schlechtes Edukt-/Produkt-Verhältnis von etwa 4:1 zeigt, lässt sich sagen, dass PCC deutlich besser geeignet ist, um den sekundären Alkohol **48** zu oxidieren.

Somit lässt sich abschließend schlussfolgern, dass die optimierten Bedingungen für die Oxidation von **48** aus einem Einsatz von 3.0 Äquivalenten PCC als Oxidationsmittel und einer Aufarbeitung mit wasserfreiem Diethylether bestehen. Das Keton **49** konnte jedoch durch Säulenchromatographie nicht sauber erhalten werden.

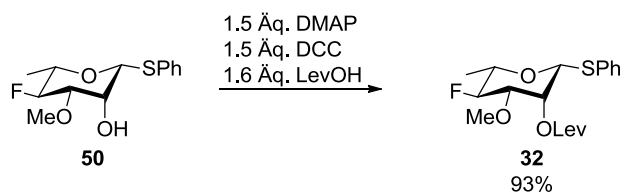
Im folgenden Schritt soll die Reduktion des Ketons mit Natriumborhydrid erfolgen. Da sich, wie beschrieben, das Produkt der Oxidation von **48** mit PCC nicht von Verunreinigung und Startmaterial abtrennen lässt, wurde die Reduktion mit dem Rohprodukt direkt nach der Oxidation durchgeführt (MT-332/MT-333; Schema 5.14).



Schema 5.14.

Es wurde so eine moderate Ausbeute von 40% über zwei Stufen erzielt. Zudem wurden 26% eines Gemisches aus **48** und **50** erhalten, das durch Säulenchromatographie nicht weiter aufgetrennt werden konnte. Laut $^1\text{H-NMR}$ lag das Verhältnis hier bei 50:50. Dieses Gemisch konnte jeweils in folgenden Oxidations-/Reduktions-Sequenzen erneut umgesetzt werden.

Den abschließenden Schritt zur Synthese des Monosaccharid-Bausteins **32** bildete die Schützung der OH-Gruppe in 2-Position (Schema 5.15).



Schema 5.15.

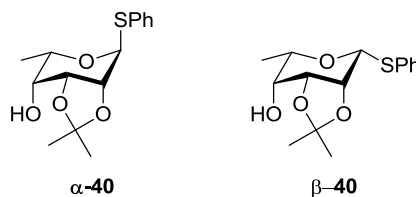
Dies erfolgte in einer *Steglich*-Veresterung mit Levulinsäure (MT-256).^[95] Der fertige Baustein **32** konnte in guter Ausbeute von 93% erhalten werden.

Die Synthese des fluorierten Rhamnose-Bausteins **32** konnte somit ausgehend von kommerziell erhältlicher L(-)-Fucose in einer zwölfstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 8% erfolgreich abgeschlossen werden.

5.2.1 Synthese des fluorierten Rhamnose- Bausteins **32** ausgehend von L-(+)-Rhamnose

Wie bereits in Kapitel 5.2 erwähnt, konnte eine Fluorierung der Verbindung **40** nicht erfolgreich durchgeführt werden. Es wurden statt des erwarteten fluorierten Produkts nur die entsprechenden Eliminierungsprodukte erhalten. Ähnliche Beobachtungen schilderte A. C. Richardson^[62] bereits 1969. So konnte eine nukleophile Substitution an der C-4-Position eines Kohlenhydrats, das an C-2 einen axial stehenden Substituenten besitzt, nicht erfolgreich durchgeführt werden. Richardson bezeichnete dies als „ β -trans-axialen Substituenten-Effekt“, der zurückzuführen ist auf sterische und polare Faktoren des Übergangszustandes.^[62]

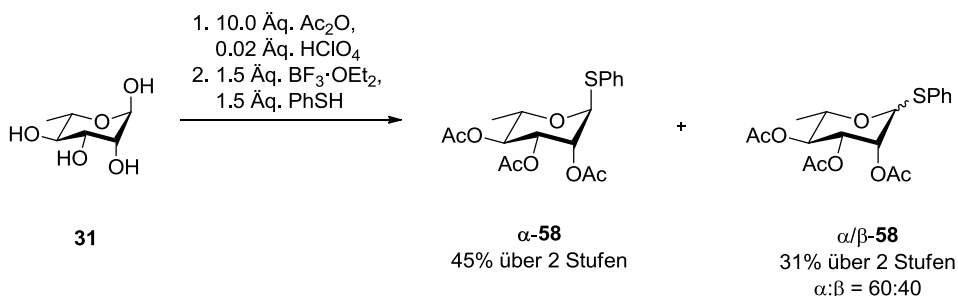
Um die Hypothese, dass die Probleme der Fluorierung ausschließlich mit der axialen Stellung des Substituenten in C-2-Position zusammenhängen, zu überprüfen, sollte ausgehend von L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**) die Verbindung β -**40** synthetisiert werden.



Schema 5.16.

Die Verbindung β -**40** unterscheidet sich vom bereits untersuchten α -Anomer nur in der Konfiguration des anomeren Zentrums. Der Substituent an C-1 steht hier äquatorial. Es sollte so die Frage geklärt werden, ob neben der Konfiguration des Substituenten an C-2 auch die des anomeren Zentrums einen Einfluss auf das Ergebnis der Fluorierung hat.

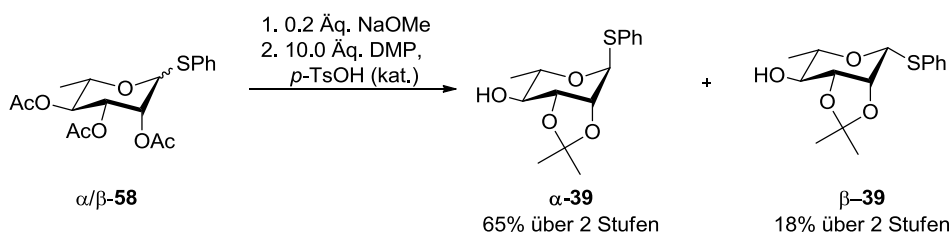
Da in dieser Syntheseroute eine Fluorierung des Alkohols β -**40** geplant war, galt es zudem zu überprüfen, ob das Acetal in 2-/3-Position einen Einfluss auf die Reaktion ausübt.



Schema 5.17.

Analog zur Synthese von α -**40** erfolgte nach Peracetylierung der vier OH-Gruppen der L-(+)-Rhamnose die Bildung des Thioglykosids mit Thiophenol (Schema 5.17; [BS-09/BS-11](#)).^[88] Dies gelang in zwei Stufen ohne Reinigung des Zwischenprodukts. So wurde α -**58** in 45% Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Zudem wurde ein Gemisch in 31% über zwei Stufen erhalten, in dem α -**58** und β -**58** in

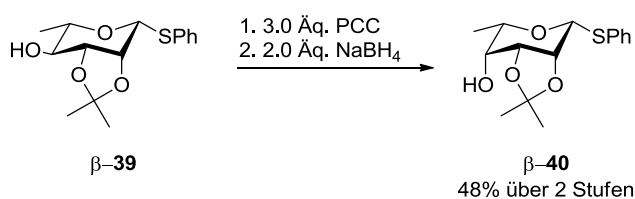
einem Verhältnis von 60:40 vorlagen. Zur weiteren Synthese der Verbindung β -**40** wurde lediglich diese Mischfraktion eingesetzt.



Schema 5.18.

Es erfolgte anschließend die Abspaltung der verbliebenen Acetyl-Schutzgruppen unter *Zemplén*-Bedingungen (**BS-13**).^[92] Die Schützung der beiden *cis*-ständigen OH-Gruppen in 2- und 3-Position als Isopropyliden-Acetal erfolgte mit 2,2-Dimethoxypropan mit katalytischen Mengen *para*-Toluolsulfonsäure (Schema 5.18, **BS-15**).^[93] Auf dieser Stufe konnten die beiden Anomere schließlich voneinander getrennt werden. So wurde α -**39** in 65% Ausbeute über zwei Stufen erhalten, das entsprechende β -Anomere in 18% über zwei Stufen.

Zur Darstellung des Fluorierungs-Vorläufers β -**40** musste nun noch eine Inversion der Konfiguration an C-4 erfolgen (Schema 5.19).



Schema 5.19.

Für die Oxidation von β -**39** fanden erneut die bereits für die Synthese von **48** ermittelten optimalen Bedingungen Anwendung. Nach Oxidation mit PCC und Reduktion der Keton-Zwischenstufe konnte β -**40** in 48% Ausbeute erhalten werden (**BS-16**).

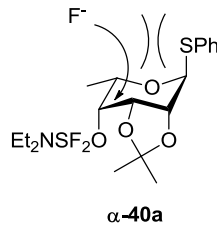
Die anschließende Fluorierung sollte nun nach der bereits diskutierten Zyklen-Variante mit DAST erfolgen (Schema 5.20).



Schema 5.20.

Hierzu wurde β -**40** in vier Zyklen mit DAST umgesetzt. Als Lösungsmittel wurde erneut THF verwendet. Es konnte eine Ausbeute von 29% an fluoriertem Produkt **59** erhalten werden. Zudem wurden 30% des Startmaterials β -**40** zurückgewonnen (**MT-521**). Größere Mengen an Verunreinigungen, speziell den entsprechenden Eliminierungsprodukten, wurden nicht beobachtet. Aufgrund nur geringer Mengen an Ausgangssubstanz konnte diese Reaktion nicht weiter optimiert werden, um eventuell bessere Ausbeuten zu erreichen.

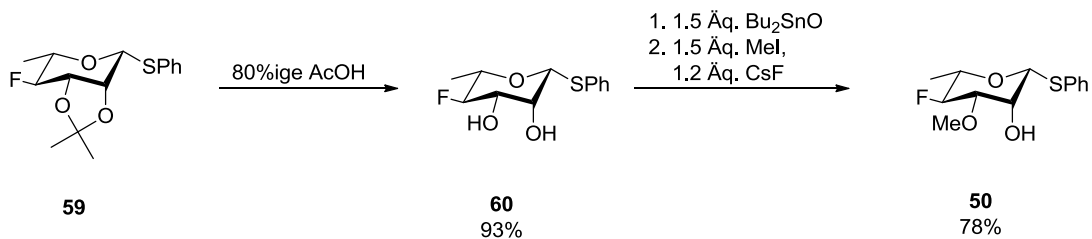
Mit der erfolgreichen Fluorierung von Verbindung β -**40** konnte gezeigt werden, dass der axial ständige Substituent an C-2 offenbar nur geringen Einfluss auf die nukleophile Fluorierung in C-4-Position dieser Verbindung hat. Vielmehr lässt sich aus den gewonnenen Erkenntnissen vermuten, dass die Konfiguration des anomeren Zentrums eine wichtige Rolle spielt. Der einzige Unterschied zwischen α -**40**, aus dessen Fluorierungsversuchen lediglich Eliminierungsreaktionen resultierten, und β -**40** ist eben die anomere Konfiguration (Schema 5.16). So lässt sich schlussfolgern, dass neben der von *Richardson* beobachteten Tatsache, dass ein axial ständiger Substituent an C-2 eine Substitution behindert, auch ein axial ständiger Substituent an C-1 einen ähnlichen Effekt bewirkt. Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung ist in Schema 5.21 dargestellt.



Schema 5.21.

So könnte der nukleophile Angriff des Fluorids von der Oberseite an der C-4-Position des Zwischenprodukts α -**40a** durch den großen, axial ständigen Substituenten an C-1 sterisch gehindert sein. Im entsprechenden β -Anomer liegt diese sterische Hinderung nicht vor, so dass hier die Fluorierung möglich ist.

Zur Fertigstellung des Bausteins folgten in der weiteren Synthese von **50** eine Spaltung des Isopropylidenacetals sowie die orthogonale Methylierung der 3-OH-Gruppe (Schema 5.22).



Schema 5.22.

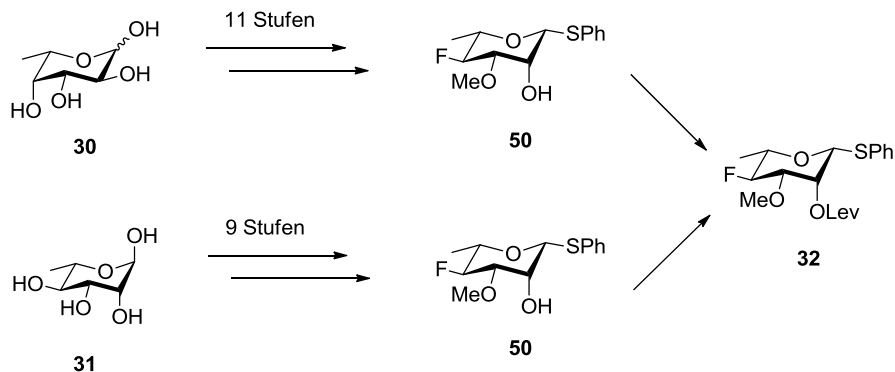
Die Spaltung des Acetals gelang durch Erhitzen in wässriger Essigsäure und lieferte **60** in guter Ausbeute (MT-528). Die anschließende regioselektive Methylierung erfolgte erneut unter den bereits beschriebenen Bedingungen mit Di-*n*-butylzinnoxid.^[101] So konnte Verbindung **50** in guter Ausbeute von 78% erhalten werden.

Der abschließende Schritt zur Synthese des Bausteins **32** ist die Einführung der Lev-Schutzgruppe, die identisch zu der in Kapitel 5.2 ist, und wurde daher nicht durchgeführt.

5.2.2 Vergleich der beiden Varianten zur Synthese von **32**

Die Synthese des fluorierten Monosaccharid-Bausteins **32** kann ausgehend von kommerziell erhältlicher L-(-)-Fucose (**30**) folgen. Dies gelang in einer 12-stufigen Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von 8%.

Ein alternativer Zugang konnte durch die Synthese ausgehend von L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**) erreicht werden. Hier wurde eine deutlich geringere Ausbeute von 1% über 10 Stufen erzielt (Schema 5.23). Es ist jedoch anzumerken, dass hierbei die Stufe der Fluorierung möglicherweise weiter optimiert werden könnte.



Schema 5.23.

Zum Vergleich der beiden Syntheserouten soll zunächst eine reine Betrachtung der Kosten für die jeweiligen Ausgangssubstanzen erfolgen (Tabelle 5.7).

Tabelle 5.7: Bezugspreise der Startmaterialien.

Eintrag	Reagenz	Gebindegröße	Preis	Preis pro mol
1	L-(-)-Fucose (30), $\geq 95\%$	25 g	313.50 € ¹	2166.91 €
2	L-(+)-Rhamnose Monohydrat (31), 99%	25 g	75.50 € ²	555.85 €

¹Online-Katalog Carl Roth GmbH, www.carlroth.com, 04.01.2013.

²Online-Katalog AlfaAesar GmbH, www.alfaesar.com, 04.01.2013.

Diese Betrachtung zeigt, dass der Bezugspreis von L-(-)-Fucose (**30**) um etwa 300% höher ist pro mol als der für L-(+)-Rhamnose Monohydrat (**31**). Die beschriebene Synthese von **32** aus **30** liefert jedoch eine deutlich höhere Ausbeute.

Ein wichtiger Punkt, der in der Synthese von **32** aus **31** beachtet werden muss, ist die Effektivität der Syntheseroute. So wird bereits nach der zweiten Stufe das Hauptanomer α -**58**, das in 45% Ausbeute über 2 Stufen erhalten wurde, abgetrennt und mit einer Mischfraktion aus α -**58** und β -**58** weitergearbeitet. Auch nach der vierten Synthesestufe wird ein Teil des Produktes abgetrennt und in dieser Synthese nicht weiter genutzt.

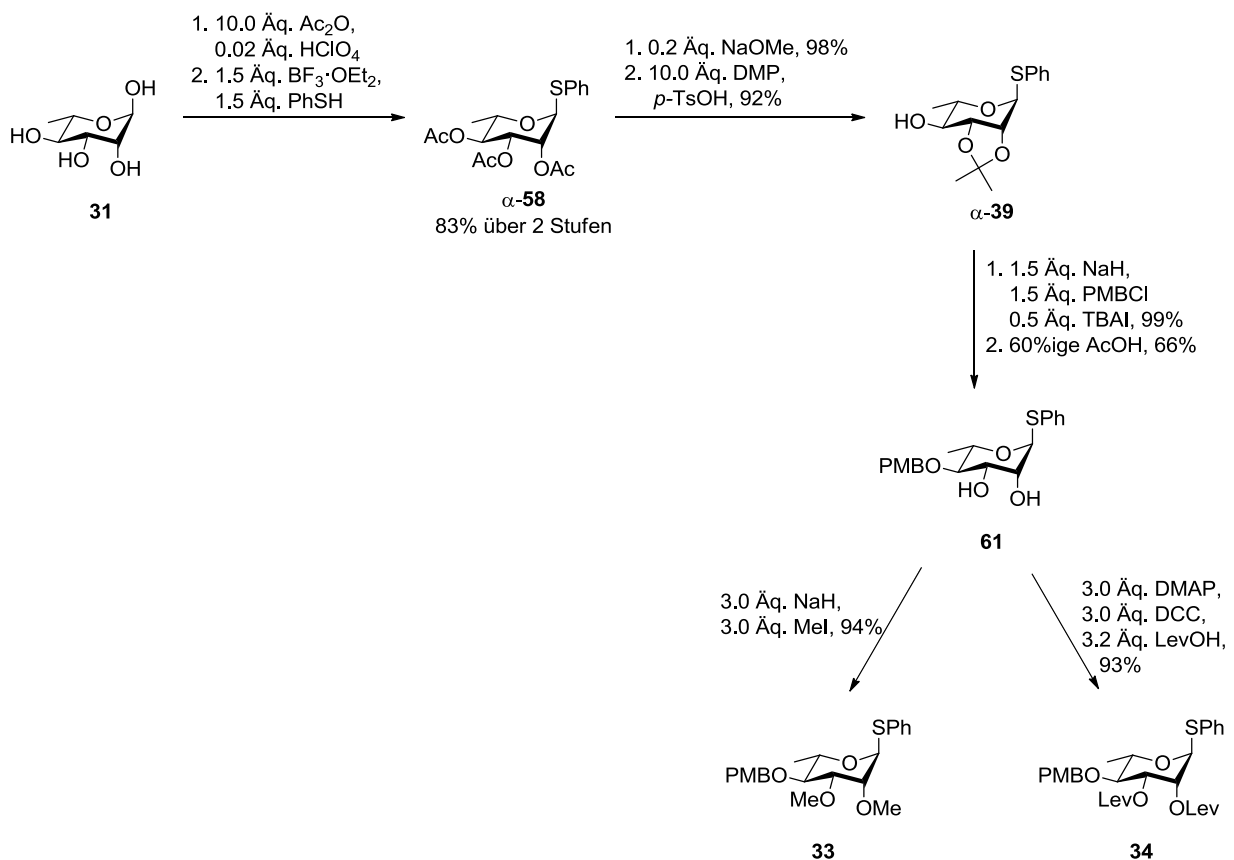
Sowohl α -**58** als auch α -**39** können jedoch für die Synthese der Bausteine **26** bzw. **27** verwendet werden, wie in Kapitel 5.3 näher erläutert wird. Somit lassen sich ausgehend aus einer

Startverbindung zwei verschiedene Bausteine, die für die Synthese von **28** benötigt werden, darstellen.

5.3 Synthese der Rhamnose-Bausteine

5.3.1 Synthese der Bausteine **33** und **34**

Die Synthese der Rhamnose-Bausteine **33** und **34** konnte bereits in vorherigen Arbeiten erfolgreich durchgeführt werden.^[49] Schema 5.24 stellt den Verlauf der Synthese ausgehend von L-(+)-Rhamnose Monohydrat (**31**) dar. Die dort angegebenen Ausbeuten wurden im Rahmen dieser Arbeiten erhalten.



Schema 5.24.

Der Beginn der Synthese stimmt mit der in Kapitel 5.2.1 beschriebenen Route überein. Nach Peracetylierung und Thioglykosid-Bildung wird **α-58** in 83% Ausbeute über zwei Stufen erhalten (MT-202/MT-203).^[88] Das entsprechende β -Anomer wurde hier nicht sauber isoliert. Die anschließende Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen funktionierte mit nahezu quantitativer Ausbeute (MT-206).^[92] Es folgte erneut die Bildung des Isopropyliden-Acetals in 2- und 3-Position, so dass **α-39** in sehr guter Ausbeute von 92% erhalten wurde (MT-383).

Die OH-Gruppe in 4-Position wurde mit einer *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe versehen, was ebenfalls in sehr guter Ausbeute gelang (MT-113).^[94] Der folgende Schritt der Spaltung des Isopropyliden-Acetals stellte sich als sehr problematisch heraus. Nachdem bereits bekannt war, dass

eine zu hohe Konzentration an Essigsäure verbunden mit Temperaturen über 50 °C dazu führt, dass neben dem Acetal auch die PMB-Schutzgruppe abgespalten wird,^[49] wurden weniger drastische Reaktionsbedingungen gewählt. Als Konzentration der wässrigen Essigsäure wurden aufgrund vorheriger Ergebnisse^[49] 60% als ideal betrachtet und es wurde auf maximal 50 °C erhitzt. Es zeigte sich jedoch, dass diese Reaktionsführung keine zuverlässigen und reproduzierbaren Ergebnisse lieferte. So lief die Reaktion zum Teil unvollständig oder gar nicht ab, obwohl exakt gleiche Bedingungen angewandt wurden. Die beste Ausbeute der Reaktion wurde mit 66% an **61** erhalten (MT-117). Allerdings konnten auch 25% des Startmaterials zurückgewonnen werden. Eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der schwankenden Qualität der jeweils eingesetzten Essigsäure liegen.

Da jedoch, wie bereits erwähnt, auch die Temperatur nicht gesteigert werden konnte, um eine vollständige Reaktion zu ermöglichen, wurde die Strategie zur Synthese der Rhamnose-Bausteine durch Verwendung einer anderen Schutzgruppe modifiziert, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben wird.

Im letzten Schritt der Synthese von **33** wurden die verbliebenen OH-Gruppen in **61** methyliert. Hierzu erfolgte eine Umsetzung von **61** mit Natriumhydrid und Methyljodid (MT-398).^[78] **61** wurde dabei in guter Ausbeute von 94% erhalten.

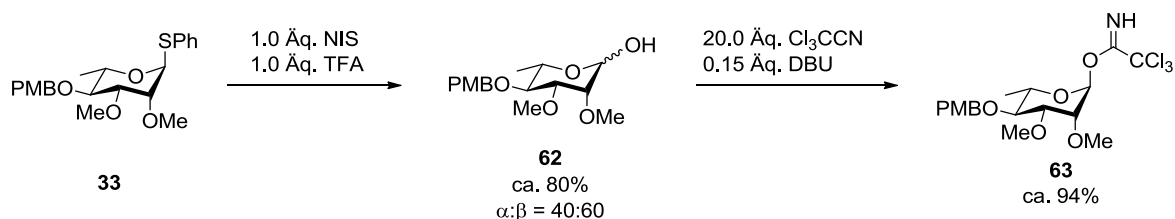
Wie bereits in Kapitel 4 erläutert, wurde als Alternative der Baustein **34** dargestellt. Diese trägt in 2- und 3-Position eine Levulinoyl-Schutzgruppe. Die Lev-Gruppe in 2-Position übt einen Nachbargruppeneffekt aus, der eine selektive α -Glykosylierung bewirkt (vgl. Kapitel 6.2).

Die Synthese von **34** aus **61** schloss mit einer *Steglich*-Veresterung^[61] der Verbindung **61** mit Levulinsäure (MT-233). Hier konnte eine Ausbeute von 93% erzielt werden.

Es wurden somit die verschiedenen Rhamnose-Bausteine **33** und **34** hergestellt, die sich nur in der Art der Schutzgruppen in 2- und 3-Position unterscheiden. **33** konnte dabei in 46% Gesamtausbeute über sieben Stufen erhalten werden, Verbindung **34** in 45% Gesamtausbeute über ebenfalls sieben Stufen.

5.3.2 Synthese der Rhamnose-Bausteine **63** und **65**

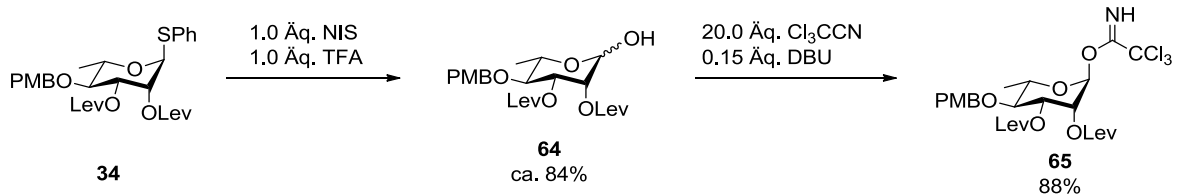
Da für die Glykosylierungsreaktionen verschiedene literaturbekannte Methoden getestet werden sollten, wurden aus **33** und **34** zwei weitere Verbindungen synthetisiert. Diese zeichneten sich durch eine Trichloracetimidat-Gruppierung^[28] am anomeren Zentrum aus. Diese lassen sich leicht in einer Glykosylierung aktivieren, um so eine Verknüpfung mit einem Alkohol herbeizuführen.



Schema 5.25.

Für die Bildung des Trichloracetimidat-Bausteins **63** musste zunächst die Thiophenyl-Gruppe am anomeren Zentrum abgespalten werden (Schema 5.25). Dies gelang durch Behandlung mit *N*-Iodsuccinimid und Trifluoressigsäure in ca. 80% Ausbeute (MT-139).^[90] Im abschließenden Schritt wurde **62** mit Trichloracetonitril sowie katalytischen Mengen 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en umgesetzt,^[27] und es konnte **63** in ca. 94% Ausbeute isoliert werden (MT-153).

Analog erfolgte auch die Synthese des Bausteins **65** aus **34** (Schema 5.26).



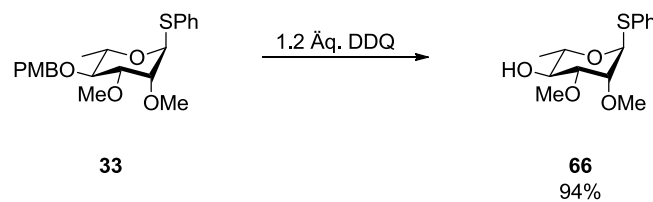
Schema 5.26.

Hier gelang die Abspaltung der Thiophenyl-Gruppierung in ca. 84% Ausbeute (MT-250), die anschließende Bildung des Trichloracetimidats **59** in einer guten Ausbeute von 88% (MT-252).

Da die Trichloracetimide **63** und **65** nicht besonders lagerstabil waren, wurden diese jeweils erst unmittelbar vor der Weiterverwendung hergestellt.

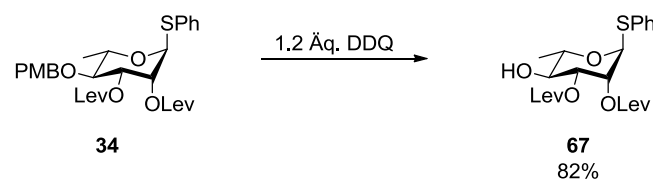
5.3.3 Synthese der Rhamnose-Bausteine **66** und **67**

Im weiteren Verlauf der Synthese stellte sich heraus, dass der ursprünglich geplante Weg zur Glykosylierung der einzelnen Bausteine verändert werden musste (vgl. Kapitel 6.6). Daraus resultierte eine Modifikation der Schutzgruppenstrategie der mittleren Rhamnose-Bausteine des Zielmoleküls **28**. Es wurden hierzu Bausteine benötigt, die über eine freie 4-OH-Gruppe verfügen. Diese ließen sich jedoch leicht in einer Stufe aus den jeweiligen geschützten Bausteinen **33** und **34** gewinnen (Schema 5.27, Schema 5.28).



Schema 5.27.

So ließ sich **66** durch Abspaltung der PMB-Schutzgruppe in 4-Position mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) in guter Ausbeute von 94% erhalten (MT-407).^[94]



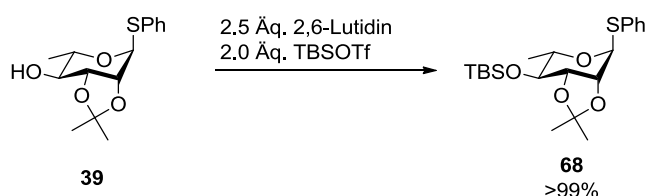
Schema 5.28.

Unter identischen Bedingungen konnte **67** durch Umsetzung von **34** mit DDQ in 82% Ausbeute gewonnen werden (MT-273).^[94]

5.3.4 Alternative Synthese des Bausteins 66

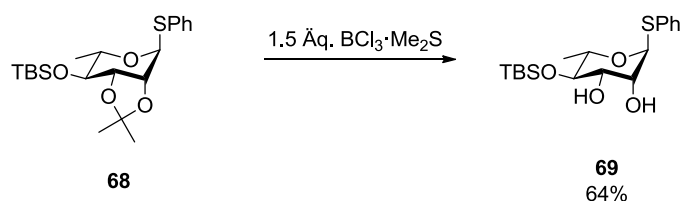
Wie bereits in Kapitel 5.3.1 erwähnt, war die Synthese des Zwischenprodukts **61** sehr problematisch, da die Acetalspaltung nicht reproduzierbar gelang. Aus diesem Grund sollte eine alternative Syntheseroute etabliert werden, um den Rhamnose-Baustein **66** darstellen zu können.

Als Schwachpunkt in der bisherigen Route kann die PMB-Schutzgruppe in 4-Position angesehen werden. Diese ist offensichtlich wenig stabil und bereitet daher größere Probleme. Sie sollte daher durch eine andere Schutzgruppe ersetzt werden, die stabiler gegenüber den verwendeten Reaktionsbedingungen ist. Als idealer Kandidat wurde eine Silylether-Schutzgruppe ausgemacht. Diese besitzt den Vorteil, dass sie in der Regel leicht einzuführen sind, eine große Stabilität aufweisen und sie zudem anschließend leicht unter milden Bedingungen wieder abgespalten werden können. Die Wahl fiel daher auf eine *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe.



Schema 5.29.

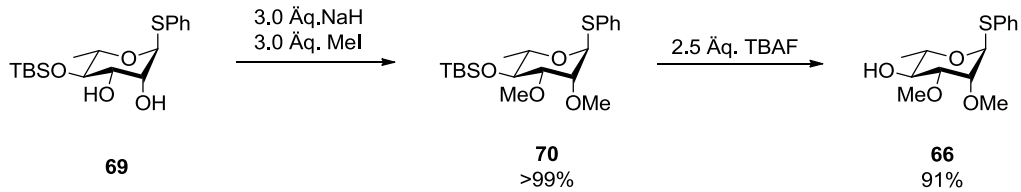
Ausgehend von dem bereits synthetisierten Baustein **39** erfolgte die Schützung der 4-OH-Gruppe (Schema 3.29). Hierzu wurde die Verbindung mit der Base 2,6-Lutidin sowie *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat umgesetzt (MT-421).^[96] Es konnte eine quantitative Ausbeute der geschützten Verbindung **68** erhalten werden.



Schema 5.30.

Die im nächsten Schritt folgende Spaltung des Isopropyliden-Acetals erfolgte durch eine Lewis-Säure (Schema 3.30). Es wurde ein Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex eingesetzt und **69** konnte in 64% Ausbeute erhalten werden (MT-441).^[96]

Der folgende Schritt der Methylierung wurde unter den bereits bekannten Bedingungen durchgeführt (Schema 5.31).



Schema 5.31.

Hierzu wurde **69** mit Natriumhydrid und Methyljodid umgesetzt.^[78] **70** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten (MT-443). Den abschließenden Schritt bildete die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe in 4-Position. Dies gelang durch Behandlung mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid und lieferte eine gute Ausbeute an **66** von 91% (MT-446).^[96]

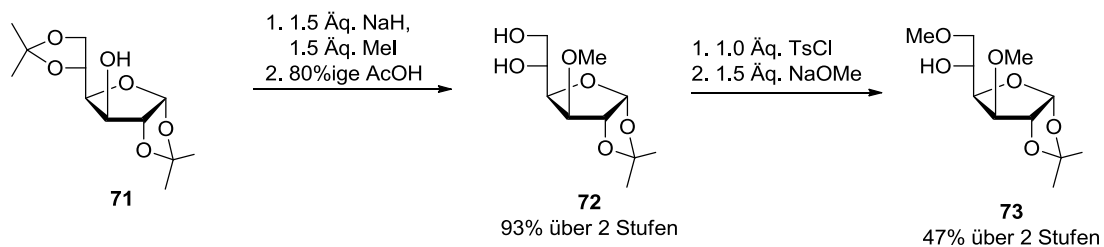
Die gesamte Synthese des Bausteins **66** nach dieser Methode umfasst 8 Stufen. Es konnte eine Gesamtausbeute von 44% erzielt werden.

Im Vergleich dazu ist die Synthese des Bausteins **66** zu betrachten, die in den Kapiteln 5.3.1 und 5.3.3 beschrieben wurde. Diese lieferte über eine ebenfalls achtstufige Synthesesequenz eine Gesamtausbeute von 43%.

Damit lässt sich sagen, dass der Baustein **66** über zwei verschiedene Syntheserouten in jeweils acht Stufen mit vergleichbaren Gesamtausbeuten erhalten werden kann. Werden allerdings die beschriebenen Probleme, die die Spaltung des Isopropyliden-Acetals in der ersten Route bereitet, berücksichtigt, so kann gesagt werden, dass die Verwendung einer TBS-Schutzgruppe in 4-Position bessere und zuverlässigere Ergebnisse liefert und daher der bevorzugte Syntheseweg ist.

5.4 Synthese der Glucose-Bausteine **36** und **37**

Die Synthese des Bausteins **36** konnte bereits erfolgreich durchgeführt werden.^[49] Die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Ausbeuten der einzelnen Reaktionen sind in Schema 5.32 sowie Schema 5.33 aufgeführt.

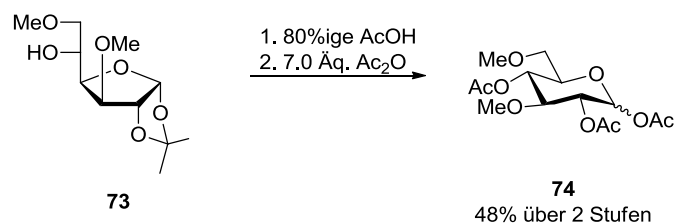


Schema 5.32.

Als Startmaterial für die Synthese des Bausteins **36** diente kommerziell erhältliche Diaceton- α -D-glucose (**71**). Es lässt sich auch in einer einstufigen Synthese aus **35** herstellen.^[78] Da die Ausbeute dieser Reaktion jedoch nur moderat ist, wurde **71** als Startmaterial gewählt. Die OH-Gruppe in 3-Position von **65** wurde in einem ersten Reaktionsschritt methyliert. **71** wurde hierfür unter bekannten Bedingungen mit Natriumhydrid und Methyljodid umgesetzt (MT-394).^[78] Die

anschließende Spaltung des labileren Isopropyliden-Acetals in 5,6-Position gelang selektiv mit wässriger Essigsäure bei Raumtemperatur (MT-395). So konnte **72** in einer Ausbeute von 93% über zwei Stufen erhalten werden.

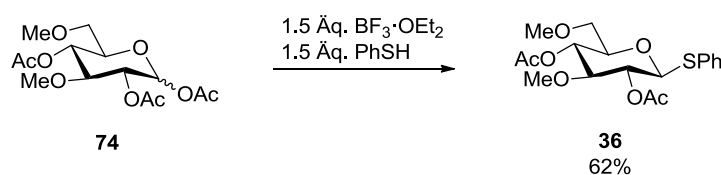
Durch Umsetzung mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin wurde die 6-OH-Gruppe in **72** anschließend in ein Tosylat überführt (MT-397).^[85] Nach der folgenden Umsetzung mit Natriummethanolat (MT-399) wurde schließlich Verbindung **73** in 47% Ausbeute über zwei Stufen erhalten.



Schema 5.33.

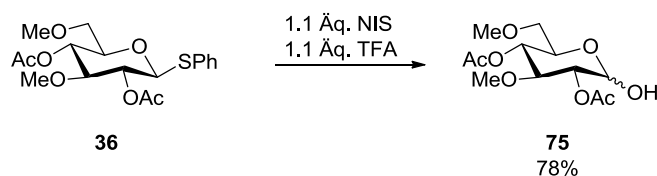
Die nun folgende Spaltung des stabileren Isopropyliden-Acetals gelang in wässriger Essigsäure. Aufgrund der höheren Stabilität dieses Acetals gegenüber dem in 5,6-Position musste **73** unter Rückfluss in Essigsäure erhitzt werden (MT-404).^[87] Die drei freien OH-Gruppen wurden anschließend durch Reaktion mit Essigsäureanhydrid in Pyridin mit Acetyl-Schutzgruppen geschützt (MT-406).^[88] **74** konnte so in 48% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden.

Der abschließende Schritt zur Synthese von **36** wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt, da ausreichend Material verfügbar war. Wie bereits zuvor gezeigt werden konnte,^[49] gelang dieser durch Umsetzung von **74** mit Thiophenol und der Lewis-Säure Bortrifluorid-Diethyletherat (Schema 5.34).



Schema 5.34: Synthese von **36** aus **74** nach Tokarski.^[49]

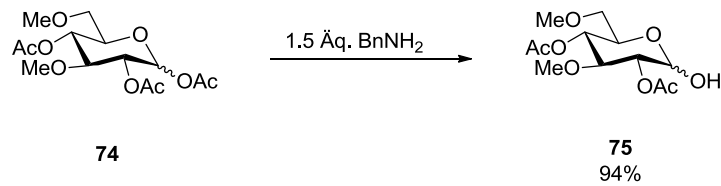
Da auch für diesen Baustein im späteren Verlauf der Synthese verschiedene Glykosylierungs-Methoden getestet werden sollten, wurde neben dem Thioglykosid **36** auch das Trichloracetimidat **37** dargestellt. Da ausreichend Material das Thioglykosid **36** vorhanden war, sollte dieses zunächst in Verbindung **75** überführt werden (Schema 5.35).



Schema 5.35.

Dies gelang erneut durch Behandlung mit Trifluoressigsäure und *N*-Iodsuccinimid (MT-357).^[90] **75** konnte so in 78% Ausbeute erhalten werden.

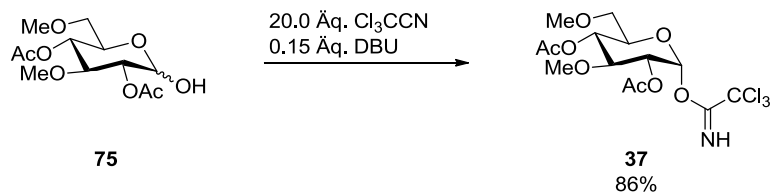
Alternativ kann **75** auch direkt aus **74** erhalten werden (Schema 5.36). Durch diesen Weg lässt sich die Synthese von **37** aus **71** um einen Reaktionsschritt reduzieren.



Schema 5.36.

So lässt sich **74** durch Behandlung mit Benzylamin in THF leicht in **75** überführen,^[89] das in guter Ausbeute von 94% erhalten wird (MT-428).

Den abschließenden Schritt zur Synthese des fertigen Bausteins **37** stellt die Bildung des Trichloracetimidats dar (Schema 5.37).



Schema 5.37.

Dies konnte durch Anwendung der bereits bekannten Bedingungen^[27] erfolgen (MT-359). So wurde **37** in diesem Schritt mit 86% Ausbeute erhalten.

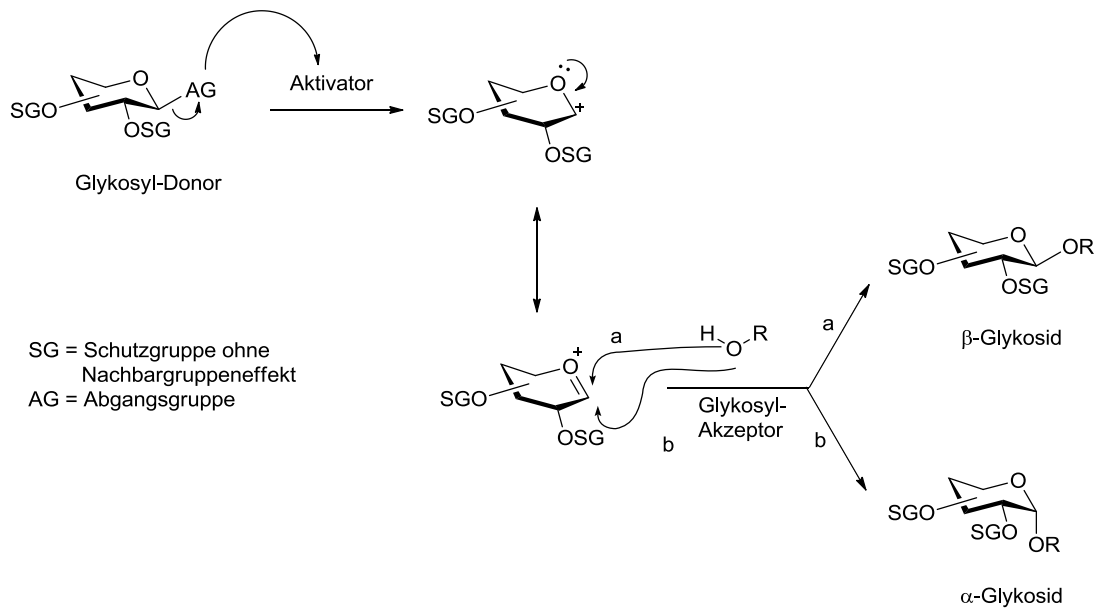
Bei der Synthese des Trichloracetimidats **37** ist zu beachten, dass diese Verbindung nur eine bedingte Stabilität aufweist. Aus diesem Grund wurde **37** erst kurz vor der weiteren Verwendung hergestellt und nur für wenige Tage im Kühlschrank gelagert.

Die optimierte Synthese des Glucose-Bausteins **37** konnte somit in einer achtstufigen Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von 17% erfolgreich abgeschlossen werden.

6 Glykosylierungen

6.1 Testreaktionen zur Glykosylierung von **63**

Es sollte zunächst in Testreaktionen überprüft werden, ob die Glykosylierung des Bausteins **63** mit dem einfachen Alkohol Methanol die gewünschte α -Selektivität liefert. **63** beinhaltet eine Methyl-Gruppe in 2-Position, also eine Schutzgruppe, die keinen Nachbargruppen-Effekt ausüben kann. Einen allgemeinen Mechanismusvorschlag zur Glykosylierung eines Glykosyl-Donors, der eine Schutzgruppe ohne Nachbargruppeneffekt in 2-Position trägt, mit einem Glykosyl-Akzeptor ist in Schema 6.1 dargestellt.



Schema 6.1: Allgemeiner Mechanismus der Glykosylierung ohne Nachbargruppenbeteiligung.^[63]

Es wird zunächst die Abgangsgruppe des Glykosyl-Donors mit einem geeigneten Reagenz aktiviert und abgespalten. Das entstehende Glykosyl-Kation steht in Mesomerie zu einem Oxocarbenium-Ion. An dieses kann anschließend der Glykosyl-Akzeptor sowohl von der Oberseite (Schema 6.1, Weg a) als auch von der Unterseite (Weg b) angreifen. Es resultiert entweder die Bildung des entsprechenden β - oder des α -Glykosids. Auch wenn das α -Produkt aufgrund des anomeren Effekts thermodynamisch bevorzugt gebildet wird, wird trotzdem häufig auch das β -Anomer beobachtet.

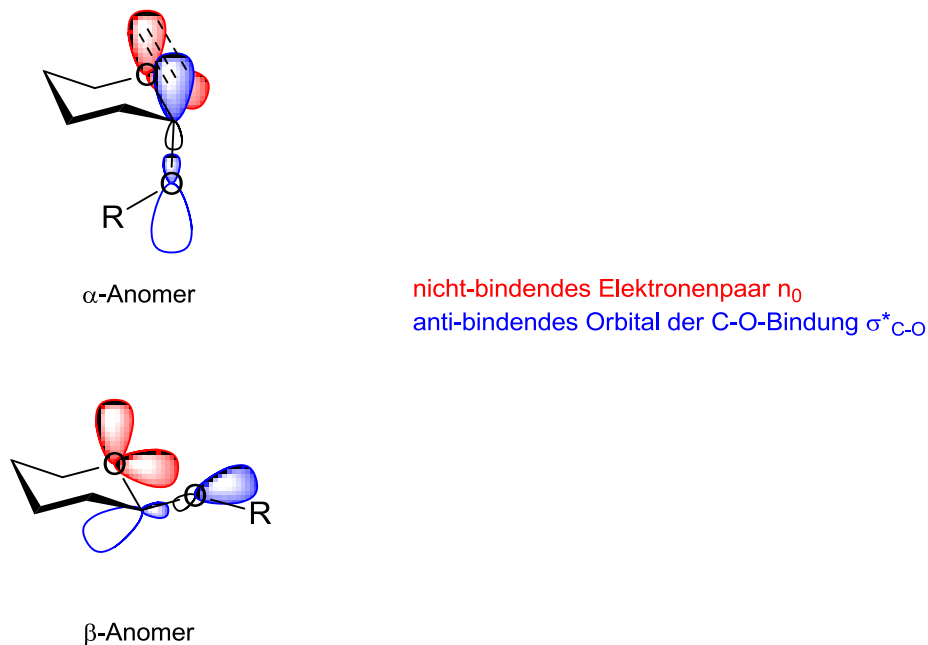


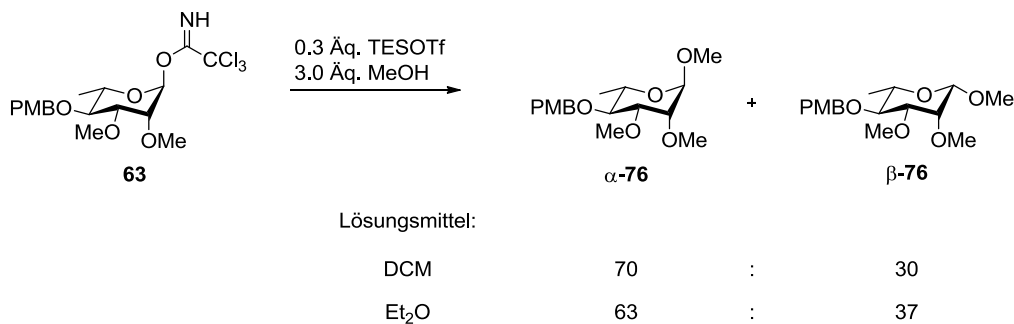
Abbildung 6.1: Erklärung des anomeren Effektes.^[63]

Allgemein lässt sich sagen, dass Substituenten in äquatorialer Lage eines Sechsrings energetisch bevorzugt sind gegenüber solchen in axialer Lage. Es wurde jedoch gezeigt, dass Substituenten am anomeren Zentrum von Kohlenhydraten diese Regel nicht immer befolgen. So lässt sich die bevorzugte Bildung des α -Anomers bei einigen Reaktionen durch den so genannten anomeren Effekt

erklären, über den *Raymond U. Lemieux* bereits 1971 berichtete.^[64] Dieser lässt sich mit Hilfe der Molekülorbital-Theorie erklären, wie in Abbildung 6.1 vereinfacht dargestellt ist. Im Fall des α -Anomers stehen ein nicht-bindendes Orbital n_0 (in Abb. 6.1 rot dargestellt), in dem sich ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffs befindet, und das anti-bindende σ^* -Orbital der C-O-Bindung (blau) synperiplanar zueinander und können überlappen. Durch die Delokalisierung der nicht-bindenden Elektronen, auch als „negative Hyperkonjugation“ bezeichnet, ergibt sich ein positiver energetischer Effekt, der eine Stabilisierung des α -Anomers bewirkt.

Im Fall des β -Anomers ist eine solche $n_0 \rightarrow \sigma^*$ -Delokalisierung nicht möglich, da die entsprechenden Orbitale nicht synperiplanar zueinander stehen. Daher kann hier keine negative Hyperkonjugation erfolgen.

Wie bereits erwähnt, sollte zunächst überprüft werden, ob eine Glykosylierung des Trichloracetimidats **63** mit einem Glykosyl-Akzeptor unter Ausnutzung des anomeren Effektes selektiv die gewünschte α -Konfiguration liefert. Als einfacher Glykosyl-Akzeptor wurde zunächst Methanol gewählt, da so eine leichte Identifizierung des Produkts mittels $^1\text{H-NMR}$ möglich war (Schema 6.2).



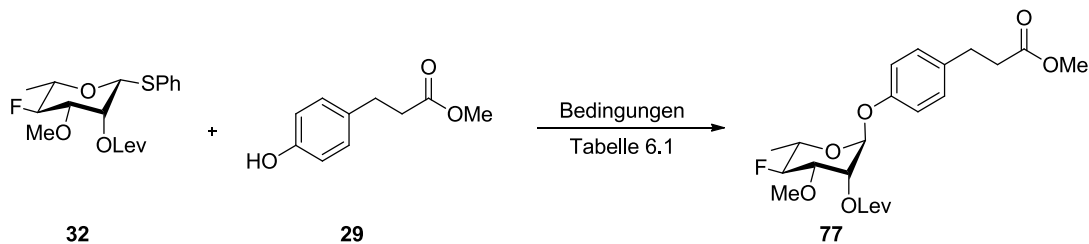
Schema 6.2.

Zunächst wurde die Reaktion in trockenem DCM als Lösungsmittel mit TESOTf als Aktivierungsreagenz durchgeführt. Es wurde ein Gemisch der beiden Anomere α -**76** und β -**76** erhalten. Das Verhältnis betrug etwa 70:30 (α : β). In einem weiteren Versuch wurde **63** unter ansonsten gleichen Bedingungen in Diethylether umgesetzt. Es konnte erneut ein Gemisch beobachtet werden. Das aus dem $^1\text{H-NMR}$ ermittelte Verhältnis der Anomere betrug 63:37 (α : β).

Da in diesen Testreaktionen mit Methanol als Glykosyl-Akzeptor Anomeren-Gemische mit nur geringem Überschuss an gewünschtem α -Glykosid erhalten wurden, konnte zunächst geschlussfolgert werden, dass der anomere Effekt allein keine selektive Verknüpfung dieses Bausteins ermöglicht. Es sollte daher zur Synthese des Zielmoleküls **28** der Rhamnose-Baustein **34** verwendet werden. Die Levulinoyl-Schutzgruppe, die sich in diesem in der 2-Position befindet, ist eine Schutzgruppe mit Nachbargruppenbeteiligung. Dies hat bei der Glykosylierung einen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität der Reaktion, wie im Folgenden bei der Synthese von **77** näher erläutert wird.

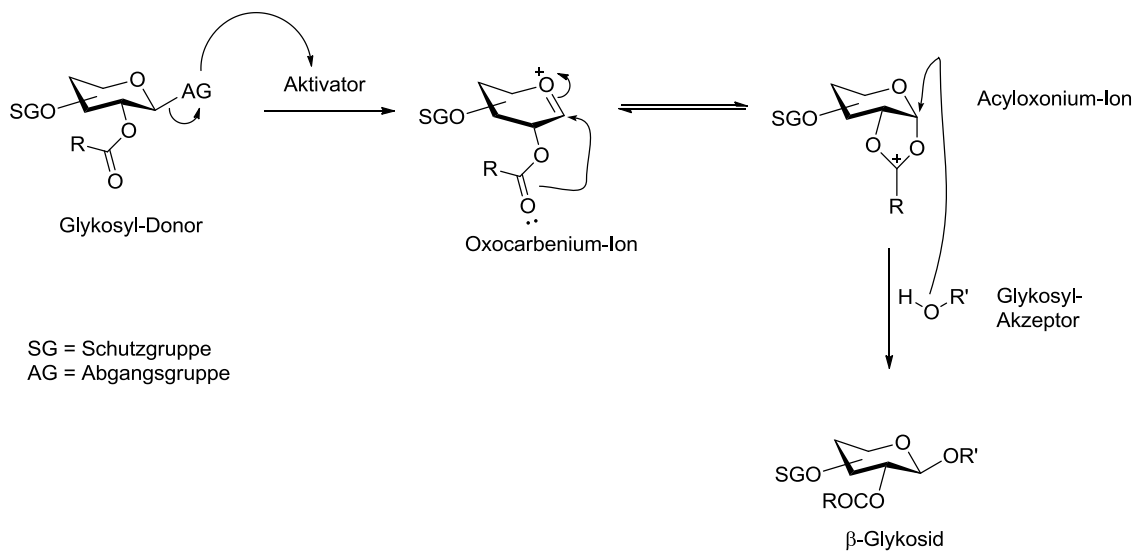
6.2 Kupplung des fluorierten Bausteins **32** an den Linker **29**

Zur Synthese des Monosaccharid-Fragments **78** sollte zunächst die Glykosylierung des Thioglykosids **32** mit dem phenolischen Linker **29** erfolgen, um so Verbindung **77** zu erhalten (Schema 6.3).



Schema 6.3.

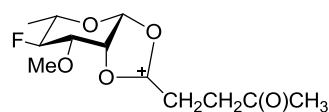
Der Baustein **32** trägt eine Lev-Schutzgruppe in 2-Position. Diese übt in der Glykosylierungs-Reaktion einen Nachbargruppeneffekt aus, der bewirken sollte, dass selektiv das gewünschte α -Anomer **77** gebildet wird. Für eine Glykosylierung unter Beteiligung des Nachbargruppeneffektes lässt sich allgemein der folgende Reaktionsmechanismus formulieren (Schema 6.4):



Schema 6.4: Allgemeiner Mechanismus der Glykosylierung unter Nachbargruppenbeteiligung.^[63]

Nach Aktivierung des Glykosyl-Donors bildet sich erneut ein Oxocarbenium-Ion aus. Die Acyl-Schutzgruppe in 2-Position kann nun unter Nachbargruppenbeteiligung ein Acyloxonium-Ion bilden. In diesem ist die Unterseite des Rings sterisch abgeschirmt, so dass der folgende Angriff des Glykosyl-Akzeptors ausschließlich von der Oberseite erfolgt. Daraus resultiert in diesem Fall die bevorzugte Bildung des β -Anomers.

Für den Fall des Monosaccharid-Bausteins **32** lässt sich für das intermediäre Acyloxonium-Ion folgende Struktur formulieren (**32a**):



32a

Da der Substituent der Verbindung **32** in 2-Position axial steht, sich also auf der Unterseite des Ringes befindet, wird auch die Unterseite durch das Acyloxonium-Ion sterisch abgeschirmt. Der Angriff des Akzeptors ist somit nur von der Oberseite des Ringsystems möglich, woraus die gewünschte α -Konfiguration des Glykosylierungs-Produktes resultiert.

Die Reaktion gemäß Schema 6.3 wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen und Aktivierungsmethoden durchgeführt, die in Tabelle 6.1 dargestellt sind.

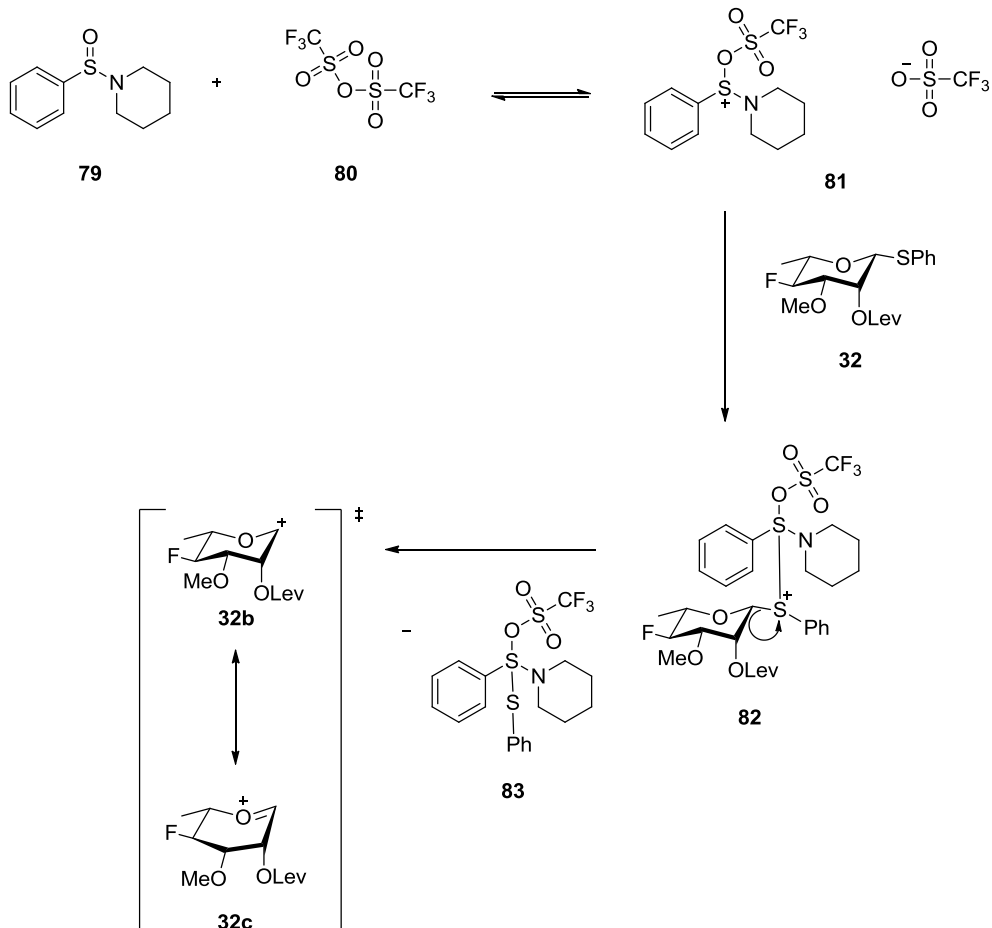
Tabelle 6.1: Übersicht der Reaktionsbedingungen für die Glykosylierung von **32** und **29**.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit, Temperatur	Ergebnis
1	MT-258	1.0 Äq. BSP 1.1 Äq. Tf ₂ O	DCM	4 Std., -60 °C → RT	84% 77
2	MT-182	1.2 Äq. Ph ₂ SO 1.1 Äq. Tf ₂ O	DCM	5.5 Std., -60 °C → RT	49% 77
3	MT-195	1.0 Äq. BSP 1.5 Äq. TTBP 1.1 Äq. Tf ₂ O	DCM	4 Std., -60 °C → RT	46% 77

Zur Glykosylierung von **32** mit **29** wurde zunächst eine von *David Crich* und *Mark Smith* beschriebene Methode untersucht (Tabelle 6.1, Eintrag 1).^[65] Hierzu wurde das Thioglykosid **32** zunächst mit 1-(Phenylsulfinyl)piperidin (BSP, **79**, Schema 6.5) sowie frisch destilliertem Trifluormethansulfonsäureanhydrid in trockenem DCM umgesetzt. Es wurde zudem aktiviertes Molekularsieb hinzugegeben, um Spuren von Wasser aus der Reaktion zu entfernen. Nach einer Reaktionszeit von 10 Min. wurde der Alkohol **29** hinzugefügt. So konnte nach weiteren 4 Std. das gewünschte Produkt **71** in guter Ausbeute von 84% erhalten werden.

Die selektive Bildung des gewünschten α -Anomers **77** kann mittels ¹H-NMR durch die Lage des Signals des Protons in 1-Position nachgewiesen werden. Dieses liegt bei 5.46 ppm. Vergleicht man diesen Wert mit der Verschiebung des 1-Protons in strukturell ähnlichen Verbindungen (α : 5.66 ppm; β : 5.10 ppm^[120]), so ist erkennbar, dass es sich bei der Verbindung **77** tatsächlich um das α -Anomer handelt.

Bei der von *Crich* und *Smith* entwickelten Methode bildet sich zunächst aus den Reagenzien BSP und Tf₂O (**80**) das aktive Kupplungsreagenz **81** aus (Schema 6.5). Dieses aktiviert das Thioglykosid **32**, so dass das Zwischenprodukt **82** gebildet wird. Durch Abspaltung des Restes **83** entsteht schließlich das Oxocarbenium-Ion **32c**, das gemäß dem allgemeinen Mechanismus der Glykosylierung unter Nachbargruppenbeteiligung (Schema 6.4) im Gleichgewicht mit dem Acyloxonium-Ion **32a** steht. Aus diesem wird schließlich durch Angriff des Glykosyl-Akzeptors **29** selektiv das gewünschte Produkt **77** gebildet.



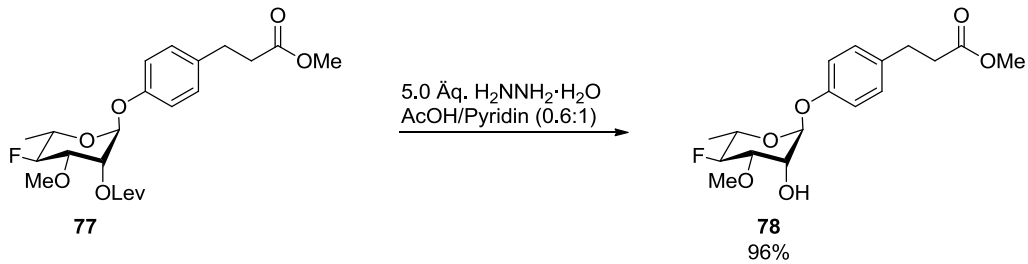
Schema 6.5: Bildung des aktiven Kupplungsreagenzes **81** und Aktivierung von **32**.^[65]

Weiterhin wurde untersucht, ob der Zusatz einer Base einen positiven Einfluss auf die Ausbeute der Glykosylierung hat (Eintrag 3). Die Zugabe der sterisch gehinderten Base 2,4,6-Tri-*tert*-butylpyrimidin, die auch *Smith* und *Crich* in ihren Arbeiten einsetzen,^[65] lieferte jedoch eine deutlich schlechtere Ausbeute von nur 46%.

Vom Einsatz von Diphenylsulfoxids mit Tf₂O als Aktivierungsreagenz für Thioglykoside berichteten *David Y. Gin et al.* bereits 1997.^[66] Auch sie beschrieben die Ausbildung eines aktiven Intermediats analog zu **81**, das für die Aktivierung des Glykosyl-Donors verantwortlich ist. Ein Einsatz dieser Reagenzienkombination zur Synthese von **77** (Tabelle 6.1, Eintrag 2) lieferte das Produkt **77** leider nur in einer schlechteren Ausbeute von 49%.

Als ideale Bedingungen für die Glykosylierung des Thioglykosids **32** mit dem Alkohol **29** stellten sich somit die in Tabelle 6.1, Eintrag 1 dargestellten Bedingungen heraus. Diese lieferten das Produkt **77** in guter Ausbeute von 84%.

Im folgenden Schritt erfolgte die Abspaltung der temporären Levulinoyl-Schutzgruppe in 2-Position von **77** (Schema 6.6).



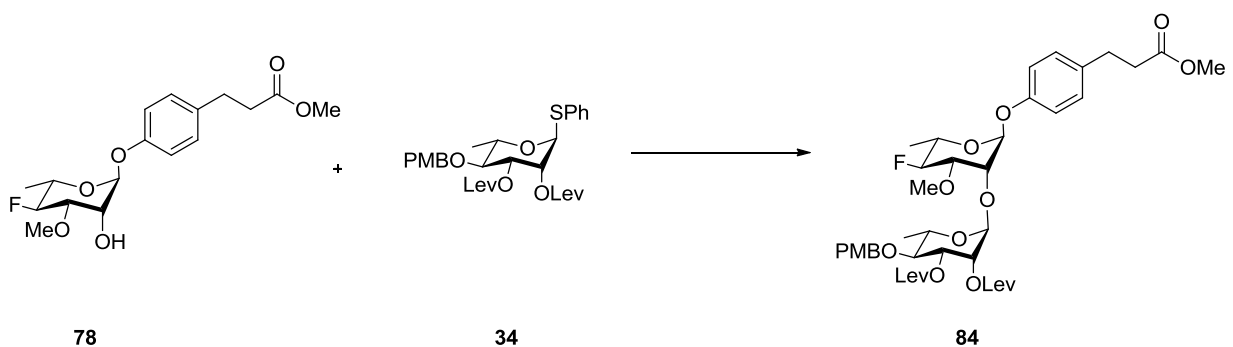
Schema 6.6.

Dies gelang durch Einsatz von Hydrazin-Hydrat in trockenem DCM und unter Einsatz eines Essigsäure/Pyridin-Puffers in sehr guter Ausbeute von 96%.^[110]

6.3 Synthese des Disaccharids 84

Die weitere Verknüpfung der Bausteine zum Zielmolekül **28** sollte in einer linearen Synthese erfolgen. Hierzu sollte zunächst der erfolgreich dargestellte Baustein **78** mit dem mittleren Rhamnose-Baustein **33** bzw. **34** verknüpft werden.

Basierend auf den Erkenntnissen, die in Kapitel 6.1 detailliert beschrieben wurden, musste zunächst davon ausgegangen werden, dass ein Einsatz des 2,3-Methyl-geschützten Rhamnose-Bausteins **33** in der Glykosylierung mit **78** Anomeren-Gemische liefern würde. Da α -/ β -Gemische von Oligosacchariden jedoch häufig nur schwer zu trennen sind, sollte dies nach Möglichkeit vermieden werden. Aus diesem Grund sollte zunächst die Glykosylierung von **78** mit Baustein **34** untersucht werden. In diesem ist die 2-Position mit einer Lev-Schutzgruppe geschützt. Wie im vorherigen Abschnitt ausführlich beschrieben, übt diese in einer Glykosylierungsreaktion einen Nachbargruppeneffekt aus. Auch in **34** wäre somit die Unterseite des Ringsystems sterisch abgeschirmt, was zu der Annahme führt, dass eine Glykosylierung von **78** mit **34** selektiv das α -Anomer **84** liefern sollte (Schema 6.7).



Schema 6.7.

Es wurden hierzu verschiedene Versuche durchgeführt, die in Tabelle 6.2 aufgeführt sind.

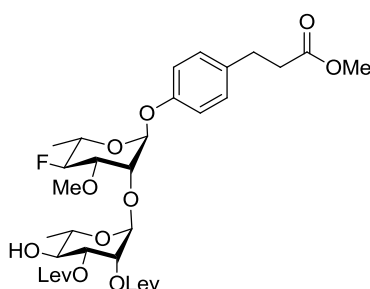
Tabelle 6.2: Übersicht Reaktionsbedingungen Glykosylierung **78** + **34**.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit, Temperatur	Ergebnis
1	MT-217	1.0 Äq. BSP 1.1 Äq. Tf ₂ O	DCM	4 Std., -60 °C → RT	84 (in Spuren)
2	MT-220	1.3 Äq. NIS 0.4 Äq. AgOTf	DCM	18 Std., RT	43% 84
3	MT-268	1.3 Äq. NIS 0.4 Äq. AgOTf	DCM	6 Std., RT	82% 85
4	MT-276	1.3 Äq. NIS 0.4 Äq. AgOTf	DCM	5 Std., RT	66% 84 25% 85
5	MT-331	1.3 Äq. NIS 0.4 Äq. AgOTf	DCM	2 Std., RT	84 (in Spuren) 65% 85

Zunächst wurde die Glykosylierung unter den bereits bei der Synthese von **77** erfolgreich angewendeten Bedingungen untersucht (Tabelle 6.2, Eintrag 1). Hierzu wurde **34** zunächst mit BSP und Tf₂O umgesetzt und anschließend der Glykosyl-Akzeptor **78** hinzugefügt. Diese Reaktion lieferte geringe Mengen eines Produktgemisches, in dem **84** in Spuren vorlag. Weitere Produkte konnten nicht identifiziert werden.

Als alternative Aktivierungsmethode des Thioglykosids wurde dann das von *Bert Fraser-Reid et al.* entwickelte NIS-/Silbertriflat-System eingesetzt.^[67] Diese Reaktion lieferte in einem ersten Versuch im Testmaßstab (0.06 mmol) eine moderate Ausbeute von 43% des gewünschten Produkts **84** (Eintrag 2).

Die folgende Durchführung der Reaktion im etwas größeren Maßstab (0.44 mmol) unter den exakt gleichen Bedingungen lieferte jedoch ein überraschendes Ergebnis: Es konnten 82% eines Produktes erhalten werden, das sich nach Charakterisierung mittels ¹H-NMR als Disaccharid **85** identifizieren ließ (Eintrag 3).

**85**

Neben der erfolgreichen Glykosylierung wurde in der Reaktion also auch die PMB-Schutzgruppe abgespalten. Diese Nebenreaktion wurde in weiteren Versuchen unter identischen Bedingungen zum Teil auch beobachtet. So wurde in einer Reaktion ein Gemisch aus **84** und **85** erhalten (Eintrag 4), bei einer weiteren war **85** das Hauptprodukt neben **84**, das nur in Spuren isoliert wurde (Eintrag 5).

Eine Erklärung für die Abspaltung der Schutzgruppe konnte bisher nicht gefunden werden. Insbesondere ist es verwunderlich, dass unter exakt denselben Bedingungen unterschiedliche Reaktionsprodukte erhalten wurden.

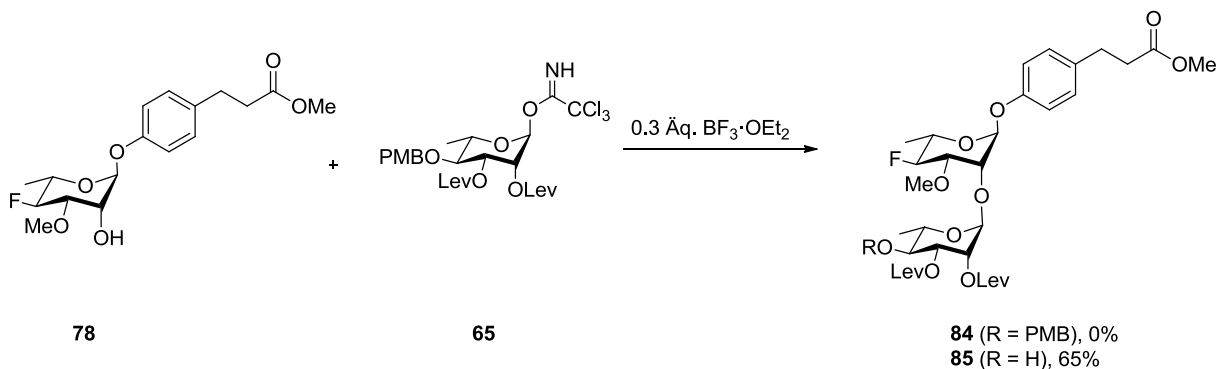
Übliche Bedingungen zur Abspaltung einer PMB-Schutzgruppe sind oxidative Methoden unter Verwendung von DDQ oder CAN.^[71] Auch stark saure Bedingungen werden zur Abspaltung der Schutzgruppe angewandt.^[68]

In Arbeiten von *Ronald J. Hinklin* und *Laura L. L. Kiessling* berichteten diese ebenfalls von einer unerwarteten Abspaltung von PMB-Schutzgruppen in Glykosylierungsreaktionen.^[69] Bei der Glykosylierung eines Sulfonamids mit einem Monosaccharid unter Aktivierung durch Trifluormethansulfonsäure konnten sie zeigen, dass eine PMB-Schutzgruppe des Monosaccharids abgespalten und auf das Sulfonamid übertragen worden war. Basierend auf dieser Beobachtung konnten *Hinklin* und *Kiessling* verschiedene PMB-Ether unter Einsatz katalytischer Mengen TfOH und in Gegenwart eines Sulfonamids erfolgreich und selektiv entschützen.

Auch *Michael E. Jung* und *Pierre Koch* berichteten 2011, dass katalytische Mengen (0.5 Äq.) TfOH oder TMSOTf, die als Promotoren in einer Glykosylierung eingesetzt wurden, zur selektiven Spaltung zahlreicher PMB-Ether eingesetzt werden können.^[70]

Möglicherweise bewirkt auch das in der Glykosylierungsreaktion von **34** mit **78** in katalytischer Menge zugesetzte AgOTf eine ähnlich verlaufende Spaltung des PMB-Ethers. Es konnten jedoch keine Nebenprodukte isoliert werden, um genauere Erkenntnisse darüber gewinnen zu können.

Des Weiteren sollte die Glykosylierung des Trichloracetimidats **59** mit Baustein **72** untersucht werden (Schema 6.8).



Schema 6.8.

Als Aktivierungsreagenz wurde die Lewis-Säure Bortrifluorid-Diethyletherat eingesetzt (MT-263). Allerdings wurde auch in diesem Versuch nicht das gewünschte Disaccharid **84**, sondern die entschützte Verbindung **85** in 65% Ausbeute erhalten. Weitere Reagenzien zur Aktivierung der Abgangsgruppe in **65** wurden an dieser Stelle nicht getestet.

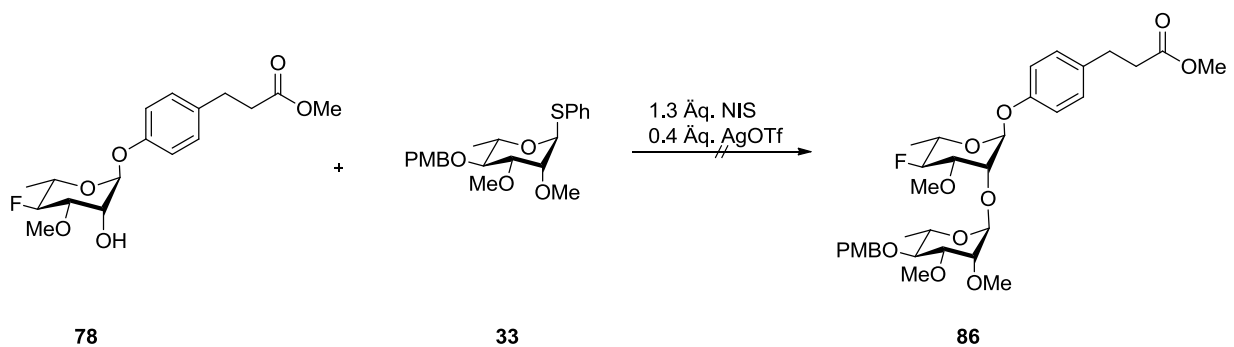
Die Synthese des Disaccharids **84** aus den Bausteinen **78** und **34** bzw. **65** konnte nicht reproduzierbar durchgeführt werden. Häufig wurde stattdessen das Disaccharid **85** erhalten. Jedoch war auch dessen Synthese nicht zuverlässig reproduzierbar, da Reaktionen unter gleichen Bedingungen

verschiedene Ergebnisse und Produkte lieferten. Deshalb wurde im weiteren Verlauf die Synthesestrategie verändert, um das Zielmolekül **28** auf einem anderen Weg zu erhalten.

6.4 Synthese des Disaccharids **86**

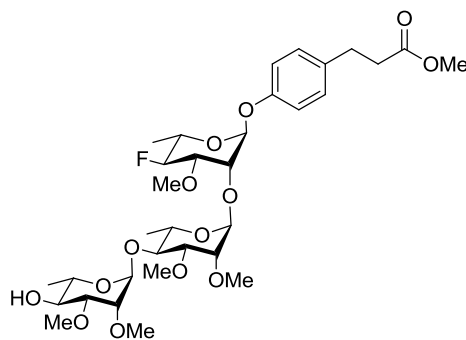
In Abschnitt 6.1 wurde der Einsatz des Bausteins **33** in einer Glykosylierungs-Reaktion mit einem einfachen Glykosyl-Akzeptor ausführlich untersucht. Die gewonnenen Erkenntnisse zeigten, dass die Selektivität zugunsten des gewünschten α -Anomers nicht zufriedenstellend war und sich anomere Gemische bildeten.

Es sollte im Folgenden überprüft werden, ob die Glykosylierung von **33** mit dem komplexeren Glykosyl-Akzeptor **78** andere Ergebnisse liefert (Schema 6.9).



Schema 6.9.

Als Reagenzien zur Aktivierung des Thioglykosids wurden erneut NIS und AgOTf gewählt (MT-269). Es konnte jedoch das gewünschte Produkt **86** nicht erhalten werden. Es wurde stattdessen ein Produktgemisch isoliert, dessen eingehende NMR-spektroskopische Untersuchung vermuten ließ, dass mehrere verschiedene Verbindungen gebildet wurden, die mehr als zwei Kohlenhydrat-Einheiten enthalten. Die Integration der Signale im $^1\text{H-NMR}$ im Bereich zwischen 3.0 und 4.5 ppm ergab, dass hier deutlich mehr Kohlenhydrat-Protonen vorlagen, als dies in **86** der Fall gewesen wäre. Zudem wurden im Bereich zwischen 5.15 und 5.45 ppm mehrere Singulets identifiziert. Dies lässt die Vermutung zu, dass in diesen Verbindungen mehr als zwei anomere Zentren vorlagen. So kann vermutet werden, dass bei der Reaktion zum Beispiel das Trisaccharid **87** entstanden ist.



87

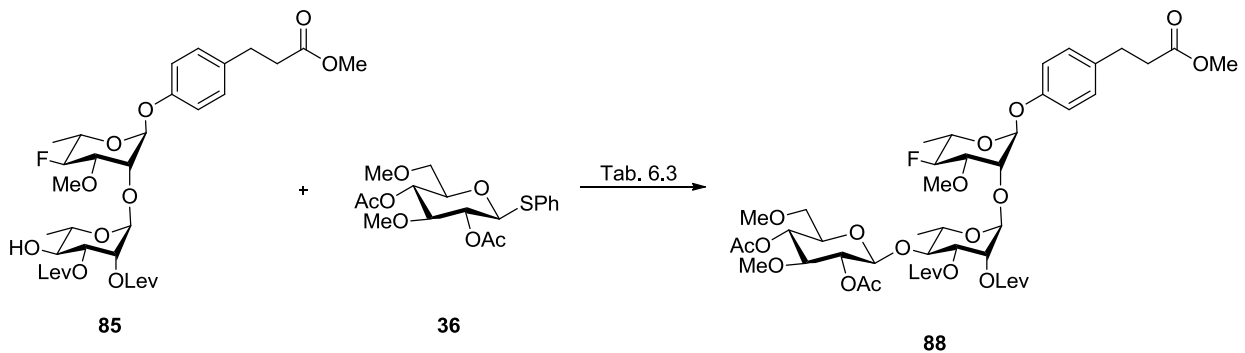
Diese Beobachtung könnte mit der höheren Reaktivität des methylierten Bausteins **33** im Vergleich zum Lev-geschützten Baustein **34** zusammenhängen. So könnte nach Glykosylierung zu einer dem

Produkt **86** ähnlichen Verbindung und anschließender Abspaltung der PMB-Schutzgruppe in 4-Position des unteren Kohlenhydrats eine erneute Glykosylierung stattgefunden haben, die **33** als Glykosyl-Donor und das Disaccharid als Glykosyl-Akzeptor verknüpft. Weitere Untersuchungen wurden hierzu nicht durchgeführt.

6.5 Synthese von des Trisaccharids **90** aus dem Disaccharid **85**

Aufgrund der in Abschnitt 6.3 beschriebenen Ergebnisse konnte eine größere Menge des Disaccharids **85** erhalten werden. Auch wenn bisher keine Bedingungen gefunden wurden, diesen reproduzierbar herzustellen, sollte dieser jedoch weiter umgesetzt werden, um die Synthese des Trisaccharids **90** zu vollenden.

Hierzu wurde **85** zunächst in einer Glykosylierungs-Reaktion mit dem Thioglykosid **36** umgesetzt (Schema 6.10).



Schema 6.10.

Es konnten die in Tabelle 6.3 aufgeführten Ergebnisse erhalten werden.

Tabelle 6.3: Übersicht Reaktionsbedingungen Glykosylierung **85** + **36**.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit, Temperatur	Ergebnis
1	MT-264	1.5 Äq. BSP 1.7 Äq. Tf ₂ O	DCM	5 Std., -60 °C → RT	36% 88
2	MT-338	1.5 Äq. NIS 0.4 Äq. AgOTf	DCM	5.5 Std., RT	5% 88

Es wurde in beiden Versuchen ein 1.5-facher Überschuss des Glykosyl-Donors **36** verwendet, um einen möglichst vollständigen Ablauf der Glykosylierung zu gewährleisten.

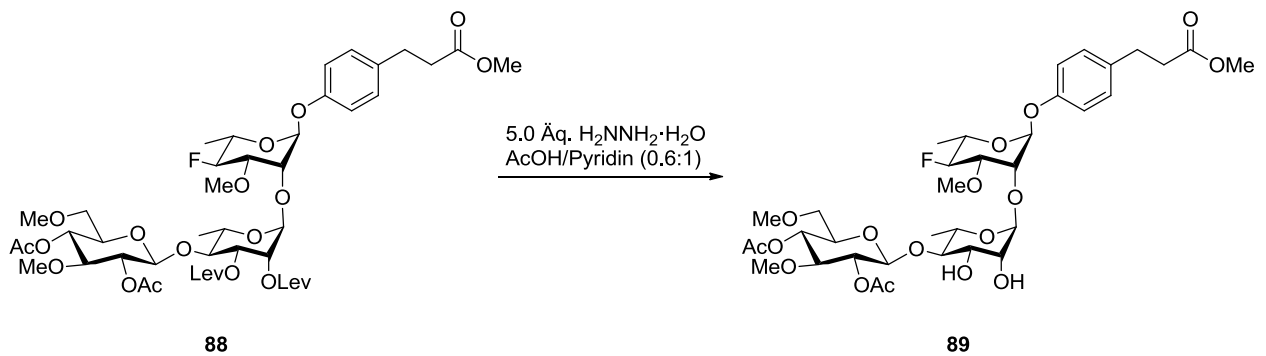
In einem ersten Versuch wurde die Glykosylierung unter Aktivierung des Thioglykosids **36** nach der BSP/Tf₂O-Methode untersucht. Es konnte nur eine geringe Ausbeute (36%) des gewünschten Trisaccharids **88** erhalten werden (Tabelle 6.3, Eintrag 1). Weitere Nebenprodukte konnten nicht isoliert werden.

Unter Ausnutzung der alternativen Aktivierungsmethode kamen anschließend NIS und AgOTf zum Einsatz. Diese lieferte eine noch geringere Ausbeute an **88** von nur 5%. Zudem wurden 63% des Startmaterials **85** zurückgewonnen.

Als weitere Variation wurde die Glykosylierung von **85** mit dem Trichloracetimidat **37** unter Aktivierung des Donors durch TMSOTf untersucht (MT-370). Diese Reaktion lieferte jedoch nur ein komplexes Produktgemisch, in dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum neben anderen, bisher unbekanntem Verbindungen auch geringe Mengen an **88** identifiziert werden konnten.

Da nicht ausreichend Material **85** zur Verfügung stand, konnte eine weitere Optimierung dieser Reaktion nicht durchgeführt werden.

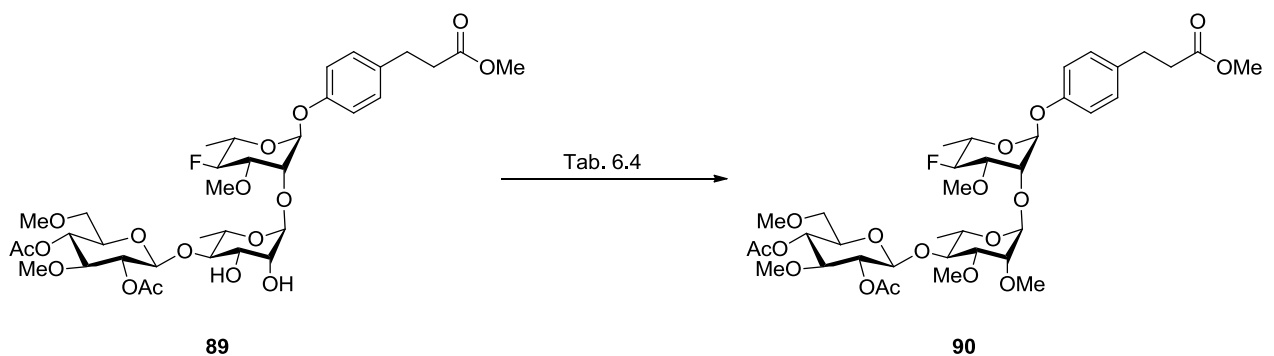
Den folgenden Schritt in der Synthese von Trisaccharid **90** bildete anschließend die Entfernung der Lev-Schutzgruppen in 2- und 3-Position des mittleren Kohlenhydrats (Schema 6.11). Dies sollte erfolgen, um im nächsten Schritt Methylether an diesen Positionen zu bilden.



Schema 6.11.

Diese Reaktion konnte erneut durch Einsatz von Hydrazin-Hydrat erfolgreich durchgeführt werden (MT-300).^[110] So wurde **89** im Gemisch mit einer bisher unbekanntem Verunreinigung (**89**:Verunreinigung = 35:65) erhalten. Die Verunreinigung ließ sich durch Säulenchromatographie nicht entfernen.

Im anschließenden Reaktionsschritt sollte die Methylierung der freien OH-Gruppen in **89** erfolgen (Schema 6.12).



Schema 6.12.

Es wurden hierzu zahlreiche Versuche durchgeführt, die in Tabelle 6.4 aufgeführt sind.

Tabelle 6.4: Übersicht Reaktionsbedingungen Methylierung von **89**.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit, Temperatur	Ergebnis
1	MT-367	30.0 Äq. Ag ₂ O 80.0 Äq. MeI 48.0 Äq. Me ₂ S	THF	46 Std., 60 °C	90 (in Spuren)
2	MT-374	4.0 Äq. Meerwein- Salz	DCM	70 Std., RT	--
3	MT-385	20.0 Äq. 2,6-Di- <i>tert</i> - butyl-4-methylpyridin 10.0 Äq. MeOTf	DCM	4 Std., 80 °C	89 (65%) reisoliert
4	MT-401	30.0 Äq. Ag ₂ O 80.0 Äq. MeI 48.0 Äq. Me ₂ S	MeCN	47 Std., 60 °C	--
5	MT-402	30.0 Äq. Ag ₂ O 80.0 Äq. MeI 48.0 Äq. Me ₂ S	DMF	47 Std., 60 °C	--

Eine Methylierung unter Standardbedingungen mit Natriumhydrid und Methyljodid musste von vornherein ausgeschlossen werden, da **89** basenlabile Gruppen enthält, die unter diesen Bedingungen abgespalten werden können. Es musste also eine andere Methode gefunden werden, um **89** unter milden Bedingungen in **90** zu überführen.

So wurde zunächst eine Methylierung der Verbindung **89** unter Verwendung von frisch hergestelltem Silberoxid, Methyljodid und Dimethylsulfid probiert (Tabelle 6.4, Eintrag 1).^[115] Hierzu wurde das Startmaterial in trockenem THF gelöst und mit den entsprechenden Reagenzien in großem Überschuss versetzt. Da nur eine kleine Menge an **89** eingesetzt wurde, wurde die Reaktion in einem verschlossenen Druckgefäß (Pressure Tube) durchgeführt. Nach 46 Std. Reaktionszeit wurde ein Gemisch erhalten, in dem neben Startmaterial und anderen unbekanntem Verbindungen auch **90** in Spuren nachgewiesen werden konnte.

Für die Methylierung von **89** wurde ebenfalls das so genannte Meerwein-Salzes (Me₃OBF₄) ausprobiert (Eintrag 2).^[72,73] Allerdings konnte hier auch nach langer Reaktionszeit kein Produkt erhalten werden. Es wurde ein komplexes Produktgemisch isoliert, das nicht weiter identifiziert werden konnte.

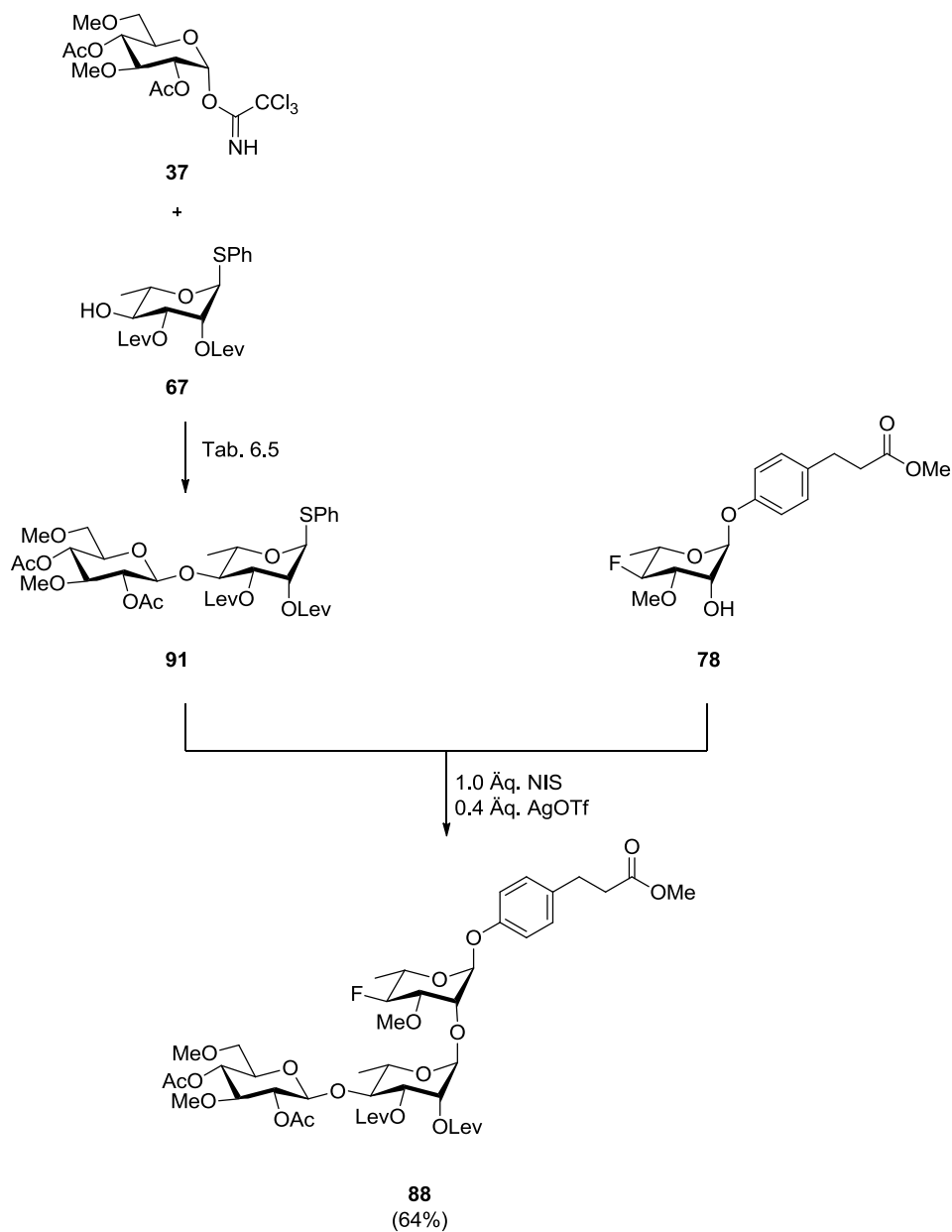
Jörgen Lönngrén *et al.* berichteten 1975 von der Verwendung von Methyltrifluormethansulfonat in Gegenwart der sterisch gehinderten Base 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin bei der Methylierung verschiedener Kohlenhydrate.^[74] Bei der Umsetzung von **89** unter diesen Bedingungen konnte jedoch auf dem DC kein Umsatz festgestellt werden. Nach Aufarbeitung konnten große Mengen des Startmaterials zurückgewonnen werden (Eintrag 3).

Anschließend wurden für die Methylierung mit Silberoxid, Methyljodid und Dimethylsulfid andere Lösungsmittel getestet, um die Ausbeute der Reaktion eventuell zu steigern (Eintrag 4 und 5). Jedoch konnte weder bei der Reaktion in Acetonitril noch in DMF das gewünschte Produkt **90** erhalten werden.

Da nun auch dieser Weg das gewünschte Trisaccharid **90** nicht zugänglich machte, wurde die Synthesestrategie verändert, wie in den folgenden Abschnitten erläutert wird.

6.6 Blocksynthese des Trisaccharids **83** aus **78** und Disaccharid **91**

Aufgrund der in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Ergebnisse stand fest, dass eine lineare (konvergente) Verknüpfung der einzelnen Bausteine nicht zum gewünschten Zielmolekül **28** führt. Daher wurde eine andere Strategie gewählt, um die Verknüpfung der Bausteine in einer divergenten Synthese durchzuführen, die auch als „Blocksynthese“ beschrieben werden kann (Schema 6.13).



Schema 6.13.

Parallel zur Untersuchung der in Kapitel 6.5 beschriebenen Methylierung sollte hier zunächst aus den Bausteinen **37** und **67** das Disaccharid **91** hergestellt werden. In den Monosaccharid-Bausteinen sind an den anomeren Zentren verschiedene Abgangsgruppen vorhanden, die unter unterschiedlichen

Bedingungen aktiviert werden können. So ist es möglich, zunächst unter Aktivierung des Trichloracetimidats in **37** dieses selektiv mit **67** zu verknüpfen.

Anschließend sollte das Disaccharid **91** in einer Glykosylierung mit dem bereits erfolgreich synthetisierten Syntheseblocks **78** umgesetzt werden, um das Trisaccharid **88** zu erhalten.

Für die Glykosylierung von **37** und **67** wurden verschiedene Lewis-Säuren untersucht, die in Tabelle 6.5 aufgelistet sind.

Tabelle 6.5: Übersicht Reaktionsbedingungen Glykosylierung **37** und **67**.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenz ¹	Ergebnis
1	MT-318	0.3 Äq. TMSOTf	48% 91
2	MT-319	0.3 Äq. TESOTf	37% 91
3	MT-320	0.3 Äq. BF ₃ ·OEt ₂	19% 91

¹ 1.5 Äq. **67**, 1.0 Äq. **37**, 4 Å Molekularsieb, DCM, 2 Std., 0 °C -> RT

In allen Reaktionen wurde jeweils ein Überschuss (1.5 Äq.) des Glykosyl-Akzeptors **67** eingesetzt, um eine vollständige Reaktion des aktivierten Donors **37** zu ermöglichen. Zudem wurde der Reaktion aktiviertes Molekularsieb hinzugegeben, um vorhandenes Wasser aus der Lösung zu entziehen.

So konnte unter Aktivierung des Glykosyl-Donors **37** mit TMSOTf eine moderate Ausbeute von 48% an **91** erhalten werden (Tabelle 6.5, Eintrag 1). Ein Einsatz von TESOTf als Aktivator lieferte hingegen eine etwas schlechtere Ausbeute von 37% (Eintrag 2), die Lewis-Säure Bortrifluorid-Diethyletherat wiederum lieferte eine deutlich schlechtere Ausbeute von nur 19% (Eintrag 3). Weitere Bedingungen wurden nicht untersucht.

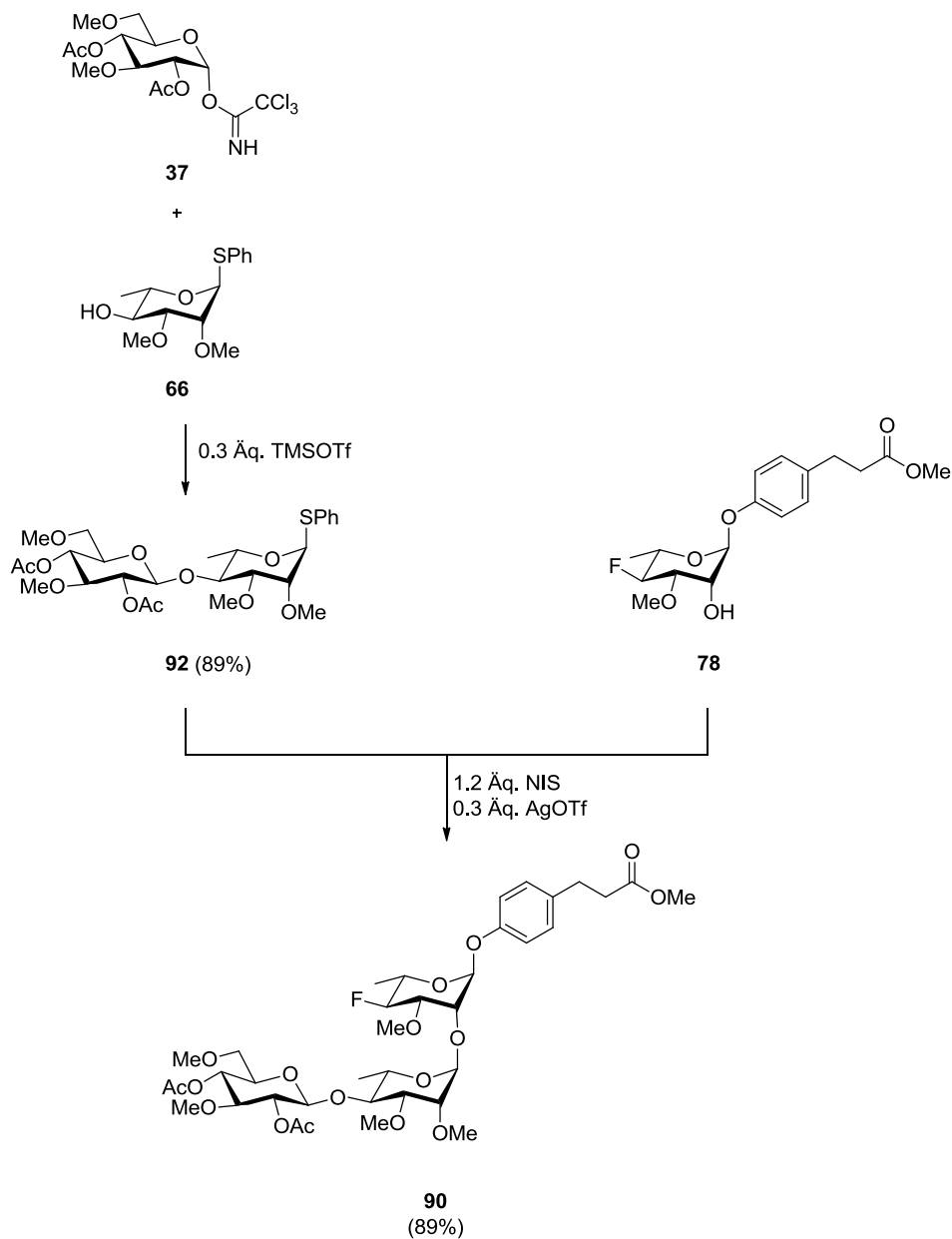
Die Konfiguration am anomeren Zentrum der Glucose in **91** lässt sich durch Betrachtung der Kopplungskonstanten bestimmen. So weist das anomere Proton in **91** eine Kopplungskonstante von 8.0 Hz auf, was auf eine β -Konfiguration deutet. Im Trichloracetimidat **37** hingegen wurde eine deutlich kleinere Kopplung (3.7 Hz) gefunden, hier lag am anomeren Zentrum eine α -Konfiguration vor. Auch die chemische Verschiebung des anomeren Protons ist gegenüber dem Startmaterial deutlich verändert: In **37** liegt diese bei 6.52 ppm, im Disaccharid **91** hingegen bei 4.63 ppm.

Im nachfolgenden Schritt sollte dann die Glykosylierung zum Trisaccharid **88** erfolgen (Schema 6.14). Hierzu wurde das Thioglykosid **91** im 1.5-fachen Überschuss eingesetzt und durch NIS-/AgOTf-Zugabe aktiviert. Es konnte **88** nach einer Reaktionszeit von fünf Std. in moderater Ausbeute von 64% erhalten werden (MT-360). Hier ist zu erwähnen, dass ausschließlich das gewünschte α -Anomer **88** isoliert werden konnte. Dies ist auf den bereits ausführlich diskutierten Effekt der Nachbargruppenbeteiligung zurückzuführen, den die Lev-Schutzgruppe in 2-Position von **91** ausübt. Auch der anomere Effekt begünstigt das α -Anomer **88**.

Allerdings konnte das Trisaccharid **88** aufgrund der in Kapitel 6.5 beschriebenen Probleme bei der Methylierung des mittleren Kohlenhydrat-Bausteins nicht weiter verwendet werden, so dass dieser Weg nicht weiter verfolgt und optimiert wurde.

6.7 Blocksynthese des Trisaccharids **90** aus **78** und Disaccharid **92**

Nach den bisherigen Synthesestrategien konnte kein Zugang zum Zielmolekül **28** gefunden werden, da entweder die Glykosylierungen problematisch waren oder die Methylierung erfolglos verlaufen ist. Um die Synthese des Zielmoleküls aus den vorhandenen Monosaccharid-Bausteinen weiter zu verfolgen, wurde die Syntheseroute noch einmal leicht modifiziert (Schema 6.14).



Schema 6.14.

Um die Probleme der Methylierung zu umgehen, wurde direkt Baustein **66** eingesetzt, bei dem die beiden Methylether des Zielmoleküls bereits vorhanden sind. Es sollte zunächst das Disaccharid **92** aus den Bausteinen **37** und **66** hergestellt werden. Dieses sollte im Anschluss mit Verbindung **78** verknüpft werden, um **90** zu erhalten. Nach den Ergebnissen aus Kapitel 6.1 wurde erwartet, dass hier α -/ β -Gemische der Verbindung **90** erhalten werden.

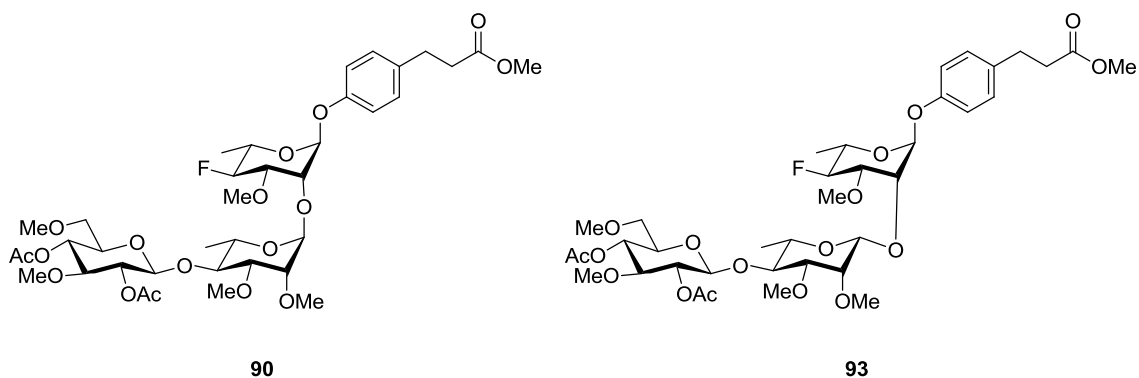
So wurde zunächst **66** mit einem Überschuss an **37** umgesetzt (MT-391). Aus den Versuchen zur Glykosylierung von **37** und **67** war bekannt, dass TMSOTf die besten Ausbeuten in dieser Reaktion liefert. Daher wurden hier exakt die gleichen Bedingungen angewandt. Das Disaccharid **92** konnte in guter Ausbeute von 86% isoliert werden.

Die anomere Konfiguration der Glucose in **92** konnte erneut durch Betrachtung der Kopplungskonstanten bestimmt werden. Das anomere Proton, das bei 4.77 ppm gefunden wurde, wies eine große Kopplung von 8.0 Hz auf. Dies deutet erneut auf das Vorliegen einer β -Konfiguration an diesem anomeren Zentrum hin.

Zieht man die Ergebnisse der Synthese von **91** zum Vergleich heran, so ist festzustellen, dass die Reaktion von **37** und **66** deutlich verbesserte Ausbeuten als die mit dem Lev-geschützten Baustein **67** liefert. Dies lässt den Schluss zu, dass der methylierte Baustein **66** eine deutlich höhere Reaktivität besitzt als die entsprechende Lev-geschützte Verbindung **67**.

Nach erfolgreicher Synthese des Disaccharids **92** sollte die finale Glykosylierung zum Trisaccharid **90** erfolgen (Schema 6.14) und die Selektivität der Reaktion untersucht werden. Hier fanden erneut die bereits bewährten Glykosylierungs-Bedingungen der NIS/AgOTf-Methode Anwendung (MT-449), da diese sich in den vorherigen Reaktionen als gute Bedingungen zur Aktivierung von Thioglykosiden erwiesen haben.

Die Reaktion lieferte entgegen der Erwartung selektiv nur ein einziges Produkt, das in sehr guter Ausbeute von 89% isoliert werden konnte. Es blieb jedoch nun die Frage zu klären, ob es sich dabei tatsächlich um das gewünschte Produkt **90** oder um die β -verknüpfte Komponente **93** handelte (Schema 6.15).



Schema 6.15.

Zur Ermittlung der Konfiguration am anomeren Zentrum eines Kohlenhydrats gibt es verschiedene Möglichkeiten. So stellten *K. Bock et al.* bereits 1973 fest, dass die Aufklärung der Konfiguration über einen Vergleich der geminalen ^1H - ^{13}C -Kopplungskonstanten möglich ist.^[75] Sie ermittelten die Werte der ^{13}C -H1-Kopplungskonstanten zahlreicher Kohlenhydrate und stellten fest, dass die Konstanten der jeweiligen α -Anomere in allen Fällen um etwa 10 Hz größer sind als die der entsprechenden β -Anomere.

Allerdings konnte eine Aufklärung der anomeren Konfiguration des mittleren Bausteins über diese Methode das vorliegende Problem nicht lösen. So konnten *Bock et al.* zwar diese oben genannte allgemein gültige Regel postulieren, die jedoch nur Anwendung findet, wenn die Werte beider

Anomere vorliegen und verglichen werden können. In der oben beschriebenen Reaktion konnte jedoch nur ein Anomer isoliert werden, so dass eine Aufklärung der anomeren Konfiguration mittels dieser Methode ausschied.

Es wurden verschiedene NMR-Experimente mit der erhaltenen Verbindung durchgeführt. So ließen sich durch korrelierte $^1\text{H}/^1\text{H}$ -NMR-Methoden (COSY, TOCSY) sowie korrelierte $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Experimente wie HSQC oder HMBC zwar die Signale den entsprechenden Protonen der Verbindung zuordnen. Eine eindeutige Aussage über die Konfiguration des anomeren Zentrums war hieraus jedoch nicht abzuleiten.

Nach zahlreichen Versuchen gelang es jedoch, Kristalle des Reaktionsproduktes zu erhalten. So war es nun möglich, eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse der Kristalle durchzuführen, um die Konfiguration des Produktes bestimmen zu können. So konnte die in Abbildung 6.2 dargestellte Struktur erhalten werden.

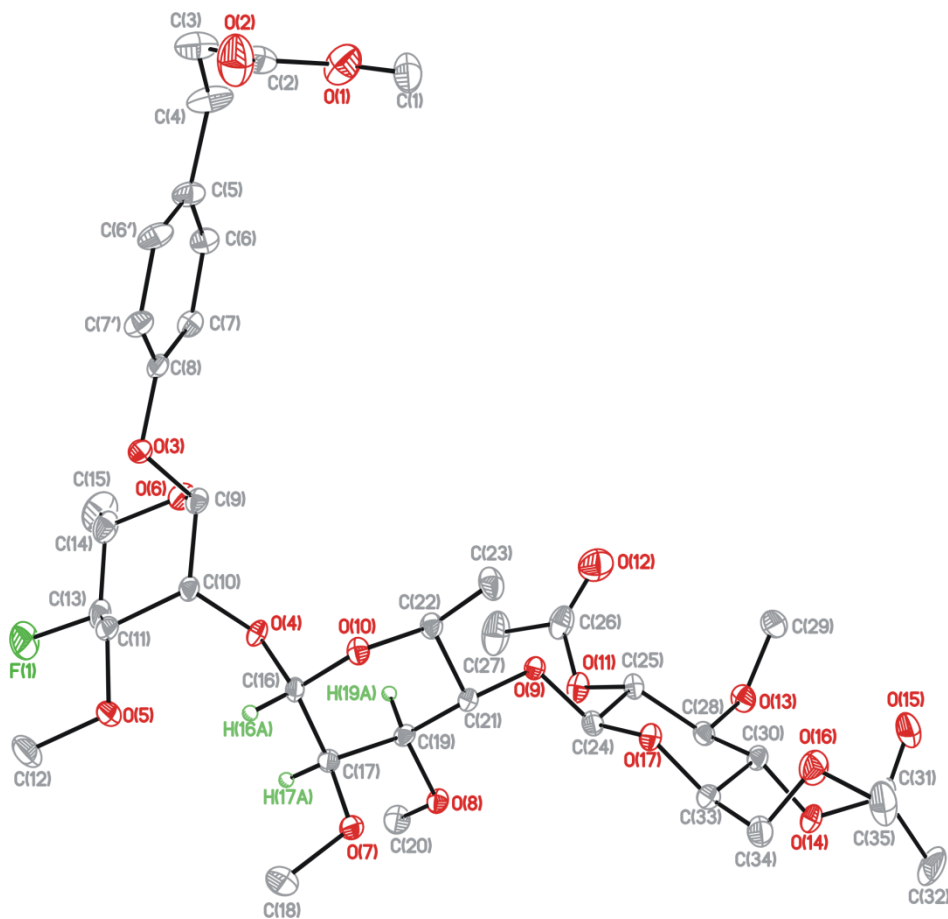


Abbildung 6.2: Kristallstruktur von **90**.

Eine genaue Betrachtung der betreffenden Substituenten in Abbildung 6.2 zeigt deutlich, dass es sich bei dem isolierten Produkt eindeutig um das gewünschte α -Anomer **90** handelt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die meisten Protonen in Abbildung 6.1 nicht aufgeführt. Wird nun das anomere Zentrum C(16) betrachtet, so ist erkennbar, dass der Substituent O(4) *trans*ständig zur Methoxygruppe (O(7)) in der benachbarten 2-Position C(17) steht. Somit ist bewiesen, dass eindeutig das α -Anomer **90** vorliegt. Beim β -Anomer **93** müssten die Substituenten an C(16) und C(17) *cis* zueinander stehen.

Anhand der Vorliegenden Kristallstruktur von **90** sollen auch einige andere Fragen aufgeklärt werden. So ist zum Beispiel die Konformation der drei Kohlenhydrat-Sechsringe sehr interessant. Hierzu wird eine vereinfachte Darstellung der Kristallstruktur gewählt und so in die Ebene gedreht, dass die einzelnen Ringe genau betrachtet werden können. Abbildung 6.3 zeigt die Ansicht auf das obere, fluorierte Rhamnose-Fragment.

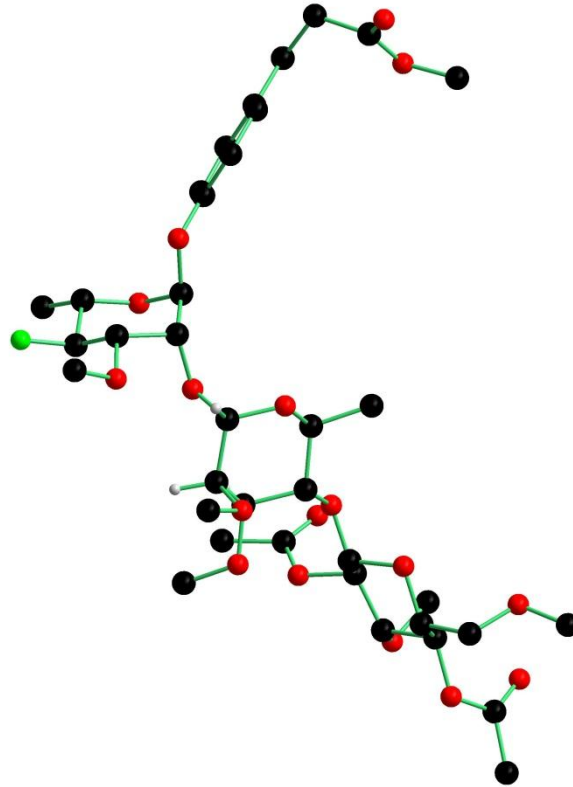


Abbildung 6.3: Perspektivische Ansicht I der Kristallstruktur von **90**.

In Abbildung 6.3 ist die α -Konfiguration am anomeren Zentrum des ersten Rhamnose-Bausteins sehr gut erkennbar. Die Abbildung 6.3 zeigt eine Ansicht auf den mittleren Rhamnose-Baustein.

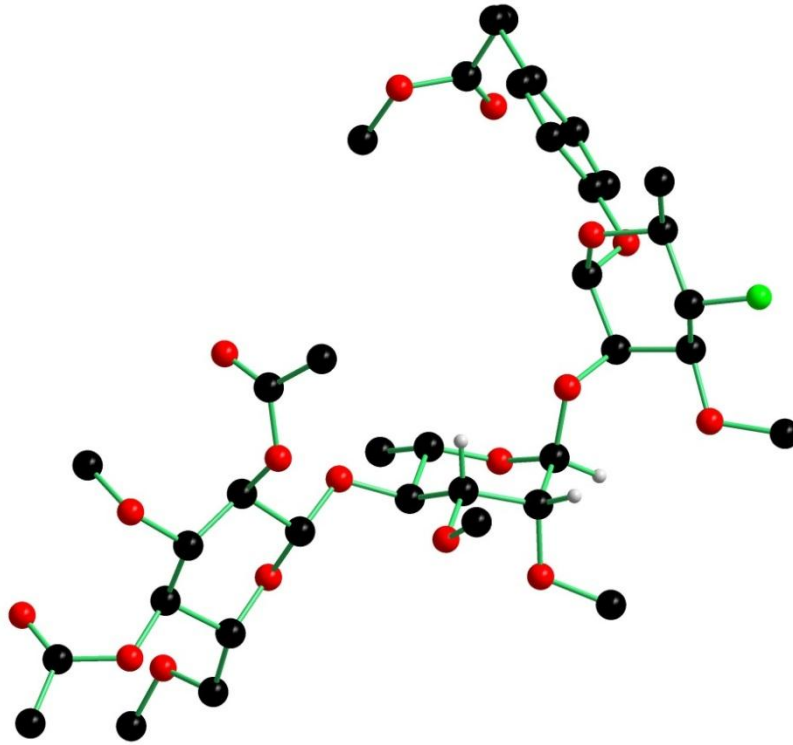


Abbildung 6.4: Perspektivische Ansicht II der Kristallstruktur von **90**.

Auch diese Ansicht zeigt deutlich das Vorliegen einer α -Konfiguration am anomeren Zentrum des zweiten Rhamnose-Bausteins. Abschließend soll auch eine Betrachtung des dritten Bausteins erfolgen (Abbildung 6.5).

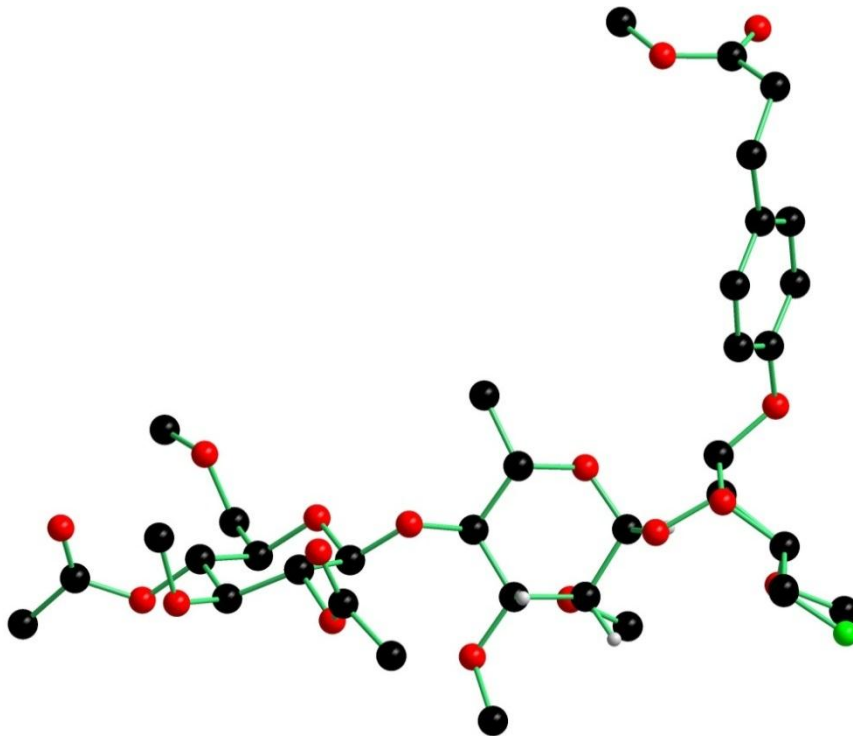
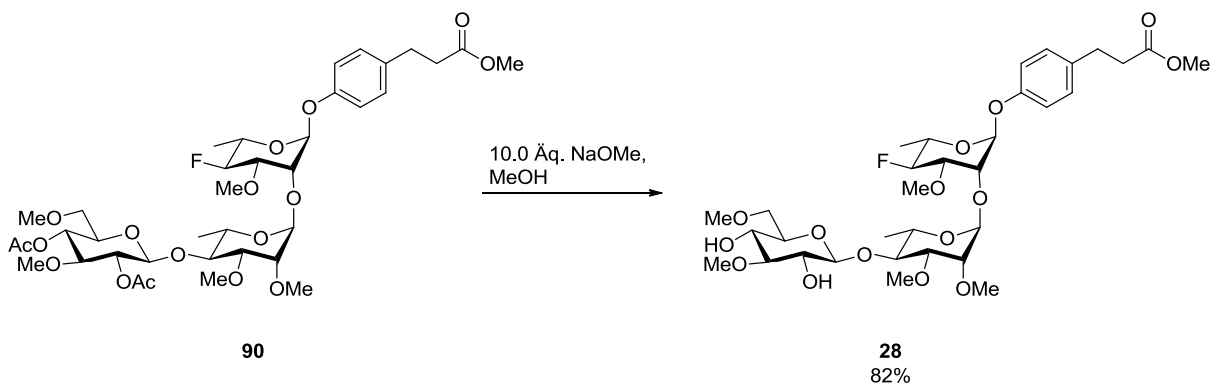


Abbildung 6.5: Perspektivische Ansicht III der Kristallstruktur von **90**.

Auch diese Ansicht bestätigt die Struktur des Trisaccharids **90**, da eine β -Konfiguration des Glucose-Bausteins deutlich erkennbar ist.

Eine genaue Analyse der Konformationen der drei Kohlenhydrat-Ringe zeigt zudem, dass diese alle in der üblichen Sessel-Form vorliegen. Insbesondere für den fluorierten Ring (Abbildung 6.3) wäre eine leichte Verzerrung des Sessels vermutet worden, da dieser durch die Einführung des elektronegativen Fluor-Substituenten elektronisch deutlich verändert wurde.

Nachdem nun das geschützte Trisaccharid **90** zugänglich war, fehlte nur noch ein Schritt, um das Zielmolekül **28** darzustellen. Hierzu mussten noch die verbliebenen Acetyl-Schutzgruppen abgespalten werden (Schema 6.16). Dies gelang in guter Ausbeute von 82% unter Einsatz von Natriummethanolat (MT-433).



Schema 6.16.

Damit war die Synthese des fluorierten Derivats des PGL-I abgeschlossen. Als erfolgreich stellte sich schließlich eine „Blocksynthese“ heraus, in der zunächst die Verbindungen **78** und **92** hergestellt wurden, die schließlich zum Disaccharid **90** verknüpft wurden. Die längste lineare Sequenz der Synthese des PGL-I-Derivats **28** verläuft über 15 Reaktionsstufen, über die eine Gesamtausbeute von 5.9% erhalten wurde.

6.8 Synthese von **28** unter Anwendung der „Fluorous Solid-Phase-Extraction“

Die in den vorherigen Abschnitten beschriebene Synthese des Trisaccharids **28** sollte weiter vereinfacht werden. Problematisch war mitunter die Reinigung der jeweiligen Reaktionsprodukte der Glykosylierungen mittels Flash-Säulenchromatographie. So konnten die Produkte zum Teil erst nach zweifacher Chromatographie oder nur mit leichter Verunreinigung, die nicht oder nur mit sehr großem Aufwand abgetrennt werden konnten, erhalten werden. Insbesondere die Di- und Trisaccharide wie **90** oder **28** sind zudem sehr polar, was eine Reinigung auf einer Kieselgel-Säule mit einem hohen Zeitaufwand verbindet.

Es sollte daher ein eleganter und einfacher Weg gefunden werden, die Reaktionsprodukte von Verunreinigungen und nicht umgesetzten Startmaterialien abzutrennen. Als ideale Methode stellte sich die im Wesentlichen von *Dennis P. Curran et al.* entwickelte „Fluorous Solid-Phase Extraction“

(F-SPE) heraus.^[76,77] Diese Methode erlaubt es, hochfluorierte Verbindungen durch einfache Filtration über eine stationäre Phase von nicht- bzw. wenig fluorierten Substanzen zu trennen.

Üblicherweise werden hierfür spezielle Kartuschen, die eine fluorierte feste Phase enthalten, welche aus Kieselgel mit einer fluorierten Kohlenstoffkette ($\text{SiMe}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}_8\text{F}_{17}$) besteht, genutzt. Diese Kartuschen sind kommerziell erhältlich (FluoroFlash®, Fluorous Technologies, Inc., 10 g-Kartusche 55.00 US-\$, 07.01.2013) und können mehrfach verwendet werden.

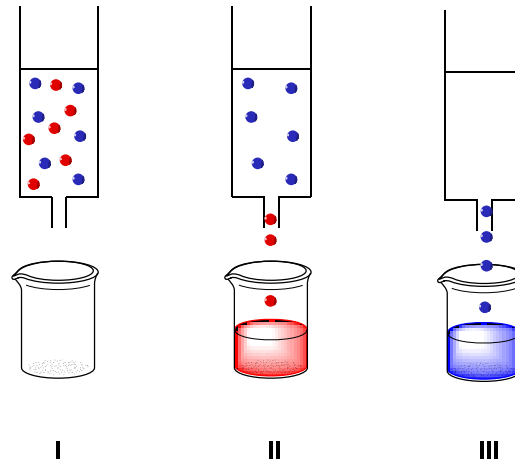


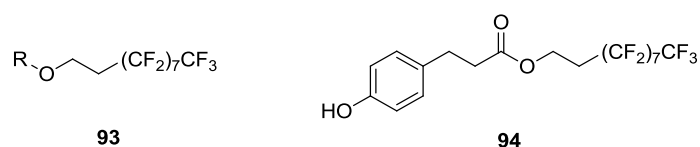
Abbildung 6.6: Prinzip der F-SPE.

Zur Trennung von Gemischen wird zunächst das Produktgemisch auf die stationäre Phase der Kartusche aufgetragen (Abbildung 6.6, I). Anschließend werden in einem „fluorophoben“ Waschdurchgang die nicht bzw. wenig fluorierten Verbindungen (rot dargestellt) eluiert (II). Als Lösungsmittel hierfür dienen üblicherweise Gemische aus Methanol/Wasser (70:30 bis 80:20), Acetonitril/Wasser (50:50 bis 60:40) oder DMF/Wasser (80:20 bis 90:10). Das fluorierte Kieselgel bindet die fluorierten Komponenten des Produktgemisches, so dass es in der Kartusche verbleibt.

Im abschließenden „fluorophilen“ Waschdurchgang können die fluorierten Verbindungen (blau) schließlich mit wasserfreien organischen Lösungsmitteln (Methanol, Acetonitril, THF oder andere) von der Säule heruntergewaschen werden.

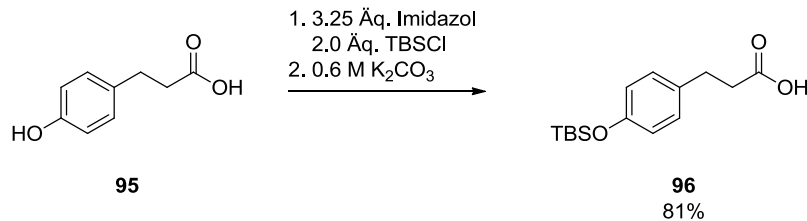
Um dieses Verfahren auch in der Synthese des Trisaccharids **28** anwenden zu können, ist eine entscheidende Modifikation der Synthese nötig. Zwar ist in Baustein **32** ein Fluor-Atom enthalten, dieses reicht jedoch nicht aus, um eine Trennung von unfluorierten Verbindungen zu erreichen. Benötigt wird hierzu eine hochfluorierte Verbindung. Bewährt hat sich hier der Einsatz eines so genannten „Fluorous Tags“.^[116-118] Dieser besteht aus einer hochfluorierten Kohlenstoff-Kette, die eine Adsorption am fluorierten Kieselgel ermöglicht.

Als Fluorous Tag sollte in der weiteren Synthese Verbindung **93** dienen, die als phenolischer Linker **94** in der Synthese von **28** eingesetzt werden sollte. **94** bietet den besonderen Vorteil, dass die fluorierte Kohlenstoffkette zum Abschluss der Synthese durch Umesterung leicht abgespalten werden kann.



Es ist bereits bekannt, dass eine direkte Einführung des Fluorous Tags (**93**, R = H) in 4-Hydroxyphenylpropionsäure (**95**) nicht das gewünschte Produkt **94** liefert.^[111] Hier kommt es zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte wie beispielsweise Dimere der Säure.

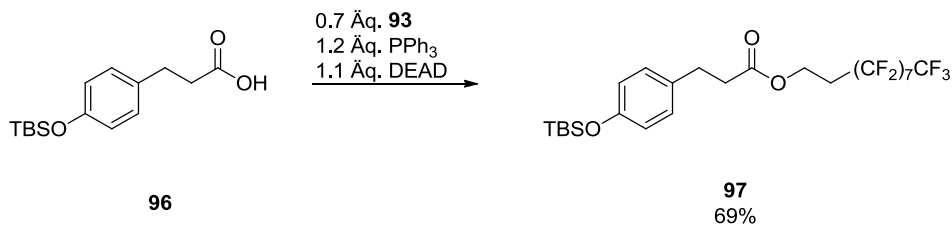
Daher sollte zunächst die freie OH-Gruppe in **95** mit einer TBS-Schutzgruppe geschützt werden (Schema 6.17).



Schema 6.17.

Dies gelang durch Umsetzung der Säure **95** mit Imidazol und TBSCl sowie anschließender Behandlung mit K_2CO_3 -Lösung.^[111] So wurde **96** in 81% Ausbeute erhalten (KB-L1).

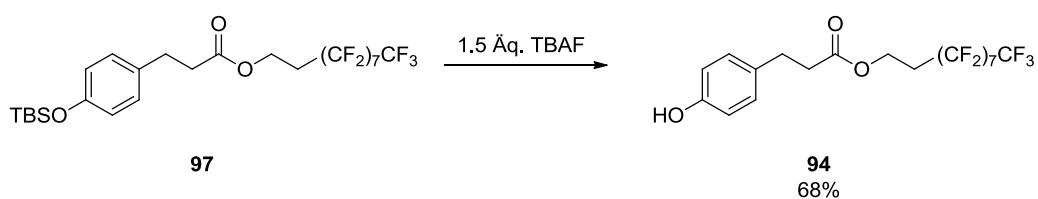
Im folgenden Schritt erfolgte eine Veresterung mit dem perfluorierten Alkohol **93** (Schema 6.18).^[111]



Schema 6.18.

Dies gelang in einer Ausbeute von 69% (KB-L2). Es muss jedoch beachtet werden, dass der Alkohol **93** im Unterschuss zugegeben wurde. Dies lässt sich durch den Einsatz der F-SPE erklären: Diese Methode ist in der Lage, sehr effektiv hochfluorierte von nicht-fluorierten Substanzen zu trennen. Es kann jedoch keine Trennung verschiedener hochfluorierter Verbindungen, die die gleiche Anzahl an Fluor-Atomen enthalten, erfolgen. So musste also sichergestellt werden, dass im Produkt kein Startmaterial **93** mehr vorhanden war. Um einen vollständigen Umsatz von **93** zu gewährleisten, wurde **96** im Überschuss eingesetzt, da nicht reagierte Säure **96** im 1. Waschgang der F-SPE abgetrennt wird.

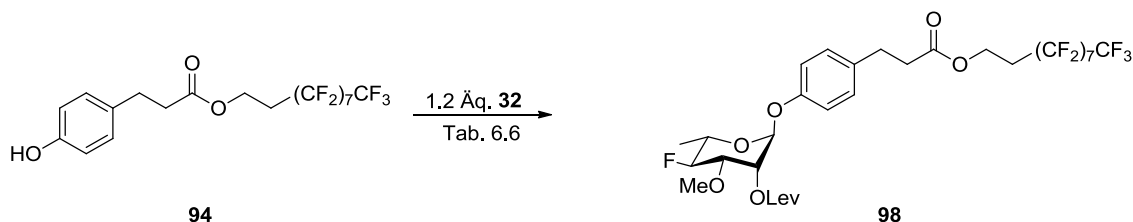
In einem letzten Schritt erfolgte die Entfernung der TBS-Schutzgruppe in **97** (Schema 6.19).



Schema 6.19.

Unter Einsatz von TBAF gelang dies in 68% Ausbeute (KB-L3).

Im folgenden Schritt sollte die erste Glykosylierung mit dem fluorierten Rhamnose-Baustein **32** erfolgen (Schema 6.20).



Schema 6.20.

Auch hierbei wurde die nur gering fluorierte Komponente **32** in geringem Überschuss eingesetzt, um einen vollständigen Umsatz an **94** zu erreichen. Die Glykosylierung des Thioglykosids **32** mit dem Alkohol **94** wurde unter Nutzung zweier verschiedener Methoden zur Aktivierung des Glykosyl-Donors durchgeführt (Tabelle 6.6).

Tabelle 6.6: Übersicht Reaktionsbedingungen Glykosylierung **94** und **32**.

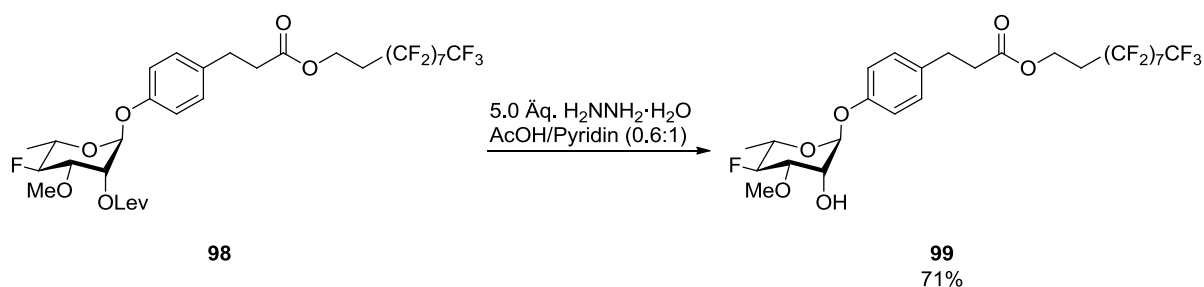
Eintrag	Nr. LJ	Reagenz ¹	Zeit, Temperatur	Ergebnis
1	MT-450	1.2 Äq. NIS 0.4 Äq. AgOTf	6 Std., RT	65% 98
2	KB-V1	1.3 Äq. BSP 1.4 Äq. Tf ₂ O	4 Std., -60 °C → RT	35% 98

¹1.0 Äq. **94**, 1.2 Äq. **32**, DCM

So konnte **98** durch Aktivierung des Thioglykosids mit der NIS/AgOTf-Methode in 65% Ausbeute erhalten werden (Tabelle 6.6, Eintrag 1). Die Verwendung von BSP und Trifluormethansulfonsäureanhydrid hingegen lieferte eine signifikant schlechtere Ausbeute von nur 35% (Eintrag 2).

In beiden Reaktionen wurde das Produkt nach Durchführung der F-SPE jedoch nicht sauber erhalten. Im ¹H-NMR waren jeweils noch deutliche, bisher unbekannte Verunreinigungen zu erkennen. Es musste jeweils noch eine Flash-Säulenchromatographie durchgeführt werden, um diese abzutrennen. An dieser Stelle erwies sich der Einsatz der Fluorous Tag-Technik also als nachteilig, da zwei Reinigungsschritte nötig waren, um **98** in Reinform zu erhalten.

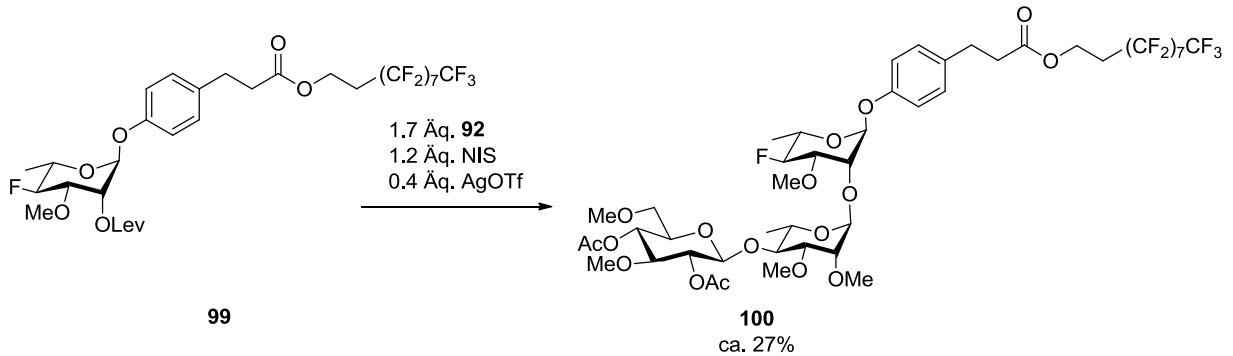
Im folgenden Schritt erfolgte die Abspaltung der Lev-Schutzgruppe in 2-Position mit Hydrazin (Schema 6.21).



Schema 6.21.

Dies gelang in moderater Ausbeute von 71% (MT-459). Auch hier waren wieder zwei Reinigungsschritte nötig, da die F-SPE ein unsauberes Produktgemisch lieferte.

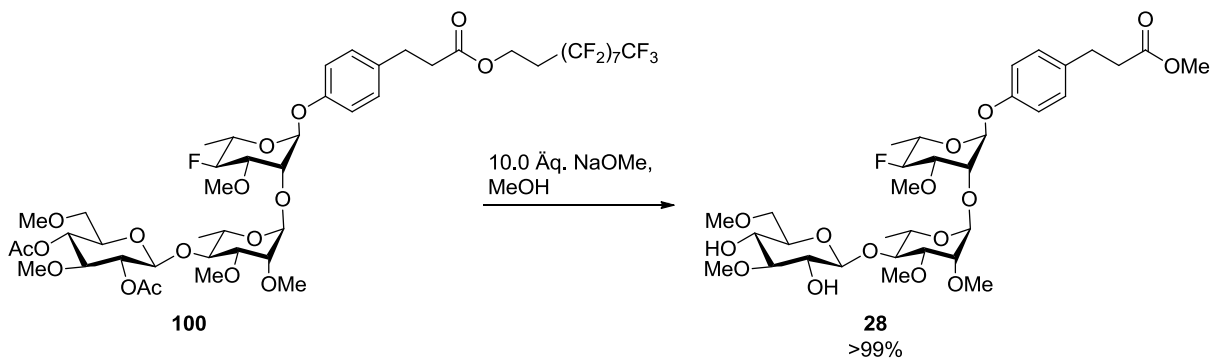
Die anschließende Darstellung des Trisaccharids **100** sollte durch Glykosylierung von **99** mit **92** erfolgen (Schema 6.21).



Schema 6.21.

Die Aktivierung von **92** wurde unter den optimierten Bedingungen mit NIS und AgOTf durchgeführt (MT-465). Es konnte das Trisaccharid **100** in geringer Ausbeute von ca. 27% isoliert werden. Trotz F-SPE und anschließender zweimaliger Säulenchromatographie wurde **100** nur in leicht verunreinigter Form erhalten. Aufgrund knapper Materialverfügbarkeit konnte die Reaktion auch nicht weiter optimiert werden.

Den abschließenden Schritt der Synthese bildete die Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen (Schema 6.22).



Schema 6.22.

Hierzu wurde **100** mit Natriummethanolat-Lösung in Methanol behandelt (MT-469). Nach Reinigung des Trisaccharids wurde festgestellt, dass neben der Abspaltung der Schutzgruppen auch eine Umesterung stattgefunden hatte, so dass der Fluorous Tag abgespalten und Zielverbindung **28** in quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte.

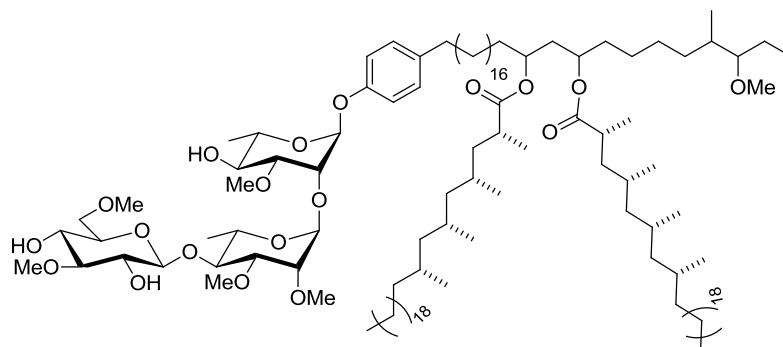
Eine abschließende Bewertung der in diesem Abschnitt beschriebenen Verwendung eines Fluorous Tags verbunden mit der Aufarbeitung der jeweiligen Reaktionsprodukte mittels F-SPE ergibt keinen Nutzen der Technik in der vorliegenden Synthese. Nach jeder Reaktionsstufe musste neben der F-SPE

auch eine Standard-Säulenchromatographie durchgeführt werden, um jeweils das saubere Produkt isolieren zu können. Damit ist der Vorteil, den die F-SPE in vielen Fällen gegenüber der konventionellen Synthese hat, hier nicht gegeben.

Auch die erhaltenen Ausbeuten der einzelnen Reaktionsstufen konnten gegenüber der Standard-Synthese nicht signifikant verbessert werden, sie waren in den meisten Fällen sogar deutlich schlechter.

7 Zusammenfassung und Ausblick

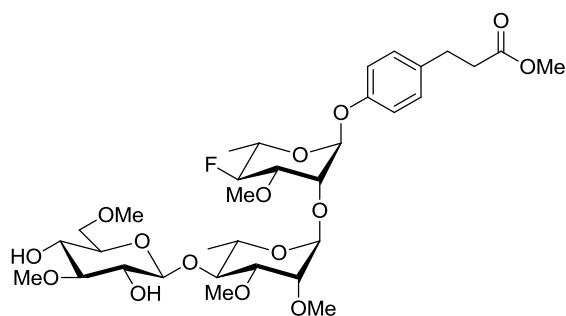
Das phenolische Glykolipid I (**8**) wurde auf der Zelloberfläche des *M. leprae* gefunden.^[17] Es konnte gezeigt werden, dass dieses Glykolipid eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Krankheit Lepra spielt. Es kann über seine charakteristische Trisaccharid-Einheit an Laminin- α -2, ein Glykoprotein in der Basallamina der Schwann-Zelle, binden und so zum Eindringen des Bakteriums in die Zelle beitragen. Nach wie vor sind jedoch sowohl der genaue Mechanismus als auch die Natur der beteiligten Rezeptoren auf der Oberfläche der Schwann-Zelle nicht genau bekannt und Gegenstand aktueller Forschung.



8

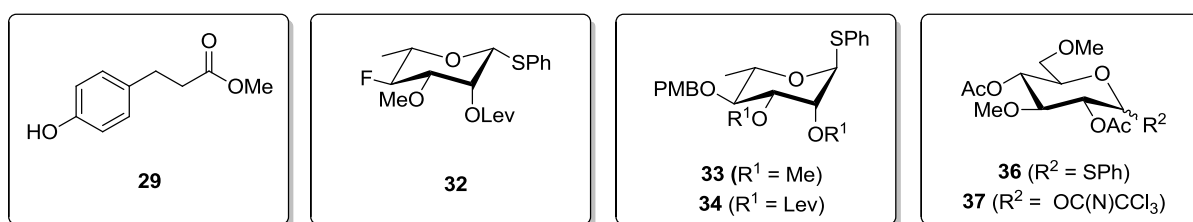
Schema 7.1.

Als interessante und effektive Analoga von Naturstoffen haben sich fluoridierte Verbindungen erwiesen. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein Derivat (**28**) des natürlichen PGL-I dargestellt werden, in dem eine der freien OH-Gruppen in **8** durch ein Fluorid ausgetauscht wurde. Zudem wurde der Lipidteil von **8** durch einen phenolischen Linker ersetzt.

**28**

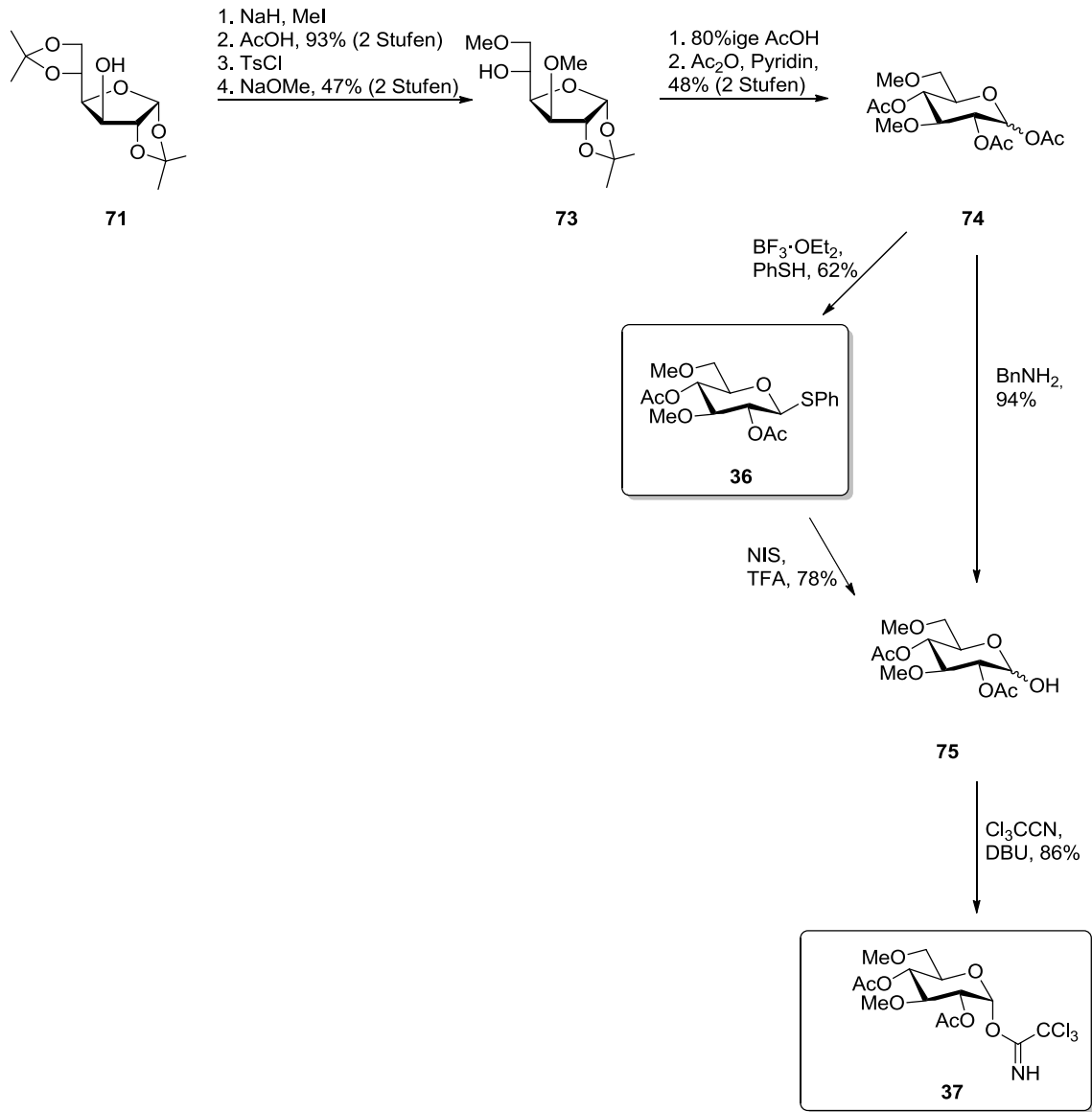
Schema 7.2.

Zur Synthese des Zielmoleküls **28** wurden zunächst verschiedene Monosaccharid-Bausteine sowie der phenolische Linker **29** dargestellt (Schema 7.3).



Schema 7.3.

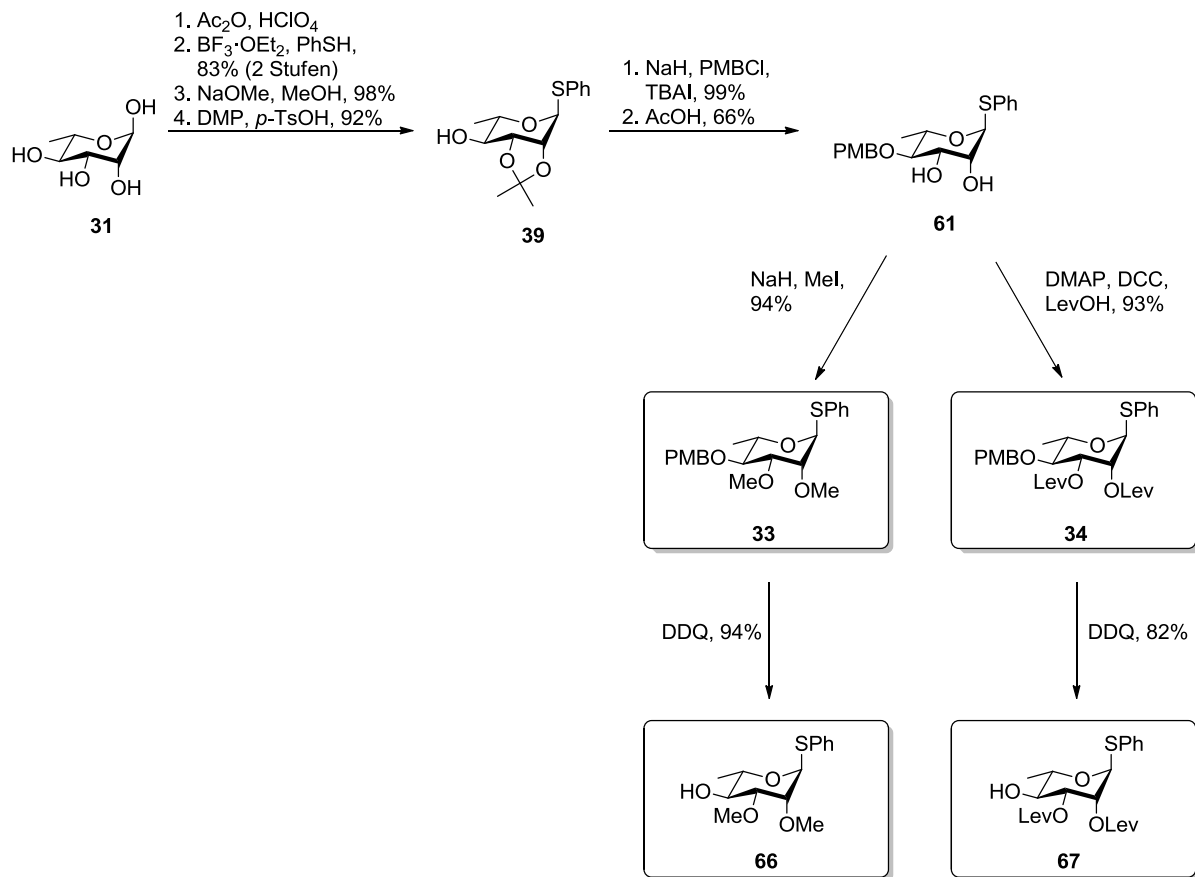
Die Synthese des Glucose-Bausteins **36** konnte ausgehend von kommerziell erhältlicher Diaceton- α -D-glucose **71** erfolgreich durchgeführt werden (Schema 7.4).



Schema 7.4.

So konnte der Baustein **36** in einer Gesamtausbeute von 13% über sieben Stufen erhalten werden. Im weiteren Verlauf der Synthese der Zielverbindung **28** stellte sich heraus, dass aufgrund von synthetischen Problemen eine Änderung der Strategie erforderlich wurde. Daher musste zudem das Trichloracetimidat **37** dargestellt werden. Dies gelang aus dem Thioglykosid **36** in zwei weiteren Stufen, so dass **37** auf diesem Weg in 9% Gesamtausbeute über neun Reaktionsschritte erhalten wurde. Eine weitere Optimierung der Synthese ohne zwischenzeitliche Darstellung von **36** lieferte **37** schließlich nach acht Schritten in 17% Gesamtausbeute.

Für die Synthese der Rhamnose-Bausteine **33** und **34**, die sich durch die Schutzgruppen in 2- und 3-Position unterscheiden, diente L-(+)-Rhamnose-Monohydrat als Ausgangssubstanz (Schema 7.5).



Schema 7.5.

So gelang die Synthese der methylierten Verbindung **33** in einer siebenstufigen Synthesesequenz, in der eine Gesamtausbeute von 46% erhalten wurde. Auch die Lev-geschützte Verbindung **34** wurde in sieben Stufen erhalten, hier betrug die Gesamtausbeute 45%.

Nachdem im weiteren Verlauf der Synthese festgestellt wurde, dass die Synthesestrategie verändert werden musste, war auch eine Modifikation der Rhamnose-Bausteine notwendig. Daher wurde jeweils die 4-OH-Schutzgruppe abgespalten, so dass die Bausteine **66** und **67** erhalten wurden. Die gesamte Synthese von **66** verlief über acht Stufen und lieferte eine Gesamtausbeute von 43%. **67** hingegen konnte in einer Gesamtausbeute von 37% über ebenfalls acht Stufen erhalten werden.

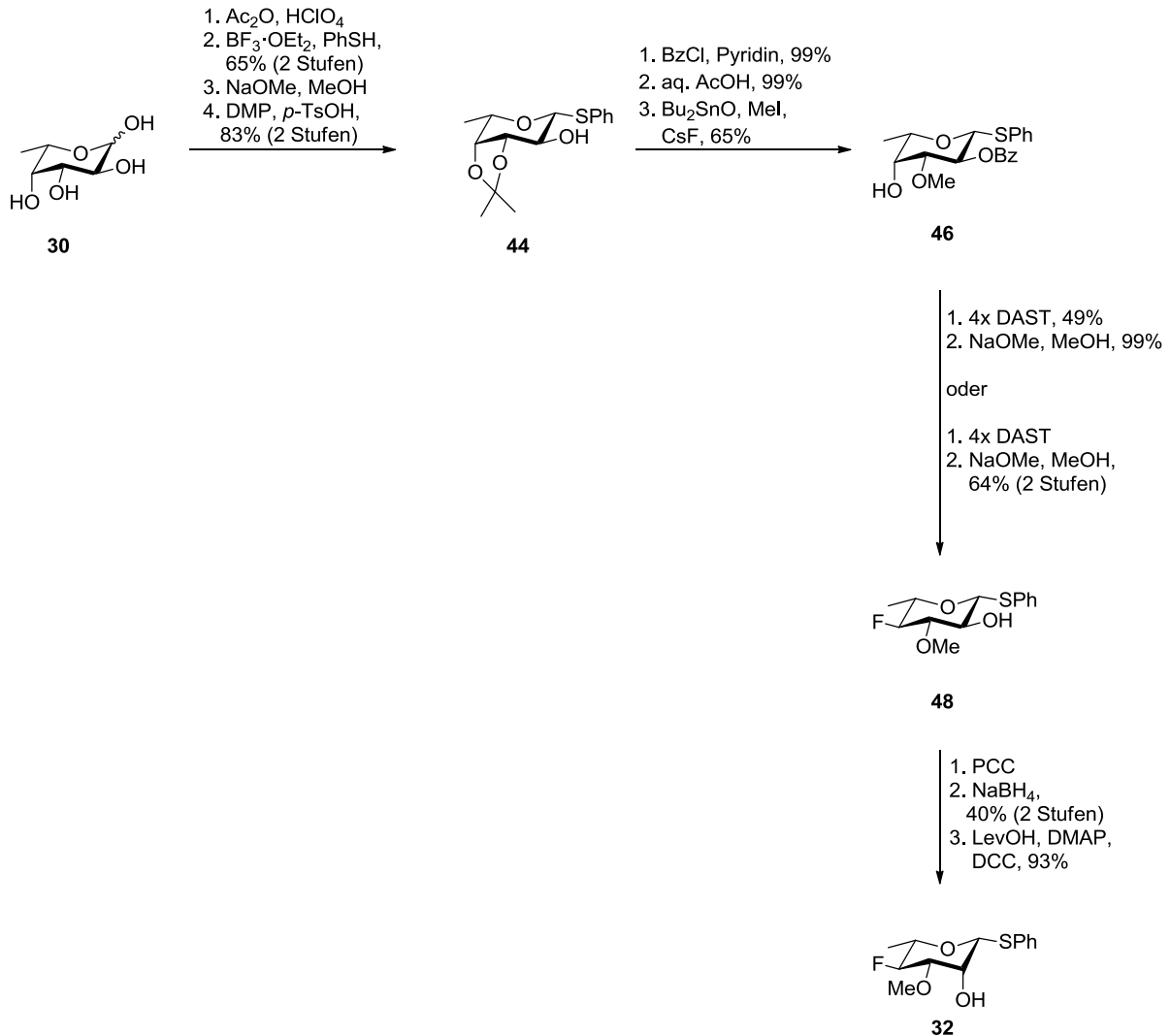
Es wurden zunächst die verschiedenen geschützten Bausteine **66** und **67** hergestellt, da die α/β -Selektivität in einer Glykosylierung schwierig vorhersagbar war. Bei der Glykosylierung von **66** mit einem Glykosyl-Akzeptor wird das gewünschte α -Anomer nur durch den anomeren Effekt begünstigt. Die Lev-Schutzgruppe in 2-Position der Verbindung **67** hingegen übt in einer Glykosylierung zusätzlich einen Nachbargruppeneffekt aus, so dass eine selektive Verknüpfung mit diesem Baustein möglicherweise bevorzugt sein könnte.

Es stellte sich später heraus, dass **66** problemlos in der Verknüpfung zum Trisaccharid eingesetzt werden konnte. Hierdurch konnten zudem Probleme umgangen werden, die sich in einer Methylierung zu einem späteren Zeitpunkt zeigten.

Für den methylierten Baustein **66** wurde zudem eine alternative Synthesestrategie optimiert, um Probleme, die bei der Darstellung der Verbindung **61** häufig auftraten, zu umgehen. Hierzu wurde die

PMB-Schutzgruppe in 4-Position durch eine TBS-Schutzgruppe ersetzt. So konnte eine zuverlässige und effektive Synthese des Bausteins **66** erhalten werden, die diesen in einer vergleichbaren Ausbeute von 44% über acht Stufen lieferte.

Für die Darstellung des fluorierten Bausteins **32** wurden zwei Synthesen ausgearbeitet, die von verschiedenen Kohlenhydraten als Startsubstanzen ausgingen. Ein erster Weg startete mit kommerziell erhältlicher L-(-)-Fucose (Schema 7.6).



Schema 7.6.

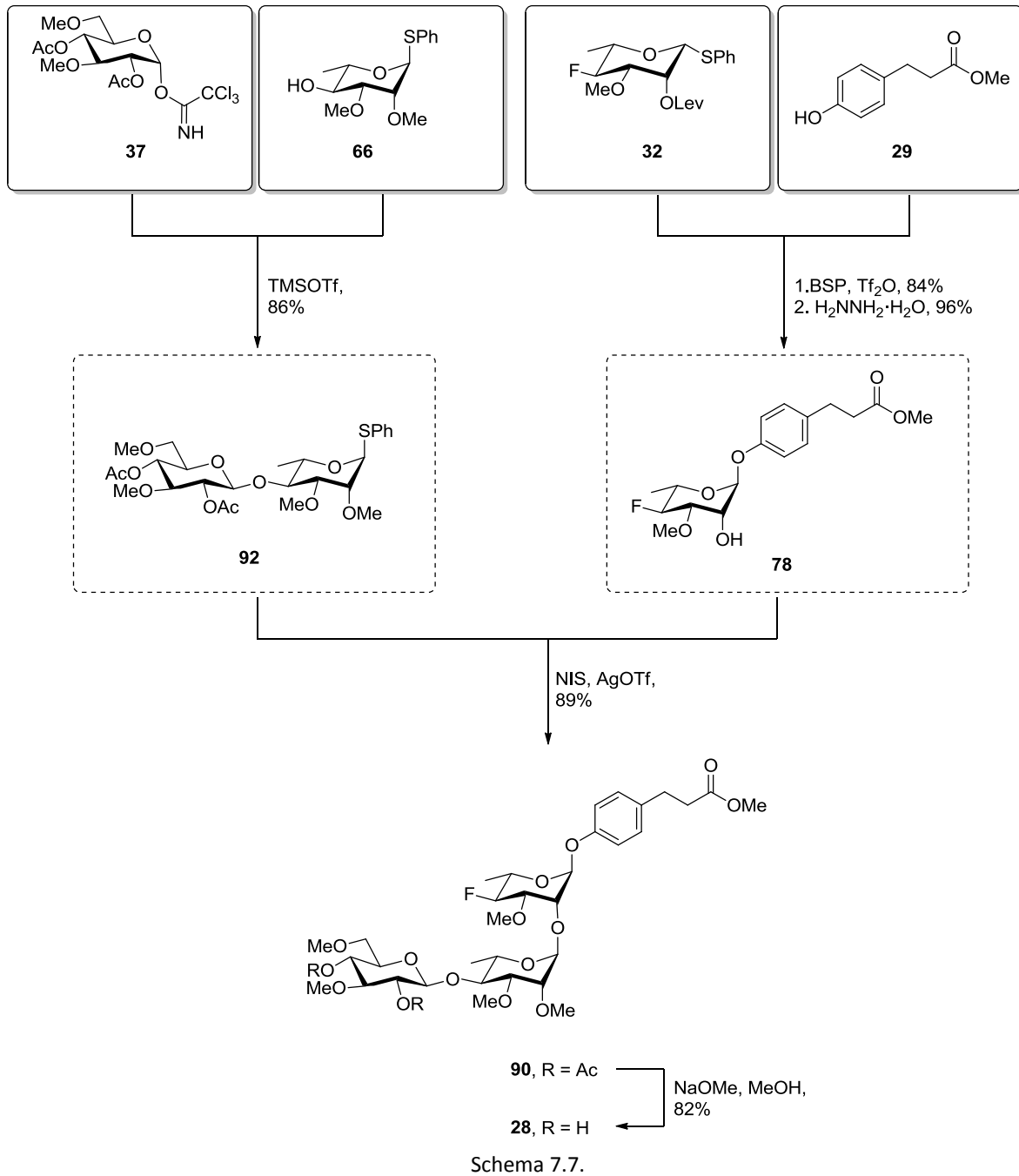
Auf diesem Weg war **32** in einer zwölfstufigen Synthese zugänglich und konnte in 8% Gesamtausbeute erhalten werden. Eine besondere Herausforderung stellte hierbei die Fluorierung des Alkohols **46** dar. Als ideale Bedingungen erwies sich in diesem Fall eine literaturbekannte Methode, in der DAST als Fluorierungsmittel genutzt wird und in vier Reaktionszyklen zugegeben wird.^[52] Auch die Fluorierung mit BAST lieferte vergleichbar gute Ergebnisse. Möglicherweise lässt sich die Ausbeute der Reaktion durch Anwendung der Vier-Zyklus-Methode mit BAST noch etwas optimieren.

Einen weiteren kritischen Punkt dieser Synthese stellte die Oxidation und anschließende Reduktion von **48** zur Inversion der Konfiguration an C-2 dar. Als Oxidationsmittel der Wahl erwies sich das toxische PCC. Hiermit ließen sich akzeptable Ausbeuten erhalten.

Weiterhin wurde eine alternative Synthese beschrieben, in der **32** aus L-(+)-Rhamnose-Monohydrat **31** dargestellt werden kann. Da hierfür das im Reaktionsverlauf (Schema 7.5) entstehende Minder mengen-Isomer β -**51** genutzt wurde, war die Gesamtausbeute mit 1% über zehn Reaktionsschritte nur gering verglichen mit der in Schema 7.6 dargestellten Synthese. Es wird jedoch ein in der Synthese von **66** anfallendes Nebenprodukt weiter verwendet, so dass auch diese alternative Synthese sinnvoll ist.

Für die anschließende Glykosylierung der Monosaccharid-Bausteine zum Zielmolekül **28** wurden verschiedene Strategien untersucht. Zunächst sollte der Aufbau des Trisaccharids in einer linearen Synthese erfolgen. Jedoch stellten sich hier mehrere Probleme heraus. So konnte eine Glykosylierung nicht reproduzierbar durchgeführt werden. Des Weiteren stellte sich die Methylierung des Trisaccharids **89** als sehr problematisch heraus. Als Alternative zur linearen Synthese wurde schließlich eine Blocksynthese entwickelt, in der **28** aus verschiedenen Syntheseblöcken zusammengesetzt wurde.

Einzig die in Schema 7.7 dargestellte Synthese konnte das geschützte Trisaccharid **90** letztlich erfolgreich und in guten Ausbeuten zugänglich machen.



Schema 7.7.

Zunächst wurden die Bausteine **92** und **78** hergestellt. So lieferte die Glykosylierung von **37** und **66** in guter Ausbeute das Disaccharid **92**. **78** wiederum konnte durch Verknüpfung des Monosaccharid-Bausteins **32** mit dem phenolischen Linker **29** und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe in 2-Position erhalten werden.

Die finale Verknüpfung der Blöcke zum Trisaccharid **90** gelang in guter Ausbeute. Erfreulicherweise lief diese Glykosylierung selektiv ab, so dass nur ein Anomer erhalten wurde. Letztlich konnte durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse bewiesen werden, dass es sich hierbei um das gewünschte Produkt **90** handelte.

Durch abschließende Entschützung des Trisaccharids **90** wurde schließlich das fluorierte PGL-I-Derivat **28** erhalten.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine effektive und erfolgreiche Synthese der Zielverbindung **28** ausgearbeitet werden. In dieser wurden als Startverbindungen drei verschiedene, kommerziell erhältliche Kohlenhydrate genutzt, die durch verschiedene Transformationen in die erforderlichen Monosaccharid-Bausteine überführt wurden.

Die längste lineare Sequenz der Synthese des Zielmoleküls verläuft über 15 Reaktionsstufen, worüber eine Gesamtausbeute von 5.9% erreicht wurde.

In weiteren Arbeiten der Arbeitsgruppe werden andere Derivate des PGL-I dargestellt, in denen jeweils eine der anderen freien OH-Gruppen, die im PGL-I (**8**) vorliegen, fluoriert wurden.^[47,48,78] Diese sollten zusammen mit **28** in biologischen Tests zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung eingesetzt werden. So können Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob die freien OH-Gruppen in **8** für die Bindung des *M. leprae* an die Schwann-Zelle verantwortlich ist.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Angaben

8.1.1 Analytische Methoden

NMR-Spektroskopie

^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- sowie ^{19}F -NMR-Spektren wurden mit den Geräten der Firmen *Varian* (Mercury (200 MHz), Unity Inova (500 MHz)) oder *Bruker* (Avance DPX 300 (300 MHz), Avance DRX 400 (400 MHz), Avance DRX 500 (500 MHz)) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ der Signale ist in ppm angegeben. Als interner Standard für die ^1H -NMR- sowie ^{13}C -NMR-Spektren dient das Signal von Chloroform ($\delta = 7.26$ ppm für ^1H -NMR, $\delta = 77.16$ für ^{13}C -NMR), Methanol ($\delta = 3.31$ ppm für ^1H -NMR, $\delta = 49.00$ ppm für ^{13}C -NMR), Aceton ($\delta = 2.05$ ppm für ^1H -NMR, $\delta = 29.84$ für ^{13}C -NMR) oder Dimethylsulfoxid ($\delta = 2.50$ ppm für ^1H -NMR, $\delta = 39.52$ ppm für ^{13}C -NMR).^[79] ^{19}F -NMR-Verschiebungen beziehen sich auf Hexafluorbenzol ($\delta = -162.90$ ppm) als interner Standard.^[80] Die Kopplungskonstante J ist in Hz angegeben.

Die Spinmultiplizitäten in den ^1H -NMR- und ^{19}F -NMR-Spektren werden wie folgt gekennzeichnet:

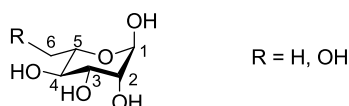
- (s) Singulett
- (d) Dublett
- (t) Triplett
- (q) Quartett
- (dd) Dublett von Dublett
- (dt) Dublett von Triplett
- (m) Multiplett
- (br s) breites Singulett

Alle ^{13}C -NMR-Spektren wurden unter ^1H -Breitbandentkopplung gemessen. Zur Zuordnung der C-Atome zu den Signalen wurden zusätzlich zweidimensionale NMR-Experimente wie korrelierte $^1\text{H}/^1\text{H}$ -NMR-Spektren (COSY, TOCSY) und korrelierte $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (HSQC, HMBC) aufgenommen. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet:

- (q) CH_3
- (t) CH_2
- (d) CH
- (s) $\text{C}_{\text{quartär}}$

Bei Vorliegen mehrerer Verbindungen in einer Fraktion (z.B. Anomerengemische) wurde das Verhältnis durch Integration der entsprechenden Signale (z.B. anomeres Zentrum) im ^1H -NMR-Spektrum ermittelt.

Die Nummerierung der Kohlenstoffatome in Monosacchariden in 8.2 erfolgt allgemein nach folgendem System und ist in den entsprechenden Molekülen nicht aufgeführt:



Bei größeren Strukturen werden die Zuordnungen in den Strukturen angegeben.

^1H -NMR-Spektren von literaturbekannten sowie ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren neuer Verbindungen sind im Anhang I dieser Arbeit enthalten. Weitere ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR-, ^{19}F -NMR sowie 2D-NMR-Spektren sind im Anhang II zu finden, der auf der beiliegenden CD enthalten ist.

IR-Spektroskopie

FT-IR-Spektren wurden mit einem Avatar-320 FT-IR-Spektrometer der Firma *Nicolet* durchgeführt. Die Substanzen wurden entweder nach Verdampfung aus CDCl_3 oder in Reinform als Film zwischen zwei KBr-Platten aufgebracht oder in fester Form mit KBr vermischt und zu einem Pressling verarbeitet. Die exakten Bedingungen sind bei den jeweiligen Experimenten aufgeführt. Die Absorptionsbanden sind gerundet in reziproker Wellenlänge (cm^{-1}) angegeben. Eine Zuordnung der Signale zu den funktionellen Gruppen wurde anhand tabellierter Werte vorgenommen.^[81]

Bestimmung des Schmelzpunktes

Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät Melting Point B-540 der Firma *Büchi Labortechnik* ermittelt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Massenspektrometrie

LCMS-ESI-Messungen wurden mit dem Massenspektrometer TSQ der Firma *Thermo Fisher Scientific* durchgeführt. Hierfür wurde 1 mg der zu untersuchenden Substanz in 1 mL Acetonitril gelöst. Die Kapillartemperatur lag bei 250 °C, die Ionisationsspannung betrug 4.5 kV.

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer LTQ Orbitrap gekoppelt mit dem Accela HPLC-System (Säule: „Hypersil Gold“: 50 mm × 1 mm, Partikelgröße: 1.9 μm) der Firma *Thermo Electron* durchgeführt. Die Kapillartemperatur betrug 275 °C, die Ionisationsspannung 3.8 kV. Als Lösungsmittel diente Acetonitril, die Konzentration betrug 1 mg Probe auf 1 mL Lösungsmittel. HRMS-Spektren wurden, sofern möglich, vom Molpeak angefertigt.

Polarimetrie

Optische Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 341 der Firma *PerkinElmer* oder dem P 8000-T der Firma *Krüss Optronic* aufgenommen. Hierzu wurden jeweils 10 mg Substanz in 1 mL Chloroform gelöst. Die Messung erfolgte in einer Küvette ($l = 1 \text{ dm}$) bei 20 °C mit der Na-Linie ($\lambda = 589 \text{ nm}$).

Kristallographie

Kristallstrukturanalysen wurden mit einem Diffraktometer der Firma *Oxford Diffraction* (Xcalibur2 CCD) durchgeführt. Die erhaltenen Daten wurden mit dem Programm SHELXS97 bearbeitet und visualisiert.

8.1.2 Chromatographische Verfahren

Zur Überprüfung des Reaktionsverlaufs wurden Dünnschichtchromatogramme auf DC-Fertigplatten der Firma *Merck* (Kieselgel 60 auf Aluminiumfolie, Fluoreszenzindikator F_{254}) angefertigt. Die Detektion der Verbindungen auf der DC-Platte erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) oder durch Anfärben mit einem Anfärbereagenz. Dieses wurde aus 2.0 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat, 4.2 g Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, 20 mL konz. Schwefelsäure und 200 mL Wasser hergestellt.

Die Reinigung und Trennung von Produktgemischen erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie.^[82] Dazu wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.04 – 0.063 mm) der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase verwendet. Gemische aus Cyclohexan und Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Methanol dienten als Eluent.

Für die analytische HPLC wurde ein Gerät der Reihe *Smartline* der Firma *Knauer* verwendet, welches aus folgenden Komponenten besteht: Autosampler 3950, Manager 5000, Pumpe 1000, UV-Detector 2600, RI-Detector 2300, Software Knauer ChromGate® V3.3.1. Für präparative HPLC-Trennungen wurde ebenfalls ein Gerät der Firma Knauer, Reihe *Smartline* verwendet. Die eingesetzten Komponenten waren Manager 5000, Pumpe 1000 (2x), RI-Detector 2400, UV-Detector 2600 und Valve Drive, Software Knauer ChromGate® V3.3.1. Es wurden dabei Säulen der Firma Knauer eingesetzt (Analytische HPLC: Eurospher II, 100-5-Si, 250x4 mm with precolumn; Präparative HPLC: Eurospher II, 100-10-Si, 250x20 mm). Für die analytische HPLC-Trennung wurde 1 mg der Probe in 1 mL Lösungsmittel gelöst. Die Probenaufnahme erfolgte über einen Autosampler. Der Laufmittelfluss betrug 2 mL/min. Für die präparative HPLC-Trennung wurde die Probensubstanz in möglichst wenig Laufmittel gelöst und je Durchlauf ca. 1 mL der Lösung mittels Spritze in das System injiziert. Der Laufmittelfluss betrug 20 mL/min. Als Laufmittel wurden Gemische aus *n*-Heptan (VWR, HiPerSolv CHROMANORM) und 2-Propanol (VWR, HiPerSolv CHROMANORM) verwendet.

8.1.3 F-SPE

Die Reinigung der Produkte, die einen Fluorous Tag enthalten, erfolgte durch eine Fluorous Solid Phase Extraction (F-SPE). Es wurde eine Kartusche der Firma Fluorous Technologies Incorporated (FluoroFlash, 10 g) verwendet.

Vorgang:^[77]

1. Die Säule wird unter positivem Druck mit 4 mL trockenem DMF gespült (nur bei einer neuen Säule).
2. Vorbehandlung: Die Säule wird unter positivem Druck mit 4 mL eines MeOH-H₂O-Gemisches (80:20) gespült. Das Eluat wird verworfen.

3. Die zu trennende Substanz wird in trockenem DMF (1 g/max. 2 mL) gelöst und die Säule wird unter positivem Druck damit beladen.
4. Fluorophobe Substanzen werden mit etwa 5 mL des MeOH-H₂O-Gemisches (80:20) von der Säule gespült.
5. Fluorophile Substanzen werden mit 5 mL MeOH von der Säule gespült.
6. Durch Waschen mit trockenem THF (5 mL) wird die Säule gewaschen und kann wiederverwendet werden.

8.1.4 Präparative Verfahren und Reagenzien

Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Die Zugabe von Reagenzien erfolgte durch Injektion über PE-Spritzen oder im Argon-Gegenstrom. Während der Reaktion wurde ein leichter Argon-Überdruck gewährleistet.

Die trockenen Lösungsmittel Dichlormethan, THF, Toluol, Diethylether sowie Acetonitril wurden dem Solvent Purification System MB SPS 800 der Firma MBRAUN entnommen. Die für die Säulenchromatographie sowie Extraktionen verwendeten Lösungsmittel Cyclohexan, Diethylether, Ethylacetat, Dichlormethan und Methanol wurden vor Gebrauch destilliert.

Folgende Lösungsmittel wurden käuflich erworben: Aceton (Acros, 99+%), *N,N*-Dimethylformamid (Acros, 99.8%), Dimethylsulfoxid (Acros, 99.7+%, trocken über Molekularsieb), Methanol (Acros, 99.8%, trocken über Molekularsieb), Pyridin (AlfaAesar, 99.5+%).

Folgende Chemikalien wurden käuflich erworben:

Amberlite IR-120, H-Form (*AlfaAesar*), Ammoniumchlorid (99.5%, *Grüssing*), Benzoylchlorid (99%, *ABCR*), Benzylamin (99%, *Acros*), [Bis(2-methoxyethyl)amino]schwefeltrifluorid (BAST, 2.7 M in Toluol, *Acros*), Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2.0 M in DCM, *Acros*), Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (98%, *AlfaAesar*), *tert*-Butyldimethylchlorsilan (98%, *Acros*), *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (98%, *AlfaAesar*), Cäsiumfluorid (99.9%, *AlfaAesar*), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 99%, *AlfaAesar*), Diaceton-D-glucose (98+%, *Acros*), Dibutylzinnoxid (98%, *AlfaAesar*), 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon (98+%, *AlfaAesar*), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (98%, *Acros*), Diethylaminoschwefeltrifluorid (99%, *Acros*), *N,N*-Diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluorpropylamin (90%, *Acros*), Diethylazodicarboxylat-Lösung (~40% in Toluol, *Sigma-Aldrich*), 2,2-Dimethoxypropan (98%, *AlfaAesar*), 4-Dimethylaminopyridin (99%, *Acros*), Essigsäureanhydrid (99%, *Acros*), Essigsäure (100%, *VWR*), L-(-)-Fucose (>95%, *Roth*), Hydrazin-Hydrat (100% (64% Hydrazin), *Acros*), 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure (99%, *Acros*), Hyflo Super Gel (*Fluka*), Imidazol (99%, *Acros*), Iodmethan (99%, *Merck*), *N*-Iodsuccinimid (98%, *ABCR* oder *Acros*), Levulinsäure (98%, *Janssen*), 2,6-Lutidin (99%, *Acros*), Magnesiumsulfat (99%, *Grüssing*), *p*-Methoxybenzylchlorid (98%, *Acros*), 4-Morpholinschwefeltrifluorid (95%, *AlfaAesar*), Natriumacetat (wasserfrei, *KMF*), Natriumchlorid (99%, *Grüssing*), Natriumfluorid (97%, *Acros*), Natriumhydrid (60% Suspension in Mineralöl, *Acros*), Natriumhydrogencarbonat (99%, *Grüssing*), Natriumhydroxid (99%, *Grüssing*), Natriummethanolat (30 wt% in Methanol, *Acros*), Natriumsulfat (98%, *Grüssing*), Oxalylchlorid (98%, *Acros*), 1H,1H,2H,2H-Perfluoro-1-decanol (97%, *AlfaAesar*),

Phenylsulfinylpiperidin (97%, *Sigma-Aldrich*), Phenylsulfoxid (97%, *Acros*), Pyridiniumchlorochromat (98%, *Acros*), Pyridiniumdichromat (98%, *Acros*), L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (99%, *AlfaAesar*), Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (98%, *AlfaAesar*), Silbernitrat (Altbestände), Silbertrifluormethansulfonat ($\geq 99\%$, *Sigma-Aldrich*), Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1 M in THF, *AlfaAesar*), Tetra-*N*-butylammoniumiodid (98%, *AlfaAesar*), Thionylchlorid (99.5+%, *Acros*), Thiophenol (99%, *AlfaAesar*), *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (99%, *Acros*), *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (99%, *Acros*), Trichloracetonitril (98%, *AlfaAesar*), Triethylamin (pur, *Riedel-de-Haen*), Triethylsilyltrifluormethansulfonat (98%, *AlfaAesar*), Trifluoressigsäure (99%, *Acros*), Trifluormethansulfonsäureanhydrid (98%, *AlfaAesar*), Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (99%, *AlfaAesar*), Triphenylphosphin (99%, *Acros*), 2,4,6-Tri-*tert*-butylpyrimidin (97%, *Sigma-Aldrich*).

Silberoxid wurde gemäß folgender Vorschrift frisch hergestellt:

In zwei Bechergläsern werden je 6.5 mL H₂O auf etwa 90 °C erhitzt. In Glas 1 wird Silbernitrat (1.00 g, 5.90 mmol) gelöst, in Glas 2 Natriumhydroxid (236 mg, 5.90 mmol). Anschließend wird der Inhalt aus Glas 2 in Glas 1 gegeben und die Suspension heiß über eine Filterpapiernutsche gegeben. Unter Argon wird dann nacheinander mit heißem H₂O (10 mL), destilliertem Ethanol (10 mL) sowie trockenem Methanol (10 mL) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wird unter Lichtausschluss im Vakuum getrocknet. Es werden 448 mg (1.93 mmol, 33%) Ag₂O als brauner Feststoff erhalten.

8.2 Synthese der Monosaccharid-Bausteine

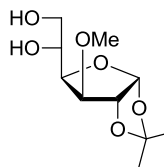
8.2.1 Synthese des Glucose-Bausteins 37

1,2-*O*-Isopropyliden-3-*O*-methyl- α -D-glucofuranose (72)

(MT-394/MT-395)

Analog der Literaturvorschrift^[78] wird unter Argonatmosphäre Diaceton- α -D-glucose (**71**, 15.0 g, 57.6 mmol) in trockenem DMF (150 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 3.50 g, 86.4 mmol, 1.5 Äq.) in drei Portionen hinzugefügt und einige Minuten gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend wird Methyljodid (5.40 mL, 12.3 g, 86.4 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt und 18 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Lösung wird mit H₂O hydrolysiert und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 17.1 g des Rohproduktes als gelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Das Rohprodukt wird in 80%iger Essigsäure (140 mL) gelöst und 18.5 Std. bei RT gerührt. Nach Entfernung der Säure im Vakuum wird das Produkt durch Säulenchromatographie (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) gereinigt. Es werden 12.5 g (53.5 mmol, 93% über 2 Stufen) des Produktes **72** als farbloses Öl erhalten.

**72**

$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.31, 1.48$ (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.81 (br s, 1 H, OH), 3.13 (br s, 1 H, OH), 3.45 (s, 3 H, OCH_3), 3.70 (dd, $J = 11.5, 5.5$ Hz, 1 H, 6-H), 3.82 (dd, $J = 11.5, 3.0$ Hz, 1 H, 6-H), 3.87 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.96-4.00 (m, 1 H, 5-H), 4.11 (q, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 4-H), 4.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, 1-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 26.1, 26.6$ (2 q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 57.7 (q, OCH_3), 64.3 (t, C-6), 69.3 (d, C-5), 79.7 (d, C-2), 81.2 (d, C-3), 84.3 (d, C-4), 104.9 (d, C-1), 111.7 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

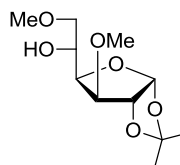
Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[83,84] überein.

1,2-O-Isopropyliden-3,6-di-O-methyl- α -D-glucopyranose (**73**)

(MT-397/MT-399)

Analog der Literaturvorschrift^[85] wird unter Argonatmosphäre **72** (12.5 g, 53.1 mmol) in trockenem Pyridin (120 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (10.1 g, 53.1 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und unter Erwärmung auf RT für 19 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit H_2O hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je dreimal mit 1 M HCl, ges. aq. NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es werden 21.3 g des Rohproduktes als farbloses Öl erhalten, das direkt weiter umgesetzt wird.

Das Rohprodukt wird unter Argon in trockenem Methanol (200 mL) gelöst und mit einer Natriummethanolat-Lösung (5.33 M in Methanol; 15.5 mL, 82.4 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Es wird 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit H_2O hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1 \rightarrow 1:1) wird **73** (6.15 g, 24.8 mmol, 47% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

**73**

$R_f = 0.11$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.34, 1.50$ (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.75 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H, OH), 3.42, 3.48 (2 s, je 3 H, OCH_3), 3.54 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1 H, 6-H), 3.63 (dd, $J = 9.9, 3.1$ Hz, 1 H, 6-H), 3.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.05-4.14 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 4.59 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, 2-H), 5.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, 1-H).

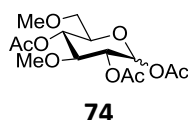
Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[86] überein.

1,2,4-Tri-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-methyl- α,β -D-glucopyranose (**74**)^[87,88]

(MT-404/MT-406)

Es wird **73** (6.15 g, 24.8 mmol) in 60 mL 80%iger aq. Essigsäure gelöst und für 6.5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Aufgrund noch unvollständigen Umsatzes wird für 16 Std. bei RT weitergerührt. Anschließend wird die Essigsäure im Vakuum entfernt. Es werden 5.16 g des Rohproduktes als gelbliches Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Unter Argon wird das Rohprodukt in trockenem Pyridin (75 mL) gelöst und mit Essigsäureanhydrid (16.3 mL, 17.7 g, 174 mmol, 7.0 Äq.) versetzt. Es wird 16 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit H_2O hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden fünfmal mit 1 M HCl, dreimal mit H_2O und einmal mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **74** (4.00 g, 12.0 mmol, 48% über 2 Stufen) als α/β -Gemisch ($\alpha:\beta \approx 50:50$) als farbloser Feststoff erhalten.



$R_f = 0.16$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.05, 2.08, 2.09, 2.11, 2.12, 2.16$ (6 s, je 3 H, OC(O)CH_3), 3.33, 3.34 (2 s, je 3 H, OCH_3), 3.39-3.50 (m, 4 H), 3.42, 3.46 (2 s, je 3 H, OCH_3), 3.54 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.63-3.68 (m, 1 H, 5-H), 3.71 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H, 3-H), 3.92-3.98 (m, 1 H, 5-H), 4.95-5.12 (m, 4 H), 5.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 1- H_β), 6.30 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, 1- H_α).

Die Signale konnten nicht eindeutig einem der beiden vorliegenden Isomere zugeordnet werden.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[78] überein.

2,4-Di-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-methyl- α,β -D-glucopyranose (**75**)

Methode A:^[89]

(MT-428)

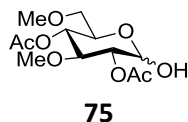
Unter Argonatmosphäre wird **74** (1.82 g, 5.44 mmol) in trockenem THF (35 mL) gelöst und mit Benzylamin (0.90 mL, 874 mg, 8.16 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Lösung wird bei RT für 18 Std. gerührt. Es wird mit kaltem H_2O hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung, ges. aq. NaHCO_3 -Lösung sowie ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird β -**75** (1.49 g, 5.10 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

Methode B:^[90]

(MT-357)

Es wird **36**^[49] (794 mg, 2.07 mmol) in einem Gemisch aus trockenem DCM (20 mL) und H₂O (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden *N*-Iodsuccinimid (513 mg, 2.28 mmol, 1.1 Äq.) und Trifluoressigsäure (0.17 mL, 260 mg, 2.28 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und es wird 17 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Anschließend wird die Lösung mit ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **75** (471 mg, 1.61 mmol, 78%) als α,β -Gemisch ($\alpha:\beta = 20:80$) als farbloses Öl erhalten.



R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

β -**75**:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2.12, 2.14$ (2 s, je 3 H, OC(O)CH₃), 3.36, 3.47 (2 s, je 3 H, OCH₃), 3.38-3.44 (m, 3 H), 3.79 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.10-4.15 (m, 1 H), 4.79-4.83 (m, 1 H), 4.90 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 5.44 (br s, 1 H, 1-H).

Folgende Signale können dem Mindermengen-Anomers α -**75** zugeordnet werden:

4.63 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 6.96-5.04 (m, 2 H), 6.25 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H, 1-H).

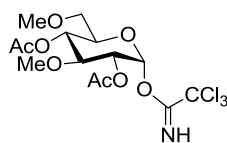
Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[27] überein.

1-O-(2,4-Di-O-acetyl-3,6-di-O-methyl- α -D-glucopyranosyl)-trichloroacetimidat (**37**)

(MT-359)

Analog der Literaturvorschrift^[27] wird unter Argon **75** (471 mg, 1.61 mmol) in trockenem DCM (80 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden Trichloroacetonitril (3.30 mL, 4.74 g, 32.2 mmol, 20.0 Äq.) und DBU (36 μ L, 37 mg, 0.24 mmol, 0.15 Äq.) hinzugefügt und es wird 2 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **37** (603 mg) als α -Anomer im Gemisch mit Ethylacetat (**37**:Ethylacetat \approx 80:20) als farbloses Öl erhalten. Das verbliebene Lösungsmittel konnte aufgrund

der geringen Stabilität der Verbindung nicht durch Erhitzen des Produktes im Vakuum entfernt werden.



37

$R_f = 0.25$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2.07, 2.13$ (2 s, je 3 H, OC(O)CH_3), 3.34, 3.49 (2 s, je 3 H, OCH_3), 3.43-3.48 (m, 2 H, 6-H), 3.84 (t, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 3-H), 4.01-4.08 (m, 1 H, 5-H), 5.02 (dd, $J = 10.1, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.12 (dd, $J = 10.3, 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.63 (s, 1 H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 20.6, 20.9$ (2 q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 59.4, 60.0 (2 q, OCH_3), 69.7 (d), 71.2 (t, C-6), 71.5, 71.7 (3 d), 78.2 (d, C-3), 93.5 (d, C-1), 160.7 (s, $\text{C}=\text{NH}$), 169.4, 169.8 (2 s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

Die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[27] überein.

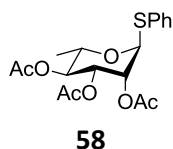
8.2.2 Synthese des Rhamnose-Bausteins 66

Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**58**)

(MT-202/MT-203)

Analog der Literaturvorschrift^[88] wird L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**, 10.0 g, 54.9 mmol) auf 0 °C gekühlt und unter Argon mit Essigsäureanhydrid (52.0 mL, 56.1 g, 0.55 mol, 10.0 Äq.) sowie Perchlorsäure (70% in H_2O , 0.06 mL, 0.11 g, 1.10 mmol, 0.02 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 18 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt und anschließend in eine Mischung aus ges. aq. NaHCO_3 -Lösung und Eis gegeben. Es wird DCM hinzugefügt und weitere 2 Std. gerührt. Die wässrige Phase wird zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es werden 18.6 g des Rohproduktes als farbloses Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wird.

Das Rohprodukt wird in trockenem DCM (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (10.6 mL, 11.9 g, 84.0 mmol, 1.5 Äq.) sowie Thiophenol (8.60 mL, 9.25 g, 84.0 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 65 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Anschließend wird mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit H_2O und einmal mit ges. aq. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) wird das Produkt α -**58** (17.5 g, 45.8 mmol, 83% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.



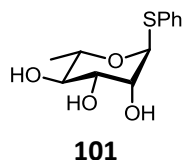
$R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 6-H), 2.02, 2.09, 2.15 (3 s, je 3 H, OC(O)CH_3), 2.20-2.43 (m, 3 H, OH), 4.37 (dq, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.15 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.30 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H), 5.51 (dd, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.28-7.37 (m, 3 H, Ar), 7.44-7.51 (m, 2 H, Ar).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[91] überein.

Phenyl-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**101**)

(MT-206)

Unter Argonatmosphäre wird **58** (14.0 g, 36.5 mmol) analog der Literaturvorschrift^[92] in trockenem Methanol (150 mL) gelöst und mit einer Natriummethanolat-Lösung (5.33 M in Methanol; 2.00 mL, 10.8 mmol, 0.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 19 Std. bei RT gerührt und anschließend mit einem Ionentauscher (Amberlite IR-120, H-Form) neutralisiert. Dieser wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird **101** (9.74 g) als α/β -Gemisch ($\alpha:\beta \approx 80:20$) im Gemisch mit Ethylacetat (**101**:Ethylacetat $\approx 60:40$) als farbloser Feststoff erhalten.



$R_f = 0.07$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 1.34$ (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 6-H), 3.52 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.81 (dd, $J = 9.2, 3.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.16-4.27 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 5.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H, 1-H), 7.28-7.37 (m, 3 H, Ar), 7.43-7.52 (m, 2 H, Ar).

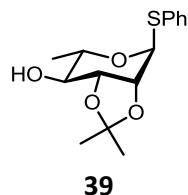
Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[91] überein.

Phenyl-2,3-O-isopropyliden-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**39**)

(MT-383)

Analog Literaturvorschrift^[93] wird zu einer Lösung aus **101** (13.0 g, 50.8 mmol) in trockenem Aceton (275 mL) wird 2,2-Dimethoxypropan (62.3 mL, 52.9 g, 50.8 mmol, 10.0 Äq.) hinzugefügt. Es wird so viel *p*-Toluolsulfonsäure hinzugefügt, bis die Lösung einen pH-Wert von etwa 2 aufweist.

Anschließend wird für 21.5 Std. bei RT gerührt. Es wird DCM hinzugefügt und je zweimal mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **39** (13.9 g, 46.8 mmol, 92%) als gelber Feststoff erhalten.



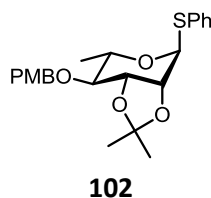
R_f = 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 6-H), 1.38, 1.55 (2 s, je 3 H, C(CH₃)₂), 2.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, OH), 3.49 (ddd, *J* = 9.7, 7.6, 4.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.06-4.15 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 4.37 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.76 (s, 1 H, 1-H), 7.28-7.36 (m, 3 H, Ar), 7.46-7.52 (m, 2 H, Ar).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[91] überein.

Phenyl-2,3-O-isopropyliden-4-O-(4-methoxybenzyl)-1-thio-α-L-rhamnopyranosid (**102**)

(MT-113)

In Analogie zur Literaturvorschrift^[94] wird **39** (3.00 g, 10.1 mmol) unter Argon in trockenem DMF (70 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 606 mg, 15.2 mmol, 1.5 Äq.) portionsweise hinzugefügt. Nach Abklingen der Gasentwicklung werden *p*-Methoxybenzylchlorid (2.10 mL, 2.37 g, 15.2 mmol, 1.5 Äq.) sowie Tetra-*n*-butylammoniumiodid (1.87 g, 5.05 mmol, 0.5 Äq.) hinzugegeben und es wird 18 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit H₂O hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **102** (4.17 g, 10.0 mmol, 99%) als farbloser Feststoff erhalten.



R_f = 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, 6-H), 1.37, 1.52 (2 s, je 3 H, C(CH₃)₂), 3.27 (dd, *J* = 9.8, 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, ArOCH₃), 4.11 (dq, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.26-4.36 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 4.56 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, CH₂ArOCH₃), 4.84 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, CH₂ArOCH₃), 5.72 (s, 1 H, 1-H), 6.84-6.89 (m, 2 H, Ar), 7.22-7.32 (m, 5 H, Ar), 7.42-7.47 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.8 (q, C-6), 26.6, 28.2 (2 q, C(CH₃)₂), 55.4 (q,

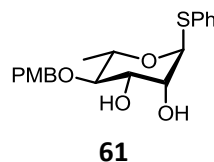
CH₂ArOCH₃), 66.4 (d, C-5), 73.0 (t, CH₂ArOCH₃), 76.8, 78.6 (2 d, C-3, C-4), 81.3 (d, C-2), 83.9 (d, C-1), 109.5 (s, C(CH₃)₂), 113.8, 127.6, 129.1, 129.8 (4 d, Ar), 130.5 (s, Ar), 131.9 (d, Ar), 133.7 (s, Ar), 159.3 (s, Ar).

Die ¹H-NMR- sowie ¹³C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[78] überein.

Phenyl-4-O-(4-methoxybenzyl)-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**61**)

(MT-117)

Es wird **102** (4.17 g, 10.0 mmol) in 60%iger aq. Essigsäure (120 mL) gelöst und 6 Std. bei 50 °C gerührt. Aufgrund unvollständigen Umsatzes wird 20 Std. bei RT weiter gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **61** (2.49 g, 6.60 mmol, 66%) als farbloser Feststoff erhalten. Zudem werden 1.05 g (2.5 mmol, 25%) des Edukts **102** reisoliert.



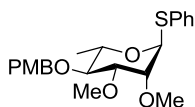
R_f = 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 6-H), 3.42 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.82 (s, 3 H, CH₂ArOCH₃), 3.91 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.17-4.25 (m, 2 H, H-2, H-5), 4.62-4.74 (m, 2 H, CH₂ArOCH₃), 5.48 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H, 1-H), 6.88-6.95 (m, 2 H, Ar), 7.25-7.34 (m, 5 H, Ar), 7.43-7.49 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.9 (q, C-6), 55.3 (q, CH₂ArOCH₃), 68.6 (d, C-5), 71.8, 72.5 (2 d, C-3, C-4), 74.7 (t, CH₂ArOCH₃), 81.4 (d, C-2), 87.3 (d, C-1), 114.1, 127.3, 129.0, 129.7 (4 d, Ar), 130.1 (s, Ar), 131.4 (d, Ar), 134.1 (s, Ar), 159.5 (s, Ar).

Die ¹H-NMR- sowie ¹³C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[78] überein.

Phenyl-4-O-(4-methoxybenzyl)-2,3-di-O-methyl-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**33**)

(MT-398)

Analog zur Literaturvorschrift^[78] wird **61** (1.16 g, 3.10 mmol) unter Argon in trockenem DMF (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 372 mg, 9.30 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben. Nachdem die Gasentwicklung beendet ist, wird Methyljodid (0.58 mL, 1.32 g, 9.30 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und es wird 17 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Es wird mit H₂O hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) wird **33** (1.17 g, 94%) als farbloses Öl erhalten.

**33**

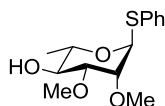
$R_f = 0.40$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.32$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 6-H), 3.51, 3.56 (2 s, je 3 H, OCH_3), 3.48-3.57 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 3.81 (s, 3 H, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 3.88 (dd, $J = 2.9$, 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.14 (dq, $J = 9.0$, 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.56 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 4.85 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 5.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H), 6.84-6.93 (m, 2 H, Ar), 7.27-7.34 (m, 5 H, Ar), 7.44-7.52 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 17.8$ (q, C-6), 55.3 (q, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 57.8, 58.2 (2 q, OCH_3), 68.9 (d, C-5), 75.1 (t, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 79.0, 80.1 (2 d, C-3, C-4), 81.8 (d, C-2), 84.6 (d, C-1), 113.8, 127.2, 129.0, 129.6 (4 d, Ar), 130.7 (s, Ar), 131.0 (d, Ar), 134.8 (s, Ar), 159.2 (s, Ar).

Die $^1\text{H-NMR}$ - sowie $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[78] überein.

Phenyl-2,3-di-O-methyl-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**66**)

(MT-407)

Es wird **33** (1.17 g, 2.90 mmol) analog zur Literaturvorschrift^[94] in trockenem DCM (80 mL) und H_2O (4 mL) gelöst. Nach Zugabe von DDQ (790 mg, 3.48 mmol, 1.2 Äq.) wird die Lösung 3 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird ges. aq. NaHCO_3 -Lösung hinzugegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **66** (803 mg, 2.82 mmol, 97%) als farbloser Feststoff erhalten.

**66**

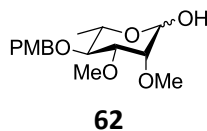
$R_f = 0.17$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); Smp.: 105 °C; $[\alpha]_D^{20} -145.7$ (c 1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.34$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6-H), 2.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, OH), 3.40 (dd, $J = 9.4$, 3.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.48, 3.50 (2 s, je 3 H, OCH_3), 3.65 (td, $J = 9.4$, 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 3.90-3.91 (m, 1 H, 2-H), 4.14 (dq, $J = 9.4$, 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.63 (s, 1 H, 1-H), 7.27-7.35 (m, 3 H, Ar), 7.46-7.52 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 17.8$ (q, C-6), 57.1, 58.4 (2 q, OCH_3), 69.4 (d, C-5), 72.0, 77.8 (2 d, C-3, C-4), 81.5 (d, C-2), 85.0 (d, C-1), 127.5, 129.2, 131.1 (3 d, Ar), 134.9 (s, Ar); IR (Film, CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3417$, 3388, 2970, 2931, 2893, 2828, 2360, 2341, 1477, 1439, 1112, 1078, 839 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285.1155; gefunden: 285.1150.

8.2.3 Synthese des Rhamnose-Bausteins 63

4-O-(4-Methoxybenzyl)-2,3-di-O-methyl- α,β -L-rhamnopyranose (62)

(MT-139)

Es wird **33** (850 mg, 2.10 mmol) in trockenem DCM (30 mL) und H₂O (3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden *N*-Iodsuccinimid (473 mg, 2.10 mmol, 1.0 Äq.) und Trifluoressigsäure (0.16 mL, 239 mg, 2.10 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und 2 Std. gerührt. Die Lösung wird mit ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **62** (525 mg) im Gemisch mit Ethylacetat (**62**: Ethylacetat \approx 75:25) als farbloser Feststoff (α/β -Gemisch, $\alpha:\beta \approx$ 40:60) erhalten.



$R_f = 0.82$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

β -**62**:

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.28$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H), 3.01 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, OH), 3.26-3.38 (m, 1 H), 3.43 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 3.52, 3.54 (2 s, je 3 H, OCH₃), 3.64-3.67 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H, CH₂ArOCH₃), 3.85-3.92 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.83 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 1-H), 6.84-6.90 (m, 2 H, Ar), 7.25-7.32 (m, 2 H, Ar).

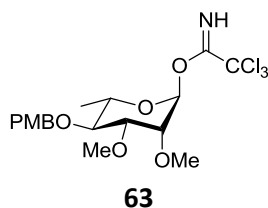
Folgende Signale können dem Mindermengen-Anomer α -**62** zugeordnet werden:

5.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 1-H).

1-O-(4-O-(4-Methoxybenzyl)-2,3-di-O-methyl- α,β -L-rhamnopyranosyl)trichloracetimidat (63)

(MT-153)

Analog der Literaturvorschrift^[27] wird **62** (100 mg, 0.32 mmol) unter Argonatmosphäre in trockenem DCM (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden Trichloracetonitril (0.64 mL, 924 mg, 6.40 mmol, 20.0 Äq.) sowie DBU (8 μ L, 8 mg, 0.05 mmol, 0.15 Äq.) hinzugegeben und 1.5 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **63** (136 mg) im Gemisch mit Ethylacetat (**63**:Ethylacetat \approx 85:15) als farbloses Öl erhalten. Das verbliebene Lösungsmittel konnte aufgrund der geringen Stabilität der Verbindung nicht durch Erhitzen des Produktes im Vakuum entfernt werden.



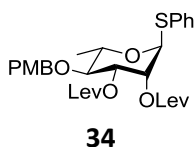
$R_f = 0.22$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.32$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 6-H), 3.52 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.56, 3.59 (2 s, je 3 H, OCH_3), 3.65 (dd, $J = 9.4, 3.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.78-3.79 (m, 1 H, 2-H), 3.81 (s, 3 H, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 3.84-3.93 (m, 1 H, 5-H), 4.57 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 4.85 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 6.34 (s, 1 H, 1-H), 6.84-6.93 (m, 2 H, Ar), 7.28-7.33 (m, 2 H, Ar), 8.60 (s, 1 H, NH).

8.2.4 Synthese des Rhamnose-Bausteins 67

Phenyl-2,3-di-*O*-levulinoyl-4-*O*-(4-methoxybenzyl)-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**34**)

(MT-233)

Unter Argonatmosphäre wird **61** (1.45 g, 3.84 mmol) analog zur Literaturvorschrift^[95] in trockenem DCM (50 mL) gelöst. Es werden DMAP (1.41 g, 11.5 mmol, 3.0 Äq.), DCC (2.38 g, 11.5 mmol, 3.0 Äq.) sowie Levulinsäure (1.26 mL, 1.43 g, 12.3 mmol, 3.2 Äq.) hinzugefügt und 26 Std. bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend über Kieselgel filtriert und mit Cyclohexan/Ethylacetat (1:1) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1 \rightarrow 1:1) wird **34** (2.05 g, 3.57 mmol, 93%) als farbloser Feststoff (Reinheit $\approx 70\%$) erhalten.



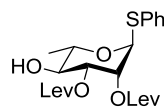
$R_f = 0.39$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.33$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 6-H), 2.204, 2.198 (2 s, je 3 H, $\text{OC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)CH}_3$), 2.48-2.86 (m, 8 H, $\text{OC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)CH}_3$), 3.56 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.82 (s, 3 H, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 4.28 (dq, $J = 9.4, 6.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 4.72 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{ArOCH}_3$), 5.25 (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H), 5.51 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.89-6.91 (m, 2 H, Ar), 7.28-7.32 (m, 5 H, Ar), 7.44-7.47 (m, 2 H, Ar).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[78] überein.

Phenyl-2,3-di-O-levulinoyl-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (67)

(MT-273)

34 (100 mg, 0.17 mmol) wird analog zur Literaturvorschrift^[94] in trockenem DCM (9 mL) und H₂O (0.5 mL) gelöst. Es wird DDQ (46 mg, 0.20 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und 1 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird ges. aq. NaHCO₃-Lösung hinzugegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **R10L** (63 mg, 0.14 mmol, 82%) als farbloser Feststoff erhalten.

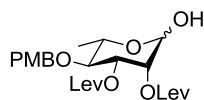
**67**

R_f = 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, 6-H), 2.20, 2.22 (2 s, je 3 H, OC(O)CH₂CH₂C(O)CH₃), 2.49-2.94 (m, 9 H, OC(O)CH₂CH₂C(O)CH₃, OH), 3.73 (td, J = 9.8, 3.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.23-4.31 (m, 1 H, 5-H), 5.17 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.38 (d, J = 1.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.48 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.28-7.34 (m, 3 H, Ar), 7.45-7.49 (m, 2 H, Ar).

8.2.5 Synthese des Rhamnose-Bausteins 65**2,3-Di-O-levulinoyl-4-O-(4-methoxybenzyl)- α -L-rhamnopyranose (64)**

(MT-250)

Unter Argon wird **34** (1.00 g, 1.74 mmol) in trockenem DCM (100 mL) und H₂O (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden *N*-Iodosuccinimid (431 mg, 1.91 mmol, 1.0 Äq.) und Trifluoressigsäure (0.33 mL, 218 mg, 1.91 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und 17 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Lösung wird mit ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1 → Ethylacetat) wird **64** (leicht verunreinigt; 701 mg, 1.46 mmol, ca. 84%) als farbloser Feststoff erhalten.

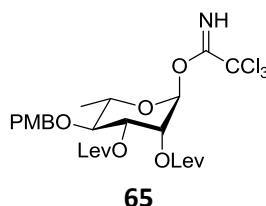
**64**

R_f = 0.10 (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

1-O-(2,3-Di-O-levulinoyl-4-O-(4-methoxybenzyl)- α -L-rhamnopyranosyl)trichloracetimidat (65)

(MT-252)

Unter Argon wird **64** (300 mg, 0.62 mmol) analog zur Literaturvorschrift^[27] in trockenem DCM (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden Trichloracetonitril (1.24 mL, 1.79 g, 12.4 mmol, 20.0 Äq.) sowie DBU (14 μ L, 14 mg, 0.09 mmol, 0.15 Äq.) hinzugegeben und 2 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1) wird **65** (340 mg, 0.54 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

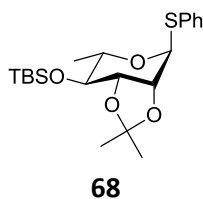


R_f = 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.19, 2.22 (2 s, je 3 H, OC(O)CH₂CH₂C(O)CH₃), 2.48-2.86 (m, 8 H, OC(O)CH₂CH₂C(O)CH₃), 3.59 (t, J = 9.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.81 (s, 3 H, CH₂ArOCH₃), 4.02 (dq, J = 9.4, 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.58 (d, J = 10.5 Hz, 1 H, CH₂ArOCH₃), 4.74 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, CH₂ArOCH₃), 5.34 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.46 (dd, J = 3.4, 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.15 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 1-H), 6.87-6.93 (m, 2 H, Ar), 7.27-7.32 (m, 2 H, Ar), 8.66 (s, 1 H, NH).

8.2.6 Synthese des Rhamnose-Bausteins 66 – Route B**Phenyl-2,3-O-isopropyliden-4-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (68)^[96]**

(MT-421)

Unter Argon wird **39** (786 mg, 2.65 mmol) in trockenem DCM (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 2,6-Lutidin (0.77 mL, 710 mg, 6.63 mmol, 2.5 Äq.) sowie *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (1.24 mL, 1.40 g, 5.30 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt und 1 Std. gerührt. Anschließend wird mit ges. aq. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan \rightarrow Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1) wird **68** (1.09 g, 2.65 mmol, >99%) als farbloser Feststoff erhalten.



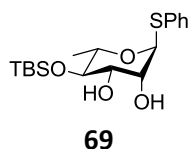
$R_f = 0.78$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.09$, 0.16 (2 s, je 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6-H), 1.35, 1.53 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.42 (dd, $J = 9.6$, 7.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.99-4.07 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 4.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.74 (s, 1 H, 1-H), 7.24-7.33 (m, 3 H, Ar), 7.46-7.50 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = -4.7$, -3.8 (2 q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.8 (q, C-6), 18.3 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.7, 28.3 (2 q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 67.8 (d, C-5), 76.4, 76.9, 79.1 (3 d, C-2, C-3, C-4), 84.2 (d, C-1), 109.3 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 127.6, 129.1, 131.9 (3 d, Ar), 133.9 (s, Ar).

Die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[93] überein.

Phenyl-4-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**69**)^[96]

(MT-441)

Unter Argonatmosphäre wird **68** (6.51 g, 15.9 mmol) in trockenem DCM (80 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2.0 M in DCM, 11.9 mL, 23.8 mmol, 1.5 Äq.) langsam hinzugegeben und 25 Min. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1 \rightarrow 3:1) wird **69** (3.77 g, 10.2 mmol, 64%) als farbloses Öl erhalten.



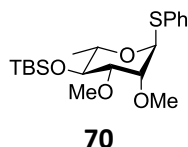
$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.12$, 0.16 (2 s, je 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6-H), 2.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, OH), 2.46-2.52 (m, 1 H, OH), 3.54 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.72-3.79 (m, 1 H, 3-H), 4.07-4.15 (m, 1 H, 5-H), 4.19-4.20 (m, 1 H, 2-H), 5.48 (s, 1 H, 1-H), 7.26-7.35 (m, 3 H, Ar), 7.44-7.50 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = -4.2$, -3.6 (2 q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 (q, C-6), 18.4 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 69.9, 72.76, 72.84, 75.1 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 87.7 (d, C-1), 127.5, 129.2, 131.6 (3 d, Ar), 134.3 (s, Ar).

Phenyl-2,3-di-O-methyl-4-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**70**)

(MT-443)

Unter Argon wird **69** (3.74 g, 10.1 mmol) analog zur Literaturvorschrift^[78] in trockenem DMF (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1.21 g, 30.3 mmol, 3.0 Äq.) hinzugefügt. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird Methyljodid (1.90 mL, 4.30 g, 30.3 mmol, 3.0 Äq.) hinzugefügt und es wird 16 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit H_2O hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden je zweimal mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1) wird **70** (4.03 g, 10.1 mmol, >99%) als farbloses Öl erhalten.



$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 0.09$, 0.11 (2 s, je 3 H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6-H), 3.28 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.41, 3.46 (2 s, je 3 H, OCH₃), 3.60 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 4-H), 3.87 (br s, 1 H, 2-H), 4.00-4.12 (m, 1 H, 5-H), 5.61 (s, 1 H, 1-H), 7.27-7.37 (m, 3 H, Ar), 7.45-7.52 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = -4.6$, -3.8 (2 q, Si(CH₃)₂), 18.3 (q, C-6), 18.4 (s, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, SiC(CH₃)₃), 57.1, 58.4 (2 q, OCH₃) 70.6, 73.3, 78.4, 82.1 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 85.1 (d, C-1), 127.3, 129.2, 131.2 (3 d, Ar), 135.2 (s, Ar).

Phenyl-2,3-di-O-methyl-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (**66**)

(MT-446)

Analog zur Literaturvorschrift^[96] wird **70** (2.29 g, 5.75 mmol) unter Argon in trockenem THF (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1 M in THF, 14.4 mL, 14.4 mmol, 2.5 Äq.) hinzugegeben und 6.5 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Es wird mit H₂O hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1 → 2:1) wird **66** (1.50 g, 5.26 mmol, 91%) als farbloser Feststoff erhalten.

8.2.7 Synthese des fluorierten Rhamnose-Bausteins **32** aus L-(-)-Fucose

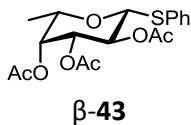
Phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl-1-thio- α/β -L-fucopyranosid (**43**)

(MT-102/105)

Es wird L-(-)-Fucose (**30**, 5.00 g, 30.5 mmol) unter Argonatmosphäre analog zur Literaturvorschrift^[88] bei 0 °C mit Essigsäureanhydrid (28.8 mL, 31.1 g, 305 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Anschließend wird Perchlorsäure (70% in H₂O, 0.04 mL, 64 mg, 0.61 mmol, 0.02 Äq.) hinzugefügt und unter Erwärmung auf RT für 16 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wird in eine Mischung aus Eis und ges. aq. NaHCO₃-Lösung gegeben, mit DCM (100 mL) versetzt und weitere 2 Std. gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung

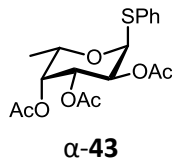
und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es werden 9.69 g eines braunen Öls als Rohprodukt erhalten.

Dieses wird nach Literaturvorschrift^[92] unter Argon in trockenem DCM (70 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (5.56 mL, 6.22 g, 43.8 mmol, 1.5 Äq.) sowie Thiophenol (4.50 mL, 4.83 g, 43.8 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt und 17 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Anschließend wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit H₂O sowie einmal mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) werden 7.63 g (19.9 mmol, 65% über 2 Stufen) des β -Isomers β -**43** sowie 1.84 g (4.90 mmol, 16% über 2 Stufen) des α -Isomers α -**43** als gelbe Öle erhalten.



$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H), 1.97, 2.08, 2.14 (3 s, je 3 H, OC(O)CH₃), 3.83 (q, $J = 6.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.70 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.04 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.22 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 2-H), 5.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.28-7.34 (m, 3 H, Ar), 7.48-7.53 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.6$ (q, C-6), 20.76, 20.80, 21.0 (3 q, C(O)CH₃), 67.4, 70.4, 72.5, 73.3 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 86.6 (d, C-1), 128.0, 129.0, 132.4 (3 d, Ar), 132.4 (s, Ar), 169.6, 170.3, 170.7 (3 s, C(O)CH₃).

Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[98] überein.



$R_f = 0.39$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.13$ (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 6-H), 2.02, 2.10, 2.17 (3 s, je 3 H, OC(O)CH₃), 4.61 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 5-H), 5.26-5.38 (m, 3 H, 2-H, 3-H, 4-H), 5.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 1-H), 7.26-7.33 (m, 3 H, Ar), 7.39-7.45 (m, 2 H, Ar).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[98] überein.

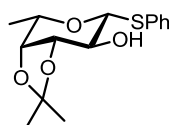
Phenyl-3,4-O-isopropyliden-thio- β -L-fucopyranosid (**44**)

(MT-109/112)

Unter Argonatmosphäre wird β -**43** (8.28 g, 21.7 mmol) nach Literaturvorschrift^[93] in trockenem Methanol (120 mL) gelöst. Es wird NaOMe-Lösung (0.5 M in MeOH, 8.70 mL, 4.34 mmol, 0.2 Äq.) hinzugegeben und 18 Std. bei RT gerührt. Die Lösung wird mit einem Ionentauscher (Amberlite IR-120, H-Form) neutralisiert, filtriert, mit DCM gewaschen und das Lösungsmittel wird im Vakuum

entfernt. Das Rohprodukt (5.85 g) wird als braunes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Das Rohprodukt wird nach Literaturvorschrift^[99] unter Argon in trockenem Aceton (120 mL) gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (27.7 mL, 23.5 g, 226 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Es wird so viel *p*-Toluolsulfonsäure hinzugegeben, bis die Lösung einen pH-Wert von etwa 2 aufweist, und es wird 16 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird DCM (100 mL) hinzugefügt und die organische Phase je zweimal mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **44** (5.35 g, 18.0 mmol, 83% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.

**44**

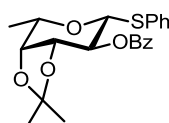
$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.35, 1.43$ (2s, je 3 H, C(CH₃)₂), 1.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 6-H), 2.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, OH), 3.54 (ddd, $J = 10.3, 6.5, 2.3$ Hz, 1 H, 2-H), 3.88 (qd, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.03-4.08 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 4.42 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 1-H), 7.28-7.35 (m, 3 H, Ar), 7.54-7.58 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 Hz, CDCl₃): $\delta = 17.1$ (q, C-6), 26.5, 28.3 (2 q, C(CH₃)₂), 71.4, 73.0, 76.4, 79.1 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 88.1 (d, C-1), 110.0 (s, C(CH₃)₂), 128.2, 129.1 (2 d, Ar), 132.2 (s, Ar), 132.8 (d, Ar).

Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[99] überein.

Phenyl-2-*O*-benzoyl-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- β -L-fucopyranosid (**103**)

(MT-114)

Analog der Literaturvorschrift^[100] wird **44** (5.24 g, 17.7 mmol) unter Argonatmosphäre in trockenem Pyridin (50 mL) gelöst und mit Benzoylchlorid (4.08 mL, 4.98 g, 35.4 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Es wird 17 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit H₂O hydrolysiert und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NH₄Cl-Lösung sowie ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) wird **103** (7.04 g, 17.6 mmol, 99%) als farbloser Feststoff erhalten.

**103**

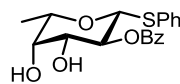
$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1); Smp. 110 °C; $[\alpha]_D^{20} +102.4^\circ$ (c 1, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.37$ (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H), 1.58 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 3.98 (qd, $J = 6.5,$

2.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.14 (dd, $J = 5.3, 2.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.34 (dd, $J = 7.2, 5.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.77 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 1-H), 5.29 (dd, $J = 10.2, 7.2$ Hz, 1 H, 2-H), 7.27-7.29 (m, 3 H, Ar), 7.43-7.49 (m, 4 H, Ar), 7.56-7.60 (m, 1 H, Ar), 8.07-8.09 (m, 2 H, Ar); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.1$ (q, C-6), 26.5, 27.9 (2 q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 72.1, 72.8, 76.5, 77.4 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 85.9 (d, C-1), 110.4 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 127.8, 128.4, 128.9, 130.0, 132.2, 133.2 (6 d, Ar), 133.6 (s, Ar), 165.5 (s, C=O); IR (Film, CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3472$ (O-H), 2988 (C-H), 2253, 1727 (C=O), 1620, 1384, 1266, 1083, 908, 733 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 401.1417; gefunden: 401.1417.

Phenyl-2-O-benzoyl-1-thio- β -L-fucopyranosid (45)

(MT-116)

Es wird **103** (7.04 g, 17.6 mmol) analog zur Literaturvorschrift^[100] in 60%iger aq. Essigsäure (120 mL) gelöst und 5 Std. auf 50 °C erhitzt. Nach Entfernung der Essigsäure im Vakuum wird **45** (6.31 g, 17.5 mmol, 99%) als farbloser Feststoff erhalten.



45

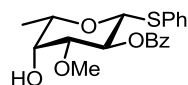
$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); Smp. 162 °C; $[\alpha]_D^{20} +24.9^\circ$ (c 1, CHCl_3); ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.31$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H), 3.72-3.81 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 3.85 (dd, $J = 9.5, 3.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.87 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 1-H), 5.31 (t, $J = 9.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.18-7.28 (m, 3 H, Ar), 7.36-7.50 (m, 4 H, Ar), 7.55-7.63 (m, 1 H, Ar), 8.00-8.05 (m, 2 H, Ar); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.2$ (q, C-6), 72.9, 73.5, 74.6, 76.4 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 88.1 (d, C-1), 128.5, 129.6, 130.1, 130.9 (4 d, Ar), 131.7 (s, Ar), 132.6, 134.4 (2 d, Ar), 135.7 (s, Ar), 167.6 (s, C=O); IR (Film, CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3441$ (O-H), 1710 (C=O), 1647, 1271, 1009, 710, 550 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.1104; gefunden: 361.1105.

Phenyl-2-O-benzoyl-3-O-methyl-1-thio- β -L-fucopyranosid (46)

(MT-119)

Unter Argonatmosphäre wird **45** (2.06 g, 5.72 mmol) analog der Literaturvorschrift^[101] in trockenem Toluol (100 mL) gelöst. Es wird Di-*n*-butylzinnoxid (2.14 g, 8.60 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 5 Std. unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wird in trockenem DMF (100 mL) gelöst. Es werden Methyljodid (0.54 mL, 1.22 g, 8.58 mmol, 1.5 Äq.) sowie Caesiumfluorid (1.04 g, 6.86 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und die Lösung wird 4 Std. bei 60 °C gerührt. Anschließend wird H_2O hinzugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **46** (1.39 g, 3.72 mmol, 65%) als farbloser Feststoff erhalten.

**46**

$R_f = 0.17$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); Smp. 91 °C; $[\alpha]_D^{20} +104.8^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.44$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6-H), 2.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H, OH), 3.42 (s, 3 H, OCH₃), 3.48 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.71 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 5-H), 3.97 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.77 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.39 (t, $J = 9.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.21-7.29 (m, 3 H, Ar), 7.43 (m, 4 H, Ar), 7.58-7.60 (m, 1 H, Ar), 8.05-8.07 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.7$ (q, C-6), 57.7 (q, OCH₃), 68.4, 69.7, 74.5, 82.6 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 86.4 (d, C-1), 127.6, 128.4, 128.7, 129.8 (4 d, Ar), 129.9 (s, Ar), 132.2, 133.1 (2 d, Ar), 133.3 (s, Ar), 165.4 (s, C=O); IR (Film, CHCl₃): $\nu_{\max} = 3466$ (O-H), 3019 (Ar), 1729 (C=O), 1216, 1124, 1084, 757, 669 cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₂₀H₂₃O₅S [M+H]⁺: 375.1261; gefunden: 375.1260.

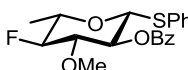
Phenyl-2-*O*-benzoyl-4,6-deoxy-4-fluor-3-*O*-methyl-1-thio- β -L-glucopyranosid (**47**)

Methode A: ^[52]

(MT-219)

Die Reaktion von **46** (2.00 g, 5.34 mmol) mit DAST in THF wird in vier Zyklen durchgeführt. In jedem Zyklus wird das Reaktionsgemisch in trockenem THF (80 mL) gelöst. Es wird DAST (1.06 mL, 8.01 mmol) hinzugegeben und 2 Std. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine Mischung aus 1 M aq. NaOH (100 mL) und Diethylether (200 mL) gegeben und 5 Min. gerührt. Die organische Phase wird mit H₂O, 1 M HCl-Lösung und ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Nach dem vierten Zyklus wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 20:1), und es werden 1.48 g eines Produktgemisches sowie 182 mg (0.49 mmol, 9%) des Eduktes **46** isoliert. Nach Umkristallisation des Produktgemisches aus Cyclohexan wird **47** (990 mg, 2.63 mmol, 49%) als farbloser Feststoff erhalten.

**47**

$R_f = 0.64$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); Smp. 130 °C; $[\alpha]_D^{20} +106.6^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6-H), 3.48 (s, 3 H, OCH₃), 3.53-3.67 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 4.19 (dt, ² $J_{H-F} = 50.1, J = 9.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.78 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 1-H), 5.15 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 2-H), 7.25-7.30 (m, 3 H, Ar), 7.39-7.51 (m, 4 H, Ar), 7.56-7.63 (m, 1 H, Ar), 8.05-8.11 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.7$ (q, C-6), 60.6 (q, 3-OCH₃), 71.9 (d, ³ $J_{C-F} = 9$ Hz, C-2), 74.0 (d, ² $J_{C-F} = 23$ Hz, C-3), 83.5 (d,

$^2J_{C-F} = 18$ Hz, C-5), 86.3 (d, C-1), 94.4 (d, $^1J_{C-F} = 184$ Hz, C-4), 128.1, 128.6, 129.0 (3 d, Ar), 129.8 (s, Ar), 130.0, 132.7 (2 d, Ar), 132.8 (s, Ar), 133.5 (6 d, Ar), 165.2 (s, OC(O)Ar); ^{19}F -NMR (CDCl₃, 188 MHz): $\delta = -195.0$ (dd, $^2J_{H-F} = 50.0$ Hz, $^3J_{H-F} = 15.0$ Hz); IR (KBr): $\nu_{max} = 3443, 3020$ (Ar), 1384 (CH₃), 1215, 758, 669 cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₂₀H₂₂O₄FS [M+H]⁺: 377.1217; gefunden: 377.1216.

Methode B:^[42]

(MT-101)

Unter Argon wird **46** (25 mg, 0.07 mmol) in trockenem Diethylether (2 mL) suspendiert. Es wird Natriumfluorid (4 mg, 0.08 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird *N,N*-Diethyl-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropan)amin (15 µL, 19 mg, 0.08 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und 18 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Es konnte keine Produktbildung beobachtet werden.

Methode C:^[106,40]

(MT-103)

Unter Argon wird **46** (25 mg, 0.07 mmol) in trockenem Diethylether (2 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird *N,N*-Diethyl-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropan)amin (15 µL, 19 mg, 0.08 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und 18 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird in eine Mischung aus 1 M aq. NaOH und Diethylether gegeben und für 15 Min. gerührt. Die organische Phase wird mit H₂O, 1 M HCl sowie ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das NMR des Rohprodukts zeigt ausschließlich das eingesetzte Edukt **46** sowie eine bisher unbekannte Verunreinigung.

Methode D:^[107]

(MT-104)

Unter Argonatmosphäre wird **46** (50 mg, 0.13 mmol) in trockenem THF (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden DAST (26 µL, 32 mg, 0.20 mmol, 1.5 Äq.) sowie *N,N*-(Dimethylamino)pyridin (24 mg, 0.20 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung wird für 3 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wird in eine Mischung aus 1 M aq. NaOH (10 mL) und Diethylether (20 mL) gegeben und 15 Min. gerührt. Die organische Phase wird mit H₂O, 1 M HCl-Lösung sowie ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1) wird neben dem verunreinigten Produkt **47** (8 mg) eine große Menge einer bisher unbekanntenen Verbindung (80 mg) sowie des verunreinigten Edukts **46** (26 mg) erhalten.

Methode E:

(MT-142)

Unter Argon wird **46** (1.19 g, 3.17 mmol) in trockenem THF (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird DAST (0.63 mL, 762 mg, 4.73 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 3 Std. gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine Mischung aus 1 M aq. NaOH (100 mL) und Diethylether (200 mL) gegeben und 5 Min. gerührt. Die organische Phase wird mit H₂O, 1 M HCl und ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Mit dem erhaltenen Rohprodukt wird die Prozedur noch einmal wiederholt. Anschließend erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1). Nach Umkristallisation des erhaltenen Produktgemisches aus Cyclohexan wird **47** (463 mg, 1.23 mmol, 39%) als farbloser Feststoff erhalten. Zudem wurde ein Teil des Edukts **46** (389 mg, 1.04 mmol, 33%) zurückgewonnen.

Methode F:

(MT-163)

Unter Argon wird **46** (1.00 g, 2.67 mmol) in trockenem THF (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden DAST (0.66 mL, 806 mg, 4.00 mmol, 1.5 Äq.) sowie Natriumfluorid (112 mg, 2.67 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt und die Mischung wird 4 Std. gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine Mischung aus 1 M aq. NaOH und Diethylether gegeben und 5 Min. gerührt. Die organische Phase wird mit H₂O, 1 M HCl und ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1) werden 514 mg eines Produktgemisches sowie 396 mg (1.06 mmol, 40%) des Eduktes **46** erhalten. Nach Umkristallisation des Produktgemisches aus Cyclohexan wird **47** (304 mg, 0.81 mmol, 30%) als farbloser Feststoff erhalten.

Methode G – Test verschiedener Lösungsmittel:

Unter Argon wird **46** (100 mg, 0.27 mmol) jeweils im entsprechenden Lösungsmittel (Tabelle 4.1, 5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von DAST (54 µL, 66 mg, 0.41 mmol, 1.5 Äq.) werden die Reaktionen jeweils 2 Std. gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine Mischung aus 1 M NaOH-Lösung und Diethylether gegeben und 5 Min. gerührt. Die organische Phase wird mit H₂O, 1 M HCl-Lösung und ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltenen Rohprodukte werden anschließend mittels ¹H-NMR untersucht. Das Verhältnis der vorhandenen Verbindungen wurde mittels Integration der spezifischen Signale ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Tabelle 8.1: Fluorierung von **46** in verschiedenen Lösungsmitteln.

Nr. LJ	Lösungsmittel	m (Rohprodukt)	Verhältnis
			Produkt 47 : Edukt 46 : Verunreinigung
MT-284	THF	123 mg	60 : 34 : 6
MT-285	MeCN	130 mg	29 : 39 : 32
MT-286	DCM	125 mg	49 : 10 : 41

Methode H – $^1\text{H-NMR}$ des Rohproduktes nach jedem Zyklus

(MT-291)

Die Reaktion von **46** (3.00 g, 8.02 mmol) mit DAST (1.60 mL, 1.94 g, 12.0 mmol, 1.5 Äq.) wird analog Methode A durchgeführt. Nach jedem Reaktionszyklus wird ein $^1\text{H-NMR}$ vom erhaltenen Rohprodukt aufgenommen. Durch Integration der Signale des Protons in 2-Position können die Verhältnisse von **46** und **47** in der untersuchten Probe bestimmt werden (Tabelle 4.2).

Tabelle 8.2: Verhältnisse **47/46** in den $^1\text{H-NMR}$ s der Rohprodukte

Zyklus	m (Rohprodukt)	Verhältnis
		Produkt 47 : Edukt 46
1	2.48 g	66 : 34
2	2.45 g	81 : 19
3	2.49 g	88 : 12
4	2.34 g	100 : 0 ¹

¹ Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kein Signal von **46** zu erkennen.

Methode I:

(MT-376)

Unter Argon wird **46** (25 mg, 0.13 mmol) in trockenem THF (2 mL) gelöst. Es wird Morph-DAST (13 μL , 35 mg, 0.20 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 2 Std. gerührt. Da der Umsatz nicht vollständig war, wird das Reaktionsgemisch auf 35 °C erhitzt und weitere 1.5 Std. gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine Mischung aus 1 M NaOH-Lösung und Diethylether gegeben und 5 Min. gerührt. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O , 1 M HCl-Lösung und ges. aq. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zeigt ein Edukt/Produkt-Verhältnis von 70:30.

Methode J: ^[102]

(MT-378)

Unter Argon wird **46** (25 mg, 0.07 mmol) in trockenem THF (2 mL) gelöst. Es wird BAST (2.7 M in Toluol, 37 μ L, 0.10 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 1.5 Std. bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird in eine Mischung aus 1 M aq. NaOH und Diethylether gegeben und 5 Min. gerührt. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, 1 M HCl und ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1) wird **47** (19 mg, 0.05 mmol, 71%) als farbloser Feststoff erhalten.

Methode K:

(MT-414)

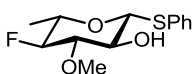
Unter Argon wird **46** (6.08 g, 16.3 mmol) in trockenem DCM (300 mL) gelöst. Es wird BAST (2.7 M in Toluol, 9.10 mL, 24.5 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 2 Std. bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird in eine Mischung aus 1 M aq. NaOH und Diethylether gegeben und 5 Min. gerührt. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, 1 M HCl und ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1 → 10:1) wird das Rohprodukt **47** (4.67 g) als farbloser Feststoff erhalten. Dieses wurde in Versuch Nr. MT-417 (siehe Darstellung von **48**, Methode C) weiter umgesetzt.

Phenyl-4,6-deoxy-4-fluor-3-O-methyl-1-thio- β -L-glucoopyranosid (**48**)

Methode A: ^[103]

(MT-227)

Unter Argon wird **47** (990 mg, 2.63 mmol) in trockenem Methanol (80 mL) gelöst. Es wird Natriummethanolat-Lösung (5.33 M in Methanol, 1.50 mL, 7.90 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben, und die Reaktionslösung wird 4 Std. bei 50 °C gerührt. Anschließend wird mit einem Ionentauscher (Amberlite IR-120, H-Form) neutralisiert, filtriert, mit DCM gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **48** (710 mg, 2.61 mmol, 99%) als farbloser Feststoff erhalten.



48

$R_f = 0.26$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); Smp. 110 °C; $[\alpha]_D^{20} +62.5$ (c 1, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.38$ (dd, $J = 6.2, 1.1$ Hz, 3 H, 6-H), 2.53 (s, 1 H, OH), 3.28-3.43 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.54 (ddd, $J = 9.1, 6.2, 2.9$ Hz, 1 H, 2-H), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 4.00 (dt, $^2J_{H-F} = 50.1, J = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 1-H), 7.28-7.35 (m, 3 H, Ar), 7.49-7.57 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.7$ (q, C-6), 60.9 (q, 3-OCH₃), 71.9 (d, $^3J_{C-F} = 9$ Hz, C-2), 74.0 (d, $^2J_{C-F} = 24$ Hz, C-3), 84.9 (d, $^2J_{C-F} = 16$ Hz, C-5), 87.8 (d, C-1), 94.7 (d, $^1J_{C-F} = 183$ Hz, C-4), 128.5, 129.2 (2 d, Ar), 131.6 (s, Ar), 133.2 (d, Ar); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282 MHz): $\delta = -194.9$ (dd, $^2J_{H-F} = 50.5$ Hz, $^3J_{H-F} = 11.5$ Hz); IR (Film, CHCl₃): $\nu_{\max} = 3445$ (O-H), 3061, 3006, 2983, 2936, 2985, 1584, 1480, 1440, 1389, 1340, 1282, 1217, 1130, 1107 cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₁₃H₁₆O₃FS [M-H]⁻: 271.0810; gefunden: 271.0810.

Methode B:

(MT-218/MT-222)

Die Reaktion von **46** (2.00 g, 5.34 mmol) mit DAST in THF wird in vier Zyklen durchgeführt. In jedem Zyklus wird das Substrat in trockenem THF (80 mL) gelöst. Es wird DAST (1.06 mL, 8.01 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 2 Std. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine Mischung aus 1 M aq. NaOH (100 mL) und Diethylether (200 mL) gegeben und 5 Min. gerührt. Die organische Phase wird mit H₂O, 1 M HCl und ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Nach dem vierten Zyklus wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1), und es werden 1.56 g eines Produktgemisches sowie 104 mg (0.28 mmol, 5%) des Eduktes **47** isoliert.

Das erhaltene Produktgemisch wird unter Argon in trockenem Methanol (80 mL) gelöst. Es wird Natriummethanolat-Lösung (5.33 M in Methanol, 2.34 mL, 12.5 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben, und die Reaktionslösung wird 4 Std. bei 50 °C gerührt. Anschließend wird mit einem Ionentauscher (Amberlite IR-120, H-Form) neutralisiert, filtriert, mit DCM gewaschen und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **48** (931 mg, 3.40 mmol, 64% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.

Methode C:

Das in MT-414 erhaltene Produktgemisch (4.67 g) wird unter Argon in trockenem Methanol (200 mL) gelöst. Es wird Natriummethanolat-Lösung (5.33 M in Methanol, 7.00 mL, 37.2 mmol) hinzugefügt und 5 Std. bei 50 °C gerührt. Anschließend wird mit einem Ionentauscher (Amberlite IR-120, H-Form) neutralisiert, filtriert, mit DCM gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **48** (2.40 g, 8.79 mmol, 54% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.

Phenyl-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl-1-thio- β -L-fuco-hexopyranos-2-ulose (49)Methode A: ^[55]

(MT-122)

Unter Argon wird **48** (20 mg, 0.07 mmol) in trockenem DCM (2 mL) gelöst. Es werden Pyridin (68 μ L, 66 mg, 0.84 mmol, 12.0 Äq.) sowie Dess-Martin-Periodinan (119 mg, 0.28 mmol, 4.0 Äq.) hinzugegeben und 2 Std. bei RT gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels DC zeigt ein sehr komplexes Produktgemisch. Die Reaktion wird abgebrochen und das Reaktionsprodukt verworfen.

Methode B: ^[104,56]

(MT-169)

Es wird **48** (30 mg, 0.11 mmol) unter einer Argonatmosphäre in einem Gemisch aus trockenem DCM (2 mL) und trockenem DMSO (1 mL) gelöst. Anschließend werden Triethylamin (77 μ L, 56 mg, 0.55 mmol, 5.0 Äq.) sowie Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (70 mg, 0.44 mmol, 4.0 Äq.) hinzugegeben und 4 Std. bei RT gerührt. Es wird mit H₂O hydrolysiert und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung über Na₂SO₄, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1). Es wird ein Produktgemisch erhalten, in dem neben einigen anderen Verbindungen auch das gewünschte Produkt **49** vorliegt.

(MT-170)

Bei einem weiteren Versuch analog der Methode B gemäß oben angegebener Vorschrift wird die Reaktionszeit auf 18 Std. verlängert. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird **49** (10 mg, 0.37 mmol, 33%) als farbloser Feststoff erhalten.

Methode C: ^[57]

(MT-181)

Unter Argon wird trockenes DMSO (0.04 mL, 38 mg, 0.48 mmol, 1.3 Äq.) in trockenes DCM (20 mL) gegeben und auf -78 °C gekühlt. Es wird Oxalylchlorid (0.04 mL, 61 mg, 0.48 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und 15 Min. gerührt. Anschließend wird **48** (100 mg, 0.37 mmol), gelöst in trockenem DCM (2 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 Std. bei -78 °C gerührt. Es wird Triethylamin (0.10 mL, 75 mg, 0.74 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und weitere 30 Min. bei -78 °C gerührt. Im Anschluss wird das Kühlbad entfernt und es wird noch weitere 2.5 Std. bei RT gerührt. Es wird dann dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1 \rightarrow 3:1) wird ein Produktgemisch (78 mg) als gelbliches Öl erhalten, in dem neben **49** auch das Edukt **48** sowie eine

bisher unbekannte Verunreinigung vorliegen (Verhältnis laut $^1\text{H-NMR}$: **49** : **48** : Verunreinigung = 55 : 17 : 28).

Methode D: ^[105]

(MT-208)

Unter Argon wird **48** (50 mg, 0.18 mmol) in trockenem DCM (10 mL) gelöst. Es werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb sowie PDC (271 mg, 0.72 mmol, 4.0 Äq.) hinzugegeben und es wird 17 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird Diethylether hinzugefügt und die Lösung wird über Kieselgel filtriert. Es wird mit Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) werden 23 mg eines Gemisches aus **48** und **49** (**48** : **49** = 55 : 45) erhalten.

Methode E: ^[59]

(MT-209)

48 (375 mg, 1.38 mmol) wird unter Argon in trockenem DCM (40 mL) gelöst. Es werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb und PCC (1.19 g, 5.52 mmol, 4.0 Äq.) hinzugegeben und 18 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird Diethylether hinzugefügt und die Lösung wird über Kieselgel filtriert. Es wird mit Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) werden 209 mg eines Gemisches aus **49** und einer bisher unbekanntenen Verunreinigung (**49** : Verunreinigung 63 : 37).

Methode F – Vergleich verschiedener Zusammensetzungen des Oxidationsmittels

Es wird jeweils **48** (50 mg, 0.18 mmol) unter Argon in trockenem DCM (5 mL) gelöst. Dann werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (400 mg) und die in Tabelle 4.3 aufgeführte Zusammensetzung des Oxidationsmittels hinzugegeben. Es wird 4 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird Diethylether hinzugegeben und über Kieselgel filtriert. Es wird mit Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Vom erhaltenen Rohprodukt wird anschließend ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum angefertigt.

Tabelle 8.3: Vergleich verschiedener Zusammensetzungen des Oxidationsmittels

Nr. LJ	Reagenzien	m (Rohprodukt)	Verhältnis
			Produkt 49 : Edukt 48 : Verunreinigung ¹
MT-287	3.0 Äq. PCC	35 mg	54 : 8 : 38
MT-288	2.0 Äq. PCC 2.0 Äq. PDC	38 mg	58 : 7 : 35
MT-289	1.5 Äq. PCC 0.3 Äq. NaOAc ^[59]	40 mg	41 : 47 : 12
MT-290	3.0 Äq. PCC ²	45 mg	67 : 13 : 20
MT-297	1.5 Äq. PCC	37 mg	38 : 50 : 12
MT-298	3.0 Äq. PDC	45 mg	21 : 69 : 10

¹ Ermittelt durch Integration der entsprechenden Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts

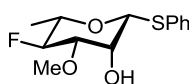
² Aufarbeitung mit trockenem Diethylether

Phenyl-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl-1-thio-β-L-rhamnopyranosid (50)

(MT-332/333)

Unter Argon wird **48** (842 mg, 3.09 mmol) in trockenem DCM (100 mL) gelöst. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (4.00 g) sowie PCC (2.00 g, 9.27 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und 4 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird trockener Diethylether (100 mL) hinzugefügt. Es wird über Kieselgel filtriert, mit trockenem Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 688 mg eines braunen Öls als Rohprodukt erhalten.

Dieses wird in trockenem DCM (40 mL) und trockenem Methanol (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Natriumborhydrid (193 mg, 5.10 mmol) wird 16 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Es wird mit Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung sowie ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) wird **50** (333 mg, 1.22 mmol, 40% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff sowie ein nicht weiter trennbares Gemisch aus **48** und **50** (219 mg, 0.80 mmol, 26% über 2 Stufen, **48:50** = 50:50) isoliert.



50

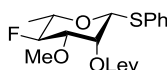
$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); Smp. 92 °C; $[\alpha]_D^{20} +84.3$ (c 1, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 6-H), 2.59 (br s, 1 H, OH), 3.34 (ddd, $J = 13.9, 8.9, 3.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.39-3.47 (m, 1 H, 5-H), 3.51 (s, 3 H, OCH₃), 4.31-4.32 (m, 1 H, 2-H), 4.38 (dt, $J_{H-F} = 50.7, J = 9.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.77 (s, 1 H, 1-H), 7.22-7.31 (m, 3 H, Ar), 7.44-7.51 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-6), 58.3 (q, OCH₃), 70.6 (d, $^3J_{C-F} = 10$ Hz, C-2), 74.0 (d, $^2J_{C-F} = 24$ Hz, C-3), 81.6 (d, $^2J_{C-F} = 17$ Hz, C-5), 86.8 (d, C-1), 92.8 (d, $^1J_{C-F} = 181$ Hz, C-4), 127.7, 129.1, 131.5 (3 d, Ar), 134.6 (s, Ar); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -204.4 (dd, $^2J_{H-F} = 49.4$ Hz, $^3J_{H-F} = 15.0$ Hz); IR (Film, CHCl₃): $\nu_{max} = 3467, 3018,$

2939, 2880, 1724, 1584, 1481, 1440, 1386, 1216, 763 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{FNaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 295.0775; gefunden: 295.0774.

Phenyl-4-deoxy-4-fluor-2-O-levulinoyl-3-O-methyl-1-thio- β -L-rhamnopyranosid (**32**)

(MT-256)

Unter Argon wird **50** (1.18 g, 4.33 mmol) analog der Literaturvorschrift^[95] in trockenem DCM (150 mL) gelöst. Es werden DMAP (794 mg, 6.50 mmol, 1.5 Äq.), DCC (1.34 g, 6.50 mmol, 1.5 Äq.) sowie Levulinsäure (0.71 mL, 805 mg, 6.93 mmol, 1.6 Äq.) hinzugegeben und es wird 18 Std. bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert und es wird mit Cyclohexan/Ethylacetat (1:1) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **32** (1.50 g, 4.04 mmol, 93%) als gelblicher Feststoff erhalten.



32

R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); Smp. 61 °C; $[\alpha]_D^{20}$ +89.6 (c 1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.21 (s, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.71-2.84 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.37-3.45 (m, 1 H, 3-H), 3.43 (s, 3 H, OCH_3), 3.50-3.56 (m, 1 H, 5-H), 4.29 (dt, $^2J_{\text{H-F}}$ = 50.4, J = 9.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.84 (s, 1 H, 1-H), 5.74 (s, br s, 1 H, 2-H), 7.27-7.35 (m, 3 H, Ar), 7.47-7.52 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.8 (q, C-6), 28.0 (t, CH_2), 30.0 (q, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 38.2 (t, CH_2), 58.2 (q, OCH_3), 70.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 9 Hz, C-2), 74.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 24 Hz, C-3), 80.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 18 Hz, C-5), 85.6 (d, C-1), 91.9 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 182 Hz, C-4), 128.0, 129.2, 131.9 (3 d, Ar), 133.7 (s, Ar), 172.0 (s, $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2$), 206.1 (s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -204.0 (dd, $^2J_{\text{H-F}}$ = 51.7 Hz, $^3J_{\text{H-F}}$ = 13.3 Hz); IR (Film, CHCl_3): ν_{max} = 3465, 2253, 1745, 1721, 1384, 1155, 909, 734 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{FNaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 393.1142; gefunden: 393.1146.

8.2.8 Synthese des fluorierten Rhamnose-Bausteins **32** aus L-(+)-Rhamnose

Phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl-1-thio- α,β -L-rhamnopyranosid (**58**)^[88]

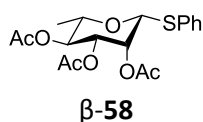
(BS-09/BS-11)

L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**, 20.0 g, 110 mmol) wird unter Argon auf 0 °C gekühlt und mit Essigsäureanhydrid (104 mL, 1.10 mmol, 10.0 Äq.) und Perchlorsäure (70% in H_2O , 0.13 mL, 2.29 mmol, 0.02 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird anschließend unter Erwärmung auf RT 24 Std. gerührt. Zur Hydrolyse wird diese in eine Mischung aus Eis und ges. aq. NaHCO_3 -Lösung gegeben, DCM (100 mL) wird hinzugefügt und die Lösung wird weitere 2 Std. gerührt. Die wässrige Phase wird

einmal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit H₂O sowie ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es werden 38.7 g des Rohproduktes als gelbliches Öl erhalten (Anomerengemisch, α : β = 8:1), welches ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wird.

Das Rohprodukt wird in trockenem DCM (290 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (22.1 mL, 175 mmol) und Thiophenol (17.8 mL, 175 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung wird 24 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Es wird H₂O hinzugefügt, mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit H₂O sowie einmal mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit kaltem Cyclohexan gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) wird α -**85** (18.7 g, 48.8 mmol, 45% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff sowie ein Gemisch der Anomere α -**58** und β -**58** (12.7 g, 33.2 mmol, 31% über 2 Stufen, α : β = 60:40) als farbloser Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des α -Anomers α -**58** entsprechen denen aus 8.2.2.



R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1).

Folgende Signale im ¹H-NMR des Anomerengemisches können eindeutig β -**58** zugeordnet werden:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 3 H, 6-H), 1.99, 2.05, 2.21 (3 s, je 3 H, OC(O)CH₃), 3.57 (dq, J = 9.5, 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.91 (d, J = 1 Hz, 1 H, 1-H), 5.01 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.13 (t, J = 9.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.66 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1 H, 2-H).

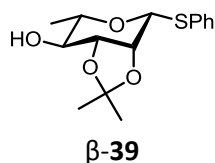
Phenyl-2,3-O-isopropyliden-1-thio- β -L-rhamnopyranosid (β -39)

(BS-13/BS-15)

Analog der Literaturvorschrift^[92] wird α / β -**58** (12.7 g, 33.2 mmol, α : β = 60:401) unter Argon in trockenem Methanol (200 mL) gelöst und mit Natriummethanolat-Lösung (0.5 M in Methanol; 0.38 mL, 6.68 mmol, 0.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 24 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit einem Ionentauscher (Amberlite IR-120, H-Form) neutralisiert, filtriert und mit Methanol gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt (8.41 g) als gelblicher Feststoff erhalten.

Das Rohprodukt wird analog der Literaturvorschrift^[93] unter Argon in trockenem Aceton (120 mL) gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (39.6 mL, 323 mmol) versetzt. Es wird so viel *p*-Toluolsulfonsäure hinzugefügt, bis die Lösung einen pH-Wert von etwa 2 aufweist. Anschließend wird für 24 Std. bei RT gerührt. Es wird DCM hinzugefügt und zweimal mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird α -**39** (6.39 g,

21.6 mmol, 65% über 2 Stufen) als gelblicher Feststoff und β -**39** (2.09 g, 6.98 mmol, 18% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.



R_f = 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, 6-H), 1.44, 1.61 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.61 (d, J = 3.9 Hz, 1 H, 4-OH), 3.31 (dq, J = 9.6, 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.53 (ddd, J = 9.7, 7.2, 3.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.03 (dd, J = 7.1, 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.44 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.06 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.27-7.36 (m, 3 H, Ar), 7.54 - 7.58 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 17.7 (q, C-6), 26.3, 28.1 (2 q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 74.7, 74.8, 76.4, 80.3 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 83.8 (d, C-1), 110.7 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 127.4, 128.9, 130.9 (3 d, Ar), 135.0 (s, Ar).

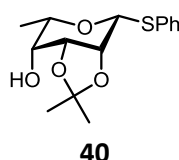
Die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[113] überein.

Phenyl-6-deoxy-2,3-O-isopropyliden-1-thio- β -L-talopyranosid (**40**)

(BS-16)

Unter Argon wird β -**39** (2.09 g, 7.74 mmol) analog der Literaturvorschrift^[59] in trockenem DCM (230 mL) gelöst. Es werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb sowie PCC (5.01 g, 23.2 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und es wird 4 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird trockener Diethylether (200 mL) hinzugefügt, über Kieselgel filtriert und es wird mit trockenem Diethylether gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt (1.74 g) als gelbliches Öl erhalten.

Das Rohprodukt wird unter Argon in trockenem DCM (90 mL) und trockenem Methanol (90 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Natriumborhydrid (0.48 g, 11.8 mmol) hinzugegeben und unter Erwärmung auf RT 24 Std. gerührt. Anschließend wird mit H_2O hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung sowie ges. aq. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) wird **40** (1.10 g, 3.72 mmol, 48% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.



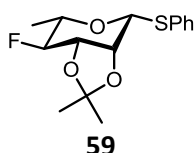
R_f = 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 6-H), 1.36, 1.58 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.26 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 4-OH), 3.37-3.49 (m, 2 H, H-4, 5-H), 4.13 (t, J = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.27 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.96 (d, J = 2.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.14-7.26 (m, 3 H, Ar), 7.41-7.26 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.8 (q, C-6), 25.31, 25.33 (2 q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 66.6, 72.9, 73.5, 74.5 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 83.3 (d, C-1), 109.7 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126.9, 128.6, 130.0 (3 d, Ar), 134.7 (s, Ar).

Phenyl-4-deoxy-4-fluor-2,3-O-isopropyliden-1-thio-β-L-rhamnopyranosid (59)

(MT-521)

Die Reaktion von **40** (307 mg, 1.04 mmol) mit DAST in THF wird in vier Zyklen durchgeführt. In jedem Zyklus wird das Substrat in trockenem THF (10 mL) gelöst. Es wird DAST (0.20 mL, 250 mg, 1.55 mmol) hinzugegeben und 2 Std. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine Mischung aus 1 M NaOH (10 mL) und Diethylether (20 mL) gegeben und 5 Min. gerührt. Die organische Phase wird mit H₂O, 1 M HCl und ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Nach dem vierten Zyklus wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1), und es werden **59** (89 mg, 0.30 mmol, 29%) als farbloser Feststoff sowie das Edukt **40** (92 mg, 0.31 mmol, 30%) als gelber Feststoff erhalten.

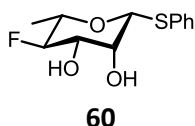


$R_f = 0.33$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1); Smp. 105 °C; $[\alpha]_D^{20} +105.2$ (*c* 1, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (dd, *J* = 6.1, 1.1 Hz, 3 H, 6-H), 1.44, 1.62 (2 s, je 3 H, C(CH₃)₂), 3.45-3.53 (m, 1 H, 5-H), 4.21-4.38 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 4.51 (dd, *J* = 4.6, 1.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, 1-H), 7.28-7.36 (m, 3 H, Ar), 7.52-7.57 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (q, C-6), 26.2, 27.8 (2 q, C(CH₃)₂), 73.0 (d, ²*J*_{C-F} = 23 Hz, C-3), 76.7 (d, ³*J*_{C-F} = 8 Hz, C-2), 77.2 (d, ²*J*_{C-F} = 24 Hz, C-5), 84.1 (d, C-1), 93.9 (d, ¹*J*_{C-F} = 184 Hz, C-4), 111.1 (s, C(CH₃)₂), 127.6, 129.0, 131.1 (3 d, Ar), 134.7 (s, Ar); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -196.3 (dd, ²*J*_{H-F} = 52.8 Hz, ³*J*_{H-F} = 18.4 Hz); IR (Film, CHCl₃): $\nu_{\max} = 2987, 2937, 2886, 1584, 1481, 1440, 1382, 1063, 869$ cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₂₀H₂₂O₄FS [M+H]⁺: 299.1112; gefunden: 299.1109.

Phenyl-4-deoxy-4-fluor-1-thio-β-L-rhamnopyranosid (60)

(MT-528)

Es wird **59** (86 mg, 0.29 mmol) in 80%iger Essigsäure (10 mL) gelöst und 6 Std. bei 80 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird **60** (71 mg, 0.27 mmol, 93%) als farbloser Feststoff erhalten.



$R_f = 0.07$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (dd, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.58 (br s, 1 H, OH), 2.64 (br s, 1 H, OH), 3.50 (dq, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 3.79 (br s, 1 H), 4.23-4.44 (m, 2 H), 4.86 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.30-7.37 (m, 3 H, Ar), 7.51-7.54 (m, 2 H, Ar).

Phenyl-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl-1-thio-β-L-rhamnopyranosid (50)

(MT-535)

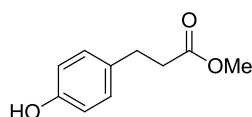
Unter Argon wird **60** (71 mg, 0.27 mmol) analog zur Literaturvorschrift^[101] in trockenem Toluol (20 mL) gelöst. Es wird Di-n-butylzinnoxid (102 mg, 0.41 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 5 Std. unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wird in trockenem DMF (10 mL) gelöst. Es werden Methyljodid (25 µL, 58 mg, 0.41 mmol, 1.5 Äq.) sowie Caesiumfluorid (49 mg, 0.32 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und die Lösung wird 4 Std. bei 60 °C gerührt. Anschließend wird H₂O hinzugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) wird **50** (57 mg, 0.21 mmol, 78%) als farbloser Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produktes entsprechen denen aus 8.2.7.

8.2.9 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäuremethylester (29)

(MT-151)

Analog der Literaturvorschrift^[171] wird 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure (4.00 g, 24.1 mmol) unter Argon in trockenem Methanol (120 mL) gelöst und auf -40 °C gekühlt. Es wird Thionylchlorid (1.75 mL, 2.87 g, 24.1 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise hinzugefügt und anschließend 24 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird **29** (4.34 g, 24.1 mmol, >99%) als gelber Feststoff erhalten.

**29**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, ArCH₂CH₂), 2.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, ArCH₂CH₂), 3.67 (s, 3 H, C(O)OCH₃), 4.77 (br s, 1 H, OH), 6.70-6.80 (m, 2 H, Ar), 7.02-7.11 (m, 2 H, Ar).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[108] überein.

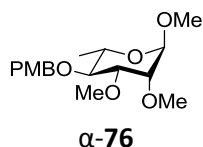
8.3 Testreaktionen Glykosylierung

Methyl-2,3-di-O-methyl-4-O-(4-methoxybenzyl)- α -L-rhamnopyranosid (**76**)

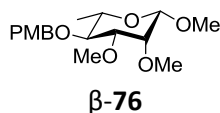
Methode A:

(MT-162)

Unter Argon wird **63** (30 mg, 0.07 mmol) in trockenem DCM (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb hinzugegeben. Anschließend werden Triethylsilyltrifluormethansulfonat (5 μ L, 5 mg, 0.02 mmol, 0.3 Äq.) und Methanol (9 μ L, 7 mg, 0.20 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und 4 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Es wird über Kieselgel filtriert und mit DCM gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) werden α -**76** (17 mg) sowie β -**76** (7 mg) jeweils als leicht verunreinigte gelbe Öle erhalten.



R_f = 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, 6-H), 3.34 (s, 3 H, OCH₃), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H, 2x OCH₃), 3.53-3.70 (m, 3 H), 3.79 (s, 3 H, CH₂ArOCH₃), 4.53 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, CH₂ArOCH₃), 4.73 (s, 1 H, 1-H), 4.82 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, CH₂ArOCH₃), 6.83-6.90 (m, 2 H, Ar), 7.24-7.32 (m, 2 H, Ar).



R_f = 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, 6-H), 3.19-3.45 (m, 3 H), 3.50, 3.52, 3.65 (3 s, je 3 H, OCH₃), 3.70 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, CH₂ArOCH₃), 4.27 (s, 1 H, 1-H), 4.53 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, CH₂ArOCH₃), 4.83 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, CH₂ArOCH₃), 6.85-6.88 (m, 2 H, Ar), 7.23-7.31 (m, 2 H, Ar).

Methode B:

(MT-165)

Unter Argon wird **63** (30 mg, 0.07 mmol) in trockenem Diethylether (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes Molekularsieb 4 Å hinzugegeben. Anschließend werden Triethylsilyltrifluormethansulfonat (5 μ L, 5 mg, 0.02 mmol, 0.3 Äq.) und Methanol (9 μ L, 7 mg, 0.20 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und 4 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Es wird über Kieselgel filtriert und mit DCM gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) wird ein Gemisch aus α -**76** und β -**76** (8 mg, 0.02 mmol, 38%) erhalten (α : β \approx 63:37).

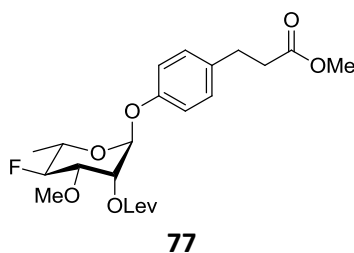
8.4 Synthese des Bausteins 78

3-(4-(4-Deoxy-4-fluor-2-O-levulinoyl-3-O-methyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester (78)

Methode A:^[65]

(MT-258)

Unter Argonatmosphäre wird **32** (1.00 g, 2.70 mmol) in trockenem DCM (100 mL) gelöst. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (4 g) hinzugegeben und die Lösung auf -60 °C gekühlt. Anschließend werden BSP (565 mg, 2.70 mmol, 1.0 Äq.) sowie frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.49 mL, 0.85 g, 3.00 mmol, 1.1 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben und 10 Min. bei -60 °C gerührt. Anschließend wird **29** (730 mg, 4.05 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben, und es wird 4 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Hyflo Super Gel filtriert und es wird mit DCM gewaschen. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung sowie ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1 → 4:1 → 3:1) wird **77** (1.00 g, 2.27 mmol, 84%) als gelbes Öl erhalten.



$R_f = 0.21$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1); $[\alpha]_D^{20} +105.7$ (c 1, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 6-H), 2.20 (s, 3 H, CH₂CH₂C(O)CH₃), 2.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, ArCH₂CH₂), 2.65-2.84 (m, 4 H, CH₂CH₂C(O)CH₃), 2.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, ArCH₂CH₂), 3.49 (s, 3 H, 3-OCH₃), 3.67 (s, 3 H, C(O)OCH₃), 3.83-4.00 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 4.37 (dt, $^2J_{H-F} = 51.2$ Hz, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 5.38 (s, 1 H, 2-H), 5.46 (s, 1 H, 1-H), 6.94-7.01 (m, 2 H, Ar), 7.09-7.16 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.5$ (q, C-6), 28.1 (t, CH₂CH₂C(O)CH₃), 30.2 (q, C(O)CH₃), 30.0 (t, ArCH₂CH₂), 35.9 (t, ArCH₂CH₂), 38.1 (t, CH₂CH₂C(O)CH₃), 51.7 (q, OCH₃), 58.2 (q, 3-OCH₃), 66.7 (d, $^2J_{C-F} = 24$ Hz, C-5), 69.4 (d, $^3J_{C-F} = 9$ Hz, C-2), 76.8 (d, $^2J_{C-F} = 18$ Hz, C-3), 92.7 (d, $^1J_{C-F} = 180$ Hz, C-4), 96.0 (d, C-1), 116.6, 129.5 (2 d, Ar), 135.0 (s, Ar), 154.6 (s, Ar), 172.0, 173.4 (2 s, C(O)OCH₃, OC(O)CH₂CH₂), 206.3 (s, C(O)CH₃); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282 MHz): $\delta = -202.2$ (dd, $^2J_{H-F} = 50.5$ Hz, $^3J_{H-F} = 13.8$ Hz); IR (Film, CHCl₃): $\nu_{\max} = 3021, 2984, 2951, 2852, 1740, 1611, 1510, 1438, 1364, 1218, 1156, 1050, 1031, 991, 757$ cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₂₂H₃₀O₈F [M+H]⁺: 441.1919; gefunden: 441.1919.

Methode B:^[97]

(MT-182)

Unter Argon wird **32** (50 mg, 0.13 mmol) in trockenem DCM (5 mL) gelöst. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb hinzugegeben und auf -60 °C gekühlt. Es wird Phenylsulfoxid (33 mg,

0.16 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und 15 Min. gerührt. Anschließend wird frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (23 μ L, 40 mg, 0.14 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und weitere 15 Min. gerührt. Nun wird **29** (36 mg, 0.20 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 5.5 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert und es wird mit DCM und Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **77** (28 mg, 0.06 mmol, 49%) als gelbes Öl erhalten.

Methode C:^[109]

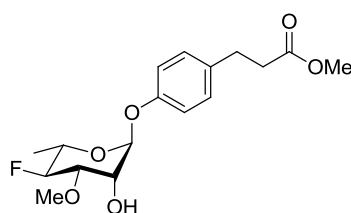
(MT-195)

Unter Argon wird **32** (50 mg, 0.13 mmol) in trockenem DCM gelöst. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb hinzugegeben und auf -60 °C gekühlt. Es werden BSP (27 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) und TTBP (48 mg, 0.20 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 5 Min. gerührt. Anschließend wird frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (23 μ L, 40 mg, 0.14 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und weitere 5 Min. gerührt. Nun wird **29** (35 mg, 0.20 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 4 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert und es wird mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und einmal mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **77** (27 mg, 0.06 mmol, 46%) als gelbes Öl erhalten.

3-(4-(4-Deoxy-4-fluor-3-O-methyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propansäuremethylester (**78**)

(MT-260)

Unter Argonatmosphäre wird **77** (1.00 g, 2.27 mmol) analog der Literaturvorschrift^[110] in trockenem DCM (70 mL) gelöst. Es wird eine vorgemischte Lösung aus Essigsäure (2.80 mL) und trockenem Pyridin (4.70 mL) hinzugefügt. Anschließend wird Hydrazin-Hydrat (0.35 mL, 364 mg, 1.03 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben und 18 Std. bei RT gerührt. Es wird Aceton zugegeben und weitere 10 Min. gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1) wird **78** (748 mg, 2.18 mmol, 96%) als gelblich-weißer Feststoff erhalten.



78

$R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1); Smp. 68 °C; $[\alpha]_D^{20} -93.5$ (c 1, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 6-H), 2.55 (br s, 1 H, OH), 2.61 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H, ArCH₂CH₂), 2.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, ArCH₂CH₂), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 3.67 (s, 3 H, C(O)OCH₃), 3.74-3.99 (m, 2 H, H-3, 5-H), 4.23-4.27 (m, 1 H, 2-H), 4.40 (dt, $^2J_{H-F} = 51.2$ Hz, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 5.50 (br s, 1 H, 1-H), 6.94-7.04 (m, 2 H, Ar), 7.08-7.19 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.4$ (q, C-6), 30.2 (t, CH₂), 36.0 (t, CH₂), 51.8 (q, OCH₃), 58.5 (q, 3-OCH₃), 66.2 (d, $^2J_{C-F} = 25$ Hz, C-5), 69.2 (d, $^3J_{C-F} = 9$ Hz, C-2), 78.5 (d, $^2J_{C-F} = 17$ Hz, C-3), 93.4 (d, $^1J_{C-F} = 179$ Hz, C-4), 97.3 (d, C-1), 116.4, 129.5 (2 d, Ar), 134.6 (s, Ar), 154.7 (s, Ar), 173.5 (s, C(O)OCH₃); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282 MHz): $\delta = -202.9$ (dd, $^2J_{H-F} = 50.5$ Hz, $^3J_{H-F} = 13.8$ Hz); IR (Film, CHCl₃): $\nu_{\max} = 3584, 2952, 2254, 1733, 1510, 1231, 1120, 1024, 909, 735$ cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₁₇H₂₇O₆NF [M+NH₄]⁺: 360.1817; gefunden: 360.1816.

8.5 Synthese des Bausteins 84

Methode A:^[65]

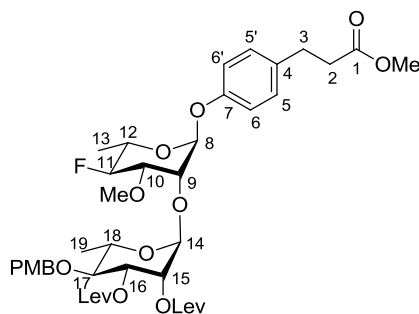
(MT-217)

Unter Argon wird **78** (20 mg, 0.06 mmol) in trockenem DCM (3 mL) gelöst. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (200 mg) hinzugegeben und auf -60 °C gekühlt. Anschließend werden BSP (13 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) und frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (12 µL, 20 mg, 0.07 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und 10 Min. gerührt. Nun wird **34** (52 mg, 0.09 mmol) hinzugegeben und es wird 4 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Lösung wird im Anschluss über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM und Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und einmal mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) wird ein Produktgemisch (12 mg) erhalten, in dem neben anderen, bisher nicht identifizierten Verbindungen auch **84** in Spuren enthalten ist.

Methode B:^[67]

(MT-220)

Es wird **78** (20 mg, 0.06 mmol) in trockenem DCM (3 mL) gelöst. Nun werden **34** (46 mg, 0.08 mmol, 1.3 Äq.), *N*-Iodsuccinimid (18 mg, 0.08 mmol, 1.3 Äq.) und Silbertrifluormethansulfonat (7 mg, 0.02 mmol, 0.4 Äq.) hinzugegeben und es wird 18 Std. bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird Triethylamin (1 mL) hinzugefügt und es wird über Hyflo Super Gel filtriert. Das Filtrat wird mit ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **84** (21 mg, 0.03 mmol, 43%) als farbloses Öl erhalten.



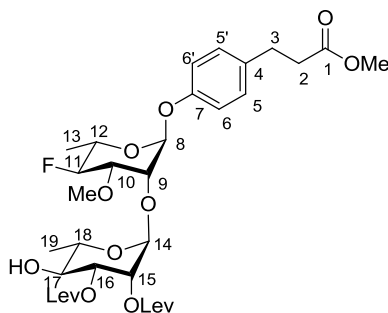
84

$R_f = 0.20$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.25\text{-}1.30$ (m, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$, 13-H, 19-H), 2.20, 2.22 (2 s, je 3 H, $2 \times \text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.49-2.94 (m, 12 H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.52 (s, 3 H, 10- OCH_3), 3.68 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.73-3.90 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H, PhOCH_3), 4.15-4.18 (m, 1 H), 4.54 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 4.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 5.00 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J = 9.5, 3.4$ Hz, 1 H), 5.36-5.39 (m, 2 H), 6.87-6.99 (m, 4 H, Ar), 7.11-7.15 (m, 2 H, Ar), 7.25-7.29 (m, 2 H, Ar).

Entsprechend den Bedingungen aus Methode B wurde eine größere Menge an **78** umgesetzt:

(MT-268)

Es wird **78** (150 mg, 0.44 mmol) in trockenem DCM (30 mL) gelöst. Nun werden **34** (328 mg, 0.57 mmol, 1.3 Äq.), *N*-Iodsuccinimid (129 mg, 0.57 mmol, 1.3 Äq.) und Silbertrifluormethansulfonat (46 mg, 0.18 mmol, 0.4 Äq.) hinzugegeben und es wird 6 Std. bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird Triethylamin (2 mL) hinzugefügt und es wird über Hyflo Super Gel filtriert. Das Filtrat wird mit ges. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1 \rightarrow 1:2) wird **85** (204 mg) im Gemisch mit Ethylacetat (**85**:Ethylacetat \approx 1:1 als farbloses Öl erhalten.



85

$R_f = 0.07$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.30$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 13-H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 19-H), 2.21 (s, 6 H, $2 \times \text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.55-2.94 (m, 12 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.53 (s, 3 H, 10- OCH_3), 3.64 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.79-3.89 (m, 3 H), 4.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 4.44 dt, $^2J_{\text{H-F}} = 51.7$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 11-H), 5.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H),

5.19 (dd, $J = 9.8, 3.5$ Hz, 1 H), 5.34 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1 H), 5.44 (t, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.97-6.99 (m, 2 H, Ar), 7.14-7.16 (m, 2 H, Ar).

Bei weiteren Versuchen unter den gleichen Bedingungen wurden Gemische aus **84** und **85** erhalten.

Methode C:

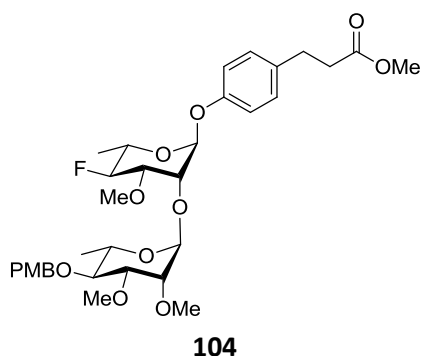
(MT-263)

Unter Argon wird **78** (166 mg, 0.48 mmol) in trockenem DCM (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb, **65** (450 mg, 0.72 mmol, 1.5 Äq.) und Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (18 µL, 20 mg, 0.14 mmol, 0.3 Äq.) hinzugegeben und 5 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Es wird anschließend über Hyflo Super Gel filtriert und es wird mit DCM gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1 → 1:1 → 0:100) wird **85** (210 mg, 0.31 mmol, 65%) als gelbliches Öl erhalten.

8.6 Synthese des Bausteins **104**

(MT-269)

Es wird **78** (50 mg, 0.15 mmol) in trockenem DCM (10 mL) gelöst. Nun werden **33** (81 mg, 0.20 mmol, 1.3 Äq.), *N*-Iodsuccinimid (45 mg, 0.57 mmol, 1.3 Äq.) und Silbertrifluormethansulfonat (15 mg, 0.06 mmol, 0.4 Äq.) hinzugegeben und es wird 6 Std. bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird Triethylamin (2 mL) hinzugefügt und es wird über Hyflo Super Gel filtriert. Das Filtrat wird mit ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1 → 1:2) wird ein komplexes Produktgemisch erhalten. Das gewünschte Produkt **104** wurde nicht beobachtet.



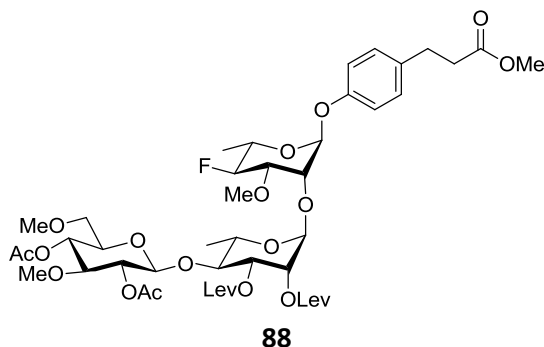
8.7 Synthese von **90** ausgehend von **85**

(4-(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)phenyl)-2-O-(4-O-(2,4-di-O-acetyl-3,6-di-O-methyl- β -D-glucopyranosyl)-2,3-di-O-levulinoyl- α -L-rhamnosyl)-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl- α -L-rhamnopyranosid (**88**)

Methode A:^[65]

(MT-264)

Unter Argon wird **36** (45 mg, 0.11 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem DCM (2 mL) gelöst und auf -60 °C gekühlt. Es werden BSP (23 mg, 0.11 mmol, 1.5 Äq.) und frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (20 μ L, 35 mg, 0.12 mmol, 1.7 Äq.) hinzugefügt und 10 Min. gerührt. Anschließend wird **85** (50 mg, 0.07 mmol), gelöst in trockenem DCM (2 mL) hinzugegeben und es wird 5 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert und es wird mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow 0:1) wird **88** im Gemisch mit einer nicht zu entfernbareren Verunreinigung (36 mg, **88** : Verunreinigung \approx 40:60) als farbloser Feststoff erhalten.



Charakteristische Signale des ¹H-NMR von Verbindung **88**:

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.11, 2.22, 2.23 (3 s, je 3 H), 3.37, 3.40 (2 s, je 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 6.98-7.02 (m, 2 H, Ar), 7.13-7.17 (m, 2 H, Ar).

Methode B:^[67]

(MT-338)

Es wird **36** (56 mg, 0.14 mmol) in trockenem DCM (8 mL) gelöst. Nun werden pulverisiertes 4 Å Molekularsieb (2 g), **85** (88 mg, 0.13 mmol, 0.9 Äq.), *N*-Iodsuccinimid (32 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) und Silbertrifluormethansulfonat (15 mg, 0.06 mmol, 0.4 Äq.) hinzugegeben und es wird 5.5 Std. bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird Triethylamin (2 mL) hinzugefügt und es wird über Hyflo Super Gel filtriert. Das Filtrat wird mit ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer

Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2 → 0:1) wird **88** (6 mg, 0.006 mmol, 5%) als farbloser Feststoff erhalten. Zudem wird ein Teil des eingesetzten Startmaterials **85** (55 mg, 0.08 mmol, 63%) zurückerhalten.

Methode C:

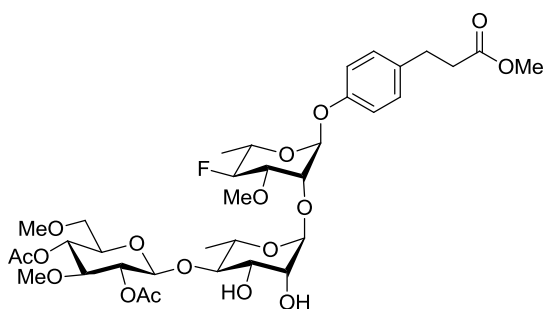
(MT-370)

Unter Argon werden **85** (65 mg, 0.10 mmol) und **37** (62 mg, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem DCM (3 mL) gelöst. Es werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (300 mg) sowie Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (5 µL, 6 mg, 0.03 mmol, 0.3 Äq.) hinzugegeben und 4 Std. bei RT gerührt. Es wird Triethylamin (1 mL) hinzugegeben und weitere 5 Min. gerührt. Die Lösung wird über Hyflo Super Gel filtriert und es wird mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2) wird ein Produktgemisch (29 mg) erhalten, in dem neben anderen, nicht identifizierten Verbindungen auch **88** vorliegt.

(4-(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)phenyl)-2-O-(4-O-(2,4-di-O-acetyl-3,6-di-O-methyl-β-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnosyl)-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl-α-L-rhamnopyranosid (89)

(MT-300)

88 (33 mg, 0.03 mmol) wird analog der Literaturvorschrift^[110] in trockenem DCM (6 mL) gelöst. Es wird eine vorgemischte Lösung aus Essigsäure (0.12 mL) und trockenem Pyridin (0.2 mL) hinzugefügt. Anschließend wird Hydrazin-Hydrat (5 µL, 5 mg, 0.17 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben und 18 Std. bei RT gerührt. Es wird Aceton zugegeben und weitere 10 Min. gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Ethylacetat) wird **89** im Gemisch mit einer nicht identifizierten Verunreinigung (12 mg, **89**:Verunreinigung ≈ 35:65) als farbloses Öl erhalten.



89

R_f = 0.10 (Ethylacetat).

Charakteristische Signale des $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **89**:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 5.42 (s, 1 H), 6.99-7.01 (m, 2 H, Ar), 7.13-7.15 (m, 2 H, Ar).

(4-(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)phenyl)-2-O-(4-O-(2,4-di-O-acetyl-3,6-di-O-methyl- β -D-glucopyranosyl)-2,3-di-O-methyl- α -L-rhamnosyl)-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl- α -L-rhamnopyranosid (90)

Methode A:^[115]

(MT-367)

Unter Argon wird **89** (68 mg, 0.09 mmol) in einem Pressure Tube in trockenem THF (10 mL) gelöst. Es werden Silberoxid (626 mg, 2.70 mmol, 30.0 Äq.), Methyljodid (0.45 mL, 1.02 g, 7.20 mmol, 80.0 Äq.) und Dimethylsulfid (0.32 mL, 268 mg, 4.32 mmol, 48.0 Äq.) hinzugefügt und das Gefäß wird fest verschlossen. Die Reaktionslösung wird bei 60 °C für 46 Std. gerührt. Anschließend wird das Gemisch über Hyflo Super Gel filtriert und es wird mit DCM gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2) wird neben mehreren bisher unbekanntem Nebenprodukten auch das Produkt **90** in geringen Spuren erhalten.

Methode B:^[72]

(MT-374)

Unter Argon wird **89** (33 mg, 0.04 mmol) in trockenem DCM (3 mL) gelöst. Es wird Meerwein-Salz ($\text{H}_3\text{C}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) (25 mg, 0.17 mmol, 4.0 Äq.) hinzugefügt und 70 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit H_2O hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2) wird ein komplexes Produktgemisch erhalten, in dem kein **90** vorliegt.

Methode C:^[74]

(MT-385)

Unter Argon wird **89** (20 mg, 0.03 mmol) in trockenem DCM (2 mL) gelöst. Es werden 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (110 mg, 0.52 mmol, 20.0 Äq.) sowie Methyltrifluormethansulfonat (30 μL ,

43 mg, 0.26 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben und bei 80 °C 4 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgel filtriert und es wird mit Ethylacetat gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2 → 0:1) wird neben einigen Verunreinigungen das Startmaterial **90** (verunreinigt, 13 mg) reisoliert.

Methode D:

(MT-401)

Unter Argon wird **89** (20 mg, 0.03 mmol) in einem Pressure Tube in trockenem Acetonitril (3 mL) gelöst. Es werden Silberoxid (181 mg, 0.78 mmol, 30.0 Äq.), Methyljodid (0.13 mL, 295 mg, 2.08 mmol, 80.0 Äq.) und Dimethylsulfid (90 µL, 78 mg, 1.25 mmol, 48.0 Äq.) hinzugefügt und das Gefäß wird fest verschlossen. Die Reaktionslösung wird bei 60 °C für 47 Std. gerührt. Anschließend wird das Gemisch über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM gespült. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird ein komplexes Produktgemisch erhalten, in dem kein **90** vorliegt.

Methode E:

(MT-402)

Unter Argon wird **89** (20 mg, 0.03 mmol) in einem Pressure Tube in trockenem DMF (3 mL) gelöst. Es werden Silberoxid (181 mg, 0.78 mmol, 30.0 Äq.), Methyljodid (0.13 mL, 295 mg, 2.08 mmol, 80.0 Äq.) und Dimethylsulfid (90 µL, 78 mg, 1.25 mmol, 48.0 Äq.) hinzugefügt und das Gefäß wird fest verschlossen. Die Reaktionslösung wird bei 60 °C für 47 Std. gerührt. Anschließend wird das Gemisch über Hyflo Super Gel filtriert und wird mit DCM gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird ein komplexes Produktgemisch erhalten, in dem kein **90** vorliegt.

8.8 Synthese des Trisaccharids **88**

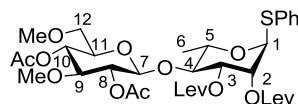
Phenyl-4-O-(2,4-di-O-acetyl-3,6-di-O-methyl- α -D-glucopyranosyl)-2,3-di-O-levulinoyl-1-thio- α -L-rhamnopyranosid (91)

Methode A:

(MT-318)

Unter Argon wird **37** (50 mg, 0.12 mmol) in trockenem DCM (2 mL) gelöst. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (100 mg) hinzugegeben und die Lösung wird auf 0 °C gekühlt.

Anschließend werden **67** (62 mg, 0.14 mmol, 1.2 Äq.), gelöst in trockenem DCM (2 mL), sowie Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (7 μ L, 8 mg, 0.03 mmol, 0.3 Äq.) hinzugegeben und es wird 2 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Hyflo Super Gel filtriert und es wird mit DCM gewaschen. Die organische Phase wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **91** (40 mg, 0.06 mmol, 48%) als farbloses Öl erhalten. Zudem wird ein Teil des eingesetzten Startmaterials **67** (24 mg, 0.05 mmol, 36%) zurückerhalten.

**91**

$R_f = 0.19$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2); $[\alpha]_D^{20} -42.5$ (*c* 1, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32$ (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.05, 2.10 (2 s, je 3 H, 8-OC(O)CH₃, 10-OC(O)CH₃), 2.20, 2.22 (2 s, je 3 H, 2x C(O)CH₃), 2.55-2.84 (m, 8 H, OC(O)CH₂CH₂C(O)CH₃), 3.37, 3.40 (2 s, je 3 H, OCH₃), 3.42-3.62 (m, 5 H), 3.73 (s, 1 H), 4.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.91 (dd, *J* = 9.5, 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 4.96 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H, 10-H), 5.15 (dd, *J* = 9.8, 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.32 (s, 1 H, 1-H), 5.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.27-7.32 (m, 3 H, Ar), 7.42-7.46 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 Hz, CDCl₃): $\delta = 17.7$ (q, C-6), 20.9, 21.1 (2 q, 8-OC(O)CH₃, 10-OC(O)CH₃), 27.9, 28.1 (2 t, OC(O)CH₂CH₂), 30.0, 30.1 (2 q, CH₂CH₂C(O)CH₃), 37.86, 37.93 (2 t, OC(O)CH₂CH₂), 58.6 (q, OCH₃), 59.8 (q, OCH₃), 68.4, 70.2, 71.6, 71.9, 72.4, 73.4 (6 d, C-2, C-3, C-5, C-8, C-9, C-10), 72.4 (t, C-12), 76.2, 81.2, 85.6, 100.8 (4 d, C-1, C-4, C-7, C-11), 127.9, 129.2, 132.2 (3 d, Ar), 133.4 (s, Ar), 169.7, 169.8 (2 s, C(O)CH₃), 171.8, 171.9 (2 s, OC(O)CH₂CH₂), 206.30, 206.34 (2 s, C(O)CH₃); IR (Film, CHCl₃): $\nu_{\max} = 3467, 3019, 2360, 2342, 1620, 1384, 699$ cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₃₄H₄₇O₁₅S [M+H]⁺: 727.2630 ; gefunden: 727.2646.

Methode B:

(MT-319)

Unter Argon wird **37** (50 mg, 0.12 mmol) in trockenem DCM (2 mL) gelöst. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (100 mg) hinzugegeben und die Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden **67** (62 mg, 0.14 mmol, 1.2 Äq.), gelöst in trockenem DCM (2 mL), sowie Triethylsilyltrifluormethansulfonat (8 μ L, 9 mg, 0.03 mmol, 0.3 Äq.) hinzugegeben und es wird 2 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM gewaschen. Die organische Phase wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **91** (31 mg, 0.04 mmol, 37%) als farbloses Öl erhalten. Zudem wurden die eingesetzten Startmaterialien **37** (21 mg, 0.05 mmol, 43%) und **67** (43 mg, 0.09 mmol, 65%) zurückerhalten.

Methode C:

(MT-320)

Unter Argon wird **37** (50 mg, 0.12 mmol) in trockenem DCM (2 mL) gelöst. Es wird pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (100 mg) hinzugegeben und die Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden **67** (62 mg, 0.14 mmol, 1.2 Äq.), gelöst in trockenem DCM (2 mL), sowie Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (5 µL, 5 mg, 0.03 mmol, 0.3 Äq.) hinzugegeben und es wird 2 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM gewaschen. Die organische Phase wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **91** (16 mg, 0.02 mmol, 19%) als farbloses Öl erhalten. Zudem wurden die eingesetzten Startmaterialien **37** (25 mg, 0.06 mmol, 50%) und **67** (54 mg, 0.11 mmol, 79%) zurückerhalten.

(4-(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)phenyl)-2-O-(4-O-(2,4-di-O-acetyl-3,6-di-O-methyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3-di-O-levulinoyl-α-L-rhamnosyl)-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl-α-L-rhamnopyranosid (88)

(MT-360)

Unter Argon werden **78** (48 mg, 0.14 mmol) und **91** (145 mg, 0.20 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem DCM (4 mL) gelöst. Es werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (2.5 g), *N*-Iodsuccinimid (32 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) und Silbertrifluormethansulfonat (10 mg, 0.04 mmol, 0.3 Äq.) hinzugefügt und unter Lichtausschluss bei RT für 5 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wird über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM gewaschen. Die organische Phase wird mit ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1 → 1:2 → 0:1) wird **88** (84 mg, 0.09 mmol, 64%) als gelbes Öl erhalten.

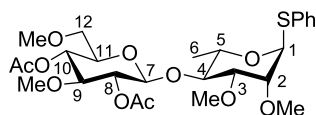
8.9 Synthese des Trisaccharids 90

Phenyl-4-O-(2,4-di-O-acetyl-3,6-di-O-methyl-α-D-glucopyranosyl)-2,3-di-O-methyl-1-thio-α-L-rhamnopyranosid (92)

(MT-391)

Es werden **37** (114 mg, 0.26 mmol, 1.2 Äq.) und **66** (62 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) unter Argonatmosphäre in trockenem DCM (6 mL) gelöst. Es werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (200 mg) zugefügt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (13 µL, 16 mg, 0.07 mmol, 0.3 Äq.) wird die Lösung 3 Std. unter

Erwärmung auf RT gerührt. Anschließend wird über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM gespült. Die organische Phase wird je einmal mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) wird **92** (108 mg, 0.19 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

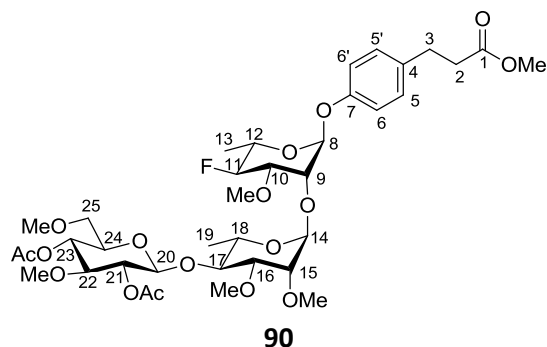
**92**

$R_f = 0.25$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); $[\alpha]_D^{20} -129.4^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6-H), 2.08, 2.14 (2 s, je 3 H, 8-OC(O)CH₃, 10- OC(O)CH₃), 3.32, 3.39 (2 s, je 3 H, 2-OCH₃, 3-OCH₃), 3.41-3.49 (m, 5 H, 3-H, 9-H, 11-H, 12-H_a, 12-H_b), 3.467, 3.471 (2 s, je 3 H, 9-OCH₃, 12-OCH₃), 3.69 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.04-4.15 (m, 1 H, 5-H), 4.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 7-H), 4.93 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 10-H), 4.99 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 8-H), 5.58 (s, 1 H, 1-H), 7.27-7.35 (m, 3 H, Ar), 7.44-7.48 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.8$ (q, C-6), 21.0, 21.2 (2 q, 8-OC(O)CH₃, 10-OC(O)CH₃), 57.3, 58.30, 58.34, 59.8 (4 q, OCH₃), 72.2 (t, C-12), 68.5, 70.3, 72.4, 73.2, 77.8, 78.3, 81.5, 81.8, 84.6 (9 d, C-2, C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11), 101.1 (d, C-1), 127.5, 129.2, 131.4 (3 d, Ar), 134.6 (s, Ar), 169.4, 169.8 (2 s, C(O)CH₃); IR (Film, CHCl₃): $\nu_{\max} = 2935, 2891, 1751, 1479, 1441, 1374, 1225, 1167, 1109, 1085, 1071, 1034, 756, 692, 666$ cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₂₆H₄₂O₁₁NS [M+NH₄]⁺: 576.2473 ; gefunden: 576.2477.

(4-(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)phenyl)-2-O-(4-O-(2,4-di-O-acetyl-3,6-di-O-methyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3-di-O-methyl-α-L-rhamnosyl)-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl-α-L-rhamnopyranosid (90)

(MT-449)

Unter Argonatmosphäre werden **78** (255 mg, 0.74 mmol, 1.0 Äq.) zusammen mit **92** (497 mg, 0.89 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem DCM (12 mL) gelöst. Nach Zugabe von pulverisiertem, ausgeheiztem 4 Å Molekularsieb (500 mg) werden *N*-Iodsuccinimid (200 mg, 0.89 mmol, 1.2 Äq.) sowie Silbertrifluormethansulfonat (57 mg, 0.22 mmol, 0.3 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wird 3 Std. unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Im Anschluss wird Triethylamin (2 mL) zugegeben und für weitere 10 Min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM gespült. Die organische Phase wird mit ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung sowie H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **90** (520 mg, 0.66 mmol, 89%) als gelblicher Feststoff erhalten.



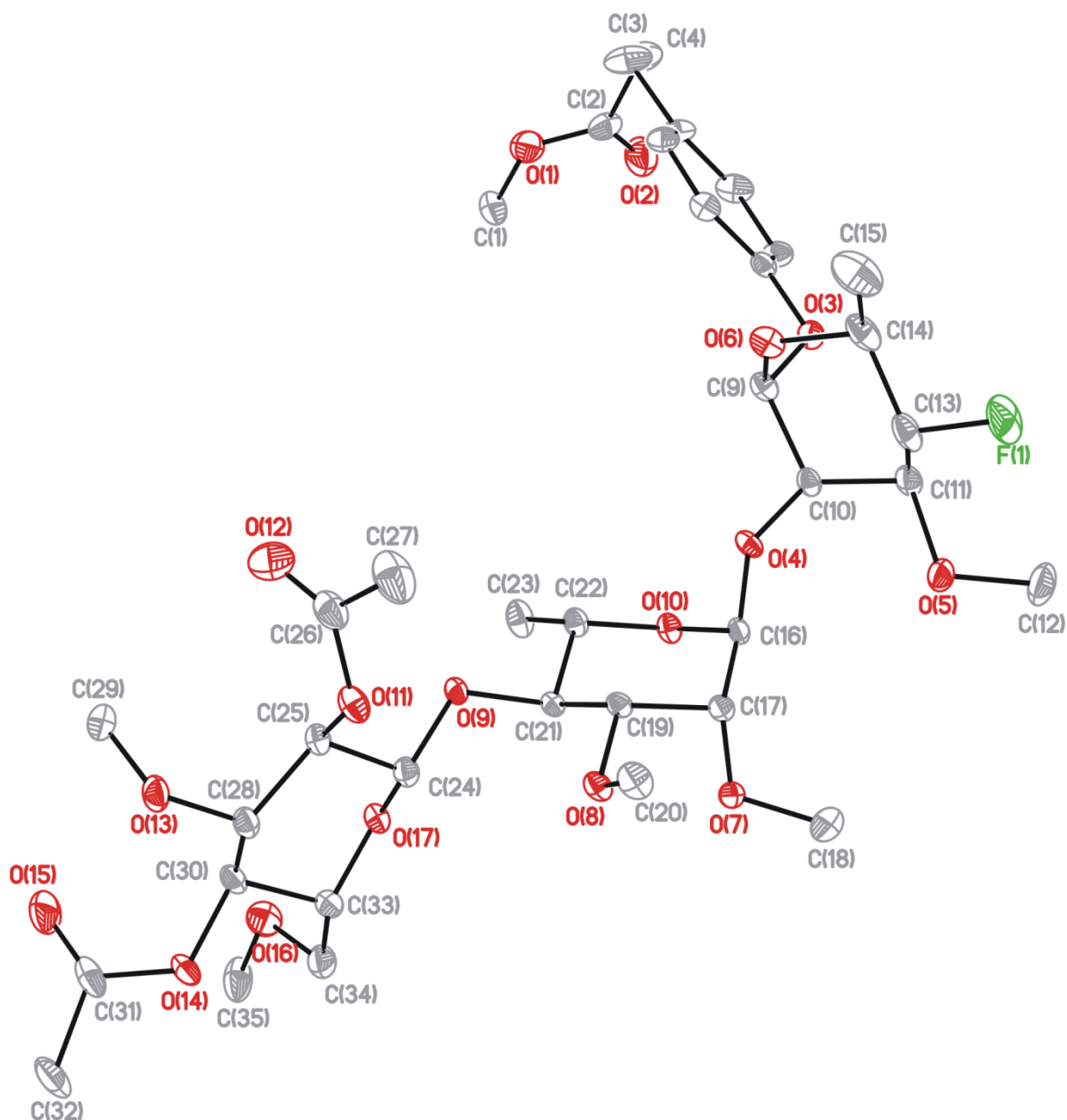
$R_f = 0.41$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2); Smp. 57 °C; $[\alpha]_D^{20} -63.0$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H, 19-H), 1.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 13-H), 2.06 (s, 3 H, 21-OC(O)CH₃), 2.12 (s, 3 H, 23-OC(O)CH₃), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 2-H), 2.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, 3-H), 3.30 (s, 3 H, 25-OCH₃), 3.37 (s, 3 H, 22-OCH₃), 3.39-3.43 (m, 5 H, 15-H, 17H, 22-H, 25-H_a, 25-H_b), 3.45 (s, 3 H, 15-OCH₃), 3.48 (s, 3 H, 16-OCH₃), 3.56 (s, 3 H, 10-OCH₃), 3.58-3.63 (m, 3 H, 16-H, 18-H, 24-H), 3.66 (s, 3 H, 1-C(O)OCH₃), 3.80-3.86 (m, 2 H, 10-H, 12-H), 4.24 (br s, 1 H, 9-H), 4.36 (dt, $^2J_{\text{H-F}} = 52.0$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 11-H), 4.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 20-H), 4.88 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 21-H), 4.95 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H, 23-H), 5.16 (s, 1 H, 14-H), 5.39 (s, 1 H, 8-H), 6.94-7.00 (m, 2 H, Ar), 7.09-7.15 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.4$ (q, C-13), 17.9 (q, C-19), 21.0 (q, 21-COC(O)CH₃), 21.2 (q, 23-COC(O)CH₃), 30.2 (t, C-3), 35.9 (t, C-2), 51.7 (q, C(O)OCH₃), 57.4 (q, 15-OCH₃), 58.4 (q, 22-OCH₃), 58.9 (q, 10-OCH₃), 59.0 (q, 16-OCH₃), 59.7 (q, 25-OCH₃), 66.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 25$ Hz, C-12), 68.0 (d, C-18), 70.3 (d, C-23), 72.2 (t, C-25), 72.4 (d, C-21), 73.1 (d, C-17), 74.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9$ Hz, C-9), 76.6 (d, C-16), 77.6 (d, C-24), 79.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 16$ Hz, C-10), 80.8 (d, C-15), 81.6 (d, C-22), 93.5 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 180$ Hz, C-11), 97.2 (d, C-8), 98.6 (d, C-14), 101.1 (d, C-20), 116.4 (d, C-6, C-6'), 129.5 (d, C-5, C-5'), 134.7 (s, C-4), 154.5 (s, C-7), 169.4 (s, 21-COC(O)CH₃), 169.7 (s, 23-COC(O)CH₃), 173.4 (s, C(O)OCH₃); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -203.2$ (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 11.5$ Hz); IR (Film, CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 2981, 2937, 2827, 1751$ (C=O), 1612, 1587, 1511, 1450, 1373, 1292, 1225, 1126, 1054, 840, 681, 600 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{O}_{17}\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 813.3316; gefunden: 813.3314.

Röntgenkristallstrukturanalyse von 90

Crystal data and structure refinement for compound **90**.

Empirical formula	C ₃₇ H ₅₅ FO ₁₇
Formula weight	790.81
Temperature /K	173(2)
Wavelength /Å	0.71073
Crystal System	monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	
a / Å	8.4672(4)
b / Å	19.0988(8)
c / Å	12.1001(4)
α / °	90

$\beta / ^\circ$	92.605(4)
$\gamma / ^\circ$	90
Volume / \AA^3	1954.73(14)
Z	2
Dc / (g/cm^3)	1.344
Absorption coefficient / mm^{-1}	0.109
F(000)	844
Crystal size, mm	0.28 x 0.25 x 0.2
θ range for data collection	2.13 to 25.50
Reflections collected	23200
Independent reflections	7285 [R(int)=0.0412]
Completeness to $\theta = 25.50^\circ$	99.9 %
Data / restraints / parameters	7285 / 1 / 504
Goodness-of-fit on F^2	0.862
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1=0.0371, wR2=0.0718
R indices (all data)	R1=0.0597, wR2=0.0749
Largest diff. peak and hole, $e\text{\AA}^{-3}$	0.420 and -0.257

Abbildung 8.1: Kristallstruktur **90**.

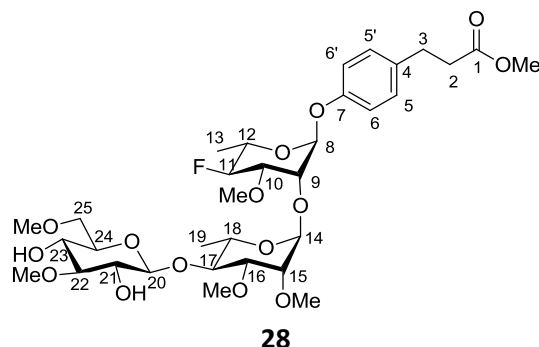
8.10 Synthese des Zielmoleküls **28**

(4-(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)phenyl)-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl-2-O-(4-O-(3,6-di-O-methyl- β -D-glucopyranosyl)-2,3-di-O-methyl- α -L-rhamnosyl)- α -L-rhamnopyranosid (28**)**

(MT-433)

Unter Argonatmosphäre wird **90** (131 mg, 0.17 mmol) in trockenem Methanol (3 mL) gelöst und mit Natriummethanolat-Lösung (5.33 M in Methanol, 0.32 mL, 1.70 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wird 5 Std. bei RT gerührt und im Anschluss mit einem Ionentauscher (Amberlite IR-120, H-Form) neutralisiert. Dieser wird durch Filtration abgetrennt und mit DCM gewaschen. Nach Entfernung des

Lösungsmittels im Vakuum und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Ethylacetat) wird **28** (97 mg, 0.14 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.



$R_f = 0.10$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2); $[\alpha]_D^{20} -58.6^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 19-H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 13-H), 2.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, 2-H), 2.84 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, OH), 2.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 3-H), 3.16 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H, OH), 3.30 (s, 3 H, 25-OCH₃), 3.37 (s, 3 H, 22-OCH₃), 3.39-3.43 (m, 5 H, 15-H, 17-H, 22-H, 25-H_a, 25-H_b), 3.45 (s, 3 H, 15-OCH₃), 3.48 (s, 3 H, 16-OCH₃), 3.56 (s, 3 H, 10-OCH₃), 3.58-3.63 (m, 3 H, 16-H, 18-H, 24-H), 3.66 (s, 3 H, C(O)OCH₃), 3.80-3.86 (m, 2 H, 10-H, 12-H), 4.24 (br s, 1 H, 9-H), 4.36 (dt, $^2J_{H-F} = 52.0$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 11-H), 4.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 20-H), 4.88 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 21-H), 4.95 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H, 23-H), 5.16 (s, 1 H, 14-H), 5.39 (s, 1 H, 8-H), 6.94-7.00 (m, 2 H, Ar), 7.09-7.15 (m, 2 H, Ar); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.5$ (q, C-13), 17.7 (q, C-19), 30.2 (t, C-3), 36.0 (t, C-2), 51.8 (q, C(O)OCH₃), 56.6 (q, 15-OCH₃), 59.1 (q, 22-OCH₃), 59.1 (q, 10-OCH₃), 59.7 (q, 16-OCH₃), 60.7 (q, 25-OCH₃), 66.8 (d, $^2J_{C-F} = 24$ Hz, C-12), 68.4 (d, C-18), 71.3 (d, C-23), 72.9 (t, C-25), 74.2 (d, C-21), 74.3 (d, $^3J_{C-F} = 9$ Hz, C-9), 75.1 (d, C-17), 75.6 (d, C-16), 78.9 (d, $^2J_{C-F} = 16$ Hz, C-10), 80.2 (d, C-24), 81.8 (d, C-15), 85.6 (d, C-22), 93.5 (d, $^1J_{C-F} = 179$ Hz, C-11), 97.1 (d, C-8), 98.8 (d, C-14), 105.8 (d, C-20), 116.3 (d, C-6, C-6'), 129.6 (d, C-5, C-5'), 134.7 (s, C-4), 154.6 (s, C-7), 173.5 (s, C(O)OCH₃); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282 MHz): $\delta = -203.1$ (dd, $^2J_{H-F} = 50.5$ Hz, $^3J_{H-F} = 11.5$ Hz); IR (Film, CHCl₃): $\nu_{\max} = 3445$ (O-H), 2980, 2936, 2830, 2248, 1737, 1611, 1511, 1540, 1387, 1371, 1292, 1229, 1201, 1125, 1073, 1054, 1010, 914, 882, 839, 807, 732, 687, 648, 631 cm⁻¹; ESI-HRMS berechnet für C₃₃H₅₁O₁₅FNa [M+Na]⁺: 729.3104; gefunden: 729.3103.

8.11 Synthese von **28** unter Anwendung der „Fluorous Solid-Phase-Extraction“

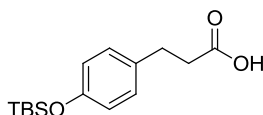
3-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-phenyl)propionsäure (**96**)^[111]

(KB-L1)

Unter Argon wird 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure (**95**, 5.00 g, 30.0 mmol) in trockenem DMF (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden Imidazol (6.70 g, 97.8 mmol, 3.25 Äq.) sowie *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (9.00 g, 60.0 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung wird 3 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Es wird mit H₂O hydrolysiert und mit Cyclohexan extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Anschließend werden trockenes Methanol (30 mL), trockenes THF (30 mL) sowie 0.6 M wässrige K_2CO_3 -Lösung (90 mL) hinzugefügt und es wird über Nacht bei RT gerührt. Bei 0 °C wird 1 M HCl (90 mL) hinzugegeben. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **96** (6.80 g, 24.3 mmol, 81%) als farbloser Feststoff erhalten.

**96**

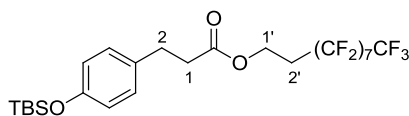
$R_f = 0.10$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.19$ (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 1-H), 2.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 2-H), 6.76-6.78 (m, 2 H, Ar), 7.05-7.07 (m, 2 H, Ar).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[111] überein.

3-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)propionsäure-1H,1H,2H,2H-perfluordecylester (**97**)^[111]

(KB-L2)

Unter Argon wird **96** (3.40 g, 12.2 mmol) in trockenem THF (80 mL) gelöst und mit 1H,1H,2H,2H-Perfluordecanol (3.96 g, 8.50 mmol, 0.7 Äq.) sowie Triphenylphosphin (3.80 g, 14.6 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Anschließend wird bei 0 °C über eine Zeitspanne von 15 Min. Diethylazodicarboxylat-Lösung (40% in Toluol; 2.10 mL, 13.4 mmol, 1.1 Äq.) hinzugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird mit Ethylacetat verdünnt und mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach F-SPE wird **97** (4.30 g, 5.90 mmol, 69%) als farbloses Öl erhalten.

**97**

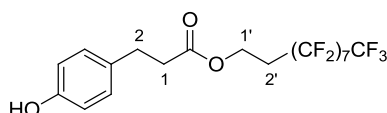
$R_f = 0.74$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.18$ (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.43 (tt, $^3J_{\text{H-F}} = 18.1$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 2'-H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 1-H), 2.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, 2-H), 4.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 1'-H), 6.74-6.78 (m, 2 H, Ar), 7.03-7.06 (m, 2 H, Ar).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[111] überein.

3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure-1H,1H,2H,2H-perfluordecylester (94)

(KB-L3)

Unter Argon wird **97** (4.30 g, 5.90 mmol) in trockenem THF (6 mL) gelöst und mit TBAF (1 M in THF; 8.60 mL, 8.60 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Lösung wird 24 Std. bei RT gerührt und anschließend mit H₂O verdünnt. Es wird dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach F-SPE wird **94** (2.40 g, 4.00 mmol, 68%) als farbloser Feststoff erhalten.

**94**

$R_f = 0.41$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.44$ (tt, ³ $J_{H-F} = 18.3$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 2'-H), 2.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 1-H), 2.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 2-H), 4.37 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.69 (s, 1 H, OH), 6.72-6.80 (m, 2 H, Ar), 7.06-7.09 (m, 2 H, Ar).

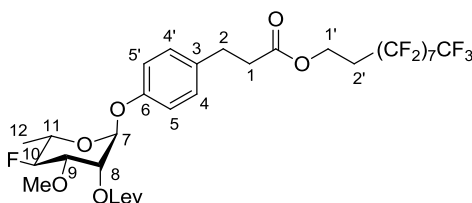
Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[111] überein.

3-(4-(4-Deoxy-4-fluor-2-O-levulinoyl-3-O-methyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propionsäure-1H,1H,2H,2H-perfluordecylester (98)

Methode A:

(MT-450)

Unter Argon wird **32** (100 mg, 0.27 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem DCM (3 mL) gelöst. Nun werden **94** (141 mg, 0.23 mmol), *N*-Iodsuccinimid (61 mg, 0.27 mmol, 1.2 Äq.) und Silbertrifluormethansulfonat (18 mg, 0.07 mmol, 0.4 Äq.) hinzugegeben und es wird 6 Std. bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird Triethylamin (1 mL) hinzugefügt und 10 Min. gerührt. Anschließend wird die Lösung über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird mit ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach F-SPE und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **98** (132 mg, 0.15 mmol, 65%) als gelbes Öl erhalten.

**98**

$R_f = 0.55$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1); $[\alpha]_D^{20} -11.9^\circ$ (c 1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6-H), 2.20 (s, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.36-2.52 (m, 2 H), 2.58-2.72 (m, 4 H), 2.73-2.86 (m, 2 H), 2.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.49 (s, 3 H, OCH_3), 3.84-3.98 (m, 2 H), 4.23-4.43 (m, 3 H), 5.38 (br s, 1 H, 7-H), 5.46 (br s, 1 H, 8-H), 6.94-7.02 (m, 2 H, Ar), 7.08-7.15 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.5$ (q, C-12), 28.1, 30.1 (2 t, CH_2), 30.0 (q, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 30.6 (t, C-2'), 35.9, 38.1 (2 t, CH_2), 56.5 (t, C-1'), 58.2 (q, OCH_3), 66.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 25$ Hz, C-11), 69.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C-8), 76.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 17$ Hz, C-9), 92.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 180$ Hz, C-10), 96.0 (d, C-7), 116.6, 129.5 (2 d, Ar), 134.6 (s, Ar), 154.6 (s, Ar), 172.0, 175.5 (2 s, $\text{OC}=\text{O}$), 206.3 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -81.2$ (s), -114.0--114.2 (m), -122.2 (s), -122.4 (s), -124.0 (s), -126.6 (s), -203.1 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 50.5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 13.8$ Hz); IR (Film, CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 2983, 2940, 2255, 1743, 1723, 1612, 1511, 1453, 1364, 1242, 1215, 1179, 1153, 1134, 910, 735$ cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{NF}_{18}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 890.1992; gefunden: 890.1995.

Methode B:

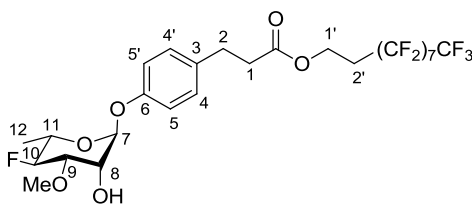
(KB-V1)

Unter Argon wird **32** (50 mg, 0.14 mmol) in trockenem DCM (5 mL) gelöst, mit pulverisiertem, ausgeheiztem 4 Å Molekularsieb versetzt und auf -60°C gekühlt. Anschließend werden BSP (28 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) sowie frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (24 μL , 0.15 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt. Das Gemisch wird 20 Min. bei -60°C gerührt. Nun wird **94** (66 mg, 0.11 mmol, 0.8 Äq.) hinzugegeben und es wird nochmals 20 Min. bei -60°C gerührt. Anschließend wird 4 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Nun wird über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung sowie einmal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach F-SPE und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **98** (33 mg, 0.04 mmol, 35%) als gelbes Öl erhalten.

3-(4-(4-Deoxy-4-fluor-3-O-methyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)propionsäure-1H,1H,2H,2H-perfluordecylester (99)

(MT-459)

Es wird **98** (119 mg, 0.14 mmol) unter Argon in 5 mL trockenem DCM gelöst. Es wird eine vorgemischte Lösung aus Essigsäure (0.28 mL) und Pyridin (0.47 mL) hinzugefügt. Anschließend wird Hydrazin-Hydrat (21 μL , 22 mg, 0.70 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben und 15 Std. bei RT gerührt. Es wird Aceton zugegeben und weitere 10 Min. gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach F-SPE und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **99** (78 mg, 0.10 mmol, 71%) als gelbes Öl erhalten.



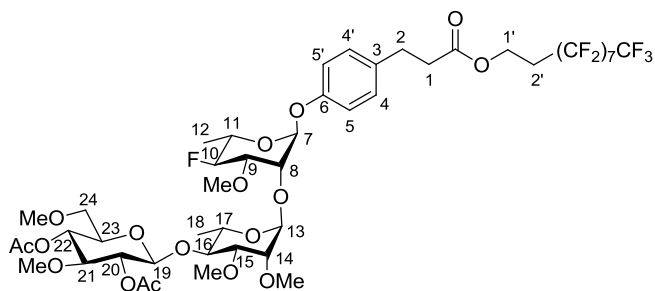
99

$R_f = 0.19$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); $[\alpha]_D^{20} -37.0^\circ$ (c 1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 12-H), 2.35-2.51 (m, 2 H, 1'-H), 2.60-2.68 (m, 3 H, 1-H, OH), 2.86-2.95 (m, 2 H, 2-H), 3.60 (s, 3 H, OCH_3), 3.72-3.82 (m, 1 H), 3.85-3.94 (m, 1 H), 4.25 (br s, 1 H), 4.31-4.51 (m, 3 H), 5.50 (br s, 1 H, 7-H), 6.98-7.00 (m, 2 H, Ar), 7.12-7.14 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.3$ (q, C-12), 30.1 (t, CH_2), 30.6 (t, C-2'), 35.9 (t, CH_2), 56.4 (t, C-1'), 58.5 (q, OCH_3), 66.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, C-11), 69.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C-8), 78.5 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 18$ Hz, C-9), 93.4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 178$ Hz, C-10), 97.3 (d, C-7), 116.5, 129.5 (2 d, Ar), 134.3 (s, Ar), 154.8 (s, Ar), 172.6 (s, $\text{OC}=\text{O}$); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz): $\delta = -81.2$ (s), -113.9--114.3 (m), -122.2 (s), -123.1 (s), -124.0 (s), -126.6 (s), -202.9 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 51.8$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 14.4$ Hz); IR (Film, CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3441$ (O-H), 3030, 2400, 2077, 1737, 1643, 1511, 1215, 1153, 1082, 1024, 754, 669 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{F}_{18}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 775.1358; gefunden: 775.1362.

(4-(2-(1H,1H,2H,2H-Perfluordecyloxycarbonyl)ethyl)phenyl)-2-O-(4-O-(2,4-di-O-acetyl-3,6-di-O-methyl- β -D-glucopyranosyl)-2,3-di-O-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl- α -L-rhamnopyranosid (100)

(MT-465)

Unter Argon wird **99** (69 mg, 0.09 mmol) in trockenem DCM (2 mL) gelöst. Nun werden **92** (84 mg, 0.15 mmol, 1.7 Äq.), *N*-Iodsuccinimid (25 mg, 0.11 mmol, 1.2 Äq.) und Silbertrifluormethansulfonat (8 mg, 0.03 mmol, 0.4 Äq.) hinzugegeben und es wird 6 Std. bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Es wird Triethylamin (1 mL) hinzugefügt und 10 Min. gerührt. Anschließend wird die Lösung über Hyflo Super Gel filtriert und mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird mit ges. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach F-SPE und zweimaliger säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1 \rightarrow 1:2, dann SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) wird **100** (29 mg, 0.02 mmol, ca. 27%) als verunreinigtes gelbes Öl (**100**:Verunreinigung \approx 60:40) erhalten.

**100**

$R_f = 0.34$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, $J = 4.0$ Hz, 3 H), 1.31 (d, $J = 5.9$ Hz, 3 H), 2.08, 2.,4 (2 s. je 3 H), 2.64 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H_{1-H}), 2.92 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H, 2-H), 3.32, 3.39 (2 s, je 3 H, OCH_3), 3.40-3.48 (m, 7 H), 3.47, 3.50, 3.58 (3 s, je 3 H, OCH_3), 3.60-3.64 (m, 2 H), 3.69 (dq, $J = 2.9, 1.5$ Hz, 1 H), 3.81-3.90 (m, 2 H), 4.26-4.28 (m, 1 H), 4.388 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.36 (dt, $^2J_{\text{H-F}} = 51.6$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 10-H), 4.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.90 (dd, $J = 9.3, 8.2$ Hz, 1 H), 5.00 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 5.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 5.41 (br s, 1 H), 6.98-7.01 (m, 2 H, Ar), 7.13-7.16 (m, 2 H, Ar);

(4-(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)phenyl)- 4-deoxy-4-fluor-3-O-methyl-2-O-(4-O-(3,6-di-O-methyl- β -D-glucopyranosyl)-2,3-di-O-methyl- α -L-rhamnosyl)- α -L-rhamnopyranosid (28**)**

(MT-469)

Unter Argon wird **100** (29 mg, 0.02 mmol) in trockenem Methanol gelöst und mit Natriummethanolat-Lösung (5.33 M in MeOH; 0.05 mL, 0.24 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wird 4 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit einem Ionentauscher (Amberlite IR-120, H-Form) neutralisiert, filtriert und mit DCM gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1 \rightarrow 1:2) wird **28** (19 mg, 0.02 mmol, >99%) als farbloser Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen aus Abschnitt 8.10.

Teil B:

Studien zur Synthese der Myxotyroside A und B

9 Einleitung

9.1 Myxobakterien

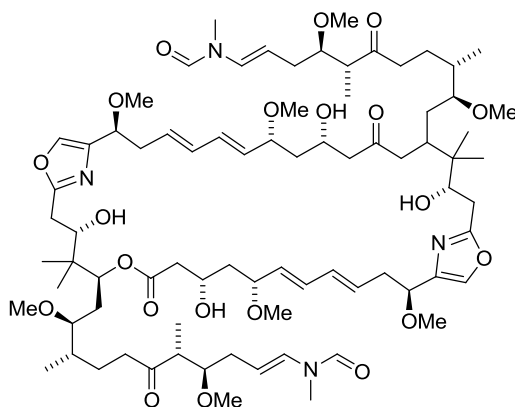
Myxobakterien gehören zur Ordnung der gram-negativen Bakterien. Sie kommen bevorzugt an Orten mit reichhaltigem mikrobiellen Leben und organischem Material vor. Dazu zählen besonders das Erdreich, Tierkot, abgestorbene Pflanzen sowie Baumrinde. Die Bakterien tauchen nahezu in allen Teilen der Welt auf, bevorzugt jedoch in warmen, semiariden Gebieten wie Ägypten, Nordindien oder im Südwesten der USA. Auch in Frischwasser und in Meeressedimenten wurden sie bereits nachgewiesen.^[121]

Bereits 1892 erkannte *Roland Thaxter*, dass es sich bei dieser Klasse von Lebewesen um Bakterien handelt.^[122] Myxobakterien besitzen jedoch charakteristische Merkmale, die sie von anderen Bakterienarten unterscheiden. So besitzen sie keine Geißeln, die ihnen zur Fortbewegung dienen. Die Zellen bewegen sich aktiv durch Gleiten. Hierbei sondern sie einen Schleim ab, der aus Proteinen und Polysacchariden besteht.^[123] Der exakte Mechanismus des Gleitens ist nach wie vor nicht vollständig verstanden. Die Bakterien bilden dichte Schwärme aus, die aus tausenden Zellen bestehen und auf der Suche nach Nahrung als solche zusammen bleiben. Sie sind bekannt für ihr interzelluläres Kommunikationssystem, das ein Zusammenbleiben der Zellen ermöglicht.^[121]

Zudem gibt es ein weiteres Charakteristikum der Myxobakterien, das in der Klasse der Bakterien einzigartig ist. Steht nicht genügend Nahrung zur Verfügung, strömen die Zellen zusammen und bilden so genannte Fruchtkörper. Diese Aggregate bestehen aus 10^4 bis 10^6 einzelnen Myxobakterien. Sie sind in der Regel zwischen 20 und 1000 μm groß und gelb, orange, rot, braun oder schwarz gefärbt.^[121] Innerhalb dieser Fruchtkörper werden Myxosporen ausgebildet. Diese sind resistent gegenüber Austrocknung und wachsen nicht.^[122] Während vegetative Zellen meist stabförmig und etwa 4 bis 12 μm lang sind, sind diese Myxosporen deutlich kürzer und teilweise sogar kugelförmig. Die Ausbildung dieser Sporen kann als Überlebensstrategie der Myxobakterien bezeichnet werden.^[121] Ist wieder ausreichend Nahrung vorhanden, keimen die Myxosporen aus und bilden einen neuen Bakterienchwarm.

Myxobakterien bilden eine Vielzahl an Sekundärmetaboliten, die über eine große strukturelle Vielfalt verfügen. Die meisten dieser Substanzen sind moderat lipophile, lineare oder zyklische Polyketide oder Peptide. So konnten bisher 80 verschiedene Grundstrukturen und über 450 strukturelle Variationen aus Myxobakterien isoliert und charakterisiert werden.^[121] Viele dieser Verbindungen kombinieren eine Polyketid-Einheit mit einer Aminosäure, häufig in Form eines Heterozyklus. Neben typischen Sekundärmetaboliten konnten auch weitere interessante Substanzen wie Steroide, Ceramide und Eisen-transportierende Metaboliten aus Myxobakterien gewonnen werden.

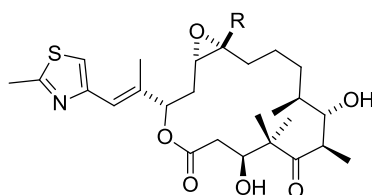
Bereits 1993 berichteten *Reichenbach et al.* von der erfolgreichen Isolierung des Macrolactons Rhizopodin (Schema 9.1) aus dem Myxobakterium *Myxococcus stipitatus*. Dieses zeigte in ersten biologischen Untersuchungen gute antimykotische und potenziell wachstumshemmende Cytotoxizität gegen verschiedene Krebszelllinien.^[124]



Schema 9.1: Rhizopidin.

Die erste Totalsynthese des Makrolactons veröffentlichten *Dirk Menche et al.* schließlich 2012. Ihre Synthese beinhaltet 31 Stufen über die längste lineare Sequenz. Zudem konnten sie die bis dahin nicht bekannte relative und absolute Konfiguration von Rhizopidin aufklären.^[125]

Ein prominentes Beispiel myxobakterieller Metaboliten stellt die Klasse der Epothilone dar. *Gerhard Höfle et al.* gelang 1996 die Isolierung der neuartigen, 16-gliedrigen Polyketide Epothilon A und B (Schema 9.2) aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum*.^[126]

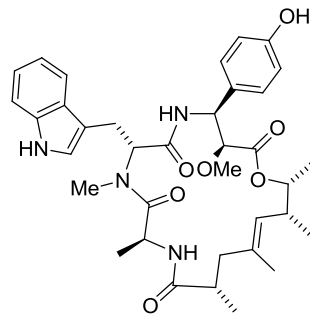


Epothilon A, R = H
Epothilon B, R = CH₃

Schema 9.2: Epothilon A und B.

In ersten Studien zeigte Epothilon A eine bemerkenswerte antifungische Wirkung gegen Oomyceten. Weiterhin wiesen Epothilon A und B auffällige Wirkungen und Selektivitäten gegen Brust- und Dickdarm-Tumorzellen auf.^[126] Insbesondere die cytotoxische Aktivität machten die Epothilone A und B sowie verschiedene Analoga zu interessanten Zielverbindungen zahlreicher Totalsynthesen.^[127-130] Das Derivat Azaepothilon B (auch als Ixabepilon bezeichnet) wird seit einigen Jahren in den USA bereits in der Behandlung von Brustkrebs eingesetzt (Ixempra®, Bristol-Myers Squibb).^[131,132]

Ein weiteres Beispiel für einen myxobakteriellen Sekundärmetaboliten ist das aus dem Bakterium *Chondromyces crocatus* isolierte Chondramid A (Schema 9.3).^[133]

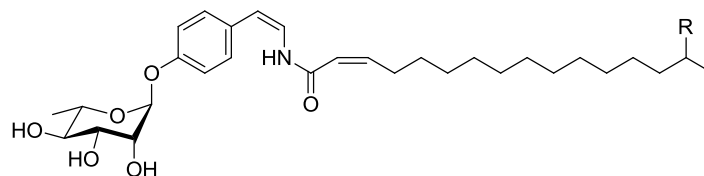


Schema 9.3: Chondramid A.

Chondramid A ist in der Lage, durch eine Bindung an Aktin zur Aufrechterhaltung des Aktinzytoskeletts beizutragen. Dieses erhält die Form der Zellen des menschlichen Körpers aufrecht und besitzt eine große Bedeutung für die Beweglichkeit der Zellen sowie deren Phagozytose.^[134] Zudem zeigte es sich ebenfalls aktiv gegen verschiedene Krebszelllinien.^[121] Neben der ersten erfolgreichen Totalsynthese gelang *Martin E. Maier et al.* 2010 auch die vollständige Aufklärung der absoluten Konfiguration des Chondramid A.^[135]

9.2 Die Myxotyroside A und B

Im Jahr 2009 berichteten *Gabriele M. König et al.* von der Isolierung zweier neuer Metaboliten aus dem Extrakt des *Myxococcus*-Strangs 131.^[136] In den nach der Isolierung angefertigten LC-MS-Spektren ergaben sich deutliche Peaks bei m/z 532 $[M+H]^+$ sowie m/z 518 $[M+H]^+$. Diese Massen stimmten mit den bisher bekannten Metaboliten aus Myxobakterien nicht überein, so dass *König et al.* weitere Untersuchungen zur Charakterisierung der Substanzen vornahm. Es zeigte sich, dass es sich hierbei um eine neue Klasse von Sekundärmetaboliten handelte, in der ein Tyrosin-ähnlicher Kern an der Hydroxyl-Gruppe mit einer Rhamnose glykosyliert ist. Die Verbindungen unterscheiden sich lediglich in den Fettsäure-Seitenketten. Eingehende analytische Untersuchungen ergaben schließlich die genauen Strukturen der Myxotyroside A (**105**) und B (**106**).



Myxotyrosid A (**105**): R = Me
 Myxotyrosid B (**106**): R = H

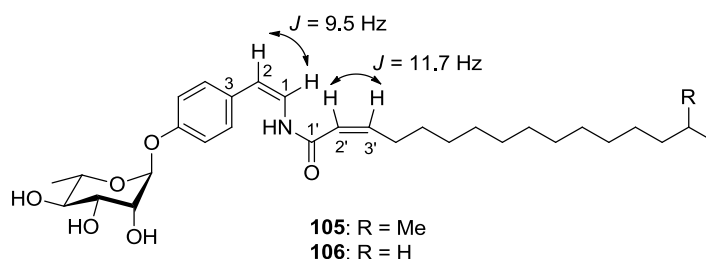
Schema 9.4.

Unter den bisher bekannten myxobakteriellen Sekundärmetaboliten gibt es nur einige wenige Beispiele für glykosylierte Moleküle.^[137,138] Das Auftreten einer *iso*-verzweigten Fettsäure, wie in **105**, ist hingegen üblich für diese Molekülklasse.

Die exakte Bestimmung der relativen Konfiguration von **105** und **106** erfolgte durch verschiedene NMR-spektroskopische Untersuchungen. Eine Untersuchung der vicinalen ^1H - ^1H -NMR-

Kopplungskonstante am anomeren Zentrum zeigte, dass **105** und **106** als α -Anomere vorliegen. Die absolute Konfiguration von **105** und **106** konnten *König et al.* nicht bestimmen, da ihnen nicht ausreichend Material zur Verfügung stand. Sie nahmen aber an, dass die Rhamnose in einer L-Konfiguration vorliegt, da diese in der Natur am weitesten verbreitet ist.^[136]

Weiterhin galt es, die Konfiguration der enthaltenen Doppelbindungen zu bestimmen. Hierzu wurden zum einen die Kopplungskonstanten der beteiligten Protonen bestimmt, zum anderen wurden die Ergebnisse durch NOESY-Korrelationen bestätigt (Schema 9.5).



Schema 9.5: Bestimmung der Kopplungskonstanten der Doppelbindungen.

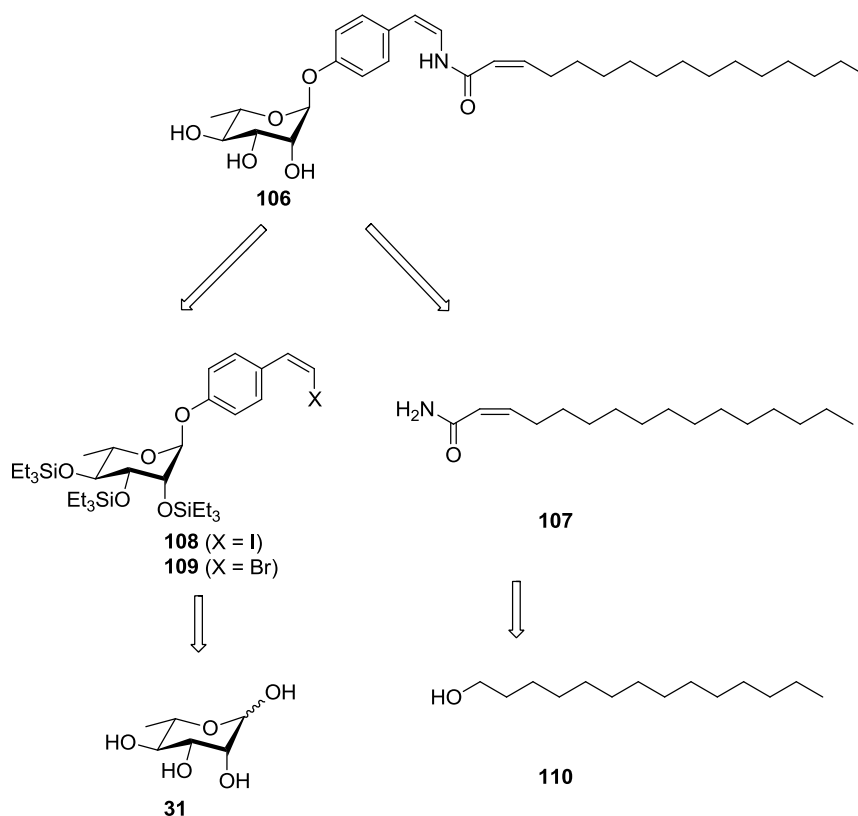
Die Kopplungskonstante der ^1H - ^1H -Kopplung zwischen H-1 und H-2 beträgt 9.5 Hz, was auf eine Z-Konfiguration dieser Doppelbindung deutet. NOESY-Untersuchungen der Korrelation zwischen H-1 und H-2 bestätigten diesen Befund. Für die weitere Doppelbindung wurde eine Kopplungskonstante zwischen H-2' und H-3' von 11.7 Hz bestimmt. Somit liegt auch an dieser Stelle eine Z-Konfiguration vor.

Nachdem die Struktur von **105** und **106** nun aufgeklärt war, führten *König et al.* erste biologische Untersuchungen mit den erhaltenen Verbindungen durch.^[136] Es zeigte sich, dass Myxotyrosid A (**105**) im Test gegen 36 Krebszelllinien mäßig aktiv gegen zehn von diesen ist. Es wurde jedoch keine antimikrobielle Aktivität gegen zahlreiche getestete Organismen nachgewiesen. Lediglich gegen *Plasmodium falciparum*, einen einzelligen Parasiten, der als Erreger der Krankheit Malaria bekannt ist, konnte eine Aktivität nachgewiesen werden.

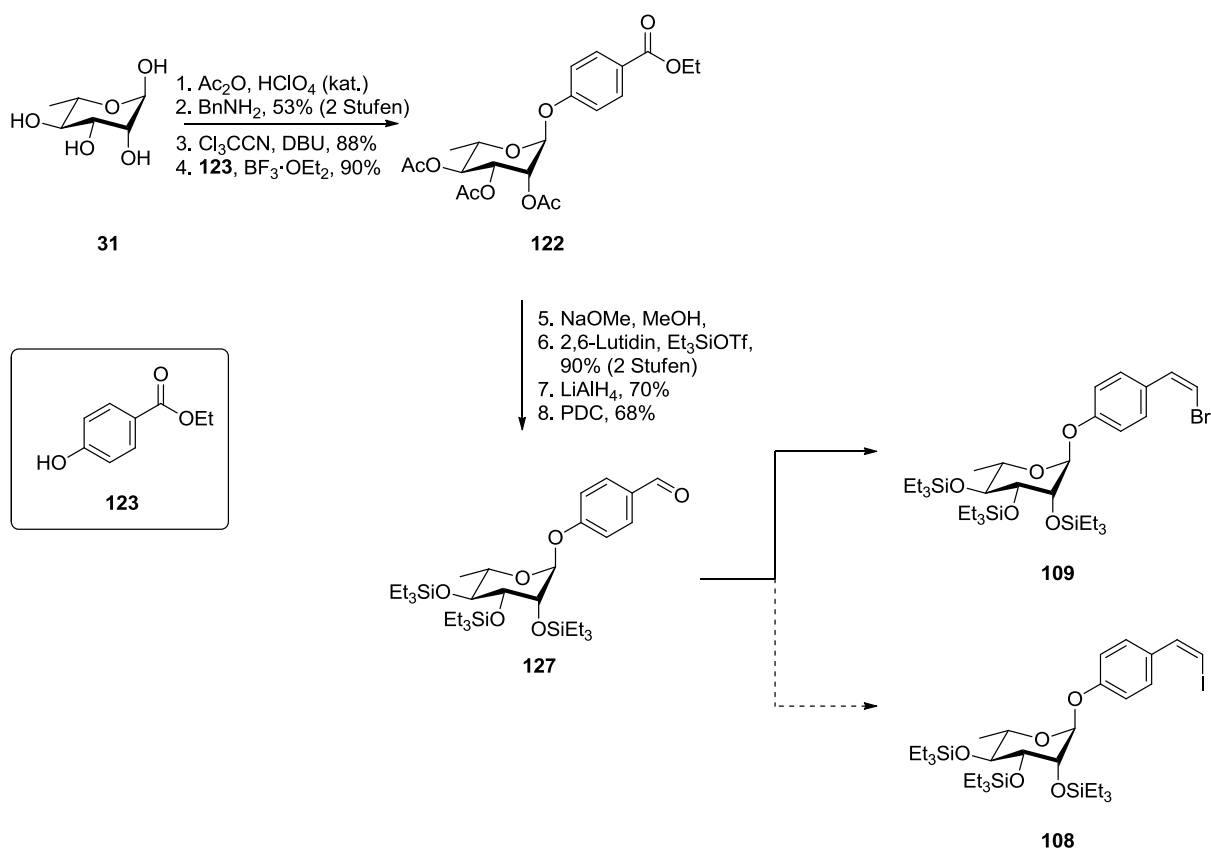
Aufgrund nur geringer isolierter Substanzmengen an **105** und **106** war es *König et al.* bisher nicht möglich, Erkenntnisse über weitergehende biologische Funktionen dieser neuartigen mykobakteriellen Sekundärmetaboliten zu gewinnen.

9.3 Erste Studien zur Synthese von Myxotyrosid B

Erste Studien zur Synthese des Myxotyrosids B wurden bereits von *Elisabeth Mischler* durchgeführt.^[139] Hierbei sollte das Zielmolekül **106** ausgehend von kommerziell erhältlichem L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**25**) sowie 1-Tetradecanol (**110**) erhalten werden. Als Schlüsselschritt dieser Totalsynthese war eine Kupfer-vermittelte Kupplung der Vinylhalogenide **108** bzw. **109** mit dem Amid **107** geplant (Schema 9.6).

Schema 9.6: Retrosynthese nach *Mischler*.^[139]

Die Synthese des Vinylbromids **109** gelang *Mischler* in einer neunstufigen Synthesesequenz (Schema 9.7).



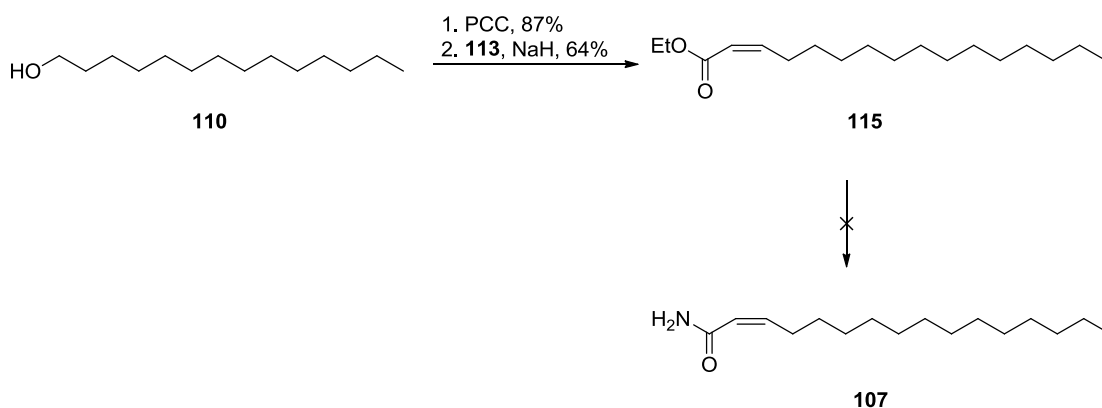
Schema 9.7.

Als Startmaterial der Synthese der Bausteine **108** und **109** diente L-(+)-Rhamnose-Monohydrat. Nach Peracetylierung folgte eine selektive Abspaltung der Schutzgruppe am anomeren Zentrum. Im anschließenden Schritt wurde ein Trichloracetimidat hergestellt (vgl. Kapitel 4), das im folgenden Schritt mit dem Alkohol **123** verknüpft wurde, so dass **122** erhalten werden konnte.

Im weiteren Verlauf der Synthese sollte die Reduktion des Ethylesters zum primären Alkohol erfolgen. Da jedoch die Acetyl-Schutzgruppen am Kohlenhydrat unter reduktiven Bedingungen nicht stabil sind, mussten diese zunächst ausgetauscht werden. Hierzu wurden diese abgespalten und durch reduktionsstabile Silyl-Schutzgruppen ersetzt. Anschließend erfolgte die Reduktion, gefolgt von einer Oxidation zum Aldehyd **127**.

Die anschließende *Wittig*-Reaktion stellte sich als problematisch heraus, da nur eine geringe Ausbeute von 6% erzielt werden konnte. Auch die *E/Z*-Selektivität war mit 25:75 nicht zufriedenstellend.^[139] Die Darstellung des Vinyljodids **108** konnte *Mischler* im Rahmen ihrer Arbeit aus Zeitgründen nicht erfolgreich durchführen.

Für den zweiten benötigten Baustein, das Amid **107**, war zunächst eine dreistufige Synthese ausgehend von Alkohol **110** geplant (Schema 9.8).



Schema 9.8.

Die Darstellung des Amids aus dem Ethylester **107** gelang jedoch nicht. Daher wurde dieser zunächst zur α,β -ungesättigten Carbonsäure verseift. Jedoch konnte *Mischler* keine Bedingungen finden, um diese in das gewünschte Amid **107** zu überführen.^[139]

Da die Darstellung des Amids **107** im Rahmen ihrer Arbeiten nicht gelang, konnte *Mischler* auch die abschließende Kupfer-vermittelte Kupplung zum Enamid nicht durchführen. Es wurden jedoch an Modellverbindungen zahlreiche Testreaktionen durchgeführt, um ideale Bedingungen für eine Verknüpfung zu finden. Häufig konnte *Mischler* jedoch keine Kupplung beobachten. Lediglich in einer Testreaktion konnte *Mischler* ein Enamid in guter Ausbeute isolieren. Jedoch trat hierbei eine Isomerisierung einer Doppelbindung auf (vgl. Kapitel 12).

10 Problemstellung und Syntheseplanung

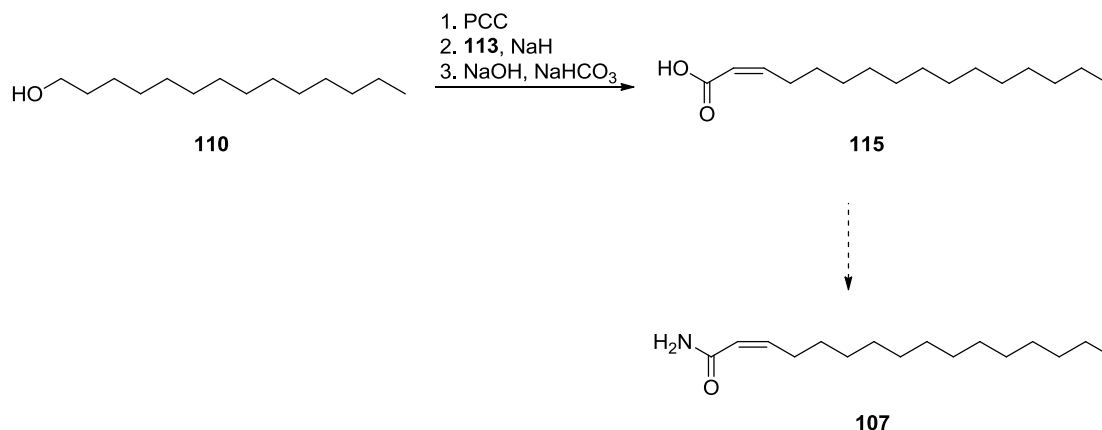
Ihre in der Klasse der myxobakteriellen Sekundärmetaboliten neuartige Struktur sowie die bisher bekannte biologische Aktivität machen die Myxotyroside A und B zu interessanten Zielmolekülen einer Totalsynthese. Es soll daher ein synthetischer Zugang zu den Myxotyrosiden A (**105**) und B (**106**) gefunden werden. Eine erfolgreiche und zuverlässige Totalsynthese der Myxotyroside A und B ermöglicht weitergehende biologische Untersuchungen dieser Sekundärmetaboliten. Zudem könnte die von *König et al.* postulierte Struktur durch einen Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten verifiziert und die absolute Konfiguration der Kohlenhydrat-Einheit bestimmt werden.

Die in den Myxotyrosiden A und B vorliegenden langkettigen Fettsäuren unterscheiden sich nur geringfügig. Da die in Myxotyrosid B (**106**) vorhandene *n*-Alkyl-Kette leichter zugänglich sein sollte, liegt der Fokus dieser Arbeit zunächst auf der Synthese von **106**.

Hierzu soll die von *Mischler* ausgearbeitete Synthese (siehe Retrosynthese, Schema 9.6)^[139] aufgegriffen und optimiert werden.

Die Darstellung des Vinylbromids **109** konnte *Mischler* bereits erfolgreich beenden (Schema 9.7). Im Rahmen dieser Arbeit soll nun versucht werden, die problematischen Stufen der Synthese von **109** zu optimieren. Insbesondere ist dies die abschließende *Wittig*-Reaktion, die bisher nur in geringer Ausbeute gelang. Zusätzlich soll auch das Vinyljodid **108** hergestellt werden.

Auch die Synthese des zweiten Bausteins soll nach der von *Mischler* ausgearbeiteten Strategie durchgeführt werden. Hierzu soll zunächst die Carbonsäure **115** hergestellt werden. Anschließend soll die Überführung in das Amid **107** durch Anwendung literaturbekannter Methoden untersucht werden (Schema 10.1).



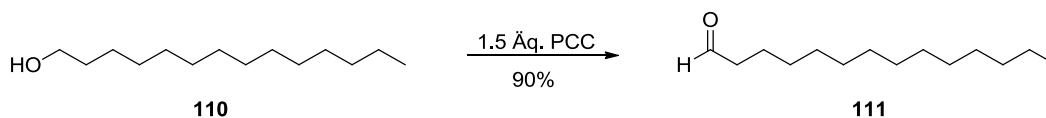
Schema 10.1.

Den Abschluss der Synthese soll anschließend eine Kupfer-vermittelte Kupplung der Bausteine **107** und **108** bzw. **109** bilden. Diese soll das gewünschte *Z*-substituierte Enamid selektiv aufbauen, so dass nach finaler Schutzgruppenabspaltung das gewünschte Myxotyrosid B (**106**) erhalten wird.

11 Synthese der Bausteine

11.1 Synthese des Amids 107

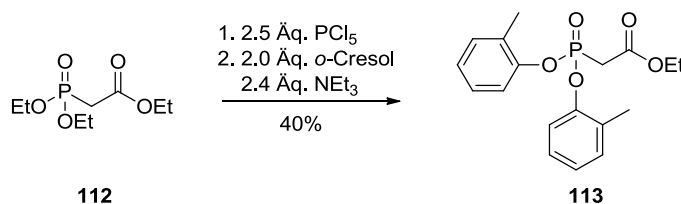
Die Synthese des Amids **107** erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichem 1-Tetradecanol (**110**). Dieses wurde zunächst zum entsprechenden Aldehyd oxidiert (Schema 11.1).



Schema 11.1.

Mischler konnte bereits zeigen, dass eine Oxidation von **110** nach *Parikh-Doering* nicht zum gewünschten Aldehyd **111** führte.^[139] Als Oxidationsmittel der Wahl stellte sich PCC heraus. Unter Anwendung der von *Mischler* optimierten Bedingungen konnte der Aldehyd **111** in 90% Ausbeute erhalten werden (MT-477).

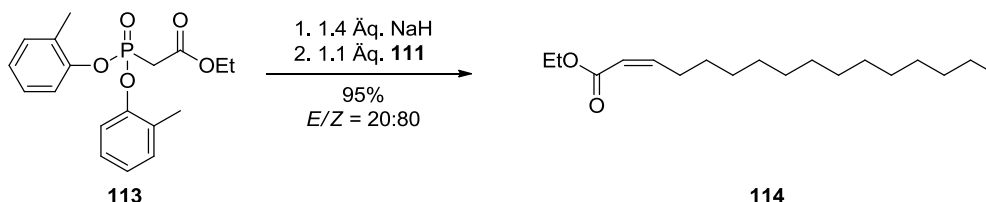
Im folgenden Schritt sollte die Kohlenstoffkette des Aldehyds **111** unter Ausbildung einer *Z*-substituierten Doppelbindung verlängert werden. Dies sollte durch Anwendung der *Ando*-Variante der *HWE*-Reaktion gelingen.^[140,141] Hierzu wurde zunächst der Phosphorsäureester **113** hergestellt (Schema 11.2).



Schema 11.2.

Es wurde zunächst Phosphorpentachlorid mit Triethylphosphonoacetat (**112**) unter Erwärmung umgesetzt. Nach destillativer Entfernung des überschüssigen PCl₅ sowie des bei der Reaktion gebildeten POCl₃ erfolgte in einem zweiten Reaktionsschritt die Umsetzung mit *o*-Cresol und Triethylamin, so dass schließlich **113** in moderater Ausbeute erhalten werden konnte (MT-476).^[140]

Anschließend konnte die Umsetzung des *Ando*-Reagenzes **113** mit dem zuvor erhaltenen Aldehyd **111** erfolgen (Schema 11.3).



Schema 11.3.

Entsprechend *Mischler* wurde der C-H-acide Phosphorsäureester **113** durch Zugabe von Natriumhydrid bei tiefer Temperatur zunächst deprotoniert.^[139,140] Die anschließende Zugabe des Aldehyds **111** lieferte schließlich das gewünschte Olefin **114** in guter Ausbeute (MT-504). Eine Betrachtung des ¹H-NMR-Spektrums der erhaltenen Verbindung zeigte, dass **114** als *E/Z*-Gemisch im

Verhältnis 20:80 vorlag. Das Vorliegen des gewünschten *Z*-Isomers als Hauptprodukt konnte durch die Kopplungskonstante $J_{2H/3H}$ in **114** nachgewiesen werden. Diese betrug 11.6 Hz und entspricht damit eindeutig einer *Z*-Konfiguration.^[81] Im entsprechenden *E*-Isomer konnte eine deutlich größere Kopplungskonstante von 15.4 Hz ermittelt werden.

Die direkte Synthese des Enamids **107** aus dem Ethylester **114** wurde von *Mischler* nach einer literaturbekannten Methode^[148] untersucht. Hierzu setzte sie den α,β -ungesättigten Ethylester **114** mit wässriger Ammoniak-Lösung bei verschiedenen Temperaturen um. Es konnten jedoch keine Bedingungen gefunden werden, in denen Amid **107** gebildet wurde.^[139]

Daher sollte zunächst eine weitere Methode untersucht werden, die kürzlich von *Stephen W. Wright et al.* entwickelt wurde.^[145] Sie setzten verschiedene Ester mit Calciumchlorid und 7 M Ammoniak-Lösung in Methanol um und erhielten die entsprechenden Amide in größtenteils guten Ausbeuten.^[145] So konnten sie beispielsweise den ungesättigten Ethylester **116** unter Erhaltung der Doppelbindungsconfiguration in guter Ausbeute in das Amid **117** überführen (Schema 11.4).

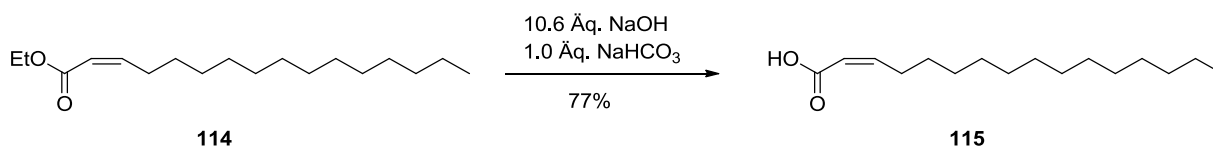


Schema 11.4: Amidierung von **116** nach *Wright et al.*^[145]

Die Anwendung dieser Reaktionsbedingungen auf den Ethylester **114** lieferte jedoch kein gewünschtes Produkt. Es konnte neben einem komplexen Produktgemisch lediglich ein geringer Anteil des eingesetzten Startmaterials zurückgewonnen werden (MT-482).

Da keine zuverlässige Methode zur direkten Überführung des Esters in das korrespondierende Amid gefunden werden konnte, sollte im Weiteren eine zweistufige Variante untersucht werden.

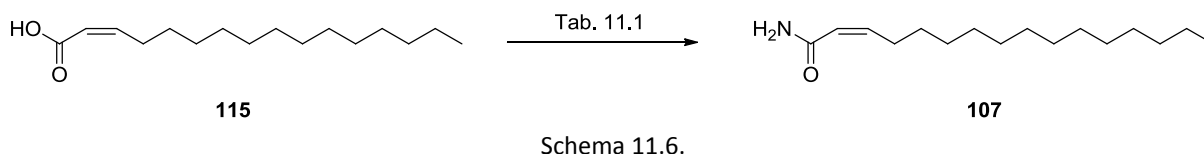
Hierfür wurde im nächsten Schritt eine Verseifung des Esters **114** durchgeführt. Dies gelang unter Anwendung der von *Mischler*^[139] optimierten Bedingungen (Schema 11.5).



Schema 11.5.

Hierzu wurde der α,β -ungesättigte Ester **114** mit einem Überschuss an Natriumhydroxid sowie einer äquimolaren Menge Natriumhydrogencarbonat in einem Methanol/Wasser-Gemisch (25:75) umgesetzt und auf 95 °C erhitzt.^[139] Nach einer Reaktionszeit von 13 Std. konnte die Säure **115** in 77% Ausbeute erhalten werden (MT-505). Analog zu der von *Mischler* geschilderten Beobachtung erwies sich die Doppelbindung als konfigurationsstabil, denn nach der Reaktion wurde für das Produkt **115** erneut ein *E/Z*-Verhältnis von 20:80 ermittelt.

Den abschließenden Schritt der Synthese des Bausteins bildete die Überführung der ungesättigten Carbonsäure **115** in das Amid **107** (Schema 11.6).

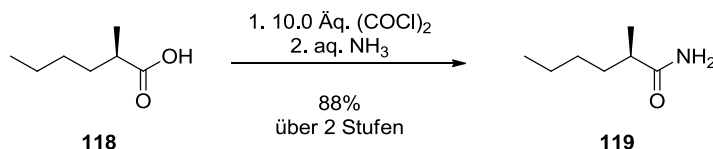


Es wurden verschiedene Bedingungen getestet, die in Tabelle 11.1 aufgeführt sind.

Tabelle 11.1: Übersicht Reaktionsbedingungen zur Synthese von **107**.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit, Temperatur	Ergebnis
1	MT-485	1. 10.0 Äq. (COCl) ₂ 2. aq. NH ₃ 0.6 Äq. Pyridin	DCM, DMF	1. 1 Std., RT 2. 30 Min., RT	--
2	MT-486	1.3 Äq. (NH ₄) ₂ CO ₃ 1.3 Äq. Boc ₂ O	MeCN	21 Std., RT	34% 107
3	MT-508	1. 1.25 Äq. SOCl ₂ 2. aq. NH ₃	DCM	1. 18 Std., 0 °C → RT 2. 10 Min., 0 °C	61% 107

Zuerst sollte eine Methode untersucht werden, bei der die Carbonsäure zunächst in das entsprechende Carbonsäurechlorid überführt wird und in einem zweiten Reaktionsschritt durch Behandlung mit wässriger Ammoniak-Lösung das Amid erhalten wird. *Gillian M. Nicholas* und *Tadeusz F. Molinski* nutzen diese Methode, um aus der Carbonsäure **118** das Amid **119** darzustellen (Schema 11.7).^[142]



Hierzu setzten *Nicholas* und *Molinski* die Carbonsäure **118** zunächst mit einem Überschuss an Oxalylchlorid in DCM und einer geringen Menge DMF um. Nach kurzer Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel vorsichtig entfernt und der verbliebene Rückstand wurde mit aq. Ammoniak-Lösung in das Amid überführt. So ließ sich **119** in guter Ausbeute erhalten.^[142]

Bei Anwendung dieser Reaktionsbedingungen zur Darstellung von **107** konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht isoliert werden (Tabelle 11.1, Eintrag 1). Es wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, das nicht weiter getrennt und identifiziert werden konnte.

Eine andere Methode zur Überführung einer Carbonsäure in das entsprechende Amid wurde von *Vladimir F. Pozdnev* 1995 veröffentlicht.^[143] Hierzu wurde die Säure zunächst durch Reaktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat aktiviert und anschließend durch Zugabe von Ammoniumcarbonat in das Amid überführt. Auch diese Methode wurde zur Darstellung des Amids **107** untersucht. Nach einer Reaktionszeit von 21 Std. konnte das gewünschte Produkt **107** in 34% Ausbeute erhalten werden. Zudem wurden auch 30% des Startmaterials **115** reisoliert (Eintrag 2).

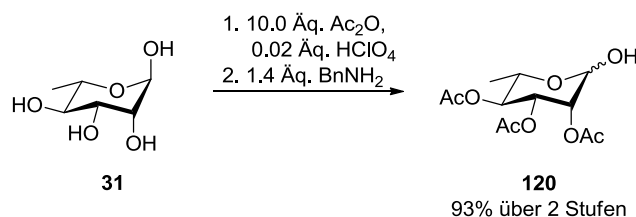
Eine alternative Methode zur Überführung der Carbonsäure in das aktivere Säurechlorid stellt die Umsetzung mit Thionylchlorid dar (Eintrag 3).^[144] Nach Zugabe eines geringen Überschusses an Thionylchlorid zu der in DCM gelösten Säure **115** wurde die Mischung 18 Std. gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde durch Destillation im Vakuum entfernt. Unter Eiskühlung wurde anschließend aq. Ammoniak-Lösung hinzugegeben. So konnte das gewünschte Amid **107** in moderater Ausbeute von 61% erhalten werden.

Im Produkt konnte erneut ein *E/Z*-Verhältnis von 20:80 bestimmt werden, so dass die Doppelbindung auch unter diesen Reaktionsbedingungen erneut konfigurationsstabil war.

Somit konnte die Synthese des Bausteins **107** erfolgreich abgeschlossen werden. Ausgehend von kommerziell erhältlichem 1-Tetradecanol wurde das Amid in einer vierstufigen Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von 41% erhalten.

11.2 Synthese der Vinylhalogenide **108** und **109**

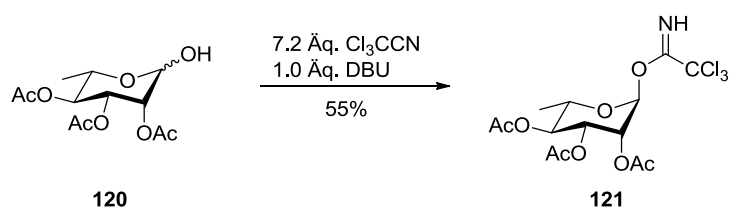
Die Darstellung der Vinylhalogenide **108** und **109** erfolgte nach einer bereits von *Mischler* etablierten Synthesestrategie.^[139] Als Startmaterial diente das kommerziell erhältliche L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**). In einem ersten Schritt wurde dieses zunächst peracetyliert (Schema 11.8).^[88]



Schema 11.8.

Hierzu wurde **31** mit Essigsäureanhydrid und einer katalytischen Menge Perchlorsäure versetzt (MT-472). Das erhaltene Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt. Im folgenden Schritt sollte eine Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppe am anomeren Zentrum erfolgen. Aufgrund der höheren Reaktivität der Acetyl-Schutzgruppe am anomeren Zentrum im Vergleich zu den anderen Schutzgruppen sollte dies selektiv möglich sein. So gelang diese Abspaltung durch Behandlung der peracetylierten Verbindung mit Benzylamin (MT-475).^[89] Es konnte das gewünschte Produkt **120** in guter Ausbeute von 93% über 2 Stufen erhalten werden.

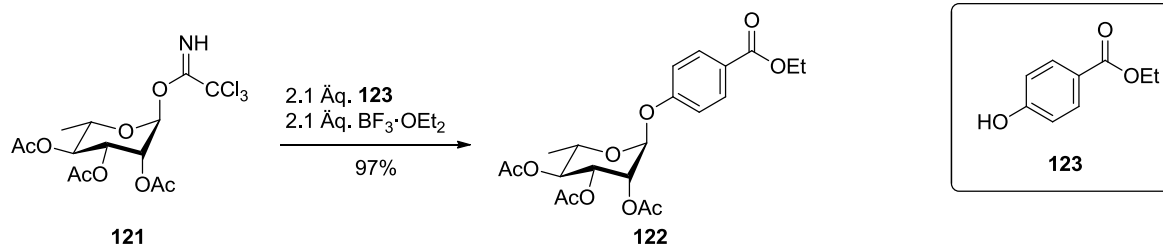
Im folgenden Schritt sollte die Bildung des Trichloracetimidats **121** erfolgen (Schema 11.9). Diese Gruppe dient in der folgenden Glykosylierung als Abgangsgruppe (vgl. Kapitel 4).



Schema 11.9.

Hierzu wurde **120** mit Trichloracetonitril und DBU umgesetzt.^[29] Nach einer Reaktionszeit von 3 Std. konnte das gewünschte Trichloracetimidat **121** als reines α -Anomer in moderater Ausbeute erhalten werden (MT-478).

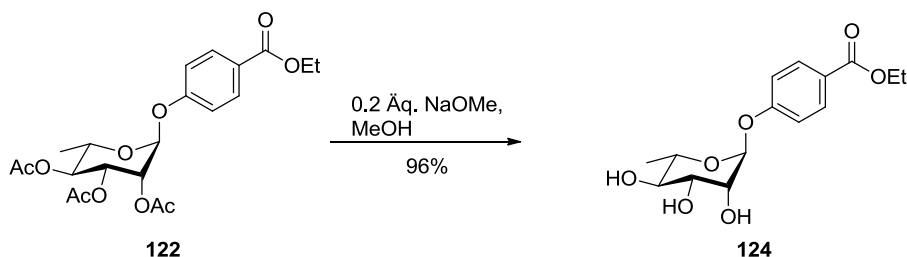
Nun sollte die Glykosylierung von Trichloracetimidat **121** und *p*-Hydroxybenzoesäureethylester (**123**) erfolgen (Schema 11.10).



Schema 11.10.

Hierzu wurden sowohl der Glykosyl-Akzeptor **123** als auch der als Aktivator fungierende Bortrifluorid-Diethylether-Komplex im Überschuss zugegeben.^[139] So gelang es, das glykosylierte Produkt **122** in sehr guter Ausbeute zu isolieren (MT-480). Die selektive Bildung des gewünschten α -Anomers kann mittels $^1\text{H-NMR}$ durch das Signal des Protons in 1-Position nachgewiesen werden. Dieses liegt bei 5.54 ppm. Ein Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten von strukturell ähnlichen literaturbekannten Verbindungen (1-H bei 5.65 ppm)^[160] zeigt, dass die Rhamnose in **122** eindeutig in der α -Konfiguration vorliegt. Die selektive Bildung des α -Anomers ist sowohl auf den Nachbargruppeneffekt (Teil A, Kapitel 6.2) als auch auf den anomeren Effekt (Teil A, Kapitel 6.1) zurückzuführen.

Im weiteren Verlauf der Synthese sollte der eingeführte Ethylester zum Alkohol reduziert werden. Da jedoch die Acetyl-Schutzgruppen am Kohlenhydrat gegenüber reduktiven Bedingungen nicht stabil sind, mussten diese zunächst gegen reduktionsstabile Gruppen ausgetauscht werden. In einem ersten Schritt wurden die Acetyl-Schutzgruppen daher unter *Zemplén*-Bedingungen abgespalten (Schema 11.11).^[93]



Schema 11.11.

Hierzu wurde **122** in Methanol mit einer katalytischen Menge der Base Natriummethanolat umgesetzt. Das Triol **124** konnte in exzellenter Ausbeute isoliert werden (MT-483).

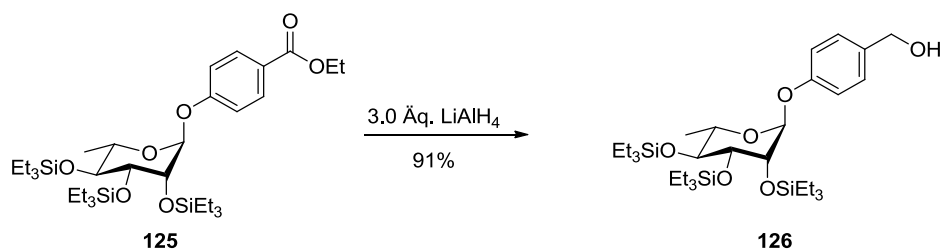
Die Schützung der OH-Gruppen in **124** mit reduktionsstabilen Schutzgruppen erfolgte mit der von *Mischler* verwendeten Triethylsilyl-Gruppe. Silyl-Schutzgruppen bieten im Allgemeinen den Vorteil, dass sie unter milden Bedingungen in ein Molekül eingebracht werden können. Zudem lassen sie sich abschließend unter ebenfalls milden Bedingungen sehr selektiv wieder entfernen.



Schema 11.12.

Die Schützung der Hydroxy-Funktionen in **124** mit Triethylsilyl-Schutzgruppen sollte durch Einsatz von Triethylsilyltrifluormethansulfonat sowie einer geeignete Base erfolgen (Schema 11.12).^[160] Von *Mischler* wurden bereits verschiedene Stickstoff-Basen sowie Reaktionsbedingungen untersucht.^[139] Als ideal erwies sich hier die Verwendung von 2,6-Lutidin. Unter Anwendung der optimierten Bedingungen konnte die geschützte Verbindung **125** in guter Ausbeute erhalten werden (MT-487).

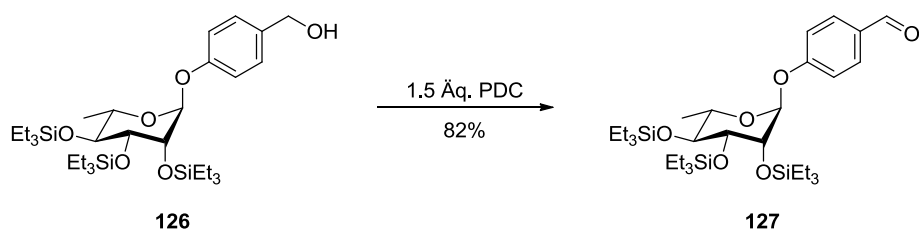
Nun sollte die Reduktion des Ethylesters zum primären Alkohol erfolgen (Schema 11.13).



Schema 11.13.

Nach den von *Mischler* optimierten Bedingungen^[139] konnte **126** unter Verwendung eines Überschusses des Reduktionsmittels Lithiumaluminiumhydrid in guter Ausbeute isoliert werden (MT-489).

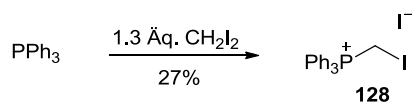
Der primäre Alkohol **126** sollte im folgenden Schritt zum Aldehyd oxidiert werden (Schema 11.14).



Schema 11.14.

Hier stellte sich in den Arbeiten von *Mischler* die Chrom(VI)-Verbindung PDC als Oxidationsmittel der Wahl heraus.^[139] Es konnte unter Verwendung eines geringen Überschusses dieses Reagenzes sowie unter Zugabe von aktiviertem Molekularsieb eine gute Ausbeute von 82% an **127** erzielt werden (MT-493).

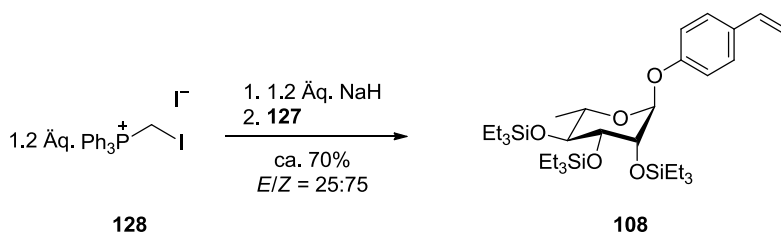
Den Abschluss der Synthese des Vinyljodids **108** sollte eine *Wittig*-Reaktion bilden. Hierfür musste zunächst das Phosphoniumsalz **128** hergestellt werden, da dieses nicht kommerziell erhältlich ist (Schema 11.15).



Schema 11.15.

Triphenylphosphin wurde dazu in Toluol gelöst und mit einem geringen Überschuss Diiodmethan versetzt.^[167] Nachdem 18 Std. auf 45 °C erhitzt worden war, konnte nach Reinigung und Trocknung nur eine geringe Ausbeute von 27% an **128** erhalten werden.

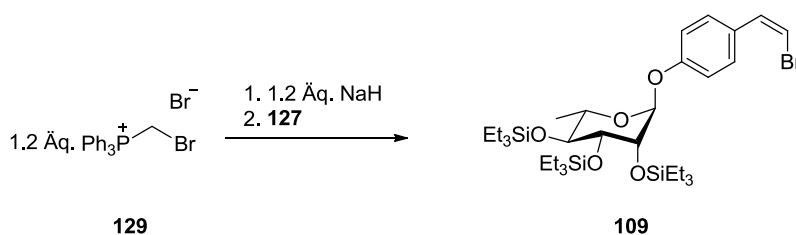
Dieses wurde in der folgenden *Wittig*-Reaktion^[146] mit dem Aldehyd **127** eingesetzt (Schema 11.16).



Schema 11.16.

Hierzu wurde zunächst das Phosphoniumsalz **128** durch Deprotonierung mit einer Base in das entsprechende Ylid überführt. Durch Zugabe des Aldehyds **127** konnte anschließend das gewünschte Alken **108** gebildet werden (MT-494).^[161] Die Stereoselektivität der *Wittig*-Reaktion wird entscheidend durch die Art des eingesetzten Ylids bestimmt. In diesem Fall kam ein labiles Ylid zum Einsatz, welches bevorzugt das entsprechende *Z*-Alken mit einem *Z/E*-Verhältnis von 75:25 liefert. Die Kopplungskonstante der beiden Protonen der Doppelbindung des Hauptisomers betrug 8.6 Hz, was das Vorliegen der *Z*-Konfiguration bestätigt. Die entsprechende Kopplungskonstante des *E*-Isomers betrug 14.9 Hz. Jedoch konnte **108** auch durch mehrmalige Säulenchromatographie nicht vollständig gereinigt werden. Ein möglicher Grund könnte die geringe Stabilität des Vinyljodids **108** sein.

Es sollte zusätzlich auch das Vinylbromid **109** dargestellt werden (Schema 11.17).



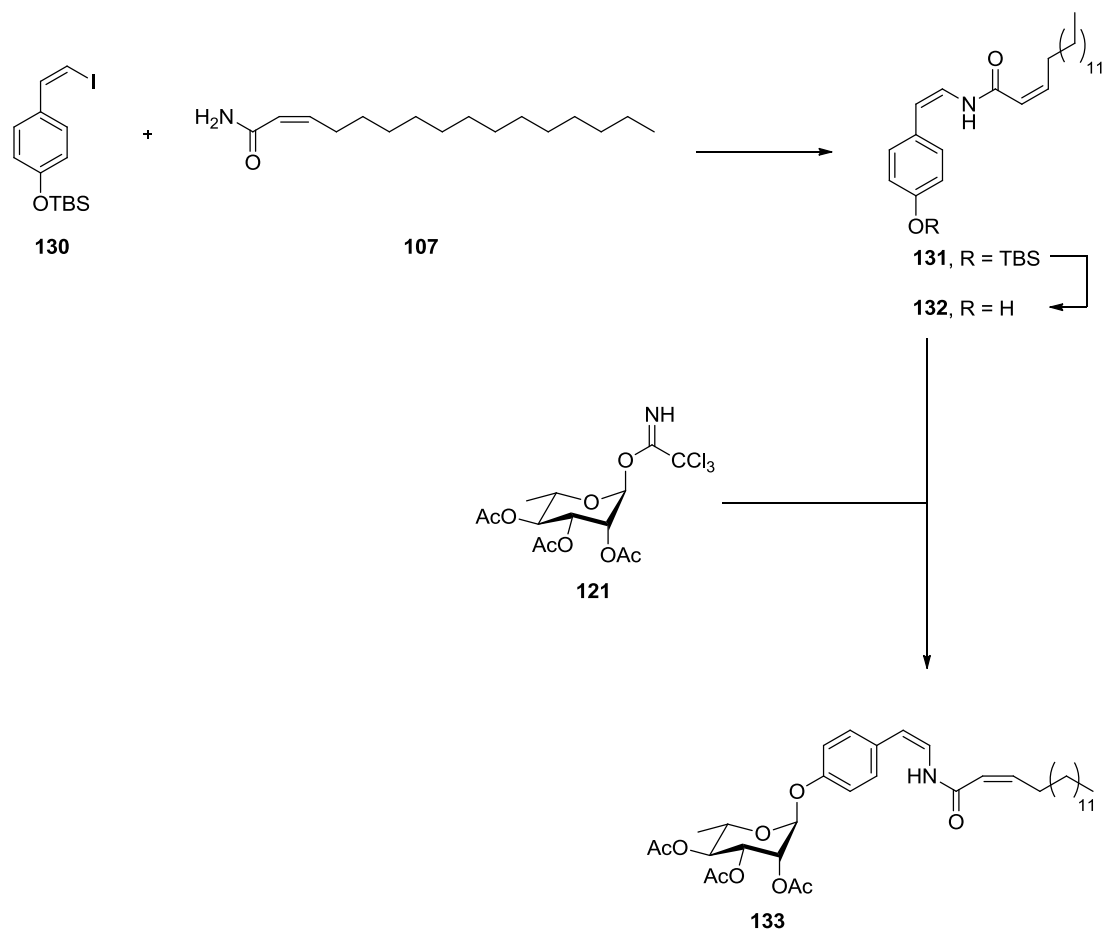
Schema 11.17.

Das für diese Reaktion benötigte Phosphoniumsalz **129** konnte kommerziell erhalten werden. Unter den zur Synthese von **108** identischen Reaktionsbedingungen wurde **129** zunächst durch Deprotonierung mit Natriumhydrid in das Ylid überführt. Nach der Zugabe des Aldehyds **127** wurde nach einer Reaktionszeit von 4.5 Std. ein Gemisch erhalten, das sich mittels Säulenchromatographie nicht trennen ließ. Dieses Gemisch bestand nach Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums aus der Startverbindung **129** sowie dem gewünschten Produkt **109** (MT-495). Diese lagen im Verhältnis von 50:50 vor.

Da die in Kapitel 12 beschriebenen Kupfer-vermittelten Kupplungen mit Amid **107** keine zufriedenstellenden Ergebnisse lieferten und die Synthese der Vinylhalogenide sehr aufwendig war, wurden keine weiteren Optimierungen der Darstellung von **108** und **109** aus Aldehyd **127** durchgeführt.

11.3 Synthese des Vinyliodids **130**

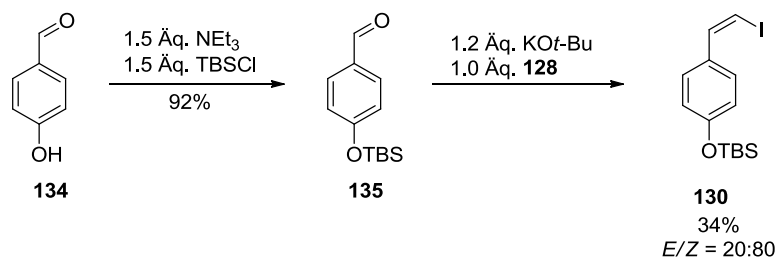
Die Vinylhalogenide **108** und **109** konnten leider nicht sauber isoliert werden. Da deren Darstellung über eine neunstufige Synthese relativ aufwendig war, sollte eine alternative Strategie untersucht werden, um die Effektivität der Darstellung des Myxotyrosids B (**106**) zu steigern (Schema 11.18).



Schema 11.18.

Es sollte dazu zunächst das Vinyliodid **130** hergestellt werden. Anschließend sollte dieses mit dem Amid **107** zum Enamid **131** verknüpft werden. Nach Schutzgruppenabspaltung sollte die Glykosylierung mit dem bereits erfolgreich in einer dreistufigen Synthese aus L-(+)-Rhamnose-Monohydrat hergestelltem Trichloracetimidat **121** erfolgen, so dass **133** erhalten wird. Nach Abspaltung der verbliebenen Schutzgruppen sollte **106** erhalten werden.

Die Synthese des Vinyliodids **130** gelang in zwei Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem 4-Hydroxybenzaldehyd (**134**, Schema 11.19).



Schema 11.19.

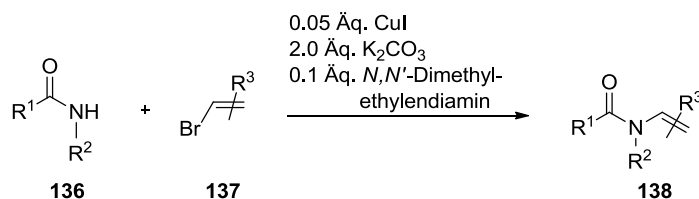
Es wurde zunächst ausgehend von **134** durch Umsetzung mit Triethylamin und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid der TBS-geschützte Benzaldehyd **135** dargestellt (MT-511),^[168] was in sehr guter Ausbeute gelang.

Aus diesem konnte nach anschließender *Wittig*-Reaktion das Vinyljodid **130** in moderater Ausbeute von 34% isoliert werden (MT-512).^[161] Das gewünschte *Z*-Isomer wurde mit einer Selektivität von 80:20 gegenüber dem *E*-Isomer bevorzugt gebildet, was anhand der Kopplungskonstanten der beiden Doppelbindungs-Protonen nachgewiesen werden konnte. Diese betragen im *Z*-Isomer 8.5 Hz. Im Mindermengenisomer lag mit $J = 14.3$ Hz eine deutlich größere Kopplungskonstante vor.

12 Kupfer-vermittelte Kupplung von Vinylhalogeniden mit Amiden

Die Kupfer(I)-vermittelte Kupplung von Vinylhalogeniden mit Amiden hat sich als elegante und vielseitige Methode zur Synthese von Enamiden bewährt.^[149, 150, 151] Diese Methode kam auch bereits in verschiedenen Totalsynthesen zum Einsatz.^[148]

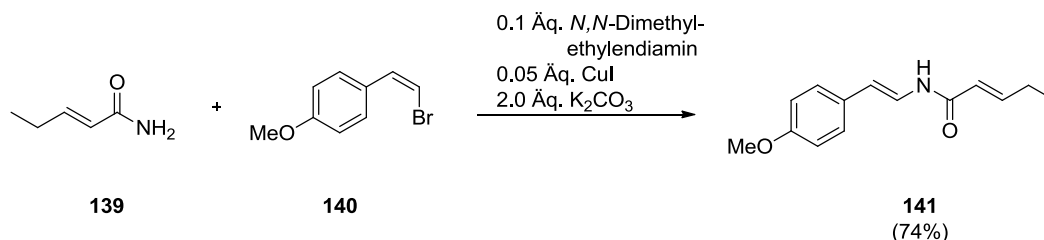
So gelang es *Stephen L. Buchwald et al.*, verschiedene Amide und Vinylbromide durch Umsetzung mit CuI, Kaliumcarbonat und *N,N'*-Dimethylethyldiamin zu den entsprechenden Enamiden zu verknüpfen (Schema 12.1).^[150]

Schema 12.1: Enamid-Synthese nach *Buchwald et al.*^[150]

Buchwald et al. konnten bei Reaktionszeiten von 16 bis 30 Std. und höheren Temperaturen (90-110 °C) zahlreiche verschiedene Enamide in guten bis sehr guten Ausbeuten darstellen. Die Konfiguration der Doppelbindung der Vinylbromide (**137**) war unter den Reaktionsbedingungen stabil.

Auch *Dawei Ma et al.* beschrieben den Einsatz von CuI in der Kupplung von Vinylhalogeniden mit Amiden.^[151] Sie setzten neben CuI Caesiumcarbonat als Base sowie *N,N*-Dimethylglycin als Promoter ein. Zum Mechanismus dieser Reaktion sind in der Literatur bisher keine genaueren Untersuchungen zu finden.

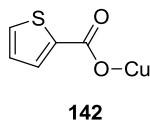
Von *Mischler* wurden in Testreaktionen bereits verschiedene Methoden zur Kupplung des Vinylhalogenids **140** mit dem Enamid **139** unter Katalyse von CuI untersucht.^[139] Es wurden unterschiedliche Stickstoff-haltige Liganden sowie Kalium- bzw. Caesiumcarbonat als Base getestet. Die meisten dieser untersuchten Bedingungen lieferten jedoch keine Umsetzung. Lediglich bei der Verwendung der Base *N,N'*-Dimethylethyldiamin konnte *Mischler* eine Kupplung der beiden Modellverbindungen erreichen (Schema 12.2).



Schema 12.2.

Hierbei wurde jedoch beobachtet, dass sich die Doppelbindungskonfiguration des ehemaligen Vinylbromids **140** bei der Kupplung geändert hatte, und das *E,E*-konfigurierte Enamid **141** erhalten wurde.

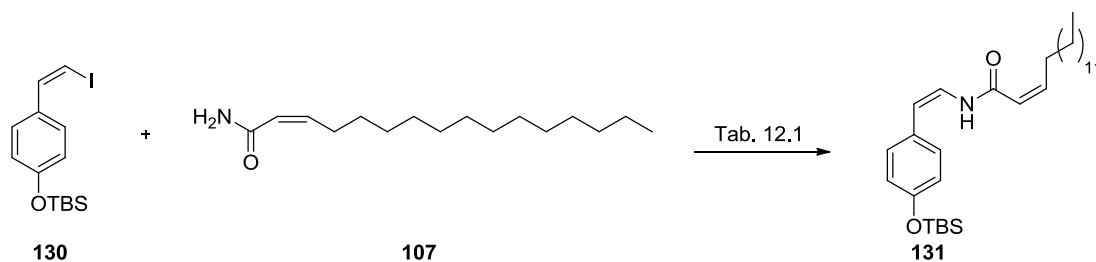
Eine weitere auf Cu(I) basierende Kupplungsmethode stellt der Einsatz des von *Gary D. Allred* und *Lanny S. Liebeskind* entwickelte Reagenzes Kupfer(I)thiophencarboxylat (CuTC, **142**) dar.^[147]



Dieses konnten *Alois Fürstner et al.* in der Totalsynthese von (-)-Salicylilalimid erfolgreich zur Kupplung eines Vinyljodids mit einem Enamid unter Erhalt der Konfigurationen der enthaltenen Doppelbindungen einsetzen.^[148] Die exakten mechanistischen Details der CuTC-vermittelten Kupplung sind noch nicht vollständig geklärt.^[149]

12.1 Kupfer(I)-vermittelte Kupplung des Vinyljodids **130** mit Amid **107**

Für die CuI-vermittelte Kupplung der Modellverbindungen **139** und **140** beobachtete *Mischler*, dass die Konfiguration der Doppelbindung des Vinylbromids unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht stabil war.^[139] Aufgrund dieser Ergebnisse sollte für die Verknüpfung des Vinyljodids **130** und des Amids **107** als Alternative die Verknüpfung unter Verwendung von CuTC (**142**) angewandt werden (Schema 12.3). Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 12.1 aufgeführt.



Schema 12.3.

Tabelle 12.1: Übersicht Reaktionsbedingungen zur Verknüpfung von **130** und **107**.

Eintrag	Nr. LJ	Reagenzien	Lösungsmittel	Zeit, Temperatur	Ergebnis
1	MT-515	0.5 Äq. 142 2.0 Äq. Rb_2CO_3	DMA	4 Std., 90 °C	--
2	MT-518	0.5 Äq. 142 1.5 Äq. Cs_2CO_3	DMSO	6.5 Std., 90 °C	--
3	MT-524	0.5 Äq. 142 1.5 Äq. Cs_2CO_3	NMP	16.5 Std., 90 °C	--

Zuerst wurde das Vinyljodid **130** unter den von *Fürstner et al.* beschriebenen Bedingungen^[148] zur Kupplung mit **107** eingesetzt (Tabelle 12.1, Eintrag 1). Hierbei konnte jedoch neben einem komplexen Produktgemisch lediglich das Startmaterial **107** (98%) zurückgewonnen werden.

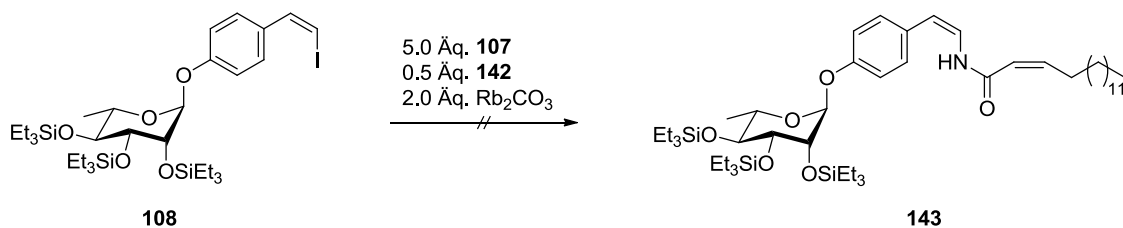
Ruichao Shen und *John A. Porco, Jr.* berichteten vom Einsatz verschiedener aprotischer Lösungsmittel, in denen CuTC-katalysierte Kupplungen von Amiden mit Vinylhalogeniden deutlich besser ablaufen.^[149] Zudem setzten sie Caesiumcarbonat als Base ein. Allerdings wurde sowohl beim Einsatz von DMSO (Eintrag 2) als auch bei der Verwendung von NMP (Eintrag 3) komplexe Produktgemische erhalten.

Leider konnte bei keiner der durchgeführten Reaktionen eine Verknüpfung des Vinyljodids **130** mit dem Amid **107** erreicht werden.

12.2 Kupfer(I)-vermittelte Kupplung des Vinyljodids **108** mit Amid **107**

Wie bereits bei der Bausteinsynthese in Kapitel 11.2 beschrieben, konnte das Vinyljodid **108** nicht sauber hergestellt werden. Die im NMR zu erkennende Verunreinigung ließ sich mittels Säulenchromatographie leider nicht abtrennen.

Die verunreinigte Verbindung sollte jedoch unter den in Kapitel 12.1 beschriebenen Bedingungen in einer Kupplungsreaktion mit Amid **107** eingesetzt werden (Schema 12.4).



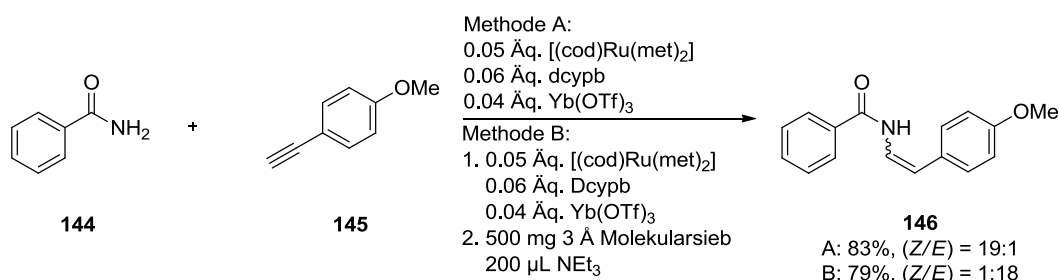
Schema 12.4.

Es kamen erneut die von *Fürstner et al.* beschriebenen Bedingungen zum Einsatz.^[148] Nach Aufarbeitung wurde ein komplexes Gemisch erhalten, in dem jedoch kein verknüpftes Produkt **143** vorlag (MT-501). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die im Startmaterial **108** enthaltene Verunreinigung für die nicht erfolgreiche Reaktion verantwortlich ist.

Da jedoch bisher alle untersuchten Cu(I)-vermittelten Kupplungen nicht zum jeweils gewünschten Enamid führten, wurde diese Methode zum Aufbau des Strukturelements nicht weiter verfolgt und es sollte nach einer alternativen Methode zur Darstellung des Enamids gesucht werden.

13 Hydroamidierung

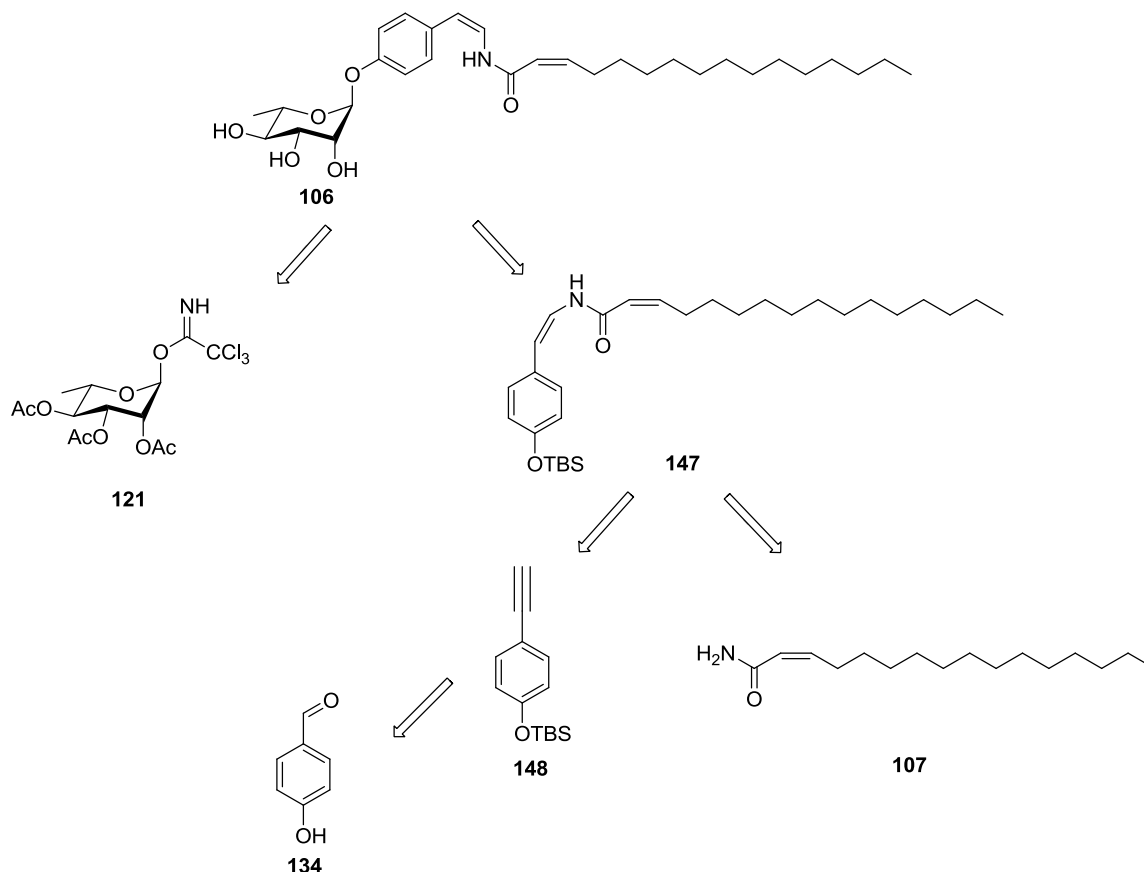
Ein alternatives Verfahren zur stereoselektiven Bildung von Enamiden stellt die von *Lukas J. Goossen et al.* entwickelte Hydroamidierung dar.^[152,153] In dieser Reaktion werden ein Amid und ein terminales Alkin unter Ruthenium-Katalyse zum Enamid verknüpft. *Goossen et al.* konnten anhand vieler verschiedener Beispielreaktionen zeigen, dass eine Steuerung der *E/Z*-Selektivität des gebildeten Produktes über unterschiedliche Reaktionsbedingungen möglich ist.^[154]



Schema 13.1.

So gelang beispielsweise die Hydroamidierung der Komponenten **144** und **145** unter Verwendung des Ruthenium(II)-Katalysators $[(\text{cod})\text{Ru}(\text{met})_2]$ sowie 1,4-Bis-(dicyclohexylphosphin)butan (dcy pb) und Ytterbiumtrifluormethansulfonat in guter Ausbeute und hoher *Z*-Selektivität (Schema 13.1, **146 A**). Als Lösungsmittel diente eine Mischung aus DMF und 6 Äq. Wasser.^[154] Wurden hingegen nach Ablauf der Reaktionszeit Triethylamin und 3 Å Molekularsieb hinzugegeben und für weitere 24 Std. auf 110 °C erhitzt, so konnte mit guter Selektivität das entsprechende *E*-Isomer erhalten werden (Schema 13.1, **146 B**).

Die Methode der Hydroamidierung sollte nun auch in der Synthese des Myxotyrosids B (**106**) Anwendung finden. Hierzu wurde eine veränderte Retrosynthese-Strategie entwickelt (Schema 13.2).

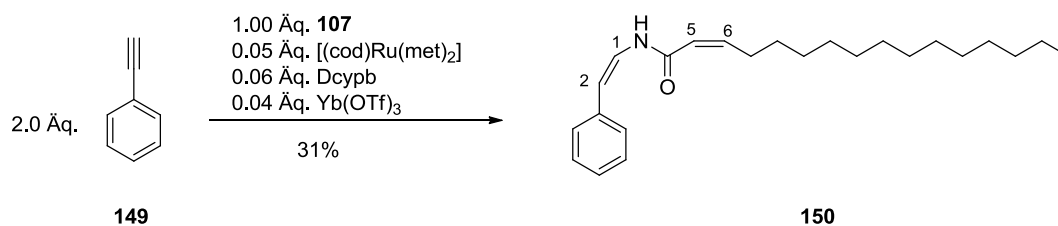


Schema 13.2.

Ausgehend von 4-Hydroxybenzaldehyd (**134**) sollte zunächst das terminale Alkin **148** dargestellt werden. Anschließend war die Hydroamidierung mit dem Amid **107** geplant, so dass das Enamid **147** erhalten werden sollte. Die Glykosylierung mit **121** und abschließende Schutzgruppen-Abspaltung sollte schließlich das Zielmolekül **106** liefern.

13.1 Synthese des Alkins **148** und Hydroamidierung

Zuerst sollte jedoch die Hydroamidierung des Amids **107** mit einem kommerziell erhältlichen Testsubstrat untersucht werden, welches dem geschützten Hydroxyphenylacetylen **148** strukturell ähnlich ist. Hier fiel die Wahl auf Phenylacetylen **149**. Dieses wurde nun unter den von *Gooßen et al.* genutzten Bedingungen umgesetzt (Schema 13.3).



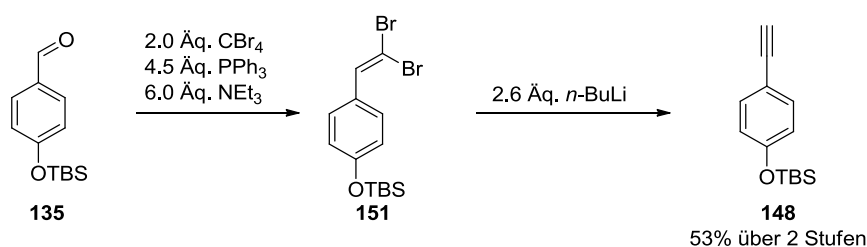
Schema 13.3.

Die Hydroamidierung der Bausteine **149** und **107** konnte mit einer Ausbeute von 31% erfolgreich durchgeführt werden (MT-527). Es wurde nur eines der möglichen Isomere isoliert. Durch Ermittlung der Kopplungskonstanten der Doppelbindungen konnte zweifelsfrei nachgewiesen werden, dass es

sich bei dem isolierten Produkt tatsächlich um das gewünschte (*Z,Z*)-Isomer **150** handelt. Die Protonen an 1 und 2 wiesen Kopplungskonstanten von $J = 9.8$ Hz bzw. 9.7 Hz auf, was für eine *Z*-Konfiguration spricht. Bei den weiteren Doppelbindungsprotonen 5 und 6 wurde eine Konstante von $J = 11.4$ Hz bzw. 11.5 Hz gefunden. Diese stimmen mit denen in Edukt **107** überein, so dass die Konfiguration dieser Doppelbindung bei der Reaktion stabil blieb.

Da die Methode der Hydroamidierung in einer Testreaktion erfolgreich angewandt werden konnte, sollte diese nun in der Synthese von **106** eingesetzt werden.

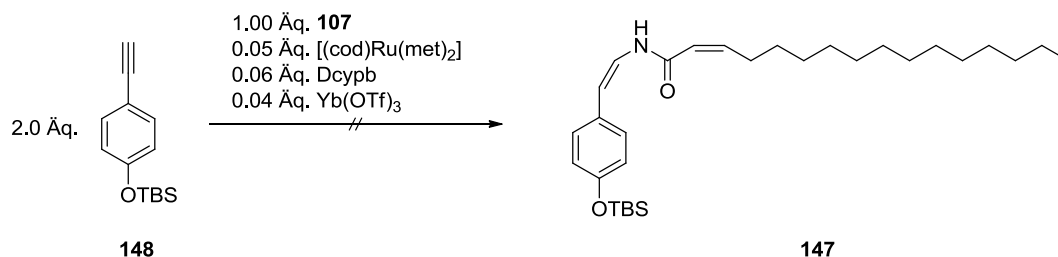
Hierfür sollte zunächst das endständige Alkin **148** hergestellt werden. Als Ausgangsmaterial für dessen Synthese diente der bereits in Kapitel 11.3 dargestellte TBS-geschützte Benzaldehyd **135** (Schema 13.4).



Schema 13.4.

Dieser wurde in einer *Corey-Fuchs*-Reaktion umgesetzt.^[155] In einem ersten Reaktionsschritt wurde durch Zugabe von Tetrabrommethan, Triphenylphosphin und Triethylamin das Dibromolefin **151** generiert (MT-530). Die anschließende Umsetzung mit *n*-Butyllithium lieferte das gewünschte Alkin in moderater Ausbeute (MT-532).

Da nun das endständige Alkin **148** vorlag, sollte anschließend die Hydroamidierung unter den bereits erfolgreich getesteten Bedingungen erfolgen (Schema 13.5).

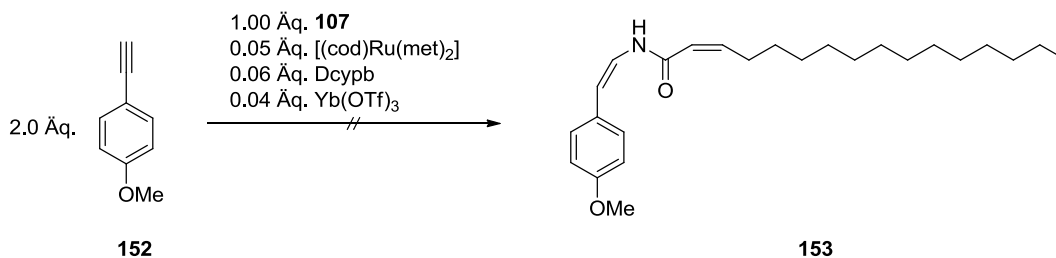


Schema 13.5.

Hierzu wurde das Alkin **148** mit dem Amid **107** und der von *Gooßen et al.* entwickelten Reagenzienkombination^[154] umgesetzt (MT-534). Es konnte jedoch kein verknüpftes Produkt **147** isoliert werden. Stattdessen wurde neben einer großen Menge einer bisher nicht identifizierten Verbindung auch das Startmaterial **148** zurückerhalten.

Durch eine Veränderung des Substituenten am aromatischen Ring sollte versucht werden, die Hydroamidierung eines Alkins, das für die weitere Synthese von **106** verwendet werden kann, mit dem Amid **107** zu erreichen. Ausgewählt wurde hierfür das kommerziell erhältliche 4-Ethynylanisol (**146**). Dieses wurde von *Gooßen et al.* bereits erfolgreich in der Hydroamidierung mit Benzamid eingesetzt (Schema 13.1). Sollte diese Hydroamidierung (Schema 13.6) erfolgreich durchgeführt

werden können, könnte im folgenden Schritt die Spaltung des Methylethers in 4-Position durch Zugabe von BBr_3 gelingen.^[156]

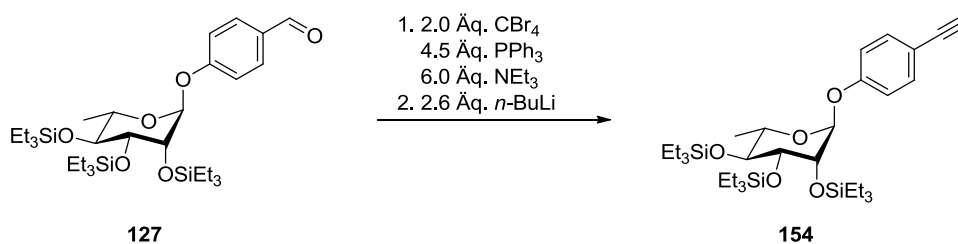


Schema 13.6.

Jedoch konnte unter den bekannten Reaktionsbedingungen auch **152** nicht erfolgreich mit **107** verknüpft werden (MT-546). Nach einer Reaktionszeit von 6.5 Std. wurden beide Startmaterialien zurückgewonnen (**152**: 88%, **107**: 74%). Das gewünschte Produkt wurde nicht isoliert.

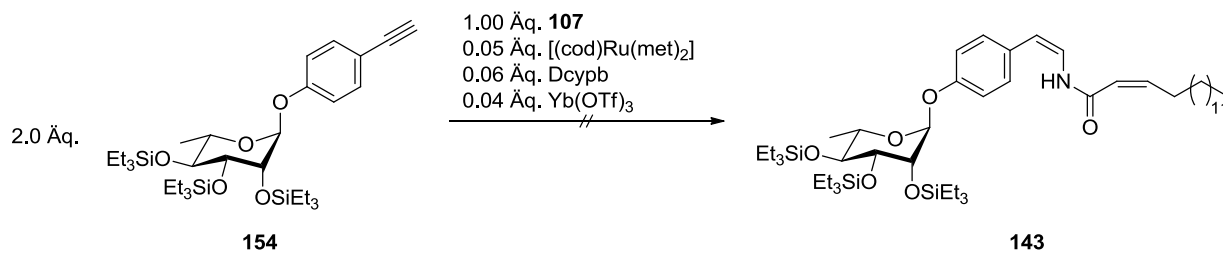
Somit war bisher einzig die Hydroamidierung des terminalen Alkins Phenylacetylen (**149**) mit dem Amid **107** erfolgreich. Sobald ein Substituent am Aromaten vorhanden war, wurde keine Reaktion mehr beobachtet. *Gooßen et al.* konnten eine Hydroamidierung des 4-Ethynylanisols mit Benzamid (Schema 13.1) erfolgreich durchführen. Sie führen jedoch kein Beispiel an, in dem ein substituiertes Aromat mit einem langkettigen Amid verknüpft wird. Möglicherweise ist **107** zu unreaktiv, um eine Reaktion mit einem substituierten Phenylacetylen (**148** bzw. **152**) einzugehen.

Da aus der zuvor geplanten Syntheseroute noch geringe Mengen des Aldehyds **127** vorlagen, sollte auch dieser zunächst durch eine *Corey-Fuchs*-Reaktion in das entsprechende Alkin überführt (Schema 13.7) und anschließend in einer Hydroamidierungs-Reaktion mit **107** eingesetzt werden. Auch wenn die bisherigen Versuche, substituierte Phenylacetylene in einer Hydroamidierung mit **107** einzusetzen, keinen Erfolg brachten, sollte auf diesem Weg ein weiterer Anlauf unternommen werden.



Schema 13.7.

Die zweistufige Corey-Fuchs-Reaktion lieferte ein Produktgemisch, in dem das Alkin **154** vorlag (MT-538/MT-539). Dieses konnte mittels Säulenchromatographie nicht in Reinform erhalten werden. Trotzdem sollte mit diesem Material ein Testversuch durchgeführt werden.



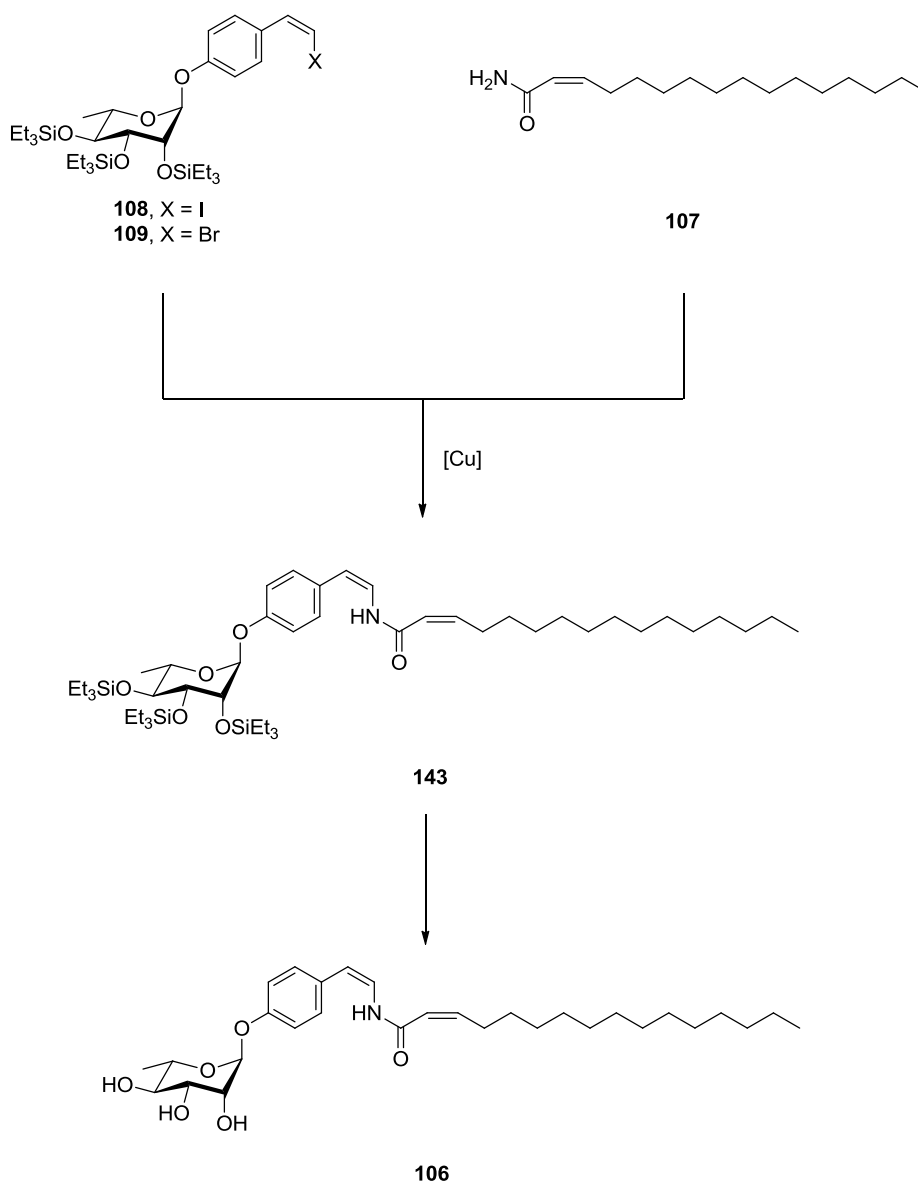
Schema 13.8.

Das Rohprodukt **154** wurde in einer Hydroamidierung mit **107** eingesetzt (Schema 13.8). Es wurden jedoch unter den gewählten Reaktionsbedingungen nur die eingesetzten Startkomponenten **154** in verunreinigter Form sowie **107** (91%) reisoliert. Das gewünschte Produkt **143** wurde nicht beobachtet (MT-540).

Leider konnte mit den gewählten Substraten eine Hydroamidierung zum Aufbau der in **106** enthaltenen Enamid-Einheit nicht erfolgreich angewandt werden. Somit musste auch die zweite mögliche Strategie zur Totalsynthese des Myxotyrosids B an dieser Stelle aufgegeben werden.

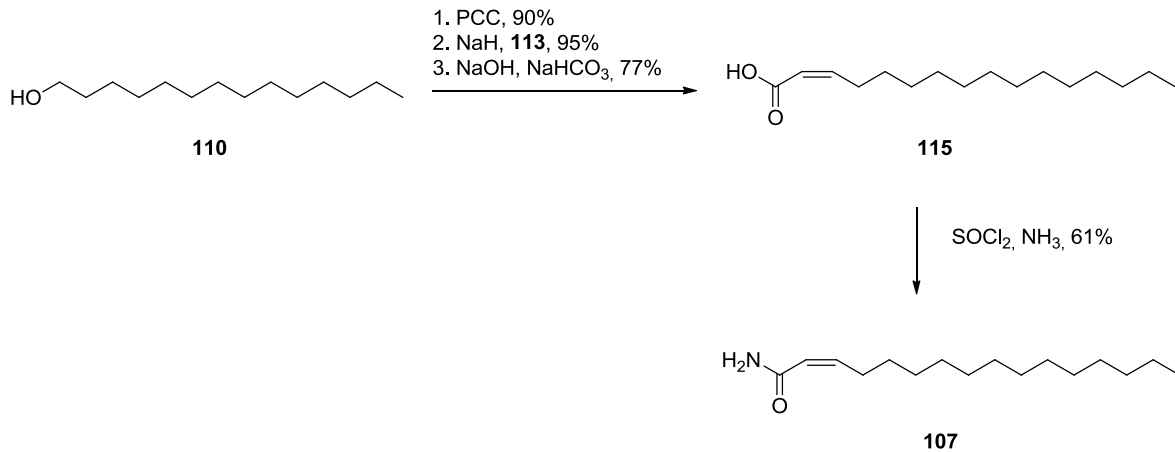
14 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Projekts sollten Studien zur Totalsynthese des Myxotyrosids B (**106**) durchgeführt werden. In einer ersten Synthesestrategie, die auf die Arbeiten von *Mischler* zurückgeht, sollten zunächst die Bausteine **108** bzw. **109** sowie **107** dargestellt werden, um anschließend in einer Kupfervermittelten Reaktion zum Enamid **143** verknüpft zu werden (Schema 14.1).



Schema 14.1.

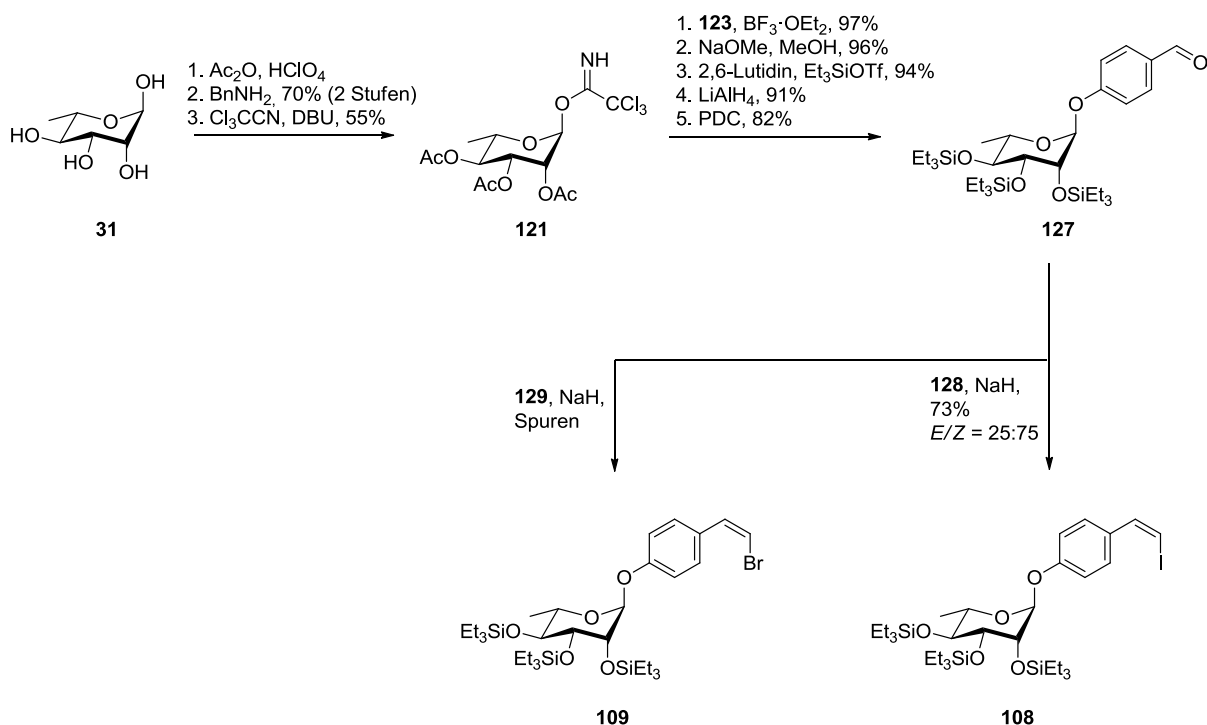
Die Synthese des Amids **107** erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichem 1-Tetradecanol (**110**). Dieses konnte in einer vierstufigen Synthesesequenz in **107** überführt werden (Schema 14.2).



Schema 14.2.

Hierzu wurde der primäre Alkohol **110** zunächst zum Aldehyd oxidiert. Dieser wurde anschließend nach der *Ando*-Variante der HWE-Reaktion in guter *E/Z*-Selektivität in einen α,β -ungesättigten Ethylester überführt, aus dem durch Verseifung mit Natriumhydroxid und Natriumhydrogencarbonat wiederum die Carbonsäure **115** gebildet werden konnte. Diese wurde abschließend durch Umsetzung mit Thionylchlorid und anschließender Aufarbeitung mit wässrigem Ammoniak in das Amid **107** überführt, das in einer Gesamtausbeute von 41% über vier Stufen erhalten werden konnte.

Zur Synthese der Vinylhalogenide **108** und **109** wurde L-(+)-Rhamnose-Monohydrat als Startmaterial verwendet (Schema 14.3).



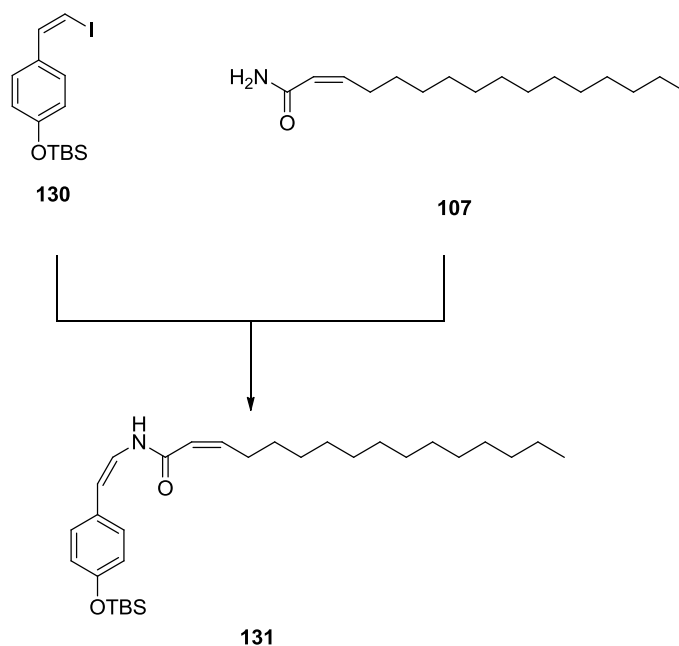
Schema 14.3.

Nach Peracetylierung und selektiver Abspaltung der anomeren Schutzgruppe erfolgte eine Umsetzung mit Trichloracetimidat **121**. Es folgten die Glykosylierung sowie eine Umschützung der Hydroxyl-Gruppen des Kohlenhydrats. Nach Reduktion des Esters zum primären Alkohol und anschließender Oxidation zum Aldehyd folgten *Wittig*-

Reaktionen mit labilen Yliden, die die Vinyl-Halogenide **108** und **109** lieferten. Hierbei wurde **108** in guter *Z/E*-Selektivität mit einer Gesamtausbeute von 18% über neun Stufen erhalten. Die *Wittig*-Reaktion mit dem Phosphoniumsalz **129** lieferte eine deutlich schlechtere Ausbeute, so dass die Gesamtausbeute des Vinylbromids **109** nur bei ca. 3% lag.

Die anschließend geplante Verknüpfung des Amids **107** und des Vinyljodids **108** wurde nach literaturbekannten Bedingungen unter Verwendung des von *Liebeskind* entwickelten CuTC-Katalysators^[147] untersucht. Jedoch konnte hier keine Bildung des gewünschten Enamids beobachtet werden.

Eine Änderung der Synthesestrategie sollte den Aufbau des Myxotyrosids B aus drei Bausteinen ermöglichen (Schema 14.4).



Schema 14.4.

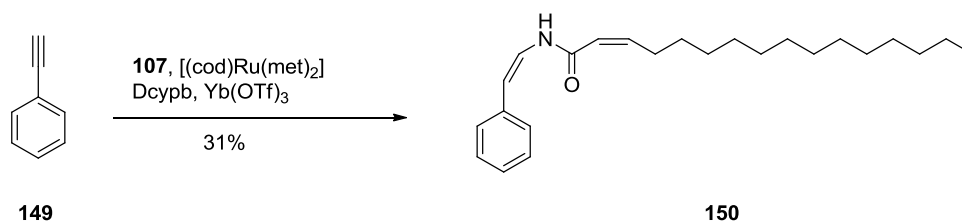
Hierfür wurde zunächst das Vinyljodid **130** dargestellt. Dieses sollten anschließend mit dem Amid **107** verknüpft werden, um das Enamid **131** zu erhalten. Dieses wiederum sollte nach Schutzgruppen-Abspaltung mit dem Trichloracetimidat **121** verknüpft werden, um so das Zielmolekül **106** zu erhalten.

In einer zweistufigen Synthesesequenz gelang die Herstellung des Vinyljodids **130** in 31% Gesamtausbeute mit jeweils zufriedenstellenden *Z/E*-Selektivitäten.

Die anschließend geplante Kupplung mit Amid **107** wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht. Allerdings konnte das gewünschte Enamid **131** nicht hergestellt werden.

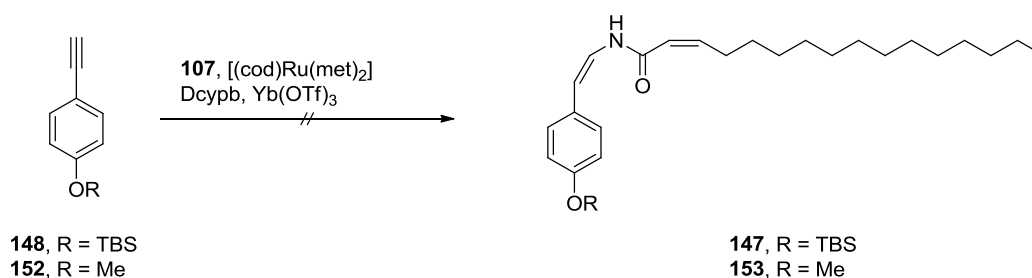
Da sich die CuTC-vermittelte Kupplung von Vinyljodiden und dem Amid **107** als nicht erfolgreich erwiesen, wurde eine weitere Methode zur Synthese von Enamiden untersucht. Hierbei handelte es sich um die so genannte Hydroamidierung, die *Gooßen et al.* vor kurzer Zeit entwickelten.^[152,153,154]

Bei dieser werden terminale Alkine durch Ruthenium-Katalyse an primäre Amide addiert und es können selektiv *E*- oder *Z*-konfigurierte Enamide erhalten werden.



Schema 14.5.

In einer Testreaktion konnte das kommerziell erhältliche Phenylacetylen (**149**) unter den in der Literatur angegebenen Bedingungen erfolgreich mit Amid **107** zum *Z,Z*-Enamid **150** verknüpft werden (Schema 14.5).

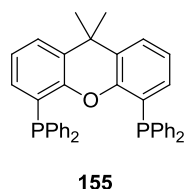


Schema 14.6.

Daraufhin sollten die Reaktionsbedingungen auf Alkine übertragen werden, die für die Synthese des Myxotyrosids B verwendet werden können. Hier wurden zwei verschiedene Phenylacetylene verwendet, die eine geschützte Hydroxyl-Gruppe in 4-Position des Aromaten tragen. Jedoch konnte weder die Hydroamidierung der TBS-geschützten Verbindung **148** noch die des Methylethers **152** erfolgreich durchgeführt werden.

Damit war auch die zweite literaturbekannte Möglichkeit zum Aufbau von Enamiden nicht erfolgreich, um dieses Strukturelement für die Darstellung von **106** aufzubauen.

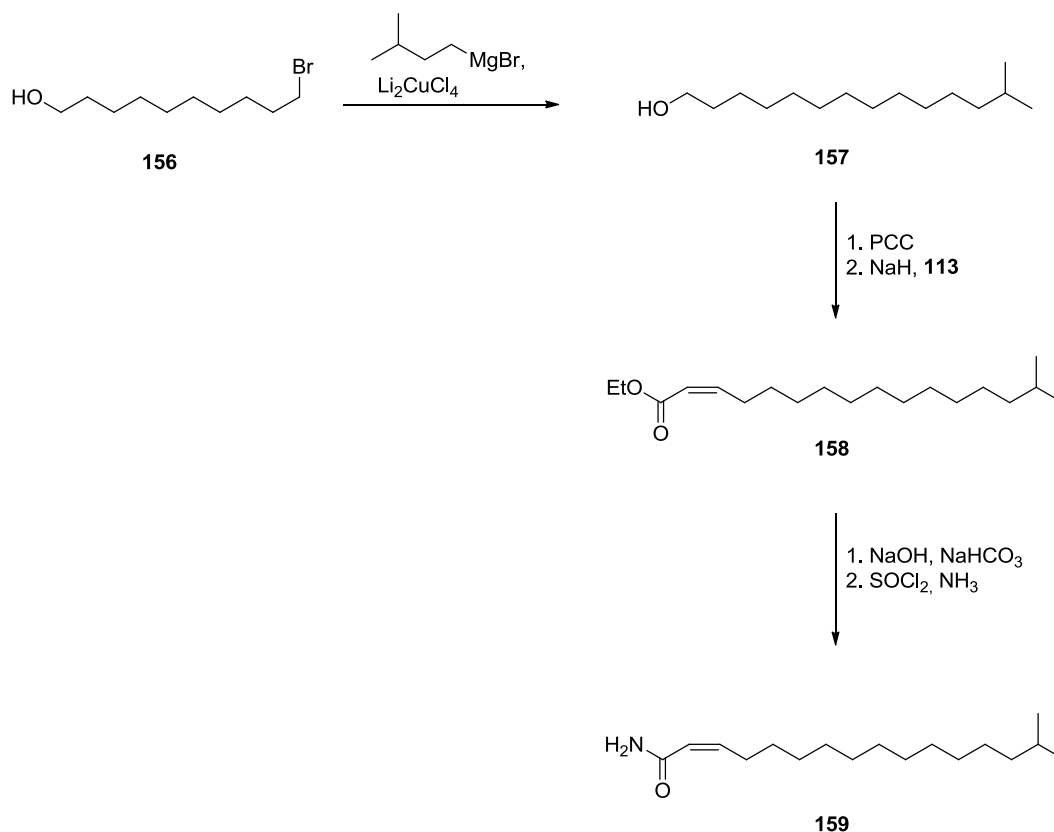
Ein möglicher alternativer Ansatz zum Aufbau des Enamids könnte die Verwendung eines Palladium-Katalysators sein. *Stephen L. Buchwald et al.* entwickelten hierzu eine Methode, mit der Aryl-Halogenide unter Verwendung von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und dem Liganden Xantphos (**155**) in Amide überführt werden können.^[157,158]



Diese Methode wurde allerdings lediglich auf verschiedene Arylhalogenide angewandt. Beispiele, in denen Vinylhalogenide als Substrate zum Einsatz kamen, sind bisher nicht bekannt.

In den bisherigen Arbeiten wurde lediglich die Totalsynthese des Myxotyrosids B (**106**) untersucht. In den Arbeiten von *König et al.* konnte die biologische Aktivität des Myxotyrosids A (**105**) nachgewiesen werden. Daher ist auch die Synthese dieses Derivats sehr interessant und sollte weiter verfolgt werden.

Die Synthese des entsprechenden Amids **159** könnte ausgehend von kommerziell erhältlichem 10-Brom-1-decanol (**156**) erfolgen (Schema 14.7).



Schema 14.7.

Nach einer von *Michael B. Smith et al.* veröffentlichten Synthese^[159] könnte **156** zunächst durch Reaktion mit einem Grignard-Reagenz in Gegenwart eines Cuprats in den primären Alkohol **157** überführt werden. Dies gelang *Smith et al.* mit exzellenter Ausbeute von 95%. Auch die folgende Oxidation ist bereits literaturbekannt. Durch Verwendung von PCC ließ sich hieraus der Aldehyd in 85% Ausbeute generieren. Der weitere Syntheseverlauf sollte analog der Darstellung des Amids **107** durchzuführen sein. Nach *HWE*-Reaktion nach der *Ando*-Variante und Verseifung des Esters sollte sich das Amid **159** durch Reaktion mit Thionylchlorid und folgende Aufarbeitung mit wässriger Ammoniak-Lösung erhalten lassen.

15 Experimenteller Teil

15.1 Allgemeine Angaben

15.1.1 Analytische Methoden

NMR-Spektroskopie

^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten der Firmen *Varian* (Mercury (200 MHz), Unity Inova (500 MHz)) oder *Bruker* (Avance DPX 300 (300 MHz), Avance DRX 400 (400 MHz), Avance DRX 500 (500 MHz)) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ der Signale ist in ppm angegeben. Als interner Standard für die ^1H -NMR- sowie ^{13}C -NMR-Spektren dient das Signal von Chloroform ($\delta = 7.26$ ppm für ^1H -NMR, $\delta = 77.16$ für ^{13}C -NMR), Methanol ($\delta = 3.31$ ppm für ^1H -NMR, $\delta = 49.00$ ppm für ^{13}C -NMR) oder Aceton ($\delta = 2.05$ ppm für ^1H -NMR, $\delta = 29.84$ für ^{13}C -NMR).^[79] Die Kopplungskonstante J ist in Hz angegeben.

Die Spinmultiplizitäten in den ^1H -NMR-Spektren werden wie folgt gekennzeichnet:

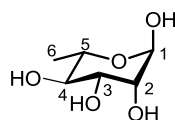
- (s) Singulett
- (d) Dublett
- (t) Triplett
- (q) Quartett
- (quint) Quintett
- (dd) Dublett von Dublett
- (dt) Dublett von Triplett
- (dq) Dublett von Quartett
- (m) Multiplett
- (br s) breites Singulett

Alle ^{13}C -NMR-Spektren wurden unter ^1H -Breitbandentkopplung gemessen. Die Zuordnung der C-Atome zu den Signalen erfolgte anhand von DEPT-Spektren. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet:

- (q) CH_3
- (t) CH_2
- (d) CH
- (s) $\text{C}_{\text{quartär}}$

Bei Vorliegen mehrerer Verbindungen in einer Fraktion (z.B. Anomerengemische) wurde das Verhältnis durch Integration der entsprechenden Signale (z.B. anomeres Zentrum) im ^1H -NMR-Spektrum ermittelt.

Die Nummerierung der Kohlenstoffatome in Monosacchariden erfolgt allgemein nach folgendem System und ist in den entsprechenden Molekülen nicht aufgeführt:



^1H -NMR-Spektren von literaturbekannten sowie ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren neuer Verbindungen sind im Anhang I dieser Arbeit enthalten. Weitere ^{13}C -NMR-Spektren sind im Anhang II zu finden, der auf der beiliegenden CD enthalten ist.

IR-Spektroskopie

FT-IR-Spektren wurden mit einem Avatar-320 FT-IR-Spektrometer der Firma *Nicolet* durchgeführt. Die untersuchten Substanzen wurden entweder nach Verdampfung aus CDCl_3 oder in Reinform als Film zwischen zwei KBr-Platten aufgebracht oder in fester Form mit KBr vermischt und zu einem Pressling verarbeitet. Die exakten Bedingungen sind bei den jeweiligen Experimenten aufgeführt. Die Absorptionsbanden sind gerundet in reziproker Wellenlänge (cm^{-1}) angegeben. Eine Zuordnung der Signale zu den funktionellen Gruppen wurde anhand tabellierter Werte vorgenommen.^[81]

Bestimmung des Schmelzpunktes

Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät Melting Point B-540 der Firma *Büchi Labortechnik* ermittelt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Massenspektrometrie

LCMS-ESI-Messungen wurden mit dem Massenspektrometer TSQ der Firma *Thermo Fisher Scientific* durchgeführt. Hierfür wurde 1 mg der zu untersuchenden Substanz in 1 mL Acetonitril gelöst. Die Kapillartemperatur lag bei 250 °C, die Ionisationsspannung betrug 4.5 kV.

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer LTQ Orbitrap gekoppelt mit dem Accela HPLC-System (Säule: „Hypersil Gold“: 50 mm × 1 mm, Partikelgröße: 1.9 μm) der Firma *Thermo Electron* durchgeführt. Die Kapillartemperatur betrug 275 °C, die Ionisationsspannung 3.8 kV. Als Lösungsmittel diente Acetonitril, die Konzentration betrug 1 mg Probe auf 1 mL Lösungsmittel. HRMS-Spektren wurden, sofern möglich, vom Molpeak angefertigt.

Polarimetrie

Optische Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 341 der Firma *PerkinElmer* oder dem P 8000-T der Firma *Krüss Optronic* aufgenommen. Hierzu wurden jeweils 10 mg Substanz in 1 mL Chloroform gelöst. Die Messung erfolgte in einer Küvette ($l = 1 \text{ dm}$) bei 20 °C mit der Na-Linie ($\lambda = 589 \text{ nm}$).

15.1.2 Chromatographische Verfahren

Zur Überprüfung des Reaktionsverlaufs wurden Dünnschichtchromatogramme auf DC-Fertigplatten der Firma *Merck* (Kieselgel 60 auf Aluminiumfolie, Fluoreszenzindikator F₂₅₄) angefertigt. Die Detektion der Verbindungen auf der DC-Platte erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) oder durch Anfärben mit einem Anfärbereagenz. Dieses wurde aus 2.0 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat, 4.2 g Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, 20 mL konz. Schwefelsäure und 200 mL Wasser hergestellt. Zur Detektion der Amide wurde ein Anfärbereagenz aus 9.0 g Kaliumpermanganat, 12.6 g Kaliumcarbonat, 900 mL Wasser sowie 15 mL einer 5%igen NaOH-Lösung verwendet.

Die Reinigung und Trennung von Produktgemischen erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie.^[82] Dazu wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.04 – 0.063 mm) der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase verwendet. Gemische aus Cyclohexan und Ethylacetat dienen als Eluent.

15.1.3 Präparative Verfahren und Reagenzien

Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Die Zugabe von Reagenzien erfolgte durch Injektion über PE-Spritzen oder im Argon-Gegenstrom. Während der Reaktion wurde ein leichter Argon-Überdruck gewährleistet.

Die trockenen Lösungsmittel Dichlormethan, THF, Toluol, Diethylether sowie Acetonitril wurden dem Solvent Purification System MB SPS 800 der Firma *MBRAUN* entnommen. Die für die Säulenchromatographie sowie Extraktionen verwendeten Lösungsmittel Cyclohexan, Diethylether, Ethylacetat, Dichlormethan und Methanol wurden vor Gebrauch destilliert.

Folgende Lösungsmittel wurden käuflich erworben: *N,N*-Dimethylacetamid (99.5%, *Acros*, trocken über Molekularsieb), *N,N*-Dimethylformamid (*Acros*, 99.8%, trocken über Molekularsieb), Methanol (*Acros*, 99.8%, trocken über Molekularsieb), 1-Methyl-2-pyrrolidon (99.5%, *Acros*), Pyridin (*AlfaAesar*, 99.5+%).

Folgende Chemikalien wurden käuflich erworben:

Amberlite IR-120, H-Form (*AlfaAesar*), aq. Ammoniak-Lösung (ungefähr 25%, VWR), Ammoniak (ca. 7 M in Methanol, *Acros*), Ammoniumcarbonat (99%, *Grüssing*), Ammoniumchlorid (99.5%, *Grüssing*), *p*-Anisaldehyd (99+%, *Acros*), Benzylamin (99%, *Acros*), 1,4-Bis(dicyclohexylphosphino)butan (*SigmaAldrich*), Bis-(2-methylallyl)-cycloocta-1,5-dien-ruthenium(II)-Komplex (30-32% Ru, *Acros*), Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (98%, *AlfaAesar*), Brommethyltriphenylphosphoniumbromid (98%, *AlfaAesar*), *tert*-Butylchlordimethylsilan (98%, *Acros*), *n*-Buthyllithium (2.5 M in Toluol, *Acros*), Caesiumcarbonat (99.9%, *AlfaAesar*), Calciumchlorid (99%, *Grüssing*), *o*-Cresol (99%, *Acros*), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 99%, *AlfaAesar*), Diiodmethan (99%, *AlfaAesar*), *N,N*-Dimethylethylendiamin (95%, *SigmaAldrich*), Di-*tert*-butyldicarbonat (99%, *Acros*), Essigsäureanhydrid (99%, *Acros*), 4-Ethynylanisol (97%, *Acros*), 4-Hydroxybenzaldehyd (99%, *Acros*), 4-Hydroxybenzoesäureethylester (99%, *Acros*), Hyflo Super Gel (*Fluka*), Kalium-*tert*-butoxid (98+%, *Acros*), Kalium-Natriumtartrat (Tetrahydrat, *Acros*), Kupfer(I)iodid (98%, *Acros*), Kupfer(I)oxid (97%,

Acros), Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (CuTC, 95%, Acros), 2,6-Lutidin (99%, Acros), Lithiumaluminiumhydrid (95%, Acros), Magnesiumsulfat (99%, Grüssing), Natriumchlorid (99%, Grüssing), Natriumhydrid (60% Suspension in Mineralöl, Acros), Natriumhydrogencarbonat (99%, Grüssing), Natriumhydroxid (99%, Grüssing), Natriummethanolat (30 wt% in Methanol, Acros), Oxalylchlorid (98%, Acros), Phenylacetylen (98%, Acros), Phosphor(V)chlorid (98%, Acros), Pyridiniumdichromat (98%, Acros), L-Rhamnose-Monohydrat (99%, AlfaAesar), Rubidiumcarbonat (99.8% metals basis, AlfaAesar), Tetrabrommethan (98%, Acros), 1-Tetradecanol (99%, Acros), Thionylchlorid (99.5+%, Acros), Thiophen-2-carbonsäure (99%, Acros), Trichloracetonitril (98%, AlfaAesar), Triethylphosphonoacetat (98%, AlfaAesar), Triethylsilyltrifluormethansulfonat (98%, AlfaAesar), Triphenylphosphin (99%, Acros), Triethylamin (pur, Riedel-de-Haen), Ytterbium(III)trifluormethansulfonat (99.99%, SigmaAldrich).

Zur Herstellung von pH 7-Pufferlösung wurden zunächst zwei Lösungen A und B hergestellt: Lösung A: 1.42 g Na₂HPO₄ in 100 mL H₂O, Lösung B: 1.56 g NaH₂PO₄ in 100 mL H₂O. Die fertige Pufferlösung resultierte dann aus einer Mischung aus 100 mL A und 43.3 mL B.

CuTC wurde nach folgender Vorschrift^[147] synthetisiert:

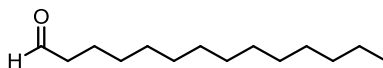
Unter Argon werden Thiophen-2-carbonsäure (5.00 g, 39.0 mmol) sowie Kupfer(I)oxid (1.40 g, 9.75 mmol, 0.25 Äq.) in trockenem Toluol (20 mL) gelöst und 17 Std. unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Die Suspension wird auf 60 °C abgekühlt und unter Argon filtriert. Der erhaltene Feststoff wird mit Methanol (100 mL) gewaschen, um die restliche Säure zu entfernen. Anschließend wird so lange mit Diethylether gewaschen, bis das Eluent farblos ist. Es wird mit einer geringen Menge Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wird CuTC (2.90 g, 15.2 mmol, 78%) als grauer Feststoff erhalten.

15.2 Synthese des Amids 107

1-Tetradecanal (**111**)^[162]

(MT-477)

Es wird 1-Tetradecanol (**110**, 5.00 g, 23.3 mmol) unter Argon in trockenem DCM (200 mL) gelöst. Es werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (3.5 g) sowie PCC (7.53 g, 35.0 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt und 3 Std. bei RT gerührt. Die Suspension wird anschließend über Kieselgel filtriert und mit Diethylether gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird **111** (4.43 g, 20.9 mmol, 90%) als farbloser Feststoff erhalten.



111

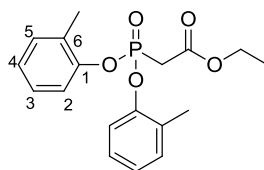
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3 H, 14-H), 1.23-1.37 (m, 20 H, 4-H bis 13-H), 1.64 (quint, J = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 2.42 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 2 H, 2-H), 9.77 (t, J = 1.7 Hz, 1 H, CHO).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[163] überein.

2-((Bis(*o*-tolylloxy))phosphoryl)essigsäureethylester (**113**)^[140]

(MT-476)

Unter Argonatmosphäre wird PCl_5 (15.7 g, 75.6 mmol, 2.5 Äq.) bei 0 °C zu Triethylphosphonoacetat (**112**, 6.00 mL, 30.2 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rühren auf 75 °C erhitzt. Anschließend werden entstandenes POCl_3 sowie überschüssiges PCl_5 destillativ entfernt (12 mbar, 120 °C). Der Rückstand wird unter Argon in trockenem Toluol (25 mL) aufgenommen. Anschließend werden bei 0 °C eine Lösung aus *o*-Cresol (6.54 g, 60.5 mmol, 2.0 Äq.) in trockenem Toluol (10 mL) sowie Et_3N (10.2 mL, 73.5 mmol, 2.4 Äq.) hinzugefügt und es wird 1 Std. bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat in Ethylacetat (200 mL) aufgenommen. Es wird dreimal mit 1 M NaOH-Lösung und je einmal mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung sowie ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1) wird **113** (4.24 g, 12.2 mmol, 40%) als farbloses Öl erhalten.



113

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.27 (s, 6 H, ArCH_3), 3.34 (d, $^2J_{\text{P-H}}$ = 21.8 Hz, 2 H, PCH_2), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 7.11-7.14 (m, 2 H, Ar), 7.16-7.20 (m, 2 H, Ar), 7.23-7.25 (m, 2 H, Ar), 7.30-7.32 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 13.9, 16.2 (q, ArCH_3 , CH_2CH_3), 34.6 (t, $^1J_{\text{P-C}}$ = 138 Hz, PCH_2), 61.9 (t, CH_2CH_3), 120.2 (d, $^3J_{\text{P-C}}$ = 4 Hz, C-6), 125.2, 127.0, 131.4 (3 d, C-3, C-4, C-5), 129.6 (d, $^3J_{\text{P-C}}$ = 5 Hz, C-2), 148.7 (s, $^2J_{\text{P-C}}$ = 9 Hz, C-1), 164.7 (s, $^2J_{\text{P-C}}$ = 9 Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

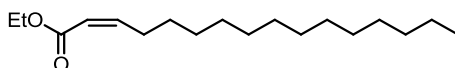
Die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[141] überein.

(*Z*)-Hexadec-2-ensäureethylester (**114**)

(MT-504)

Analog der Literaturvorschrift^[164] wird unter Argonatmosphäre Natriumhydrid (60% in Mineralöl; 343 mg, 8.57 mmol, 1.4 Äq.) bei -78 °C in trockenem THF (20 mL) suspendiert. Es wird **113** (2.13 g,

6.12 mmol) in trockenem THF (10 mL) hinzugefügt und 15 Min. bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird **111** (1.43 g, 6.73 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben und die Lösung wird unter Erwärmung auf RT 3 Std. gerührt. Es wird mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung verdünnt und Wasser sowie Diethylether werden hinzugefügt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser sowie einmal mit ges. aq. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1) wird **114** (1.81 g, 6.41 mmol, 95%, $E/Z = 20:80$) als farbloses Öl erhalten.

**114**

$R_f = 0.62$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 16-H), 1.24-1.37 (m, 20 H, 6-H bis 15-H, OCH_2CH_3), 1.44 (quint, $J = 6.9$ Hz, 2 H, 5-H), 2.65 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H, 4-H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 5.76 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.18-6.26 (m, 1 H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 14.3$ (2 q, OCH_2CH_3 , C-16), 22.7, 29.0, 29.1, 29.3, 29.35, 29.44, 29.58, 29.62, 29.64, 29.66, 29.68, 31.9 (12 t, C-4 bis C-15), 59.7 (t, OCH_2CH_3), 119.5 (d, C-2), 150.7 (d, C-3), 166.5 (s, C-1).

Charakteristische Signale des (*E*)-Isomers:

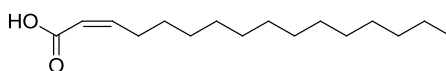
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.82$ (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.97 (dt, $J = 15.4, 7.4$ Hz, 1 H, 3-H).

Die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[163] überein.

(*Z*)-Hexadec-2-ensäure (**115**)^[139]

(MT-505)

114 (1.79 g, 6.33 mmol) wird in trockenem Methanol (25 mL) sowie H_2O (75 mL) gelöst und mit NaOH (2.68 g, 67.1 mmol, 10.6 Äq.) sowie NaHCO_3 (532 mg, 6.33 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Es wird auf $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt und 13 Std. gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit DCM versetzt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 M HCl -Lösung auf pH 2 angesäuert und zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) wird **115** (1.24 g, 4.89 mmol, 77%, $E/Z = 20:80$) als farbloser Feststoff erhalten.

**115**

$R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 16-H), 1.27-1.35 (m, 20 H, 6-H bis 15-H), 1.41-1.50 (m, 2 H, 5-H), 2.67 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 4-H), 5.79 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.34-6.39 (m, 1 H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (q, C-16), 29.0, 29.2, 29.3, 29.36, 29.43, 29.56, 29.63, 29.64, 29.65, 29.67, 29.69, 31.9 (12 t, C-4 bis C-15), 118.9 (d, C-2), 153.6 (d, C-3), 171.9 (s, C-1).

Charakteristische Signale des (*E*)-Isomers:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.84$ (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 7.10 (dt, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 1 H, 3-H).

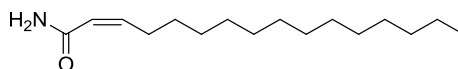
Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

(*Z*)-Hexadec-2-ensäureamid (107)

Methode A:^[144]

(MT-508)

Unter Argon wird **115** (1.21 g, 4.77 mmol) in trockenem DCM (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Thionylchlorid (0.43 mL, 709 mg, 5.96 mmol, 1.25 Äq.) hinzugegeben und 18 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird destillativ entfernt (85 °C, 70 mbar). Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit aq. Ammoniak-Lösung (10 mL) versetzt und 10 Min. gerührt. Anschließend wird filtriert, mit Ethylacetat extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **107** (743 mg, 2.93 mmol, 61%, *E/Z* = 20:80) als farbloser Feststoff erhalten.



107

$R_f = 0.24$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 16-H), 1.26 (br s, 20 H, 6-H bis 15-H), 1.39-1.48 (m, 2 H, 5-H), 2.64 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H, 4-H), 5.33-5.69 (m, 2H, NH_2), 5.74 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.01 (dt, $J = 11.0, 7.5$ Hz, 1 H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (q, C-16), 28.8, 29.26, 29.29, 29.34, 29.5, 29.57, 29.63, 29.66, 29.67, 31.9 (10 t, C-4 bis C-15), 121.1 (d, C-2), 147.3 (d, C-3), 168.5 (s, C-1); IR (KBr-Pressling): $\nu_{\text{max}} = 3443$ (NH_2), 3098, 3083, 1589, 1541, 1524, 1424, 1399, 1342, 1229, 1127, 1079, 1036 cm^{-1} ; ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254.2478; gefunden: 254.2480.

Charakteristische Signale des (*E*)-Isomers:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.83$ (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.86 (dt, $J = 14.9, 7.6$ Hz, 1 H, 3-H).

Methode B:^[142]

(MT-485)

Unter Argon wird **115** (50 mg, 0.20 mmol) in trockenem DCM (1 mL) gelöst. Es werden Oxalylchlorid (0.17 mL, 254 mg, 2.00 mmol, 10.0 Äq.) sowie trockenes DMF (3 Tropfen) hinzugegeben. Die gelbliche Lösung wird 1 Std. bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit aq. Ammoniak-Lösung (1 mL) versetzt und weitere 30 Min. gerührt. Anschließend wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1) wird ein komplexes Produktgemisch isoliert, das nicht näher identifiziert werden kann.

Methode C:^[143]

(MT-486)

115 (50 mg, 0.20 mmol) wird unter Argon in trockenem Acetonitril (1 mL) gelöst. Es werden Pyridin (10 μL , 10 mg, 0.12 mmol, 0.6 Äq.), Ammoniumcarbonat (25 mg, 0.26 mmol, 1.3 Äq.) sowie Di-*tert*-butyldicarbonat (57 mg, 0.26 mmol, 1.3 Äq.) hinzugefügt und es wird 21 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird Ethylacetat hinzugegeben und mit H_2O und 1 M HCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **107** (17 mg, 0.07 mmol, 34%) als weißer Feststoff erhalten. Zudem wird ein Teil des Startmaterials **115** (14 mg, 0.06 mmol, 30%) zurückgewonnen.

Methode D:^[145]

(MT-482)

Unter Argonatmosphäre wird **114** (100 mg, 0.35 mmol) in trockenem Methanol (4 mL) gelöst. Es werden Calciumchlorid (39 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) sowie Ammoniak (7 M Lösung in Methanol; 0.50 mL, 3.50 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben. Es wird auf 80 °C erhitzt und 46 Std. gerührt. Es wird mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (1 mL) und H_2O (3 mL) hydrolysiert. Anschließend wird die Lösung mit 1 M HCl-Lösung auf einen pH-Wert von etwa 5 gebracht und 20 Min. gerührt. Es wird mit DCM und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es wird neben verunreinigtem Startmaterial **114** (9 mg) ein komplexes Produktgemisch erhalten.

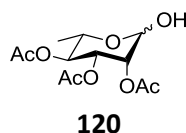
15.3 Synthese der Vinylhalogenide 108 und 109

2,3,4-Tri-*O*-Acetyl- α/β -L-rhamnopyranose (**120**)^[88,89]

(MT-472/MT-475)

Unter Argonatmosphäre wird L-(+)-Rhamnose-Monohydrat (**31**, 10.0 g, 54.9 mmol) auf 0 °C gekühlt und mit Essigsäureanhydrid (52.0 mL, 56.1 g, 0.55 mol, 10.0 Äq.) sowie Perchlorsäure (70% in H₂O; 0.06 mL, 0.11 mg, 1.10 mmol, 0.02 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 Std. gerührt und anschließend in eine Mischung aus ges. aq. NaHCO₃-Lösung und Eis gegeben. Es wird DCM (100 mL) hinzugefügt und eine weitere Std. gerührt. Die wässrige Phase wird zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und zweimal mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es werden 20.5 g des Rohproduktes als farbloses Öl erhalten, das ohne Reinigung direkt weiter umgesetzt wird.

Das Rohprodukt wird in trockenem THF (125 mL) gelöst. Anschließend wird Benzylamin (8.40 mL, 8.24 g, 76.9 mmol) hinzugegeben und 18 Std. bei RT gerührt. Es wird mit H₂O hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit 1 M HCl-Lösung, ges. aq. NaHCO₃-Lösung, ges. aq. NaCl-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird **120** (15.0 g, 51.0 mmol, 93% über 2 Stufen) als α/β -Gemisch ($\alpha:\beta \approx 80:20$) als gelber Feststoff erhalten.



α -**120**:

$R_f = 0.10$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.21$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 6-H), 1.99, 2.05, 2.15 (3 s, je 3 H, OC(O)CH₃), 3.91-3.97 (m, 1 H, OH), 4.10-4.15 (m, 1 H, 5-H), 5.07 (t, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 4-H), 5.15 (br s, 1 H, 1-H), 5.24-5.26 (m, 1 H, 2-H), 5.37 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1 H, 3-H).

Folgende Signale können β -**120** zugeordnet werden:

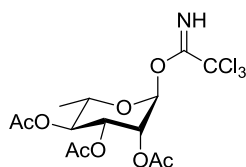
3.53-3.58 (m, 1 H), 4.40 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.93-4.94 (m, 1 H), 5.28 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1 H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[165] überein.

2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -L-rhamnopyranosyltrichloracetimidat (121**)**^[139]

(MT-478)

Unter Argonatmosphäre wird **120** (5.00 g, 17.2 mmol) analog der Literaturvorschrift^[29] in trockenem DCM (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden Trichloracetimidat (12.4 mL, 17.9 g, 124 mmol, 7.2 Äq.) sowie 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (2.57 mL, 2.62 g, 17.2 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt und die Lösung wird 3 Std. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend über Kieselgel filtriert und mit DCM gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1 → 4:1) wird **121** (4.11 g, 9.45 mmol, 55%) als gelbes Öl erhalten.

**121**

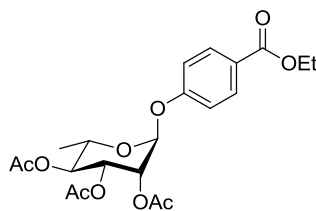
$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6-H), 2.00, 2.07, 2.18 (3 s, je 3 H, OC(O)CH₃), 4.04-4.10 (m, 1 H, 5-H), 5.17 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.36 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1 H, 3-H), 5.45 (dd, $J = 3.4, 1.9$ Hz, 1 H, 2-H), 6.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 1-H), 8.73 (s, 1 H, NH); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.4$ (q, C-6), 20.6, 20.7, 20.8 (3 q, OC(O)CH₃), 68.0, 68.7, 69.2, 70.2 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 90.6 (s, C(NH)CCl₃), 94.6 (d, C-1), 159.9 (s, C(NH)), 169.75, 169.83 (2 s, OC(O)CH₃).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[166] überein.

4-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)benzoesäureethylester (122**)**^[139]

(MT-480)

Es wird **121** (4.06 g, 9.34 mmol) unter Argon in trockenem DCM (90 mL) gelöst. Anschließend werden *p*-Hydroxybenzoesäureethylester (**123**, 3.26 g, 19.6 mmol, 2.1 Äq.) sowie Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (2.53 mL, 2.78 g, 19.6 mmol, 2.1 Äq.) hinzugefügt und 17 Std. bei RT gerührt. Die Lösung wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **122** (3.99 g, 9.10 mmol, 97%) als farbloser Feststoff erhalten.

**122**

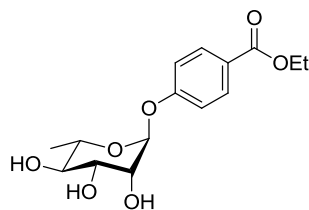
$R_f = 0.11$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 6-H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 2.04, 2.06, 2.21 (3 s, je 3 H, OC(O)CH_3), 3.93 (dq, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 5.16 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.44 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1 H, 2-H), 5.51 (dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz, 1 H, 3-H), 5.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 1-H), 7.07-7.15 (m, 2 H, Ar), 7.99-8.04 (m, 2 H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3$ (q, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 17.4 (q, C-6), 20.7, 20.8, 20.9 (3 q, OC(O)CH_3), 60.8 (t, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 67.4, 68.7, 69.4, 70.7 (4 d, C-2, C-3, C-4, C-5), 95.3 (d, C-1), 115.7 (d, Ar), 124.9 (s, Ar), 131.5 (d, Ar), 159.1 (s, Ar), 166.1 (s, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 169.9, 169.99, 170.01 (3 s, OC(O)CH_3).

Die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[139] überein.

4-(α -L-Rhamnopyranosyloxy)benzoesäureethylester (**124**)^[139]

(MT-483)

Unter Argon wird **122** (1.00 g, 2.28 mmol) in trockenem Methanol (50 mL) gelöst und mit einer 0.5 M Natriummethanolat-Lösung (0.09 mL, 0.46 mmol, 0.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 19 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit einem Ionentauscher (Amberlite IR-120, H-Form) neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Ethylacetat) wird **124** (680 mg, 2.18 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

**124**

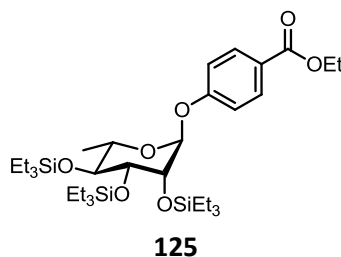
$R_f = 0.18$ (Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 6-H), 1.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 3.57 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 3.75 (qd, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.02 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.20 (dd, $J = 3.4, 1.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.38 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 5.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H), 7.10-7.14 (m, 2 H, Ar), 8.01-8.05 (m, 2 H, Ar).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[139] überein.

4-(2,3,4-Tri-*O*-triethylsilyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)benzoesäureethylester (125**)^[139]**

(MT-487)

Unter Argon wird **124** (422 mg, 1.35 mmol) in trockenem DCM (35 mL) gelöst. Es werden 2,6-Lutidin (1.58 mL, 1.45 g, 13.5 mmol, 10.0 Äq.) sowie Triethylsilyltrifluormethansulfonat (1.85 mL, 2.14 g, 8.10 mmol, 6.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung wird 25 Min. bei RT gerührt. Anschließend wird mit Diethylether verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit H₂O, einmal mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung sowie zweimal mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 100:0 → 50:1) wird **125** (829 mg, 1.27 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.



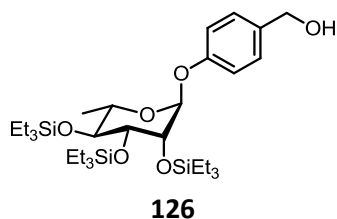
$R_f = 0.68$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.60-0.78$ (m, 18 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.91-1.10 (m, 27 H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.23 (br s, 3 H, 6-H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, C(O)OCH₂CH₃), 3.49-4.19 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 4.36 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H, C(O)OCH₂CH₃), 5.35 (br s, 1 H, 1-H), 7.04-7.10 (m, 2 H, Ar), 7.96-8.03 (m, 2 H, Ar).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[139] überein.

4-(2,3,4-Tri-*O*-triethylsilyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)benzylalkohol (126**)^[139]**

(MT-489)

Es wird **125** (829 mg, 1.27 mmol) analog der Literaturvorschrift^[160] unter Argon in trockenem THF (32 mL) gelöst. Nun wird Lithiumaluminiumhydrid (153 mg, 3.81 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung wird 1 Std. auf 45 °C erhitzt. Anschließend wird unter Argonfluss mit ges. aq. K₂Na-Tartratlösung hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird **126** (705 mg, 1.15 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.



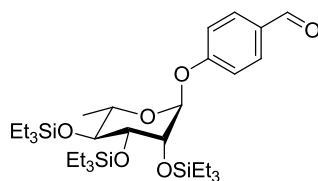
$R_f = 0.30$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.60\text{-}0.80$ (m, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), $0.92\text{-}1.12$ (m, 27 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.25 (br s, 3 H, 6-H), 1.77 (br s, 1 H, OH), $3.57\text{-}4.10$ (m, 4 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 4.64 (s, 2 H, ArCH_2OH), 5.28 (br s, 1 H, 1-H), $7.02\text{-}7.08$ (m, 2 H, Ar), $7.28\text{-}7.33$ (m, 2 H, Ar).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[139] überein.

4-(2,3,4-Tri-*O*-triethylsilyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)benzaldehyd (**127**)^[139]

(MT-493)

Unter Argon wird **126** (705 mg, 1.15 mmol) in trockenem DCM (20 mL) gelöst. Es werden pulverisiertes, ausgeheiztes 4 Å Molekularsieb (900 mg) sowie PDC (649 mg, 1.73 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben. Die Suspension wird 2 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird über Kieselgel filtriert und mit trockenem Diethylether gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird **127** (576 mg, 0.94 mmol, 82%) als gelbes Öl erhalten



127

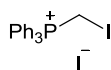
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.61\text{-}0.76$ (m, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), $0.94\text{-}1.08$ (m, 27 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), $1.21\text{-}1.30$ (m, 3 H, 6-H), $3.54\text{-}4.16$ (m, 4 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 5.40 (br s, 1 H, 1-H), $7.14\text{-}7.18$ (m, 2 H, Ar), $7.81\text{-}7.86$ (m, 2 H, Ar), 9.91 (s, 1 H, CHO).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[139] überein.

Iodmethyltriphenylphosphoniumiodid (**128**)^[167]

(MT-491)

Unter Argon wird Triphenylphosphin (5.00 g, 19.1 mmol) in trockenem Toluol (7 mL) gelöst und mit Diiodmethan (2.00 mL, 6.65 g, 24.8 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Die Lösung wird 18 Std. bei 45 °C gerührt. Anschließend wird filtriert und der farblose Feststoff wird mit Toluol gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum wird **128** (2.72 g, 5.10 mmol, 27%) als farbloser Feststoff erhalten.



128

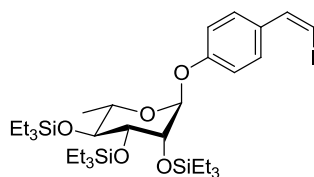
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 5.04$ (d, $^2J_{\text{p-H}} = 8.8$ Hz, 2 H, PCH_2), 7.76-7.94 (m, 15 H, Ar).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[139] überein.

(Z)-1-Iod-2-(4-(2,3,4-tri-*O*-triethylsilyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)ethen (**108**)

(MT-494)

Unter Argon wird **128** (260 mg, 0.49 mmol, 1.2 Äq) analog der Literaturvorschrift^[161] in trockenem THF (6 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Es wird Natriumhydrid (20 mg, 0.49 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und 15 Min. bei -78°C gerührt. Nun wird **127** (250 mg, 0.41 mmol), gelöst in trockenem THF (1 mL), hinzugegeben und zunächst 4 Std. bei -78°C , dann noch einmal 30 Min. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat und Diethylether verdünnt und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 100:1) wird **108** (221 mg, $E/Z \approx 25:75$) im Gemisch mit einer weiteren Verbindung (**108**:Verunreinigung = 80:20) als gelbes Öl erhalten.



108

$R_f = 0.70$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.64$ -0.80 (m, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.95-1.10 (m, 27 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.25 (br s, 3 H, 6-H), 3.56-4.10 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 5.32 (br s, 1 H, 1-H), 6.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, ArCHCHI), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, ArCHCHI), 7.06-7.08 (m, 2 H, Ar), 7.63-7.65 (m, 2 H, Ar).

Charakteristische Signale des *E*-Isomers:

6.67 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H, ArCHCHI), 7.23-7.25 (m, 2 H, Ar), 7.38 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H, ArCHCHI), 7.43-7.45 (m, 2 H, Ar).

(Z)-1-Brom-2-(4-(2,3,4-tri-*O*-triethylsilyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)ethen (**109**)^[139]

(MT-495)

Es wird unter Argon Brommethyltriphenylphosphoniumbromid (**129**, 236 mg, 0.53 mmol, 1.2 Äq) in trockenem THF (6 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Es wird Natriumhydrid (21 mg, 0.53 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und 15 Min. bei -78°C gerührt. Nun wird **127** (267 mg, 0.44 mmol), gelöst in trockenem THF (1 mL), hinzugegeben und zunächst 4 Std. bei -78°C , dann noch einmal 30 Min. unter Erwärmung auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat und Diethylether verdünnt und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung

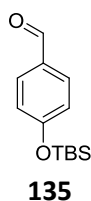
(SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) werden 260 mg eines Gemisches aus **127** und **109** (**127:109** ≈ 50:50) erhalten.

15.4 Synthese des Vinylhalogenids **130**

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)benzaldehyd (**135**)^[168]

(MT-511)

Unter Argonatmosphäre wird 4-Hydroxybenzaldehyd (**134**, 5.00 g, 40.9 mmol) in trockenem DCM (60 mL) gelöst und mit Triethylamin (8.50 mL, 6.21 g, 61.4 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Anschließend wird tropfenweise *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (9.25 g, 61.4 mmol, 1.5 Äq.), gelöst in trockenem DCM (60 mL), hinzugegeben und es wird 4 Std. bei RT gerührt. Es wird mit H₂O hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1) wird **135** (8.85 g, 37.5 mmol, 92%) als gelbes Öl erhalten.



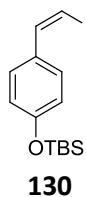
R_f = 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 1.00 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, Ar), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar), 9.90 (s, 1 H, CHO); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -4.5 (q, Si(CH₃)₂), 18.1 (s, SiC(CH₃)₃), 25.5 (q, SiC(CH₃)₃), 120.4 (d, Ar), 130.3 (s, Ar), 131.8 (d, Ar), 161.4 (s, Ar), 190.8 (d, CHO).

Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.^[168]

(*Z*)-1-Iod-2-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)ethen (**130**)

(MT-512)

Analog der in der Literatur^[161] beschriebenen Vorschrift werden unter Argon Kalium-*tert*-butanolat (101 mg, 0.90 mmol, 1.2 Äq.) sowie **128** (394 mg, 0.74 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (30 mL) gelöst und bei -78 °C für 1 Std. gerührt. Anschließend wird **135** (175 mg, 0.74 mmol) hinzugegeben und es wird weitere 3.5 Std. bei -78 °C gerührt. Es wird mit Diethylether verdünnt und der entstandene Feststoff wird abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 200:1) wird **130** (91 mg, 0.25 mmol, 34%, E/Z ≈ 20:80) als farbloses Öl erhalten.



$R_f = 0.84$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1).

(*Z*)-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.23$ (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (s, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 6.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 1-H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, Ar), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 2-H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, Ar).

(*E*)-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.21$ (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.99 (s, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar), 6.86 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, 1-H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar), 7.59 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, 2-H).

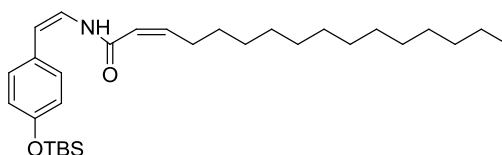
15.5 Verknüpfung der Vinylhalogenide mit Amid 107

N-(*Z*)-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylethenyl)-(*Z*)-hexadec-2-ensäureamid (160)

Methode A:^[148]

(MT-515)

In einen im Vakuum ausgeheizten Kolben werden **107** (53 mg, 0.21 mmol, 1.5 Äq.), CuTC (gekauft; 13 mg, 0.07 mmol, 0.5 Äq.) und Rubidiumcarbonat (65 mg, 0.28 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Es wird trockenes Dimethylacetamid (5 mL) hinzugegeben und die Suspension wird entgast. Es wird **130** (50 mg, 0.14 mmol), gelöst in Dimethylacetamid (1 mL), hinzugegeben und es wird erneut entgast. Anschließend wird die Reaktionslösung 4 Std. bei 90 °C gerührt. Es wird mit Diethylether verdünnt, mit pH 7-Pufferlösung gewaschen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1) wird neben einem Teil des eingesetzten Startmaterials **107** (52 mg, 98%) ein komplexes Produktgemisch erhalten.



160

Methode B:^[149]

(MT-518)

In einen im Vakuum ausgeheizten Kolben werden **107** (53 mg, 0.21 mmol, 1.5 Äq.), CuTC (gekauft; 13 mg, 0.07 mmol, 0.5 Äq.) und Caesiumcarbonat (68 mg, 0.21 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Es wird trockenes Dimethylsulfoxid (2 mL) hinzugegeben und die Suspension wird entgast. Es wird **130** (50 mg, 0.14 mmol) hinzugegeben und es wird erneut entgast. Anschließend wird die Reaktionslösung 6.5 Std. bei 90 °C gerührt. Es wird mit Diethylether verdünnt, mit pH 7-Pufferlösung gewaschen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird ein Teil des eingesetzten Startmaterials **107** im Gemisch mit einer unbekanntem Verbindung (53 mg) isoliert. Das gewünschte Produkt kann jedoch nicht isoliert werden.

Methode C:^[149]

(MT-524)

In einen im Vakuum ausgeheizten Kolben werden **107** (53 mg, 0.21 mmol, 1.5 Äq.), CuTC (selbst hergestellt; 13 mg, 0.07 mmol, 0.5 Äq.) und Caesiumcarbonat (68 mg, 0.21 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Es wird trockenes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (2 mL) hinzugegeben und die Suspension wird entgast. Es wird **130** (50 mg, 0.14 mmol) hinzugegeben und es wird erneut entgast. Anschließend wird die Reaktionslösung 16.5 Std. bei 90 °C gerührt. Es wird mit Diethylether verdünnt, mit pH 7-Pufferlösung gewaschen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wird ein Teil des eingesetzten Startmaterials **107** im Gemisch mit einer unbekanntem Verbindung (97 mg) zurückgewonnen. Das gewünschte Produkt kann jedoch nicht isoliert werden.

***N*-((*Z*)-(4-(2,3,4-Tri-*O*-triethylsilyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenyl)ethenyl))-*Z*-hexadec-2-ensäureamid (143)**

(MT-501)

Analog der Literaturvorschrift^[148] werden in einen im Vakuum ausgeheizten Kolben **107** (127 mg, 0.50 mmol, 5.0 Äq.), CuTC (gekauft; 10 mg, 0.05 mmol, 0.5 Äq.) und Rubidiumcarbonat (46 mg, 0.20 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Es wird trockenes Dimethylacetamid (5 mL) hinzugegeben und die Suspension wird entgast. Es wird **108** (verunreinigt; 75 mg, 0.10 mmol), gelöst in Dimethylacetamid (1 mL), hinzugegeben und es wird erneut entgast. Anschließend wird die Reaktionslösung 4.5 Std. bei 90 °C gerührt. Es wird mit Diethylether verdünnt, mit pH 7-Pufferlösung gewaschen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert

und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 100:1 → 20:1 → 6:1) wird ein Gemisch erhalten, in dem jedoch kein Produkt **143** enthalten ist.

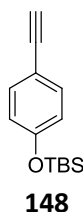
15.6 Hydroamidierung

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylacetylen (**148**)

(MT-530/MT-532)

Analog der Literaturvorschrift^[169] wird Tetrabrommethan (2.81 g, 8.46 mmol, 2.0 Äq.) unter Argon in trockenem DCM (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Triphenylphosphin (4.98 g, 19.0 mmol, 4.5 Äq.) hinzugegeben und 30 Min. bei 0 °C gerührt. Nun werden Triethylamin (3.50 mL, 2.57 g, 25.4 mmol, 6.0 Äq.) sowie **135** (1.00 g, 4.23 mmol), gelöst in trockenem DCM (10 mL), hinzugefügt und es wird 3 Std. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird mit ges. aq. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 200:1) wird ein Rohprodukt (1.29 g) als gelbes Öl erhalten, das direkt weiter umgesetzt wird.

Das Rohprodukt wird unter Argon in trockenem THF (40 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wird langsam *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan; 4.40 mL, 11.0 mmol) hinzugegeben und 45 Min. bei -78 °C gerührt. Anschließend wird mit ges. aq. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 200:1) wird **148** (866 mg) im Gemisch mit Ethylacetat (HAD1/Ethylacetat ≈ 60:40) als farbloses Öl erhalten.



R_f = 0.62 (Cyclohexan/Ethylacetat, 200:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.21 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.98 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 3.01 (s, 1 H, CCH), 6.77-6.80 (m, 2 H, Ar), 7.37-7.39 (m, 2 H, Ar).

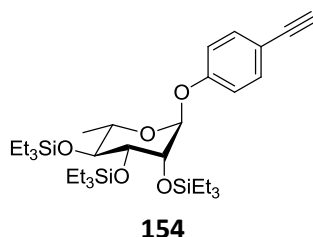
Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.^[170]

4-(2,3,4-Tri-*O*-triethylsilyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenylethin (154)

(MT-538/MT-539)

Analog der Literaturvorschrift^[169] wird Tetrabrommethan (816 mg, 2.46 mmol, 2.0 Äq.) unter Argon in trockenem DCM (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Triphenylphosphin (1.45 g, 5.54 mmol, 4.5 Äq.) hinzugegeben und 30 Min. bei 0 °C gerührt. Nun werden Triethylamin (1.02 mL, 747 mg, 7.38 mmol, 6.0 Äq.) sowie **127** (750 mg, 1.23 mmol), gelöst in trockenem DCM (5 mL), hinzugefügt und es wird 3 Std. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird mit ges. aq. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird ein Rohprodukt (386 mg) als gelbes Öl erhalten, das direkt weiter umgesetzt wird.

Das Rohprodukt wird unter Argon in trockenem THF (10 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wird langsam *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan; 0.52 mL, 1.30 mmol) hinzugegeben und 70 Min. bei -78 °C gerührt. Anschließend wird mit ges. aq. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1) wird ein komplexes Produktgemisch erhalten, in dem auch **154** vorliegt.



$R_f = 0.08$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 6:1).

Charakteristische Signale der Verbindung **154**:

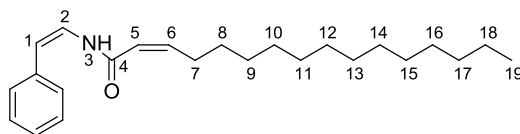
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ - 1.32 (m, 3 H, 6-H), 3.07 (s, 1 H, CCH), 3.50 - 4.07 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H).

***N*-((*Z*)-Phenylethynyl)-(*Z*)-hexadec-2-ensäureamid (150)**

(MT-527)

Analog der Literaturvorschrift^[154] werden Bis(2-methallyl)(cycloocta-1,5-dien)ruthenium(II) (3 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.), **107** (40 mg, 0.16 mmol), 1,4-Bis(dicyclohexylphosphin)butan (4 mg, 0.01 mmol, 0.06 Äq.) und Ytterbiumtrifluormethansulfonat (4 mg, 0.01 mmol, 0.04 Äq.) in einen Kolben gegeben. Nun werden trockenes DMF (1 mL), Phenylacetylen (**149**, 35 μ L, 33 mg, 0.32 mmol, 2.0 Äq.) sowie H₂O (17 μ L, 17 mg, 0.96 mmol, 6.0 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wird 5.5 Std. bei 60 °C gerührt. Es

wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 200:1 → 10:1) wird **150** (18 mg, 0.05 mmol, 31%) als farbloses Öl erhalten.

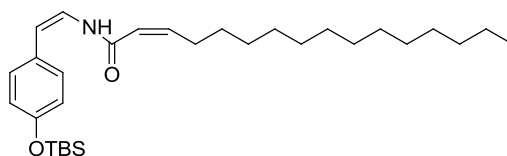
**150**

R_f = 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 19-H), 1.26-1.46 (m, 22 H, 8-H bis 18-H), 2.70 (qd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2 H, 7-H), 5.67 (dt, *J* = 11.4, 1.7 Hz, 1 H, 5-H), 5.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.14 (dt, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 9.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.24-7.31 (m, 3 H, Ar), 7.38-7.41 (m, 2 H, Ar), 7.57-7.62 (m, 1 H, NH).

***N*-((*Z*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenylethenyl)-(*Z*)-hexadec-2-ensäureamid (**147**)**

(MT-534)

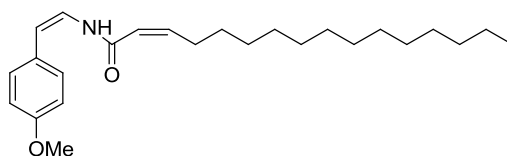
Analog der Literaturvorschrift^[154] werden Bis(2-methallyl)(cycloocta-1,5-dien)ruthenium(II) (9 mg, 0.03 mmol, 0.05 Äq.), **107** (137 mg, 0.54 mmol), 1,4-Bis(dicyclohexylphosphin)butan (14 mg, 0.03 mmol, 0.06 Äq.) und Ytterbiumtrifluormethansulfonat (12 mg, 0.02 mmol, 0.04 Äq.) in einen Kolben gegeben. Nun werden trockenes DMF (5 mL), **148** (250 mg, 1.08 mmol, 2.0 Äq.) sowie H₂O (58 µL, 58 mg, 3.20 mmol, 6.0 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wird 5.5 Std. bei 60 °C gerührt. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 200:1 → 10:1) wird neben einem Teil des eingesetzten Startmaterials **148** (145 mg) ein komplexes Produktgemisch erhalten.

**147**

***N*-((*Z*)-4-Methoxyphenylethenyl)-(*Z*)-hexadec-2-ensäureamid (**153**)**

(MT-546)

Analog der Literaturvorschrift^[154] werden Bis(2-methallyl)(cycloocta-1,5-dien)ruthenium(II) (6 mg, 0.02 mmol, 0.05 Äq.), **107** (100 mg, 0.39 mmol), 1,4-Bis(dicyclohexylphosphin)butan (10 mg, 0.02 mmol, 0.06 Äq.) und Ytterbiumtrifluormethansulfonat (12 mg, 0.02 mmol, 0.04 Äq.) in einen Kolben gegeben. Nun werden trockenes DMF (4 mL), 4-Ethynylanisol (**152**, 103 mg, 0.78 mmol, 2.0 Äq.) sowie H₂O (42 µL, 42 mg, 2.34 mmol, 6.0 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wird 6.5 Std. bei 60 °C gerührt. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1 → 6:1 → 3:1) werden die Startmaterialien **107** (74 mg, 74%) sowie 4-Ethynylanisol (91 mg, 88%) zurückerhalten. Das gewünschte Produkt **153** kann leider nicht isoliert werden.

**153*****N*-((*Z*)-(2,3,4-Tri-*O*-triethylsilyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)phenylethenyl)-(*Z*)-hexadec-2-ensäureamid (**143**)**

(MT-540)

Analog der Literaturvorschrift^[154] werden Bis(2-methallyl)(cycloocta-1,5-dien)ruthenium(II) (3 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.), **107** (43 mg, 0.17 mmol), 1,4-Bis(dicyclohexylphosphin)butan (5 mg, 0.01 mmol, 0.06 Äq.) und Ytterbiumtrifluormethansulfonat (4 mg, 0.01 mmol, 0.04 Äq.) in einen Kolben gegeben. Nun werden trockenes DMF (2 mL), **154** (200 mg, 0.33 mmol, 2.0 Äq.) sowie H₂O (18 µL, 18 mg, 1.02 mmol, 6.0 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wird 6.5 Std. bei 60 °C gerührt. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1 → 2:1) werden die Startmaterialien **107** (39 mg, 91%) sowie **154** (131 mg, 66%) zurückerhalten. Das gewünschte Produkt kann leider nicht isoliert werden.

16 Literaturverzeichnis

- [1] C. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1844**, *51*, 29-62.
- [2] T. K. Lindhorst, *Chem. unserer Zeit* **2000**, *34*, 38-52.
- [3] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 4. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim **2005**, S. 1280.
- [4] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 3. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim **2007**.
- [5] W. Müller-Esterl, *Biochemie – Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*, 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **2011**, S. 18 ff.
- [6] M. C. Galan, D. Benito-Alifonso, G. M. Watt, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3598-3610.
- [7] H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355-377; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 336-358.
- [8] a) K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Somers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3696-4086; b) K. C. Nicolaou, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 304-308; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 299-303; c) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4988-4989; d) K. C. Nicolaou, Z. Yang, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gärtner, *Nature* **1998**, *392*, 264-269; e) K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 599-617; f) K. C. Nicolaou, P. A. Wallace, S. Shi, M. A. Ouellette, M. E. Bunnage, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, G.-Q. Shi, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 618-627; g) K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, P. A. Wallace, M. A. Ouellette, S. Shi, M. E. Bunnage, K. A. Agrios, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 628-645; h) K. C. Nicolaou, J. L. Gunzner, G.-Q. Shi, K. A. Agrios, P. Gärtner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 646-658.
- [9] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1577-1593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1541-1556.
- [10] X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1932-1967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900-1934.
- [11] a) R. C. Gupta, A. M. Z. Slawin, R. J. Stoodley, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 668-670; b) R. C. Gupta, D. S. Larsen, R. J. Stoodley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 739-749.
- [12] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 480-518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 477-515.
- [13] H. C. Brown, W. S. Park, B. T. Cho, P. V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5406-5412.
- [14] M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488-490; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 494-495.

- [15] T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997-1008.
- [16] World Health Organization, *Weekly epidemiological record* **2010**, *85*, 337-348.
- [17] Y. Sugita, *Clin. Dermatol.* **1995**, *13*, 235-243.
- [18] D. N. J. Lockwood, S. Suneetha, *Bull. World Health Organ.* **2005**, *83*, 230-235.
- [19] <http://www.bfr.bund.de/de/mykobakterien-54358.html>, 25.10.2012.
- [20] http://www.labor28.de/lab_mag/juli2007/mykobakterien_7.html, 25.10.2012.
- [21] A. Rambukkana, *Curr. Opin. Microbiol.* **2001**, *4*, 21-27.
- [22] V. Ng, G. Zanazzi, R. Timpl, J. F. Talts, J. L. Salzer, P. J. Brennan, A. Rambukkana, *Cell* **2000**, *103*, 511-524.
- [23] *Protein-Carbohydrate Interactions in Infectious Diseases*, ed. by C. A. Bewley, RSC Publishing, Cambridge **2006**, Kap. 2, S. 6-15.
- [24] S. W. Hunter, T. Fujiwara, P. J. Brennan, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 15072-15078.
- [25] G. Puzo, *Crit. Rev. Microbiol.* **1990**, *17*, 305-327.
- [26] B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2007**, 489-491.
- [27] T. Fujiwara, G. O. Aspinall, S. W. Hunter, P. J. Brennan, *Carbohydr. Res.* **1987**, *163*, 41-52.
- [28] T. Fujiwara, S. Izumi, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 2539-2547.
- [29] X. Wu, J.-R. Mariño-Albernas, F.-I. Auzanneau, V. Verez-Bencomo, B. M. Pinto, *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 493-503.
- [30] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763-764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 731-732.
- [31] D. Chatterjee, S.-N. Cho, C. Stewart, J. T. Douglas, T. Fujiwara, P. J. Brennan. *Carbohydr. Res.* **1988**, *183*, 241-260.
- [32] R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber, J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496-3508.
- [33] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.
- [34] http://www.nuklearmedizin.de/docs/pet_bro_06.pdf, 29.10.2012.
- [35] T. Ido, C.-N. Wan, V. Casella, J. S. Fowler, A. P. Wolf, *J. Labelled Compd. Rad.* **1978**, *14*, 175-183.
- [36] R. J. Plunkett, US Patent 2,230,654 (**1941**).
- [37] W. R. Dolbier Jr., *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157-163.

- [38] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578.
- [39] S. Bresciani, A. M. Z. Slawin, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 537-543.
- [40] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.
- [41] V. A. Petrov, S. Swearingen, H. Wong, W. C. Petersen, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 25-31.
- [42] A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3377-3380.
- [43] a) T. Umemoto, Y. Xu, US Patent 7,265,247 B1.; b) T. Umemoto, R. P. Singh, US Patent 7,381,846 B2.
- [44] J. Yin, D. S. Zarkowsky, D. W. Thomas, M. M. Zhao, M. A. Huffman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1465-1468.
- [45] K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B. J. Paul, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 47-86.
- [46] T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *96*, 8563-8575.
- [47] D. Knoch, unveröffentlichte Ergebnisse, Technische Universität Dortmund.
- [48] J. Hesse, unveröffentlichte Ergebnisse, Technische Universität Dortmund.
- [49] M. Tokarski, *Synthese der Monosaccharidbausteine eines fluorierten Derivats des Phenolischen Glykolipids I*, Masterarbeit, Technische Universität Dortmund **2009**.
- [50] W. Lin, L. Long, D. Peng, C. Guo, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1619-1622.
- [51] N. Nagashima, M. Ohno, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1972-1982.
- [52] P. G. Hultin, R. M. Buffie, *Carbohydr. Res.* **1999**, *322*, 14-25.
- [53] R. Surmont, G. Verniest, A. De Groot, J. W. Thuring, N. De Kimpe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2751-2756.
- [54] K. Koch, R. J. Chambers, *Carbohydr. Res.* **1993**, *241*, 295-299.
- [55] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [56] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.
- [57] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- [58] T. Wischniewski, *Synthese eines fluorierten PGL-I Trisaccharids des Mycobacterium leprae*, Masterarbeit, Technische Universität Dortmund **2009**.
- [59] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.
- [60] R. H. Cornforth, J. W. Cornforth, G. Popjak, *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1351-1354.
- [61] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.

- [62] A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.* **1969**, *10*, 395-402.
- [63] A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation*, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim **2008**, S. 4 ff.
- [64] R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 527-548.
- [65] D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015-9020.
- [66] B. A. Garcia, J. L. Poole, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7597-7598.
- [67] P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313-4316.
- [68] a) D. J. Jenkins, A. M. Riley, B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7719-7726; b) L. Yan, D. Kahne, *Synlett* **1995**, 523-524; c) E. F. De Medeiros, J. M. Herbert, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2725-2730.
- [69] R. J. Hinklin, L. L. Kiessling, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1131-1133.
- [70] M. E. Jung, P. Koch, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6051-6054.
- [71] J. A. Wright, J. Yu, J. B. Spencer, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4033-4036.
- [72] B. Schulze, C. Friebe, M. D. Hager, W. Günther, U. Köhn, B. O. Jahn, H. Görls, U. S. Schubert, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2710-2713.
- [73] H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **1937**, *147*, 257-285.
- [74] J. Arnarp, L. Kenne, B. Lindberg, J. Lönngrén, *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, C5-C7.
- [75] K. Bock, I. Lundt, C. Pedersen, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1037-1040.
- [76] D. P. Curran, S. Hadida, M. He, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6714-6715.
- [77] W. Zhang, D. P. Curran, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11837-11865.
- [78] D. Knoch, *Studien zur Synthese von fluorierten Derivaten des Phenolischen Glykolipids I*, Diplomarbeit, Technische Universität Dortmund **2009**.
- [79] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [80] William R. Dolbier, Jr., *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, 1. Auflage, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey **2009**, 5.
- [81] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag **1995**, 43-65.
- [82] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [83] S. Yan, D. Klemm, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10065-10071.
- [84] P. Y. Gouéth, G. Ronco, P. Villa, *J. Carb. Chem.* **1994**, *13*, 679-696.
- [85] E. Vischer, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1332-1345.

- [86] J. R. Mariño-Albernas, V. Verez-Bencomo, L. Gonzales, C. S. Perez, *Carbohydr. Res.* **1987**, *165*, 197-206.
- [87] J. Ning, W. Zhang, Y. Yi, G. Yang, Z. Wu, J. Yi, F. Kong, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2193-2203.
- [88] G. Agnihotri, P. Tiwari, A. K. Misra, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1393-1396.
- [89] M. M. Sim, H. Kondo, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260-2267.
- [90] J. Dinkelaar, M. D. Witte, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1723-1729.
- [91] R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593-7611.
- [92] M. Petitou, P. Duchaussoy, P. A. Driguez, J. P. Héroult, J. C. Lormeau, J. M. Herbert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1155-1160.
- [93] D. Crich, H. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4640-4646.
- [94] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885-888.
- [95] E. Bedini, A. Carabellese, D. Comega, C. De Castro, M. Parrilli, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8474-8483.
- [96] K. C. Nicolaou, K. C. Fylaktakidou, H., Y. Li, B. Weyershausen, H. J. Mitchell, H. Wei, P. Guntupalli, D. Hepworth, K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433-15442.
- [97] C. Wang, H. Wang, X. Huang, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Synlett* **2006**, *17*, 2846-2850.
- [98] L. A. Paquette, L. Barriault, D. Pissarnitski, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 619-631.
- [99] Z. B. Szabó, A. Borbás, I. Bajza, A. Lipták, *Tetrahedron-Asymmetr.* **2005**, *16*, 83-95.
- [100] V. Poszgay, *Carbohydr. Res.* **1992**, *235*, 295-302.
- [101] M. A. Nashed, L. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *11*, 3503-3506.
- [102] F. J. Weiberth, H. S. Gill, Y. Jiang, G. E. Lee, P. Lienard, C. Pemberton, M. R. Powers, W. Subotkowski, W. Tomasik, B. J. Vanasse, Y. Yu, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 623-631.
- [103] G. Zemplén, E. Pascu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 1613-1614.
- [104] K. C. Nicolaou, X.-S. Peng, Y.-P. Sun, D. Polet, B. Zou, C. S. Lim, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10587-10597.
- [105] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399-402.
- [106] K.-I. Ogu, M. Akazome, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 305-308.

- [107] M. G. Saulnier, B. N. Balasubramanian, B. H. Long, D. B. Frennesson, E. Ruediger, K. Zimmermann, J. T. Eumner, D. R. S. Laurent, K. M. Stoffan, B. N. Naidu, M. Mahler, F. Beaulieu, C. Bachand, F. Y. Lee, C. R. Fairchild, L. K. Stadnick, W. C. Rose, C. Solomon, H. Wong, A. Martel, J. J. Wright, R. Kramer, D. R. Langley, D. M. Vyas, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2258-2261.
- [108] V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4236-4241.
- [109] J. D. C. Codée, L. J. van den Bos, R. E. J. N. Litjens, H. S. Overkleeft, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom, G. A. van der Marel, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1057-1064.
- [110] P. Stallforth, A. Adibekian, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1573-1576.
- [111] V. von Kiedrowski, *Synthese fluoriger Derivate des Phenolischen Glykolipids I und ihre Aufreinigung durch Fluor-Festphasenextraktion*, Bachelorarbeit, Technische Universität Dortmund **2010**.
- [112] G. Schüle, T. Ziegler, *Liebigs Ann.* **1996**, 1599-1607.
- [113] D. Crich, J. Picione, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 781-784.
- [114] R. E. Banks, M. K. Besheesh, S. N. Mohialdin-Khaffaf, I. Sharif, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2069-2076.
- [115] D. B. Werz, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6474-6476; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6315-6318.
- [116] B. Yang, Y. Jing, X. Huang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *7*, 1290-1298.
- [117] L. Manzoni, R. Castelli, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4195-4198.
- [118] F. A. Jaipuri, B. Y. M. Collet, N. L. Pohl, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1731-1734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1707-1710.
- [119] M. Albert, K. Dax, J. Ortner, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4839-4848.
- [120] A. Cirila, A. R. McHale, J. Mann, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4019-4029.
- [121] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biot.* **2001**, *27*, 149-156.
- [122] R. Thaxter, *Bot. Gaz.* **1892**, *14*, 389-406.
- [123] A. L. Koch, D. White, *BioAssays* **1998**, *20*, 1030-1038.
- [124] F. Sasse, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 741-748.
- [125] M. Dieckmann, M. Kretschmer, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, D. Menche, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5765-5768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5667-5670.
- [126] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567-1569.

- [127] A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976-2978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2801-2803.
- [128] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170-172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 166-168.
- [129] D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543-544; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 523-524.
- [130] J.-C. Jung, R. Kache, K. K. Vines, Y.-S. Zheng, P. Bijoy, M. Valluri, M. A. Avery, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9269-9284.
- [131] F. Y. F. Lee, R. Borzilleri, C. R. Fairchild, A. Kamath, R. Smykla, R. Kramer, G. Vite, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *63*, 157-166.
- [132] N. Denduluri, S. M. Swain, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2008**, *17*, 423-435.
- [133] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 285-290.
- [134] H. Waldmann, T.-S. Hu, S. Renner, S. Menninger, R. Tannert, T. Oda, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6573-6577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6473-6477.
- [135] A. Schmauder, L. D. Sibley, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4328-4336.
- [136] B. Ohlendorf, W. Lorenzen, S. Kehraus, A. Krick, H. B. Bode, G. M. König, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 82-86.
- [137] H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 962-966.
- [138] H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1986**, *40*, 7-13.
- [139] E. Mischler, *Studien zur Synthese des Myxotyrosids B*, Masterarbeit, Technische Universität Dortmund **2010**.
- [140] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939.
- [141] K. Ando, T. Oishi, M. Hirama, H. Ohno, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745-4749.
- [142] G. M. Nicholas, T. F. Molinski, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2921-2927.
- [143] V. F. Pozdnev, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7115-7118.
- [144] M. Roeder, O. Spiegelstein, V. Schurig, M. Bialer, B. Yagen, *Tetrahedron-Asymmetr.* **1999**, *10*, 841-853.
- [145] M. W. Bundesmann, S. B. Coffey, S. W. Wright, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3879-3882.
- [146] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1954**, *87*, 1318-1330.
- [147] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748-2749.
- [148] A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298.

- [149] R. Shen, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333-1336.
- [150] L. Jiang, G. E. Lob, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667-3669.
- [151] X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809,1812.
- [152] L. J. Gooßen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4110-4113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042-4045.
- [153] L. J. Gooßen, M. Blanchot, C. Brinkmann, K. Gooßen, R. Karch, A. Rivas-Nass, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9506-9509.
- [154] L. J. Gooßen, K. S. M. Salih, M. Blanchot, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8620-8623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8492-8495.
- [155] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.
- [156] X.-Q. Deng, D. Wu, C.-X. Wie, Z.-S. Quan, *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1273-1279.
- [157] J. Yin, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101-1104.
- [158] J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043-6048.
- [159] J. Mun, A. Onorato, F. C. Nichols, M. D. Morton, A. I. Saleh, M. Welzel, M. B. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3826-3833.
- [160] N. B. Bashir, S. J. Phythian, A. J. Reason, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2203-2222.
- [161] G. Vassilikogiannakis, M. Hatzimarinaki, M. Orfanopoulos, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8180-8187.
- [162] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, V. W.-W. Sham, R. Marquez, P. G. Bulger, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2353-2363.
- [163] K. Popaj, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 180-186.
- [164] O. Niemeier, *Neue chirale Triazoliumsalze in der Carben-katalysierten intramolekularen gekreuzten Benzoin-Reaktion*, Dissertation, RWTH Aachen **2006**.
- [165] K. Onodera, O. Yajima, *Carbohydr. Res.* **1970**, *13*, 97-104.
- [166] M. K. Gurjar, A. S. Mainkar, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6729-6738.
- [167] J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Regan, C. J. Urch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910-11923.
- [168] C. K.-W. Kwong, R. Huang, M. Zhang, M. Shi, P. H. Toy, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2369-2376.
- [169] H. Fuwa, M. Nakajima, J. Shi, Y. Takeda, T. Saito, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1106-1109.
- [170] A. Carpita, L. Mannocci, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1859-1864.
- [171] M. Otsuka, T. Masuda, A. Haupt, M. Ohno, T. Shiraki, Y. Sugiura, K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838-845.

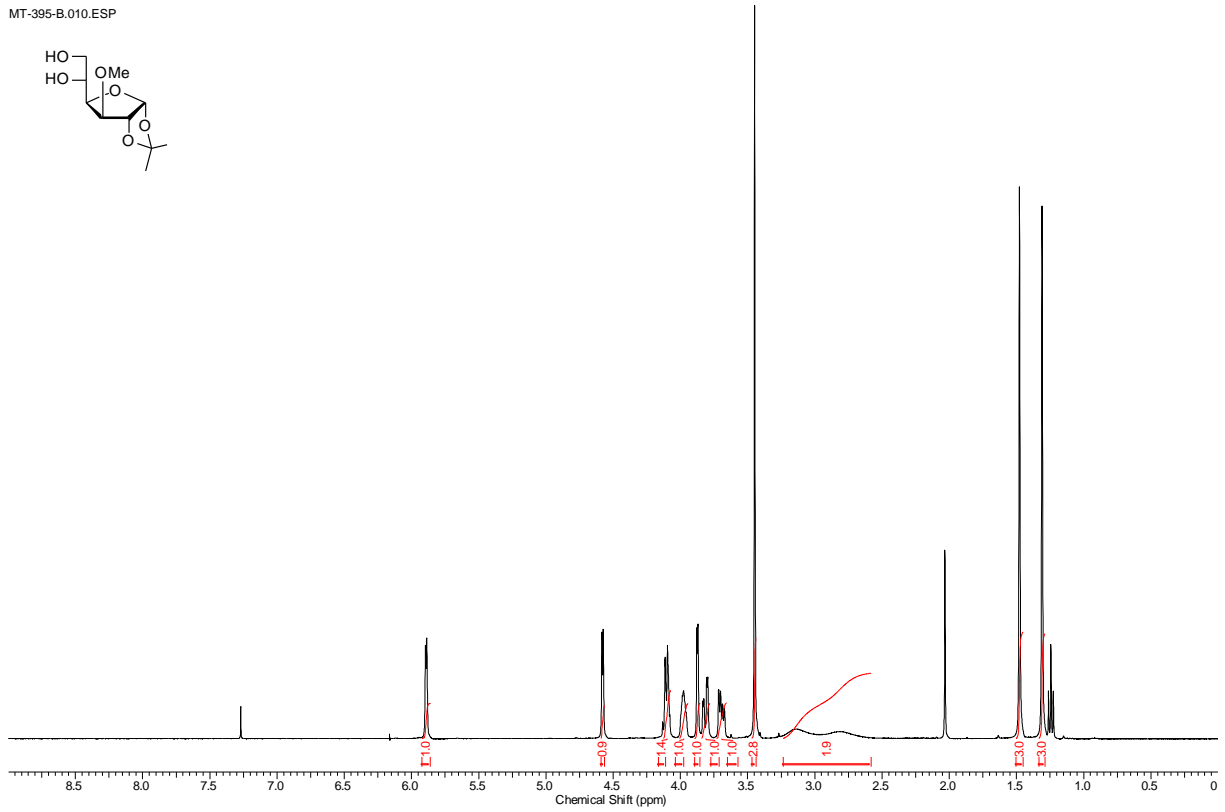
Anhang I

- A NMR-Spektren – Teil A**
- B Compound Characterization Checklist – Teil A**
- C NMR-Spektren – Teil B**
- D Compound Characterization Checklist – Teil B**
- E Lebenslauf**
- F Posterpräsentationen**

A NMR-Spektren – Teil A

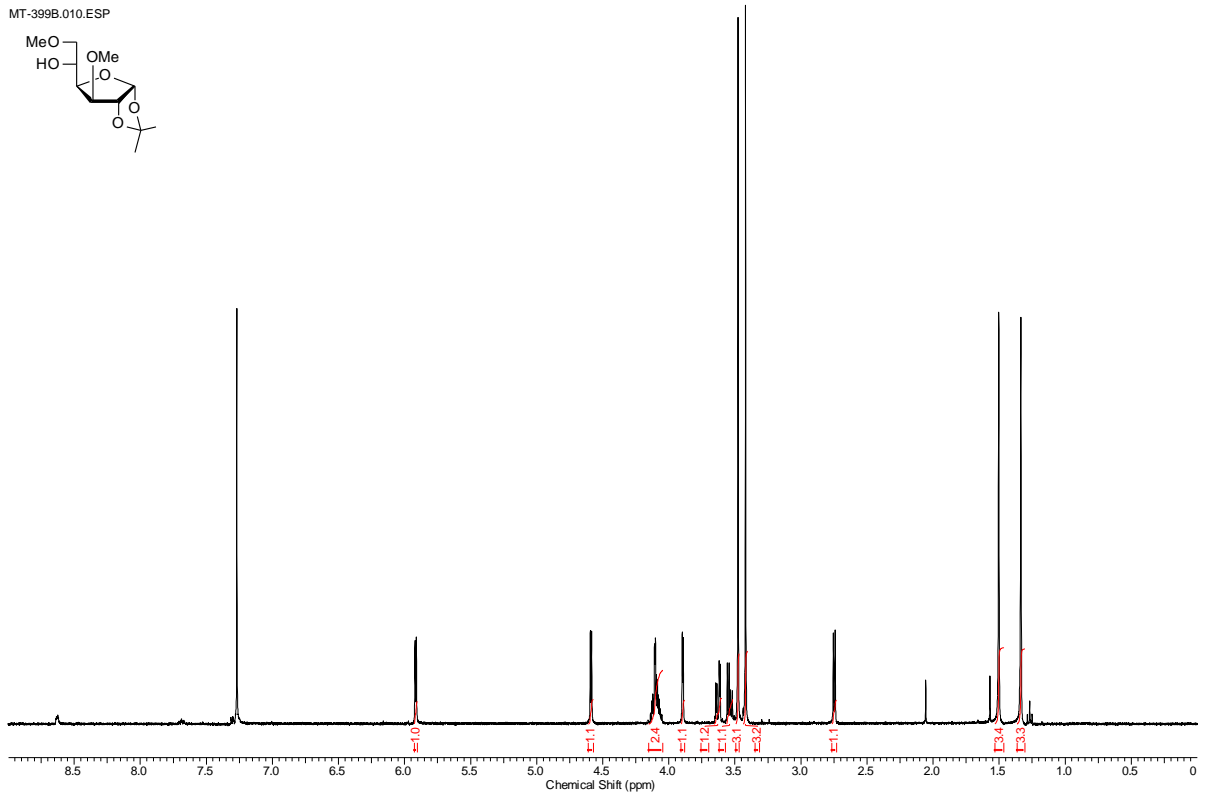
Verbindung 72

MT-395-B.010.ESP



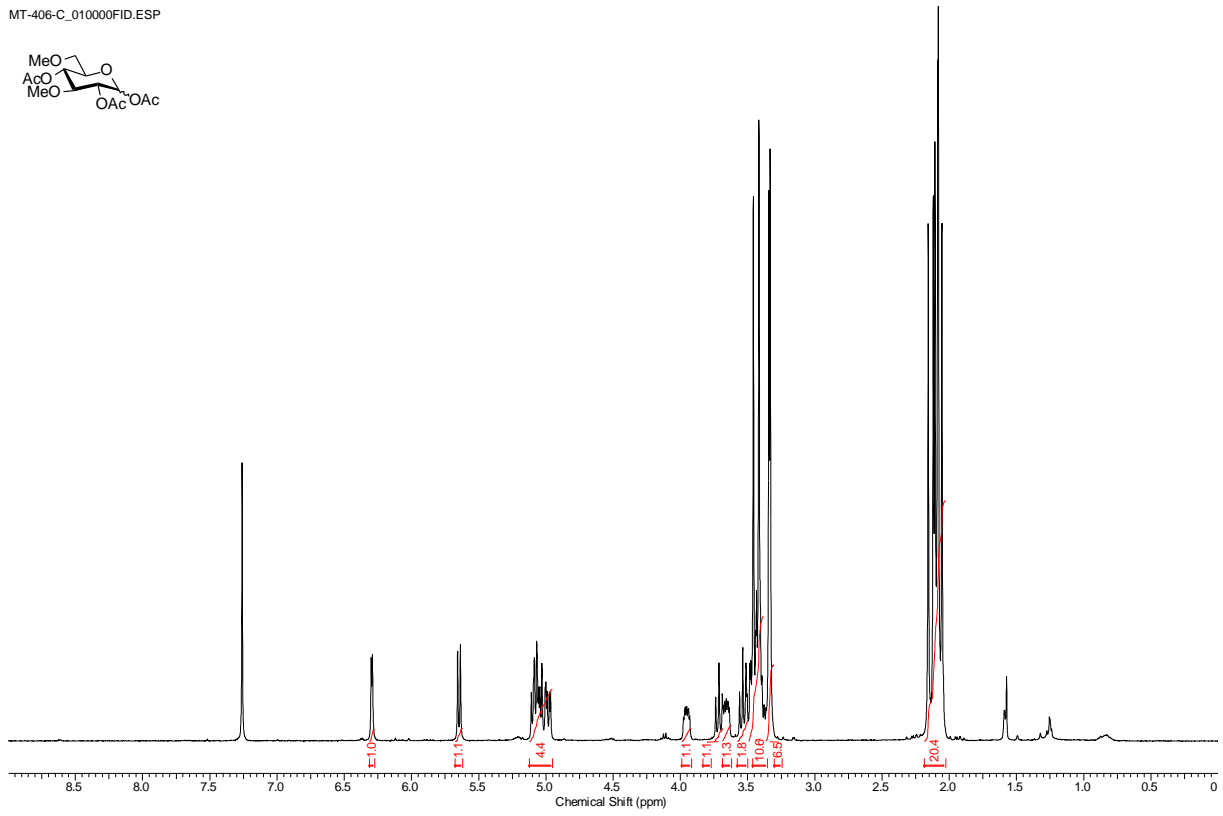
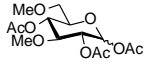
Verbindung 73

MT-399B.010.ESP



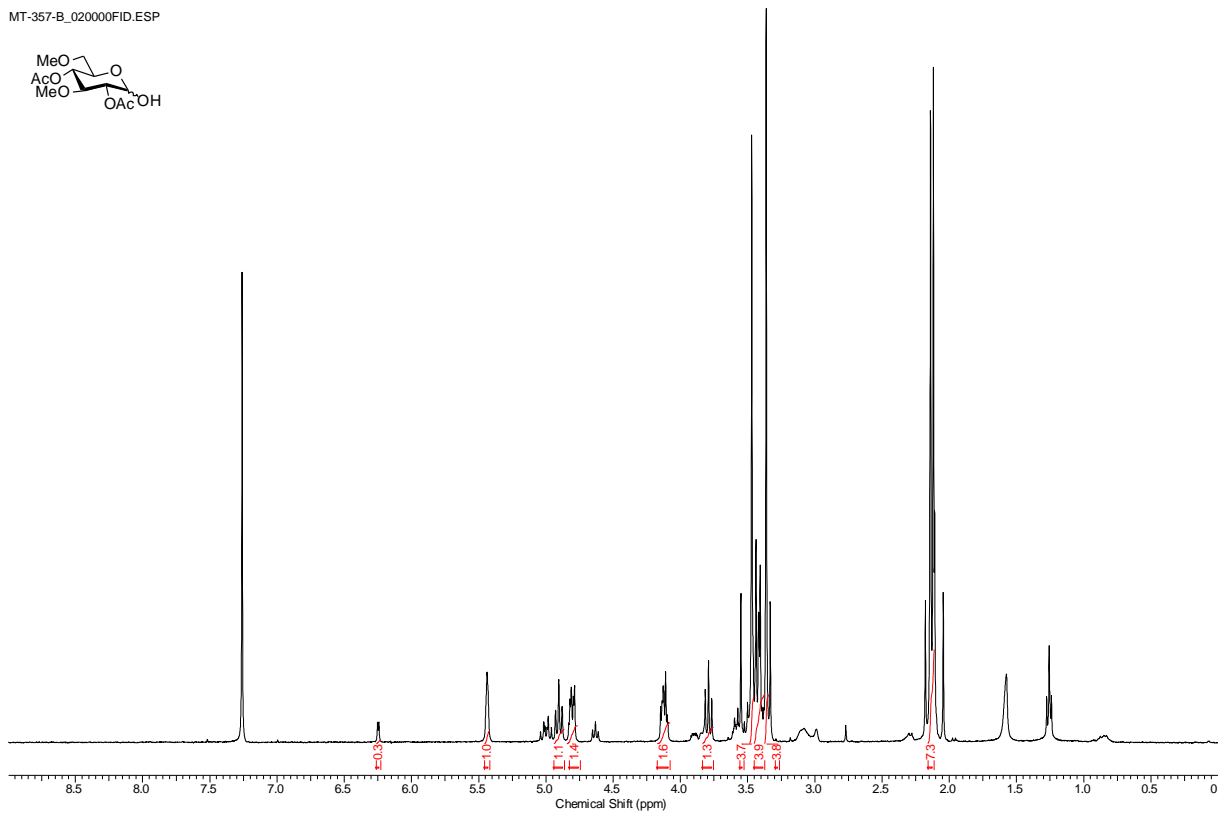
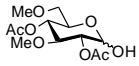
Verbindung 74

MT-406-C_010000FID.ESP



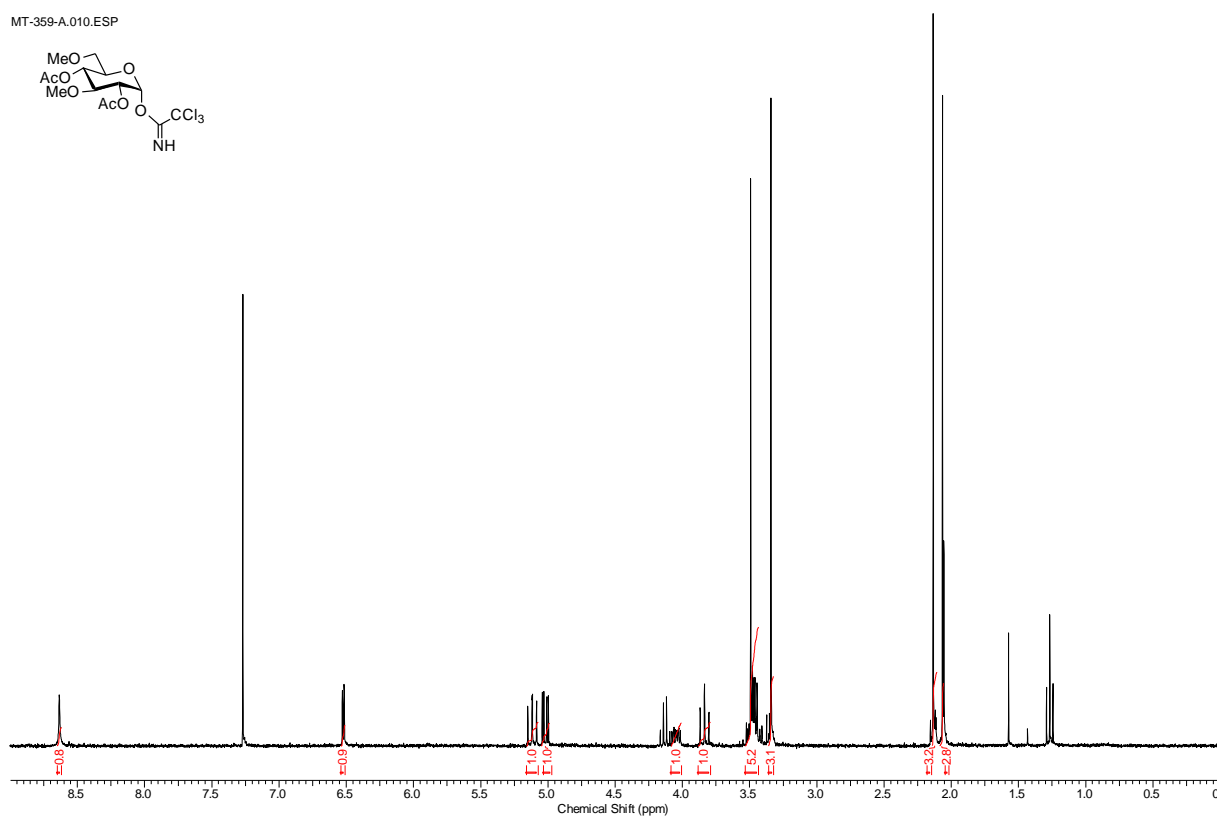
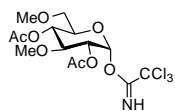
Verbindung 75

MT-357-B_020000FID.ESP



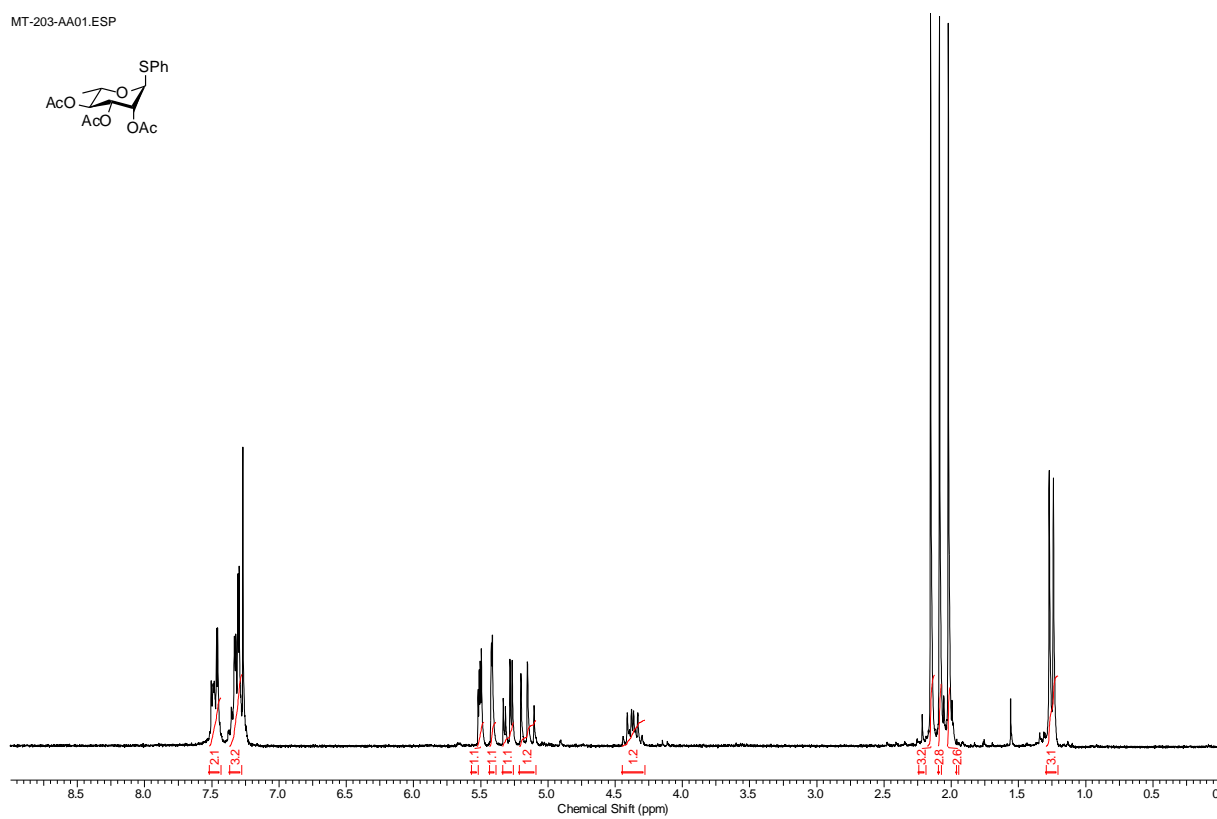
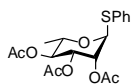
Verbindung 37

MT-359-A.010.ESP



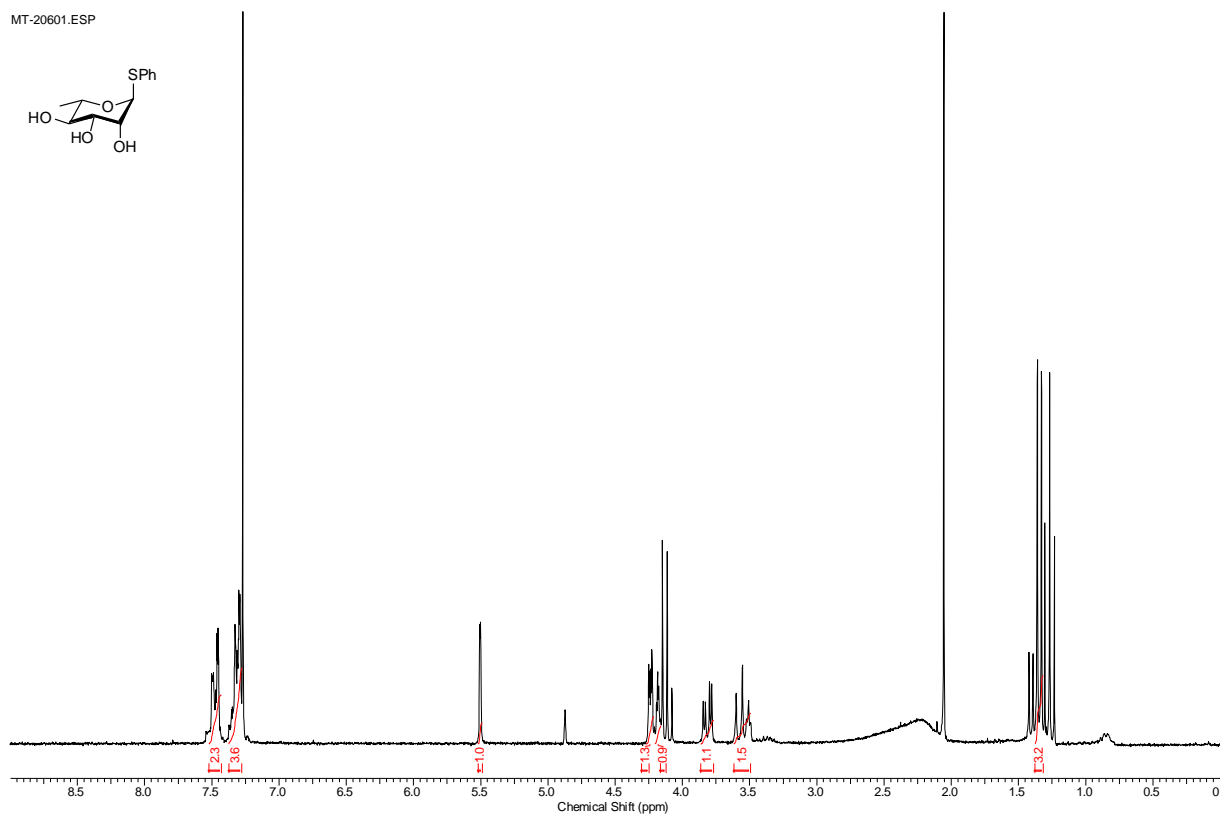
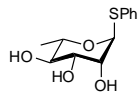
Verbindung 58

MT-203-AA01.ESP



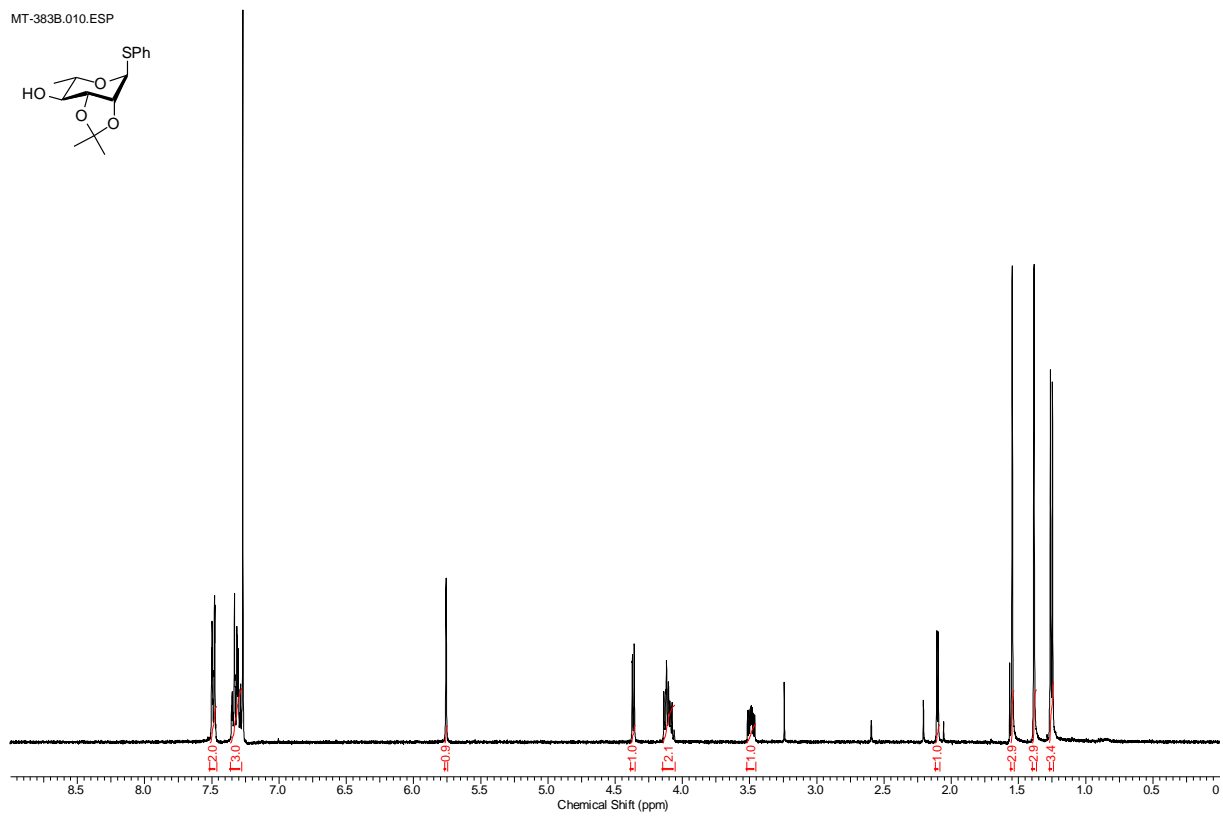
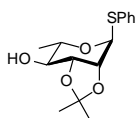
Verbindung 101

MT-20601.ESP



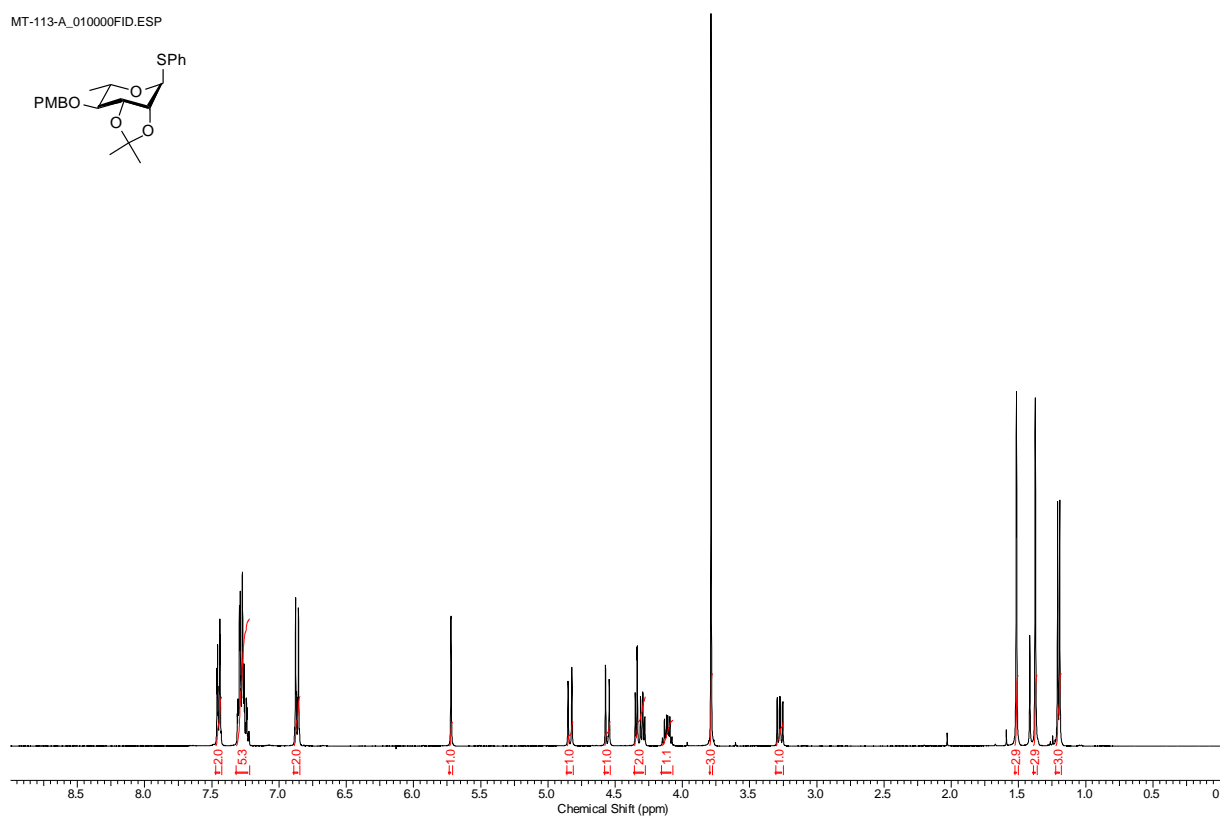
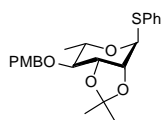
Verbindung 39

MT-383B.010.ESP



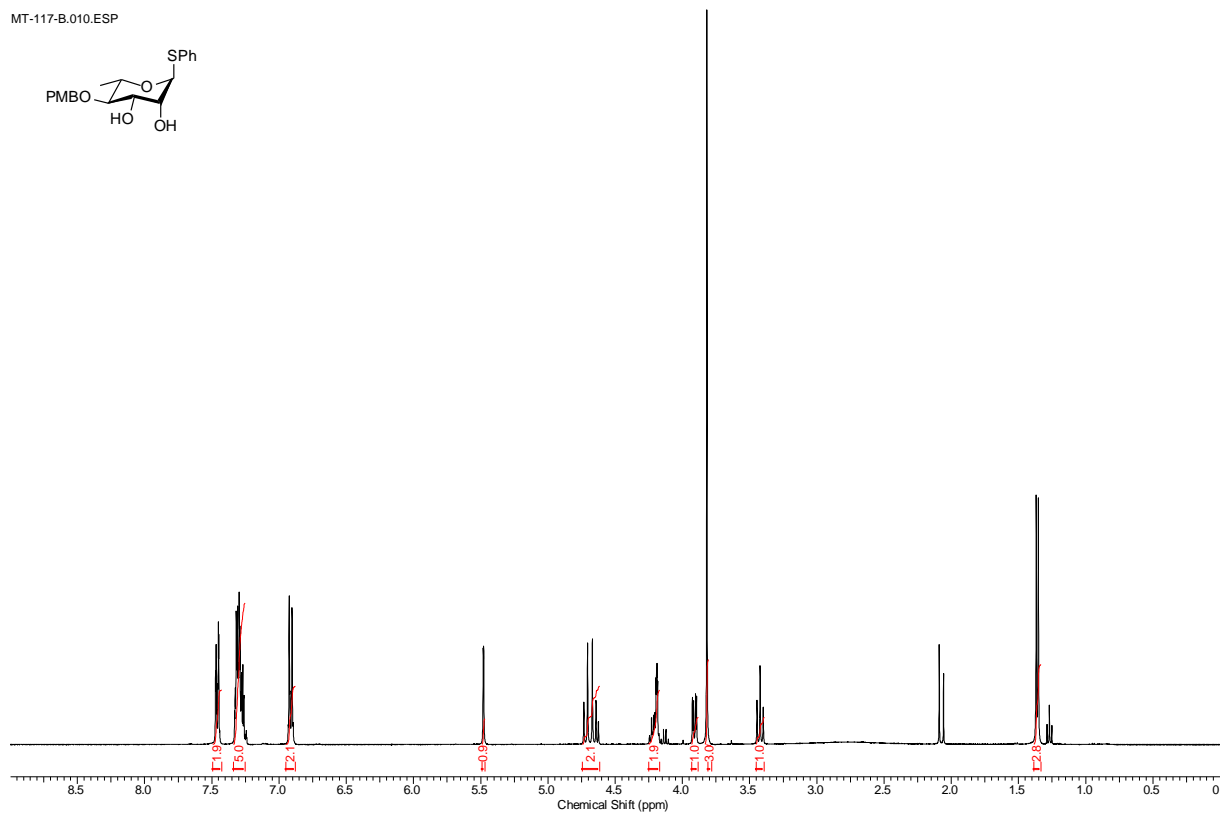
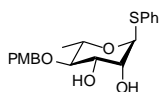
Verbindung 102

MT-113-A_010000FID.ESP



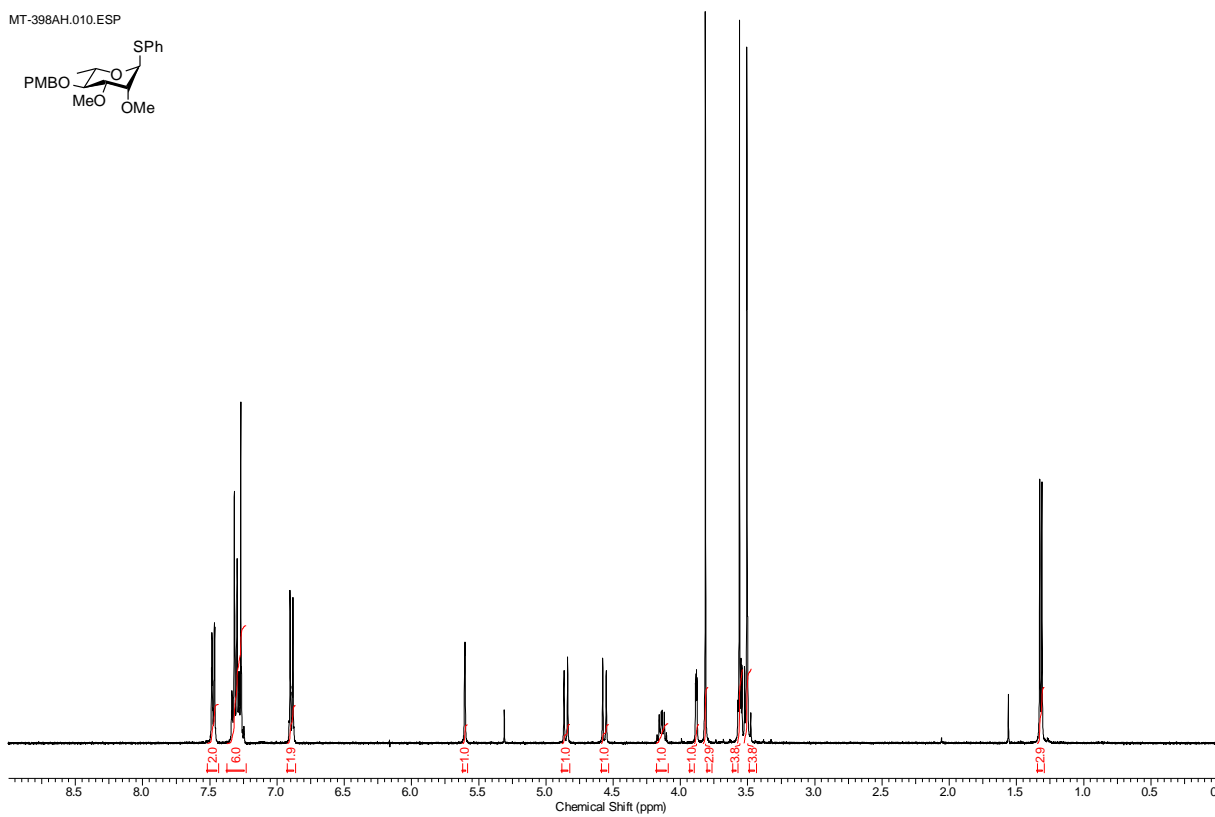
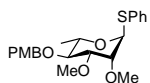
Verbindung 61

MT-117-B.010.ESP



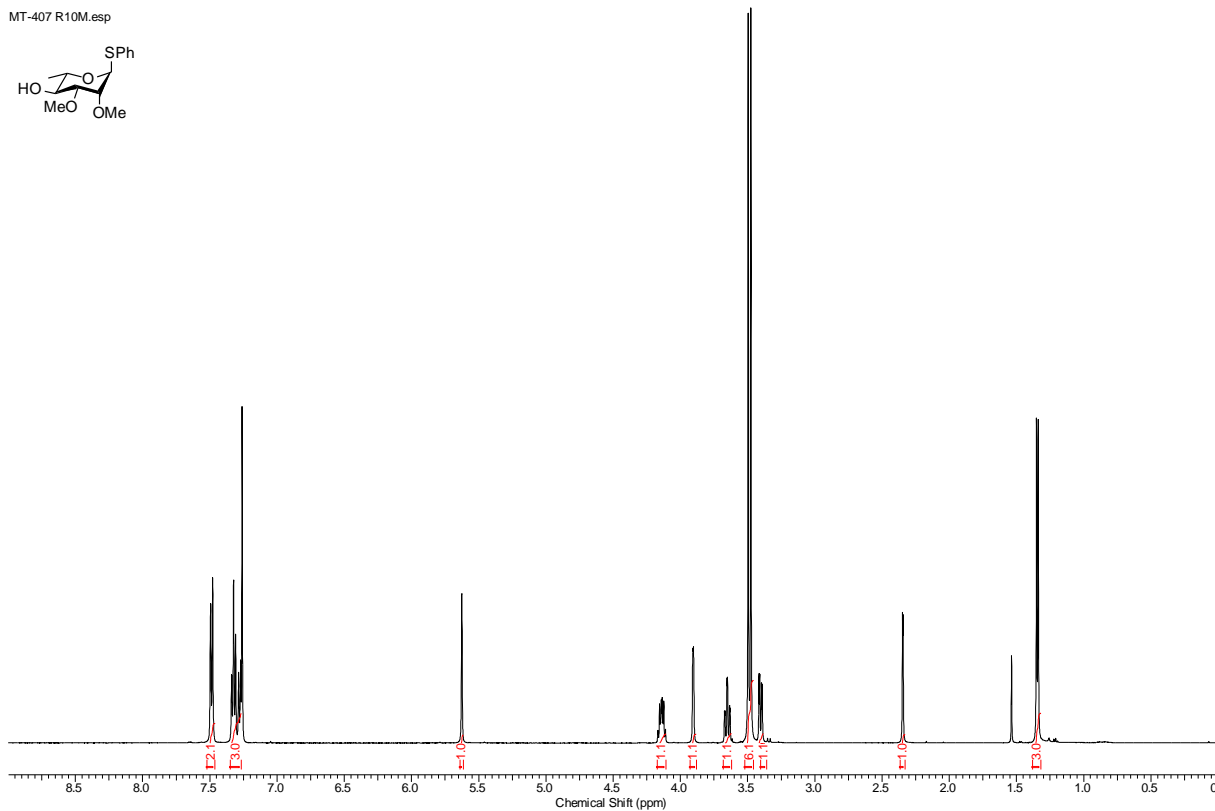
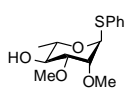
Verbindung 33

MT-398AH.010.ESP

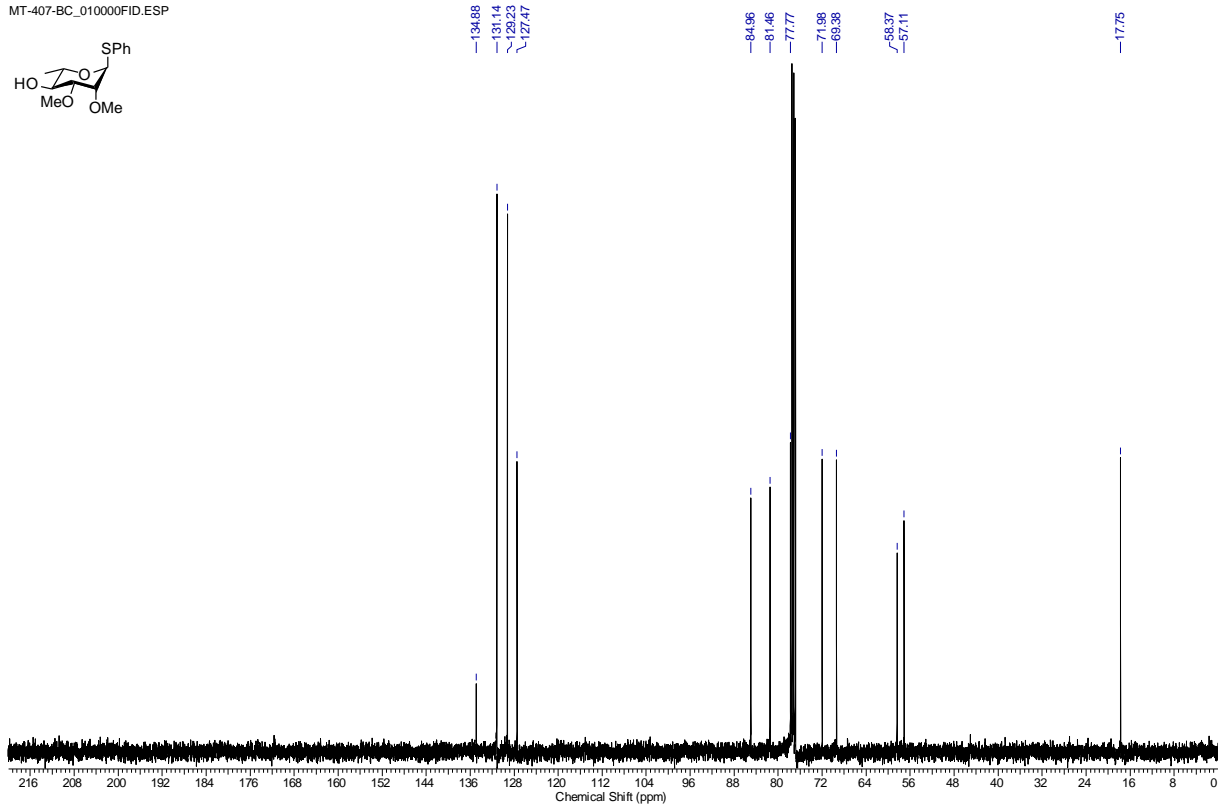
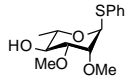


Verbindung 66

MT-407 R10M.esp

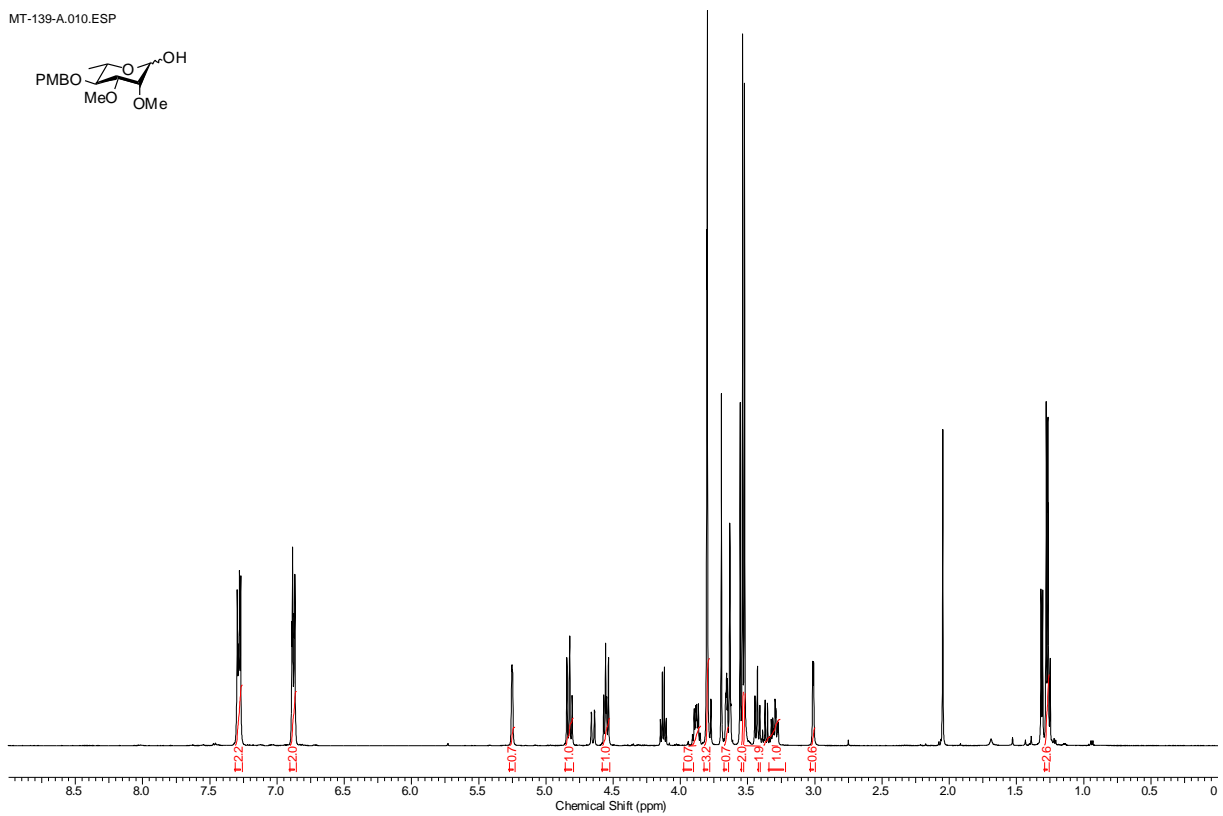
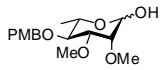


MT-407-BC_010000FID.ESP



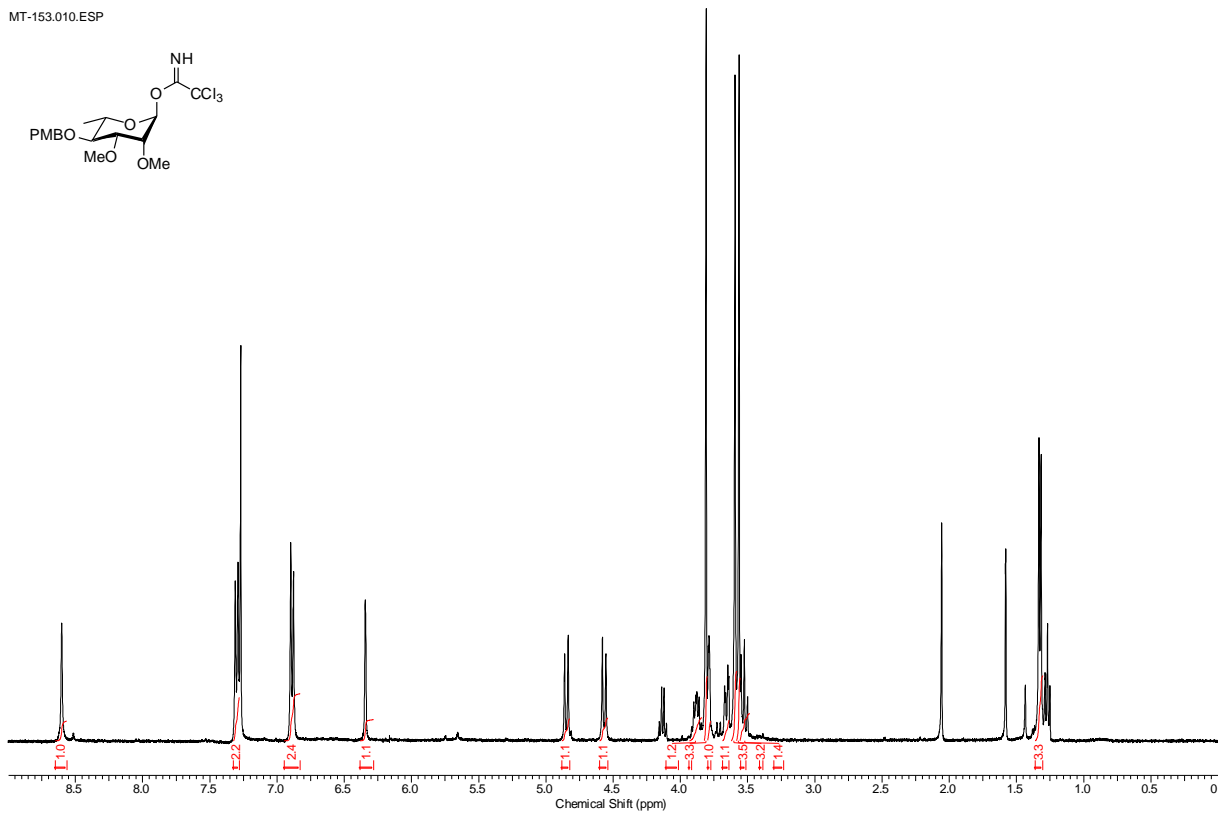
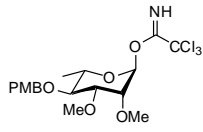
Verbindung 62

MT-139-A.010.ESP



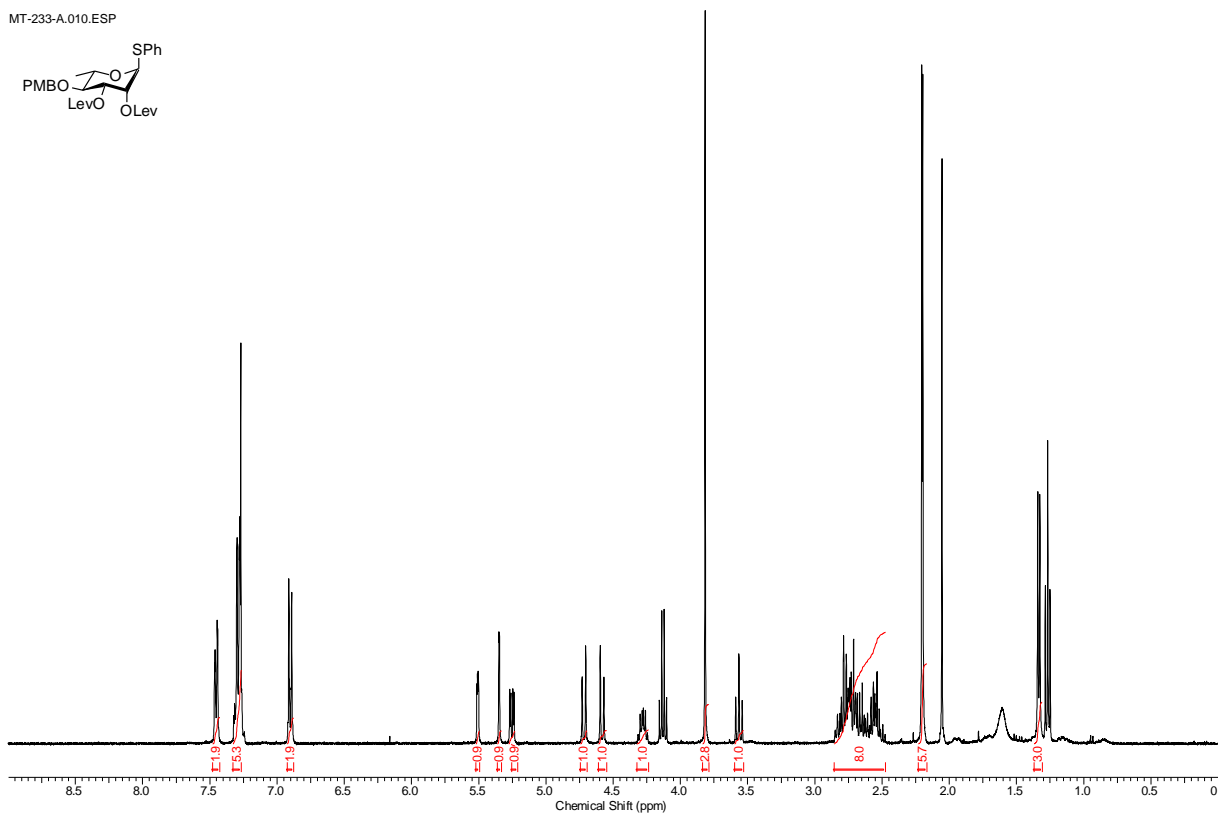
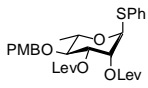
Verbindung 63

MT-153.010.ESP



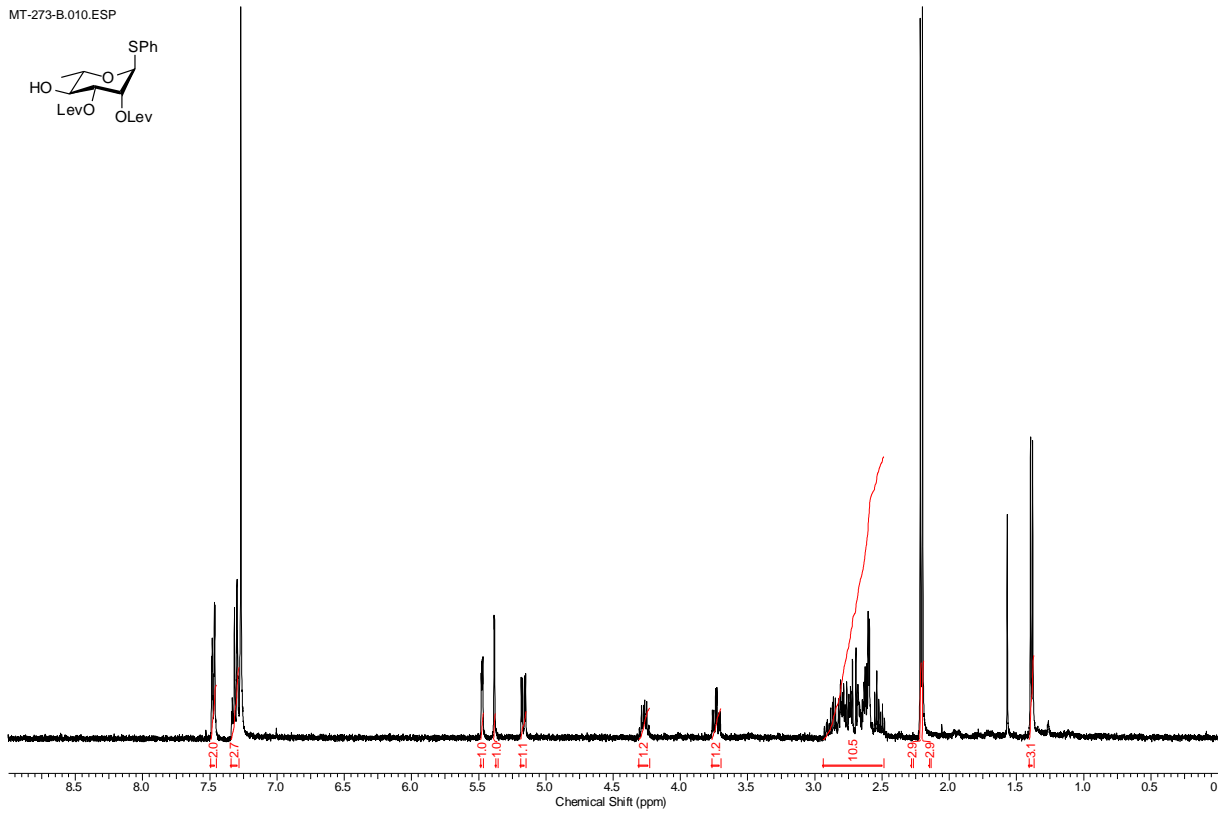
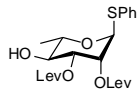
Verbindung 34

MT-233-A.010.ESP



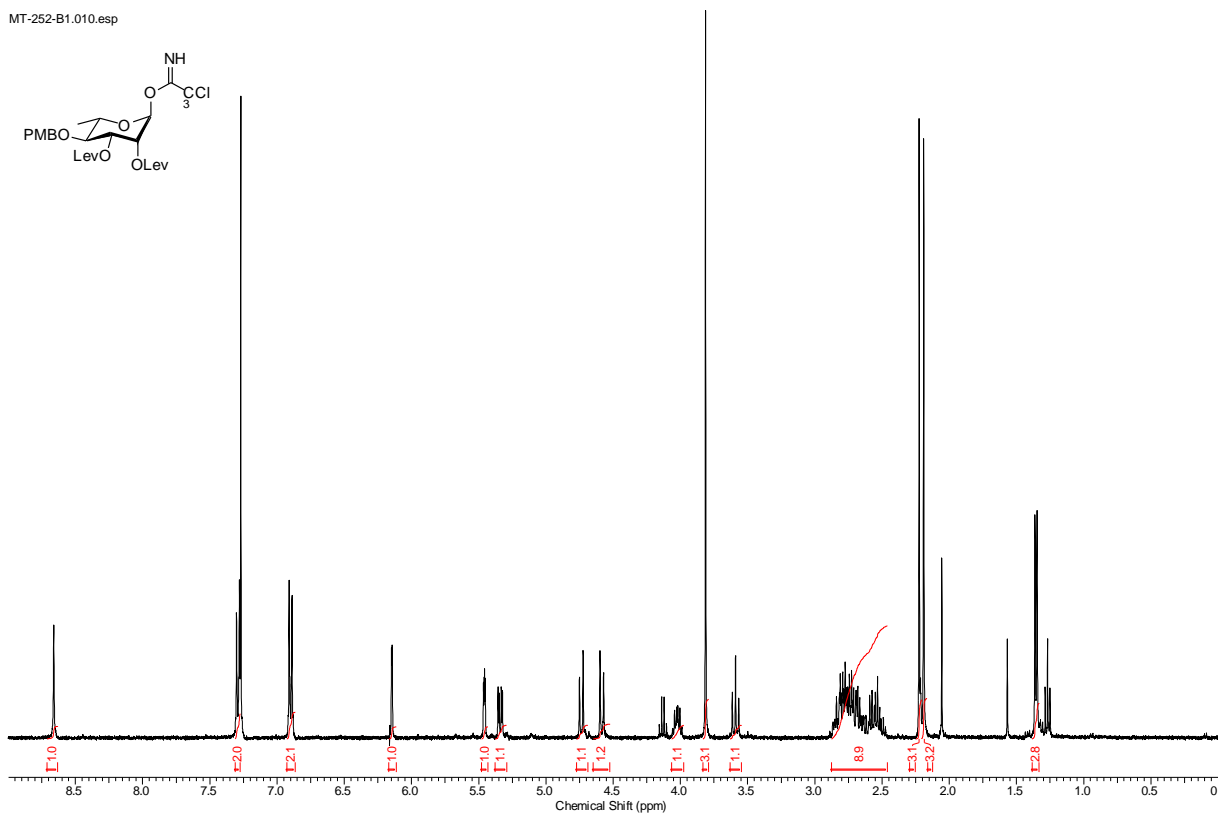
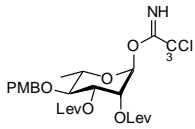
Verbindung 67

MT-273-B.010.ESP



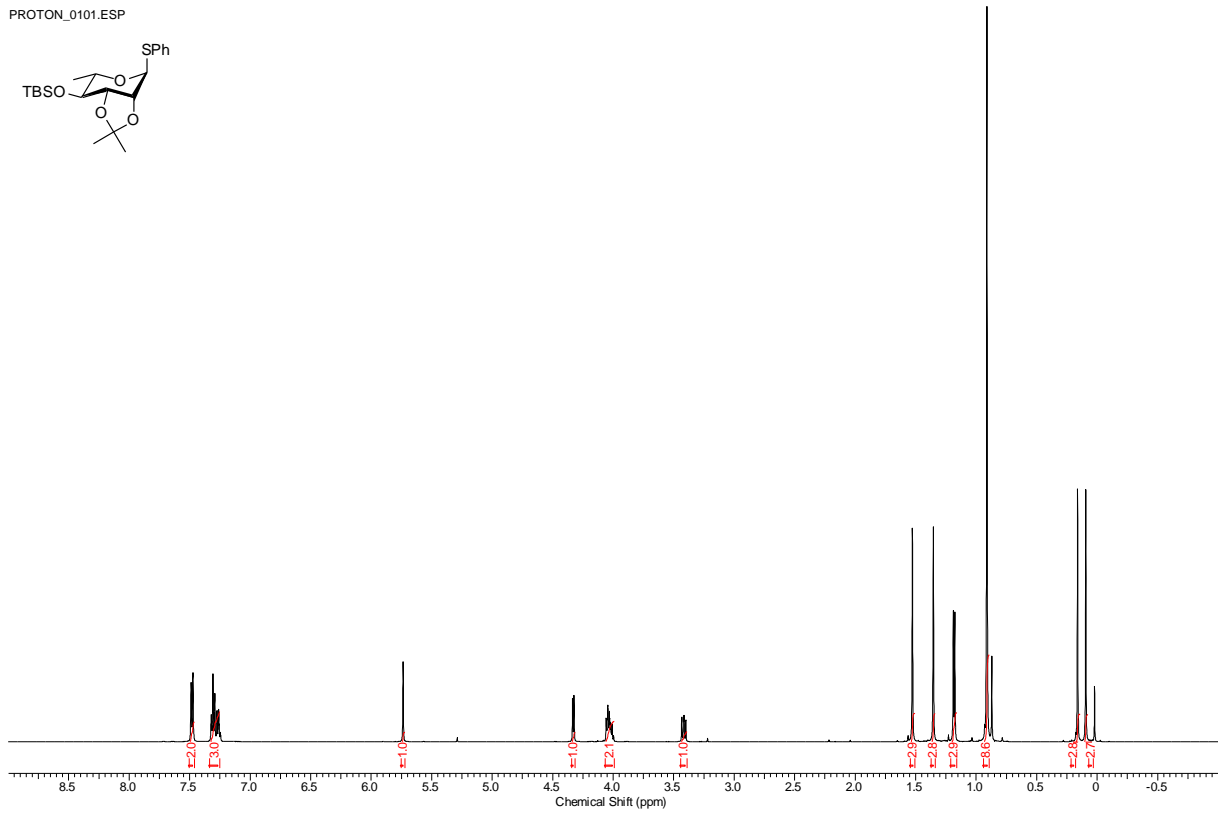
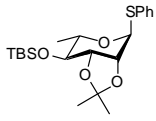
Verbindung 65

MT-252-B1.010.esp



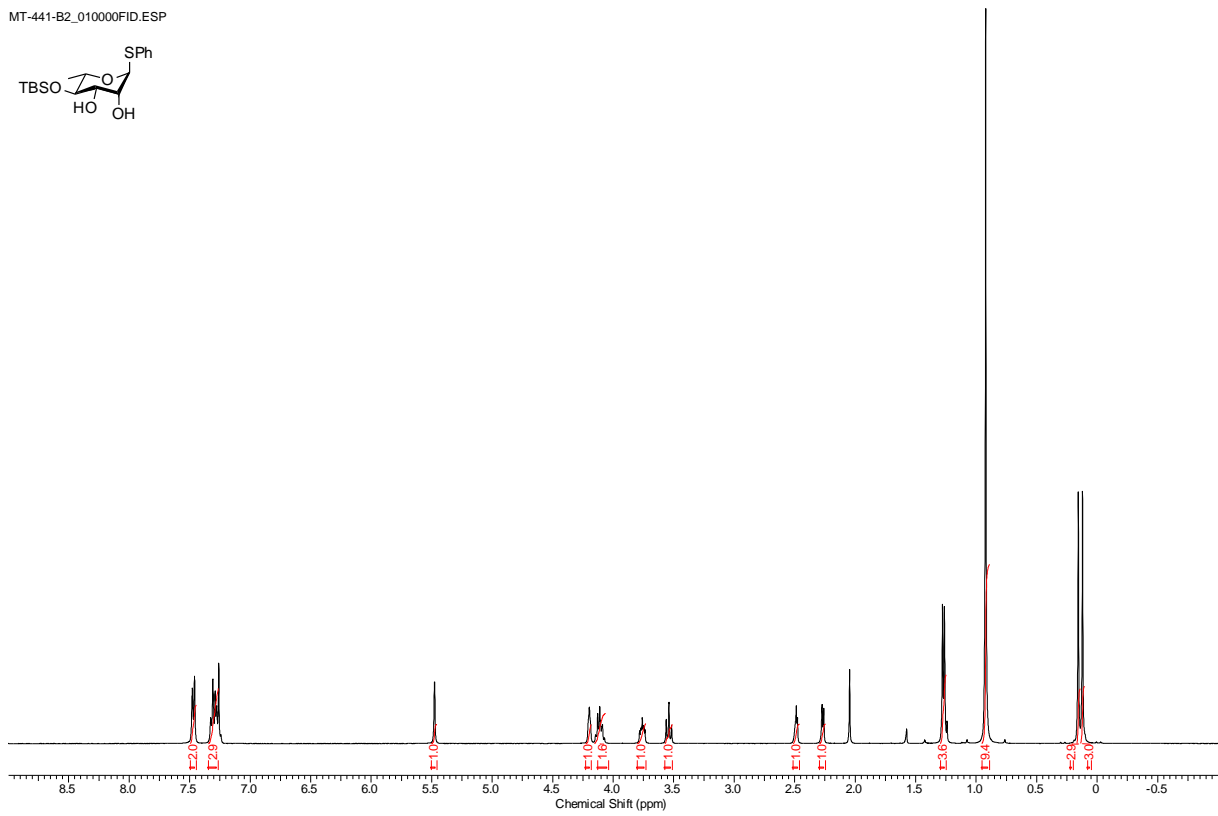
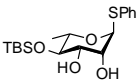
Verbindung 68

PROTON_0101.ESP



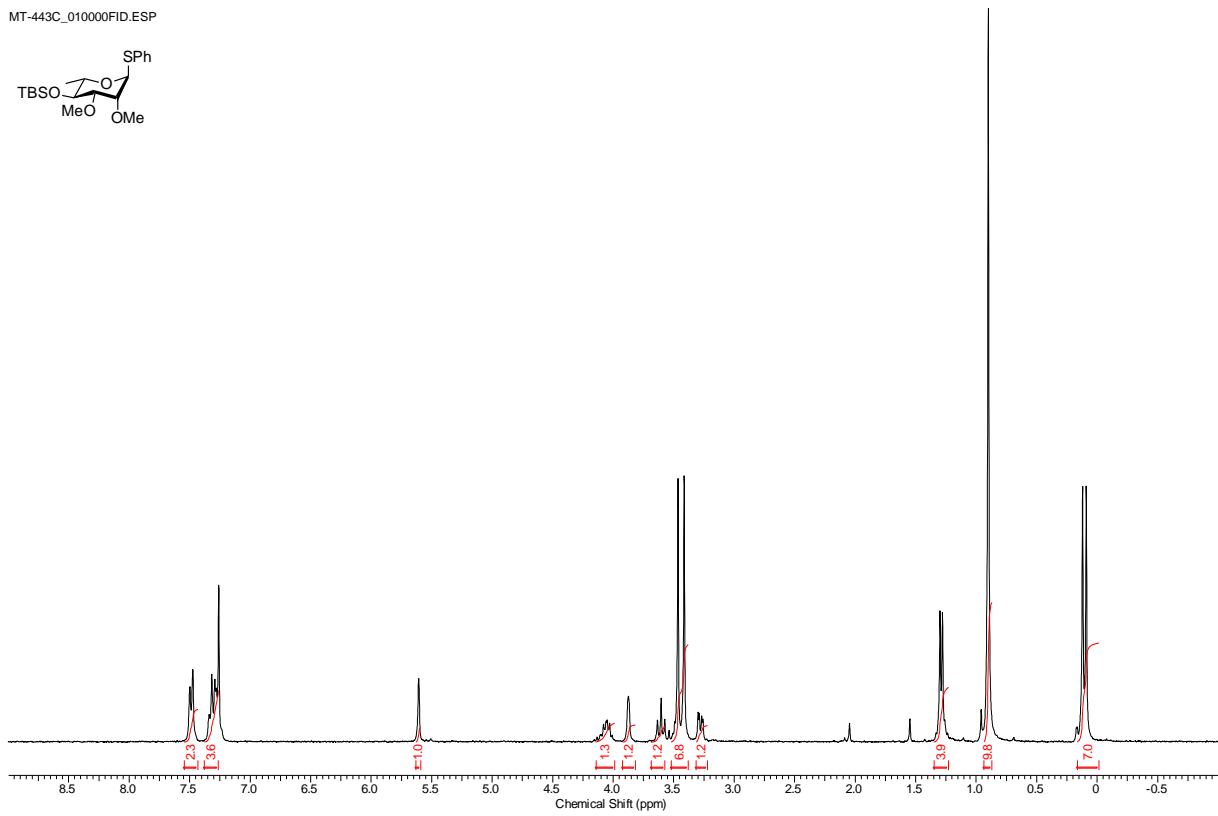
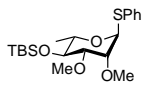
Verbindung 69

MT-441-B2_010000FID.ESP



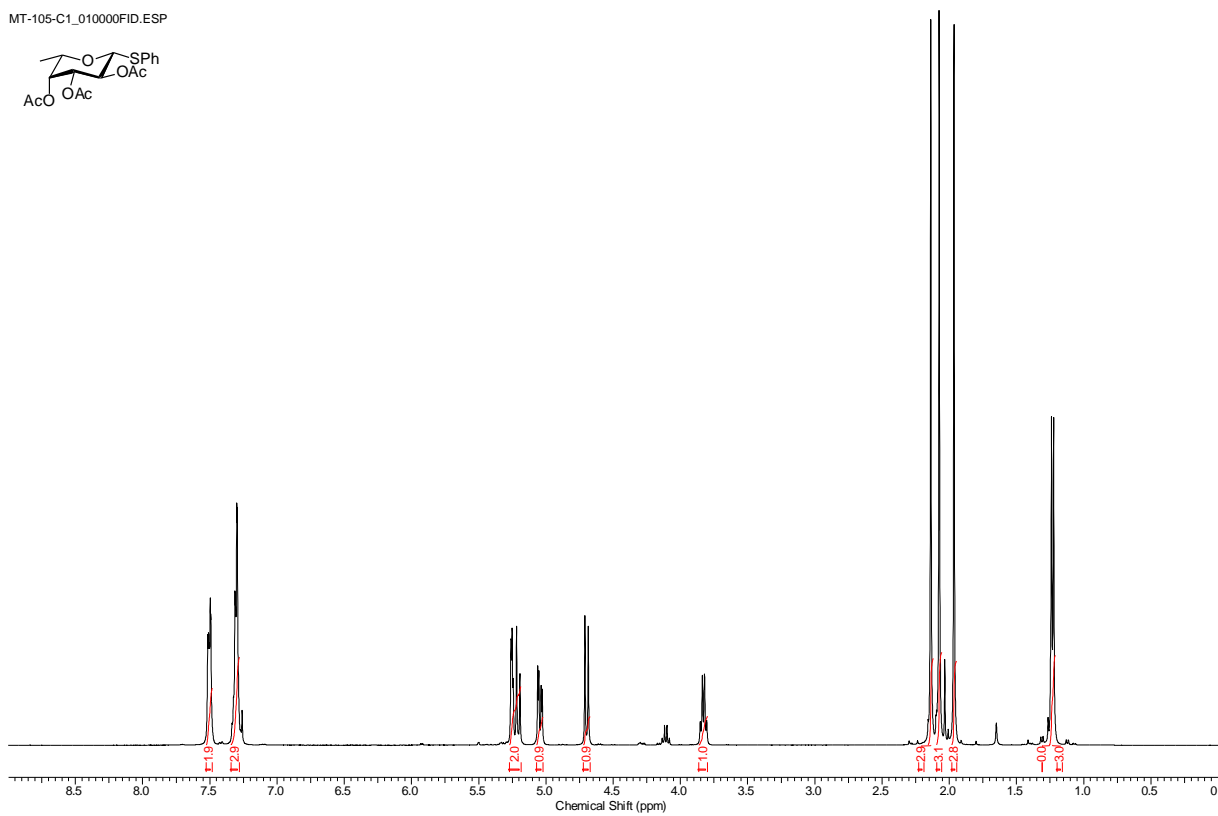
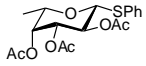
Verbindung 70

MT-443C_010000FID.ESP



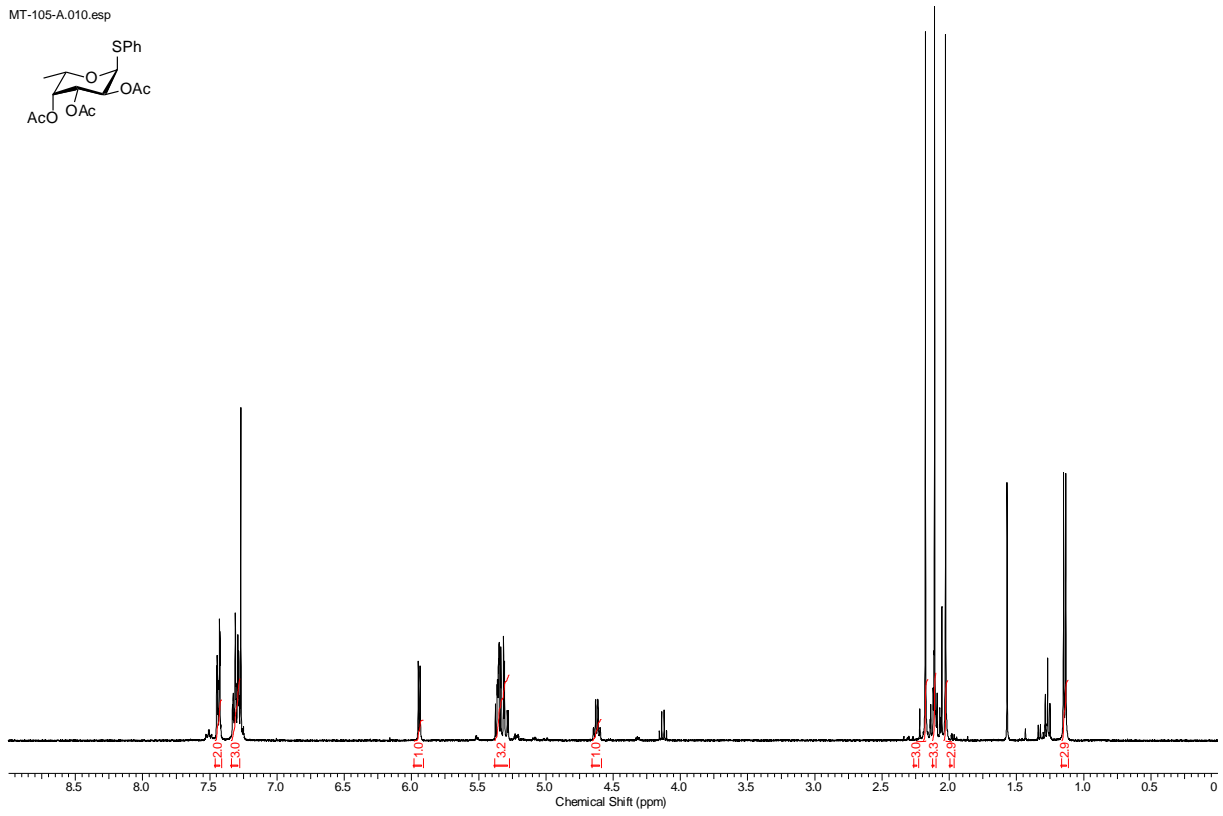
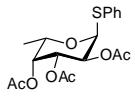
Verbindung β-43

MT-105-C1_010000FID.ESP



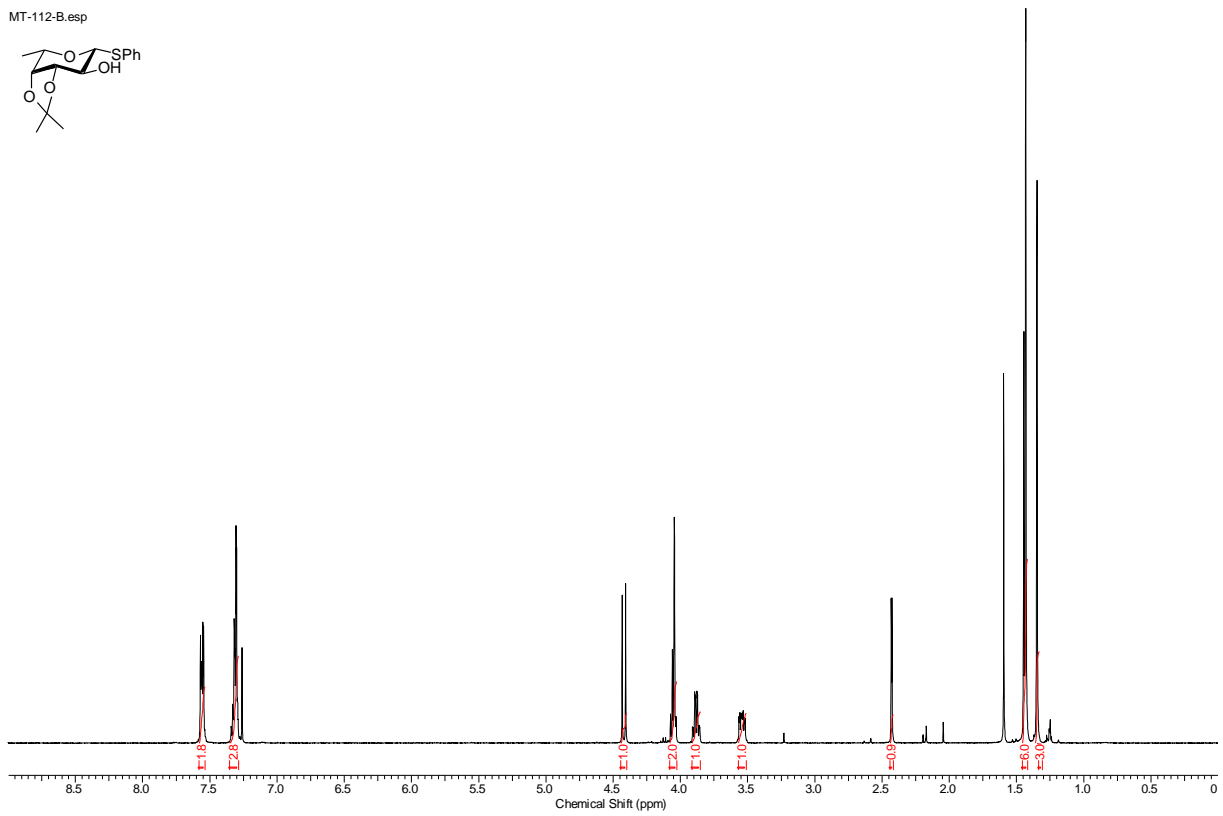
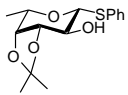
Verbindung **α -43**

MT-105-A.010.esp



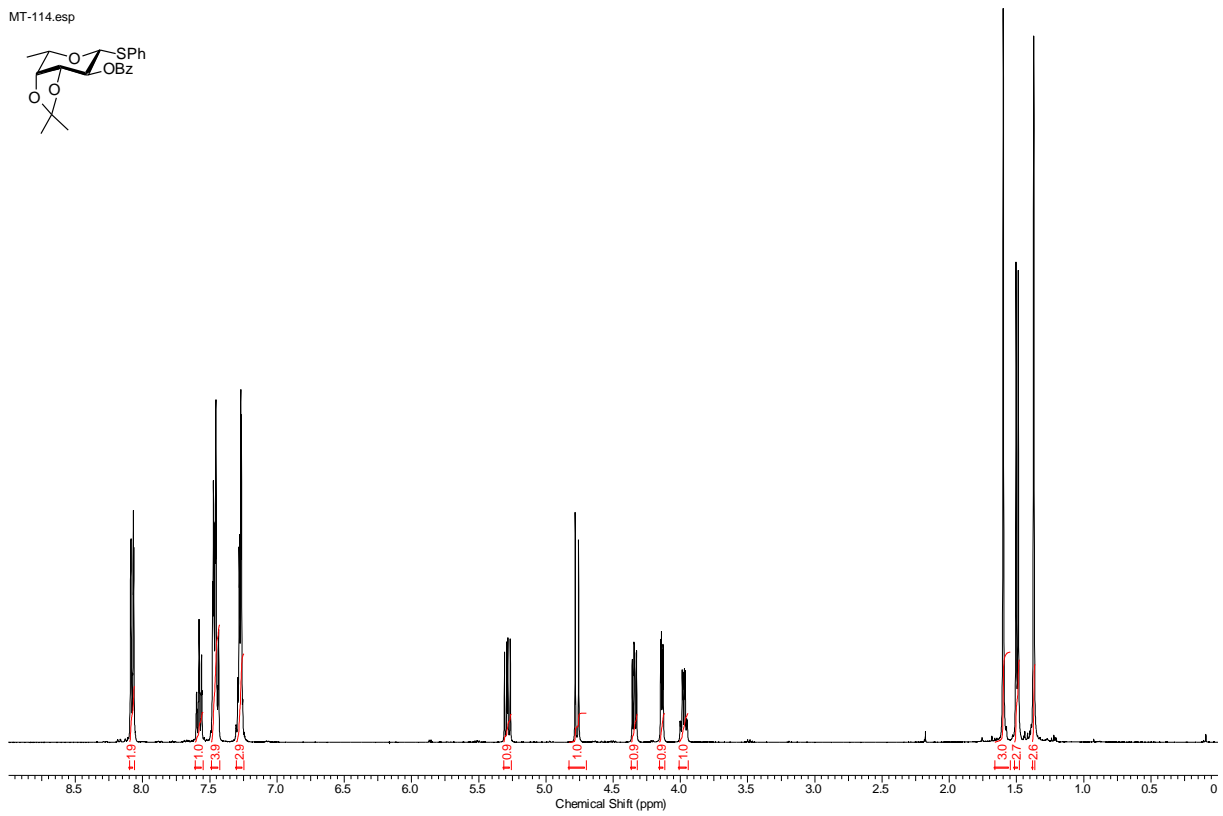
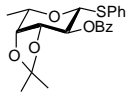
Verbindung **44**

MT-112-B.esp

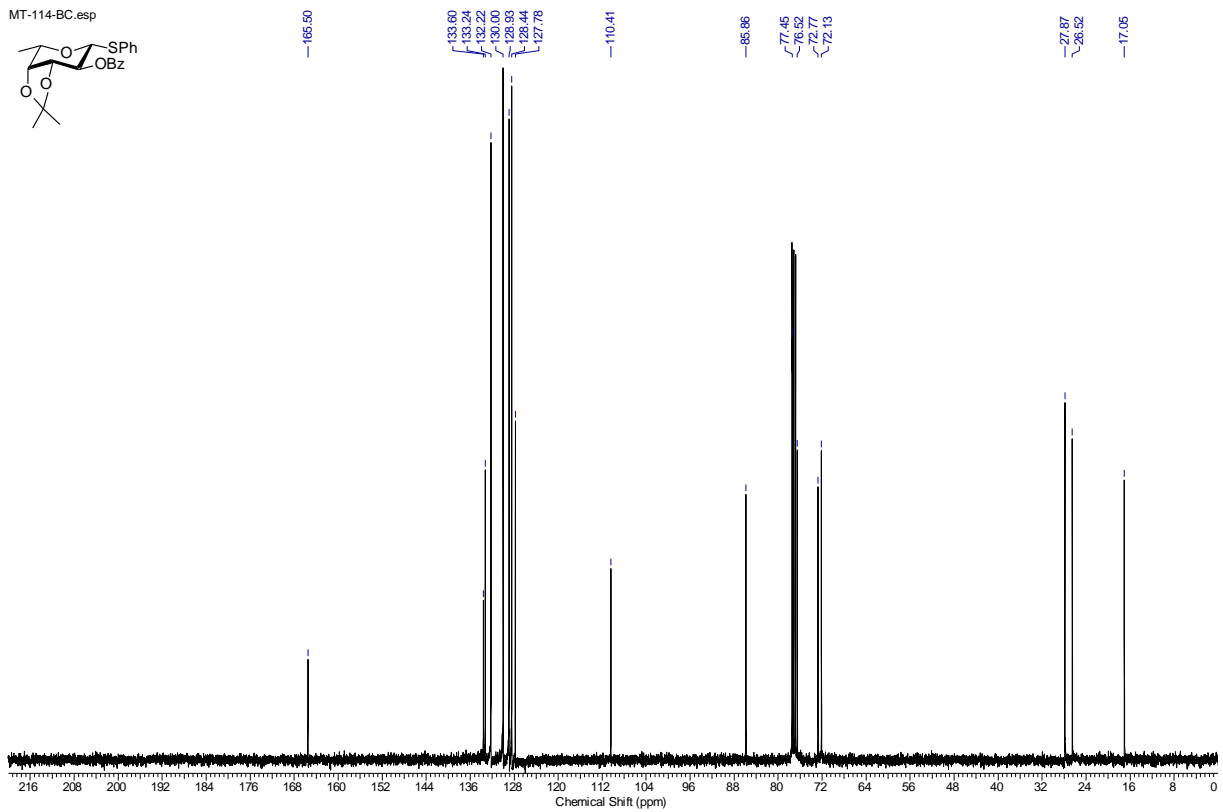
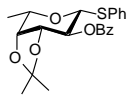


Verbindung 103

MT-114.esp

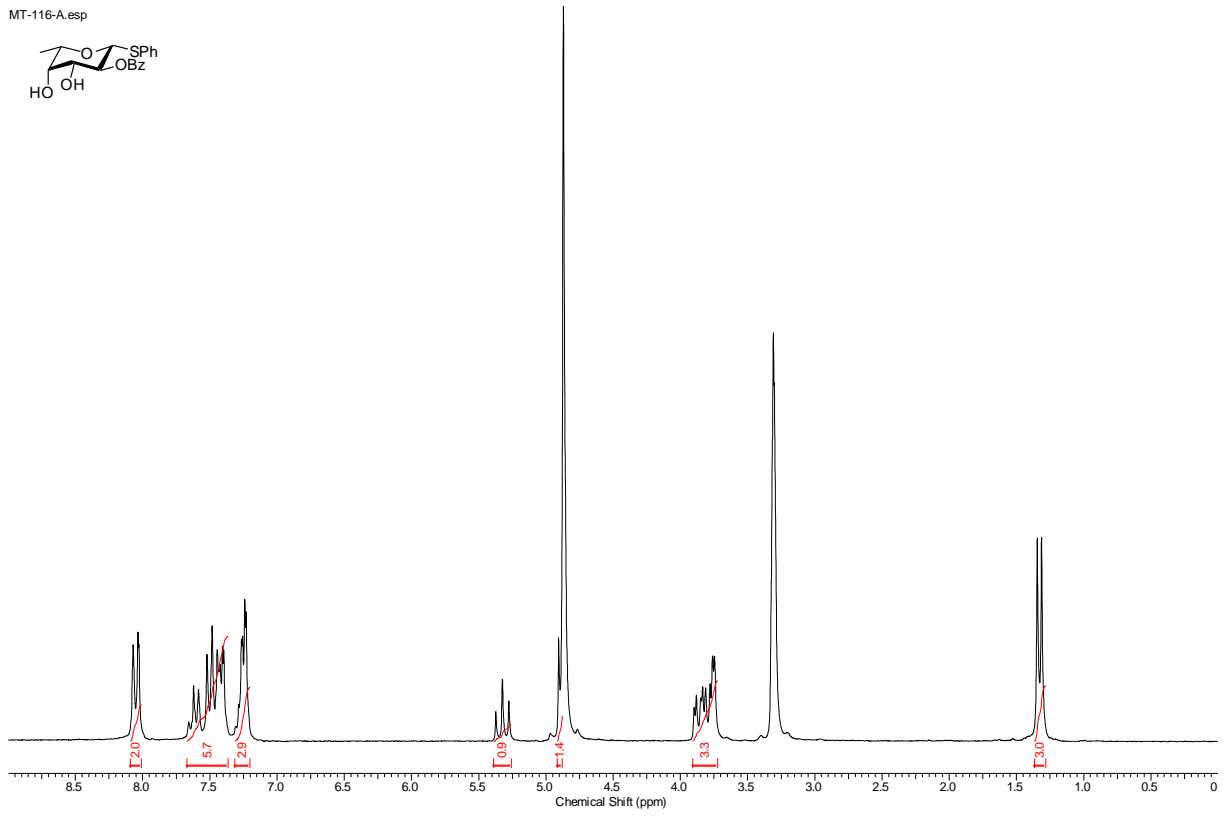
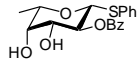


MT-114-BC.esp

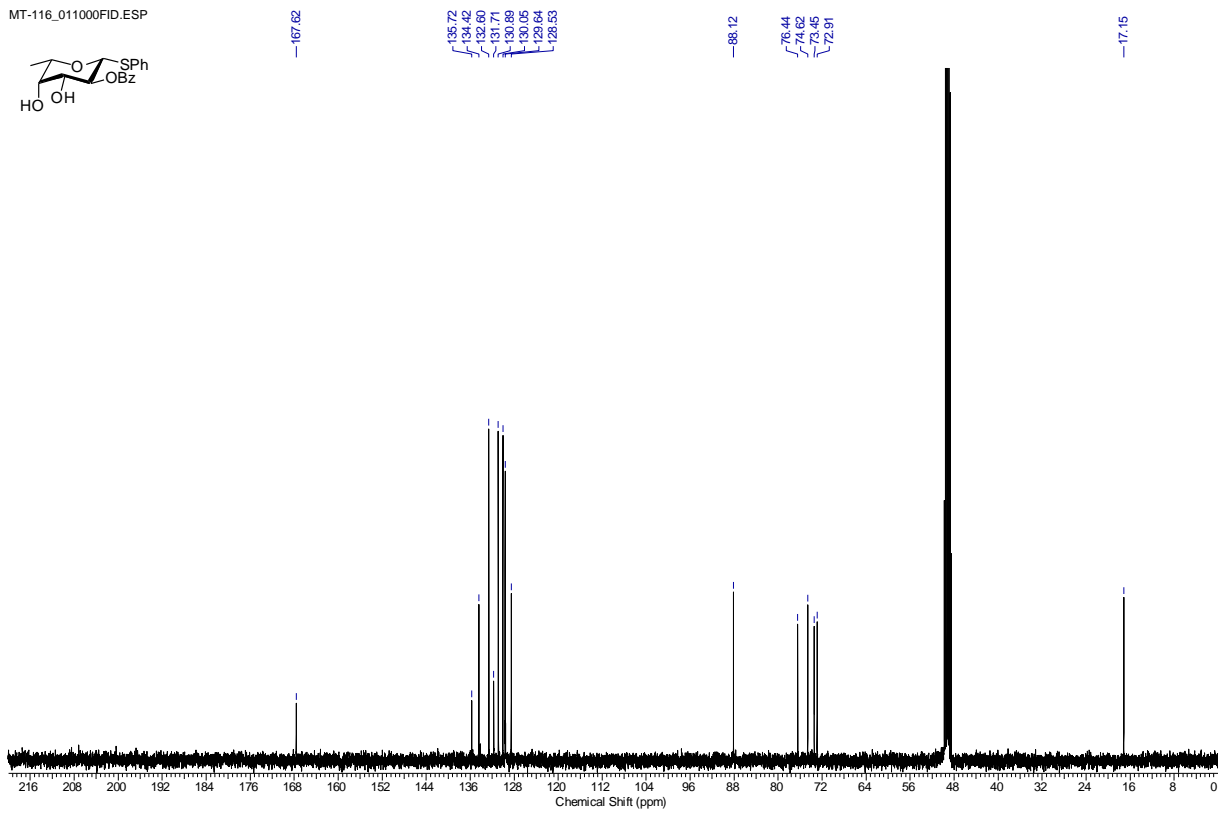
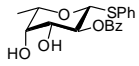


Verbindung 45

MT-116-A.esp

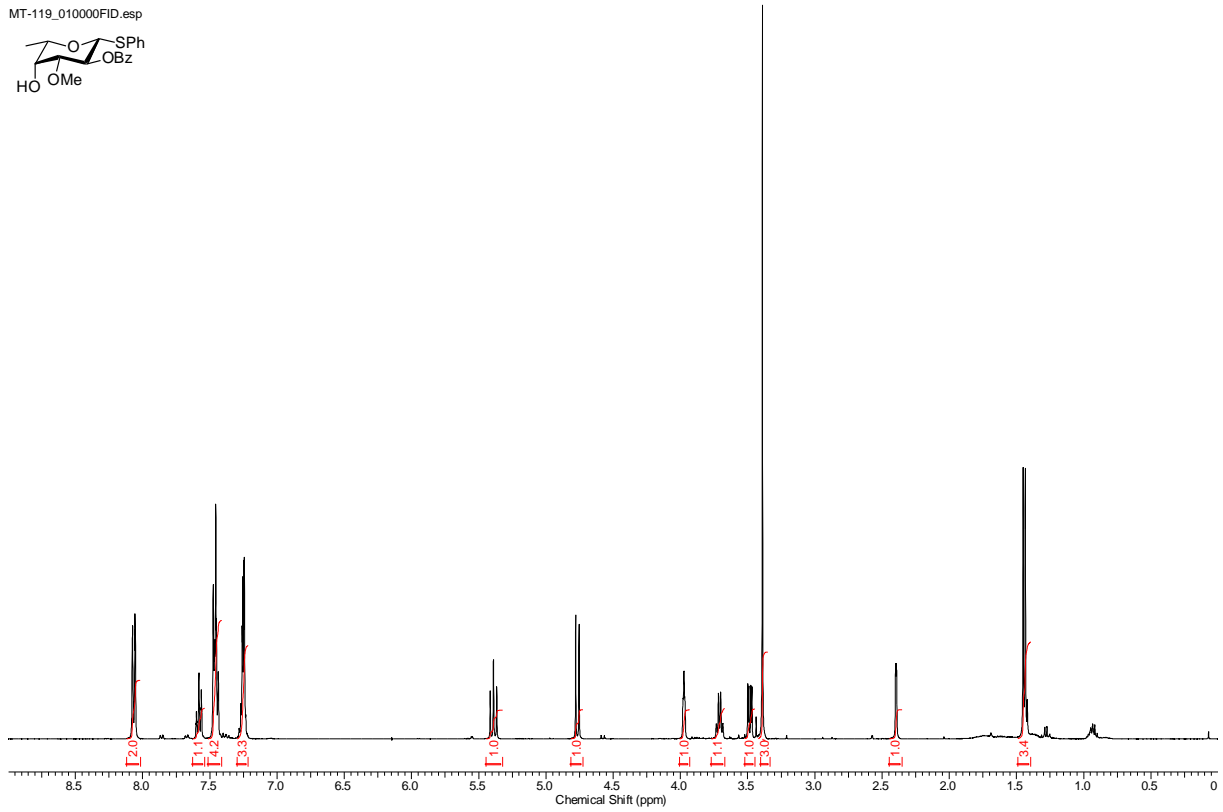
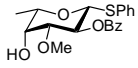


MT-116_011000FID.ESP

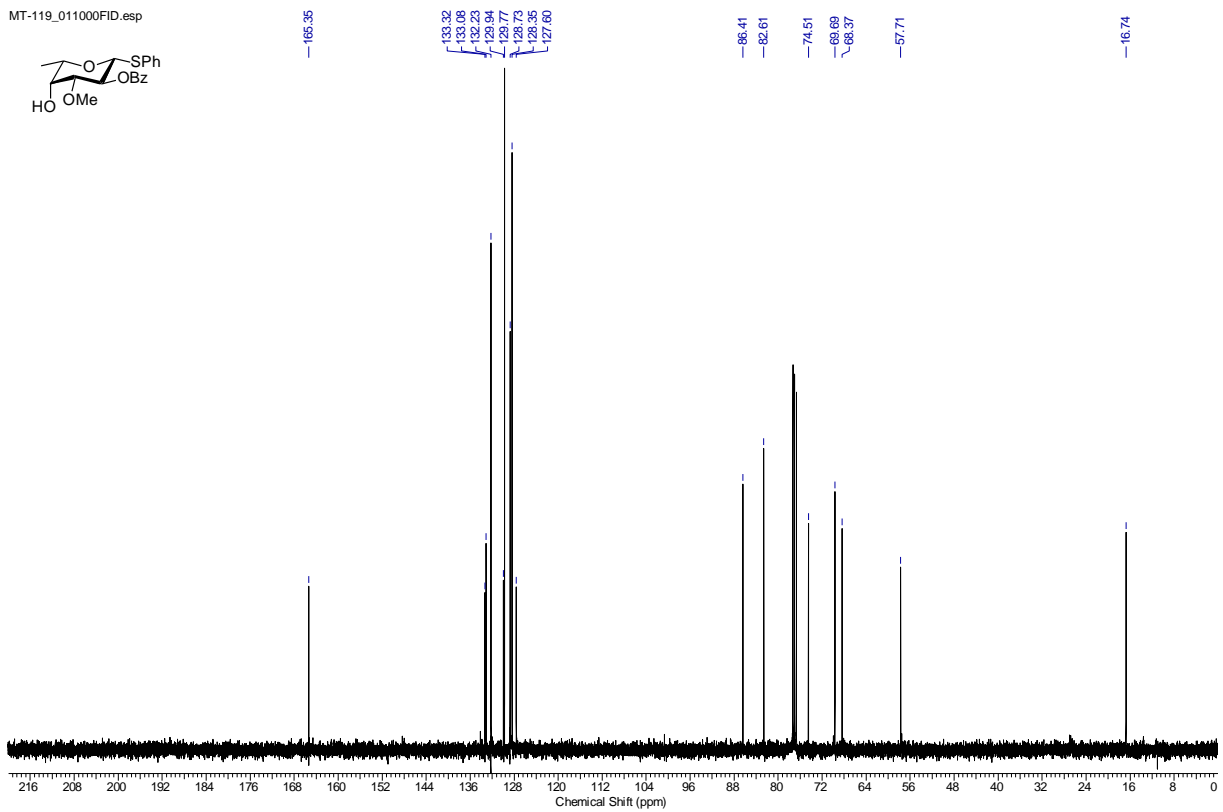
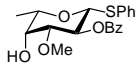


Verbindung 46

MT-119_010000FID.esp

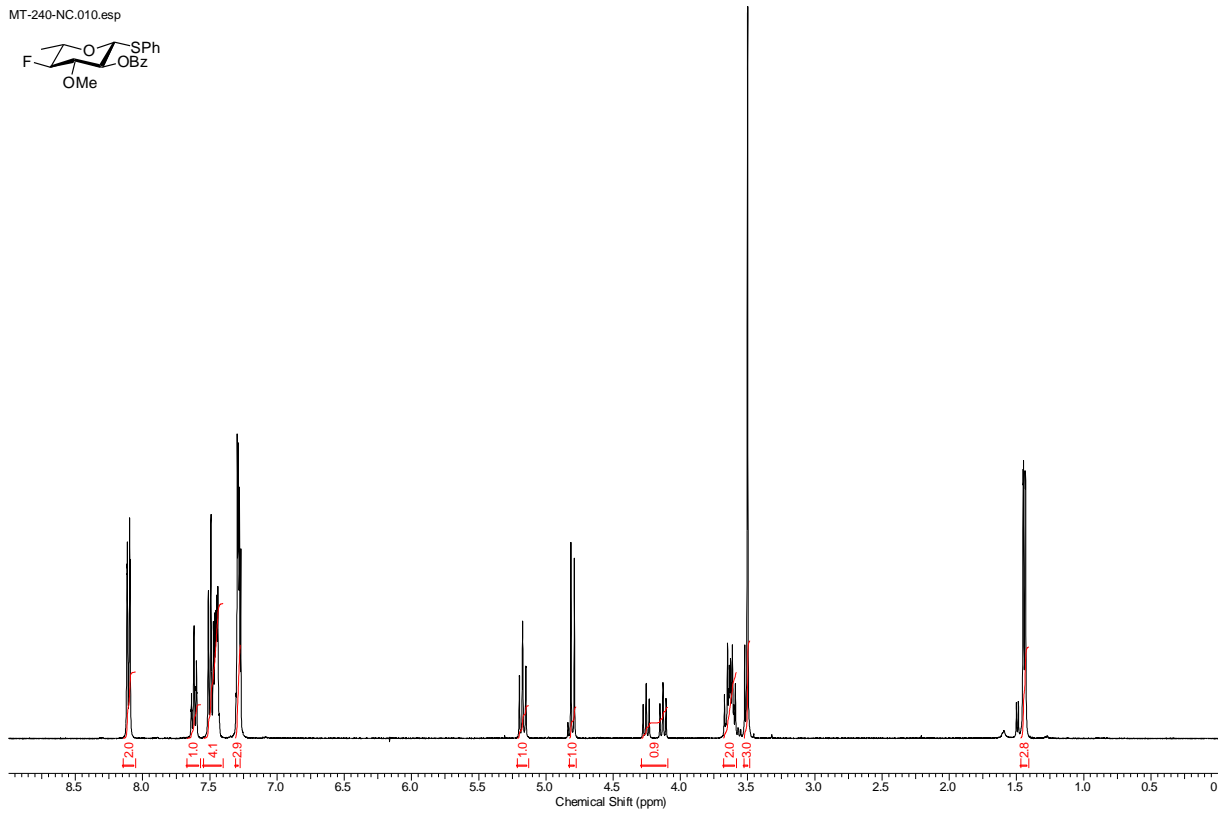
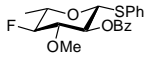


MT-119_0110000FID.esp

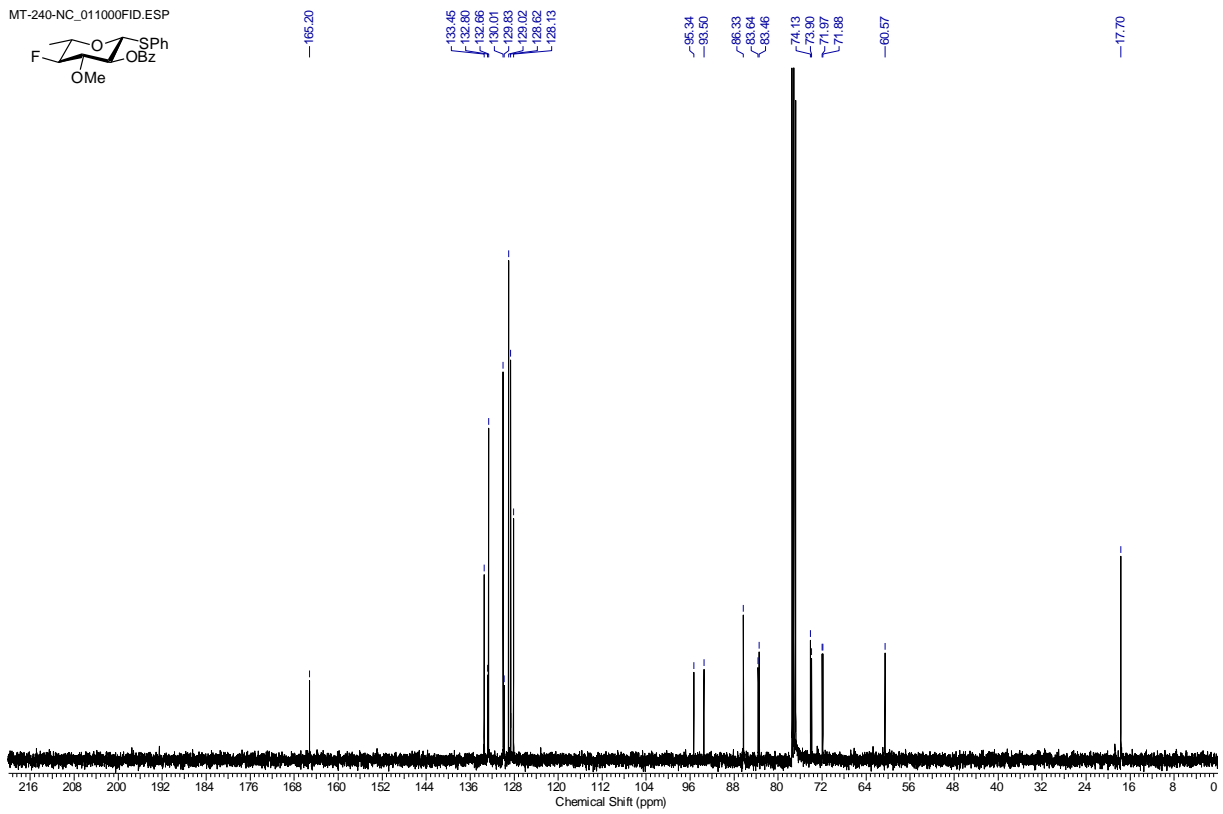
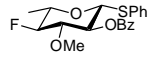


Verbindung 47

MT-240-NC.010.esp

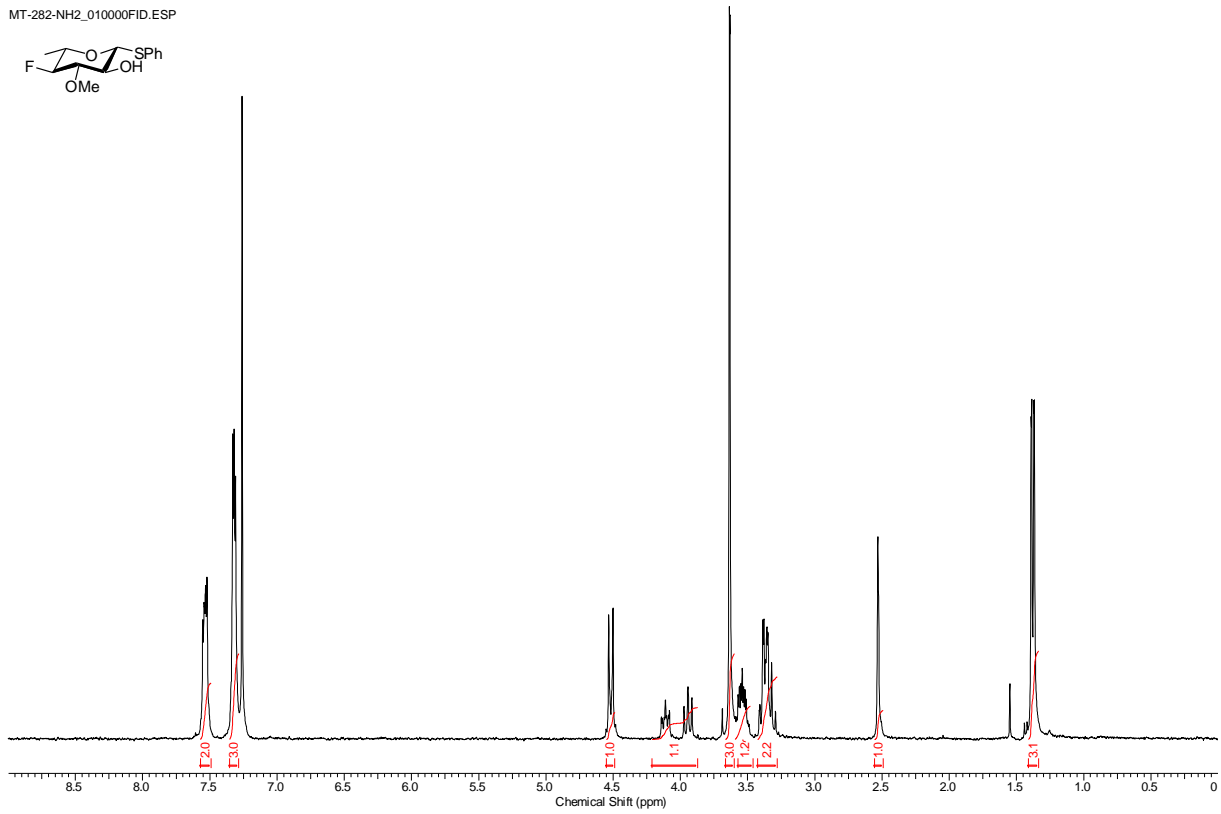
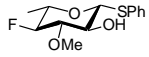


MT-240-NC_011000FID.ESP

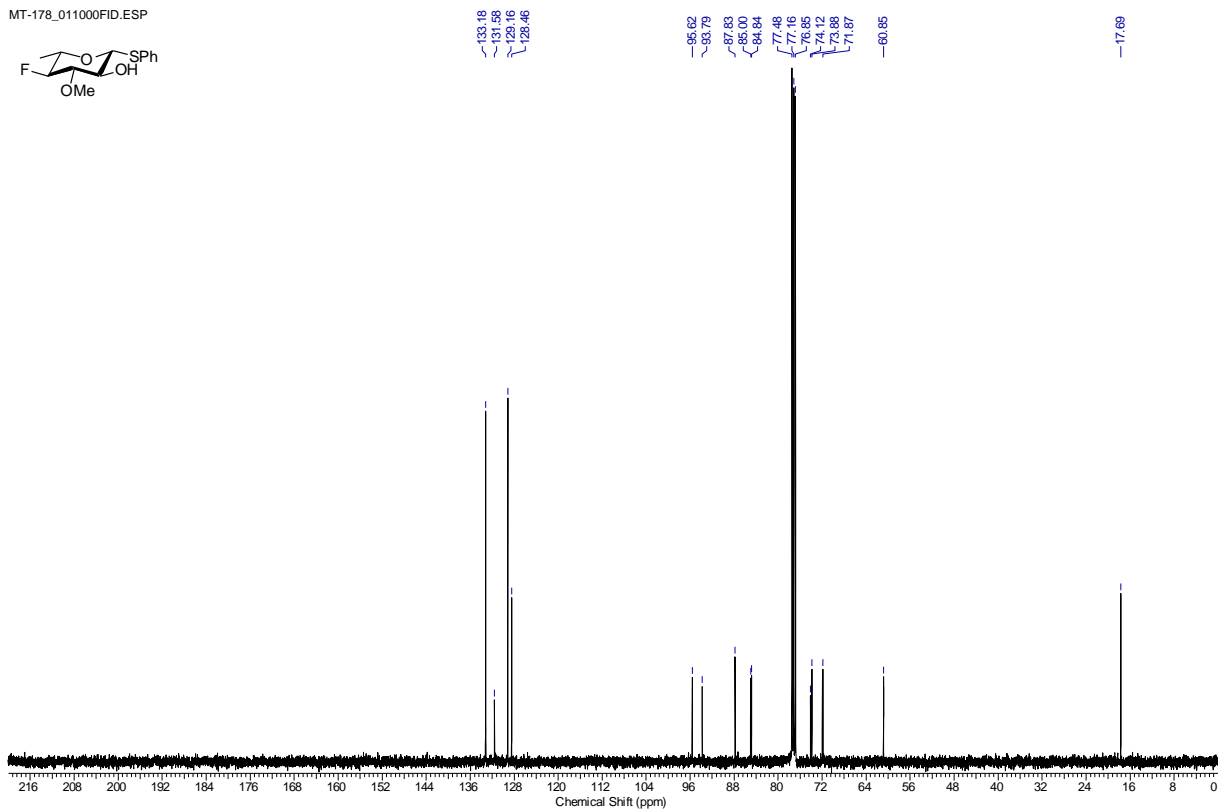
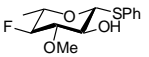


Verbindung 48

MT-282-NH2_010000FID.ESP

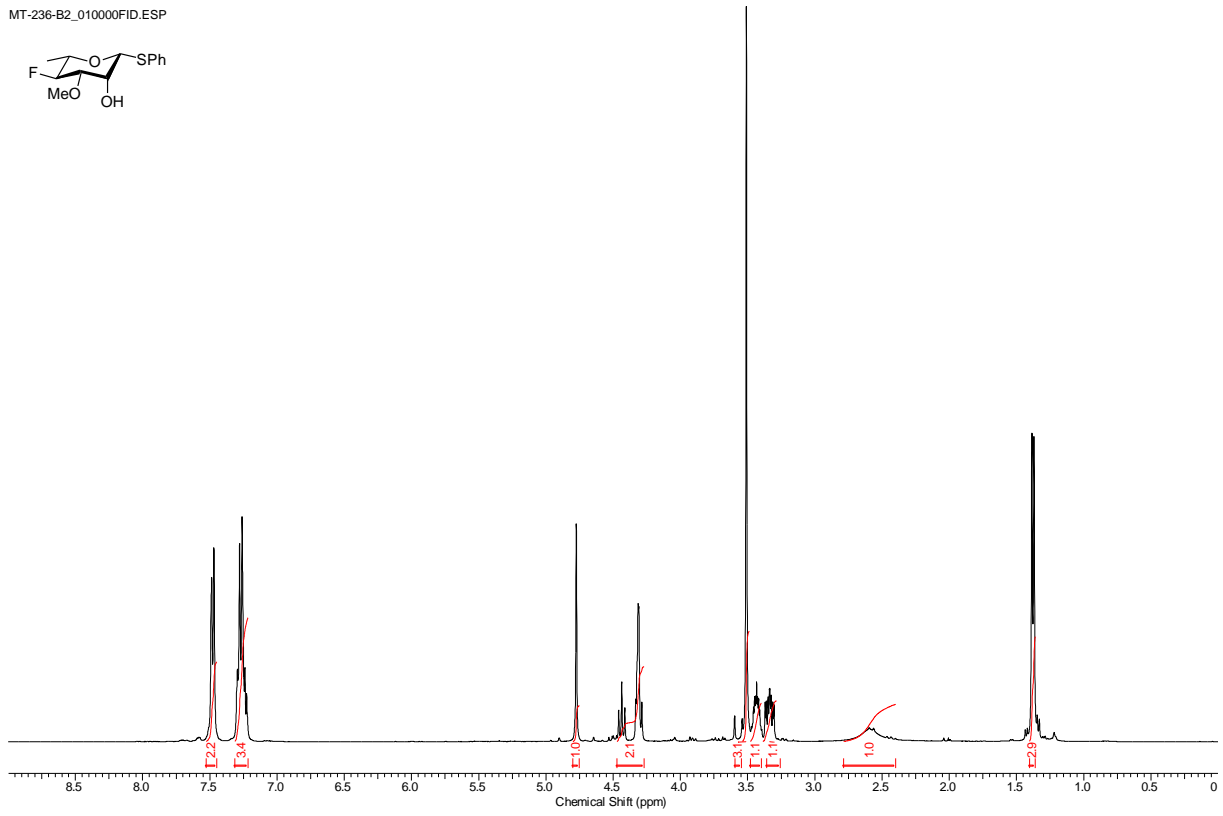
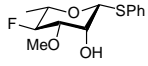


MT-178_011000FID.ESP

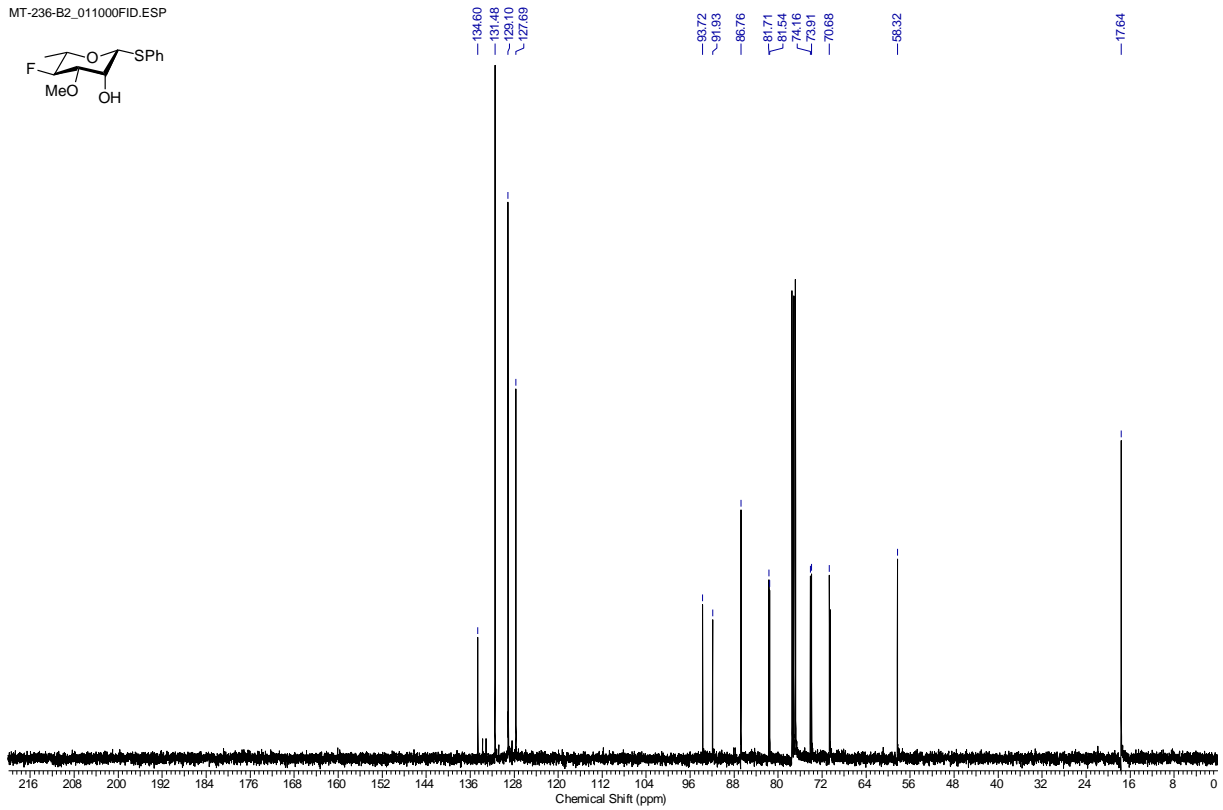
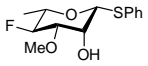


Verbindung 50

MT-236-B2_010000FID.ESP

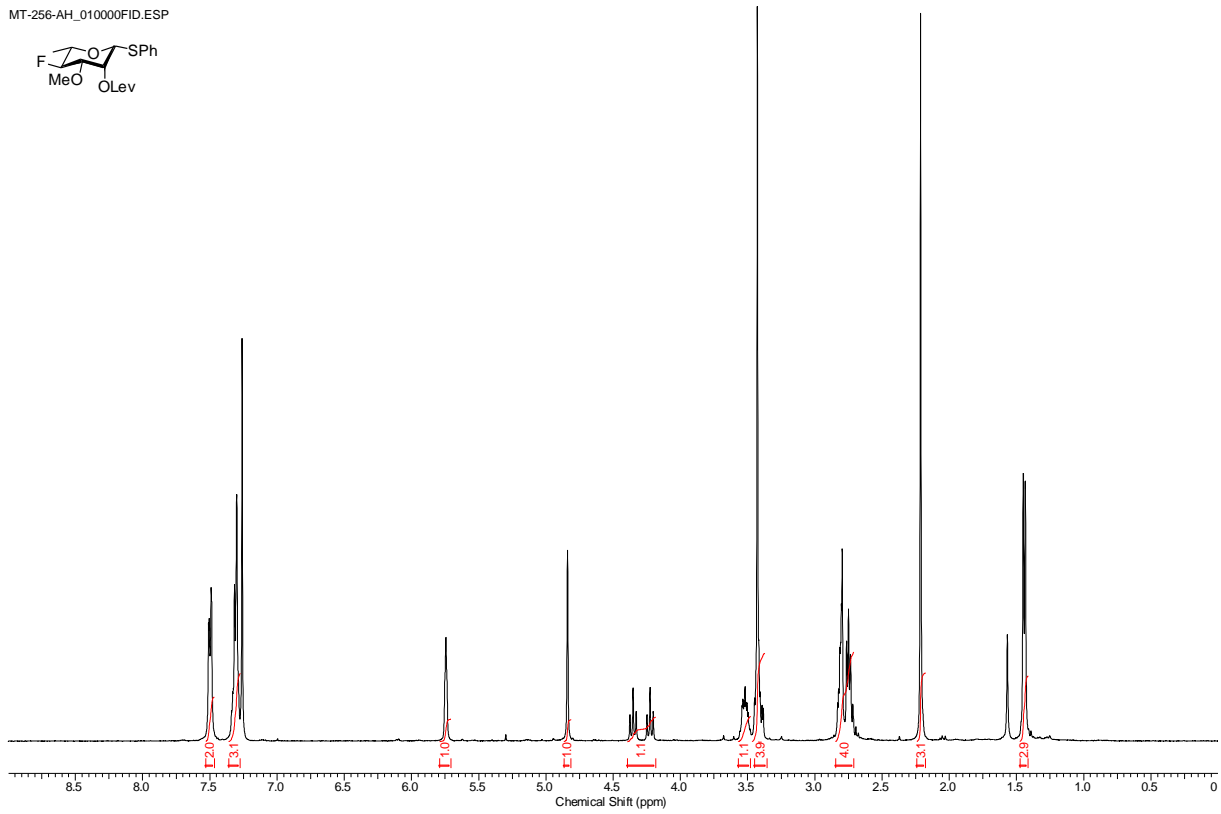
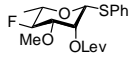


MT-236-B2_011000FID.ESP



Verbindung 32

MT-256-AH_010000FID.ESP



MT-256-AC_0110000FID.ESP

208.6

172.03

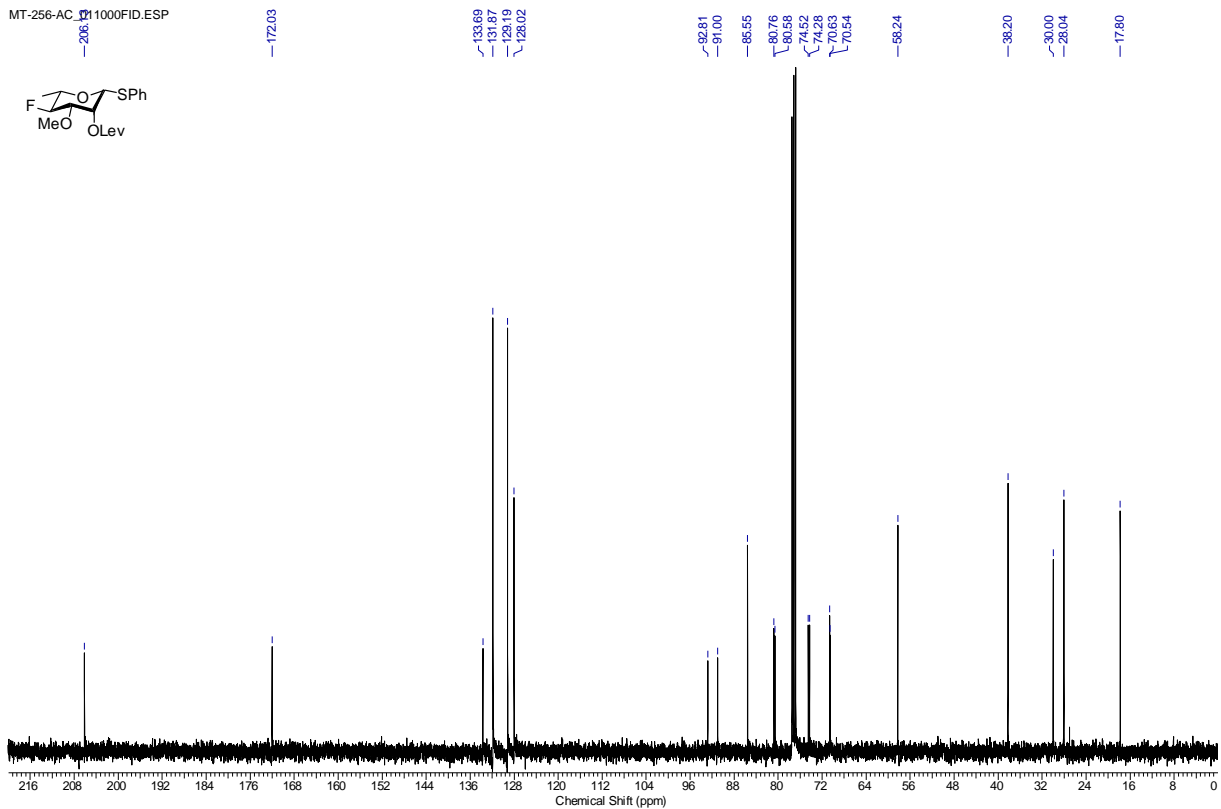
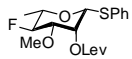
133.69
131.87
128.19
128.0292.81
91.0085.55
80.76
80.58
74.52
70.63
70.54

58.24

38.20

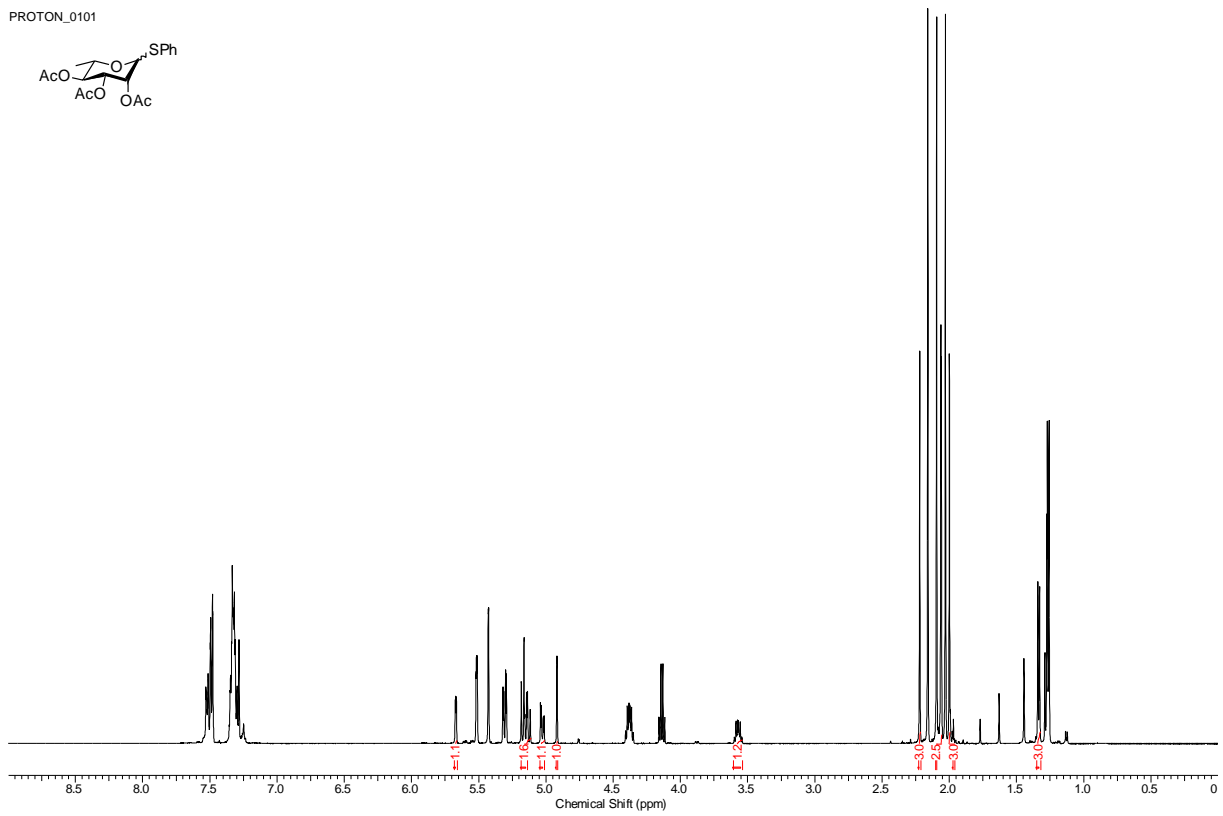
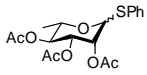
30.00
28.04

17.80



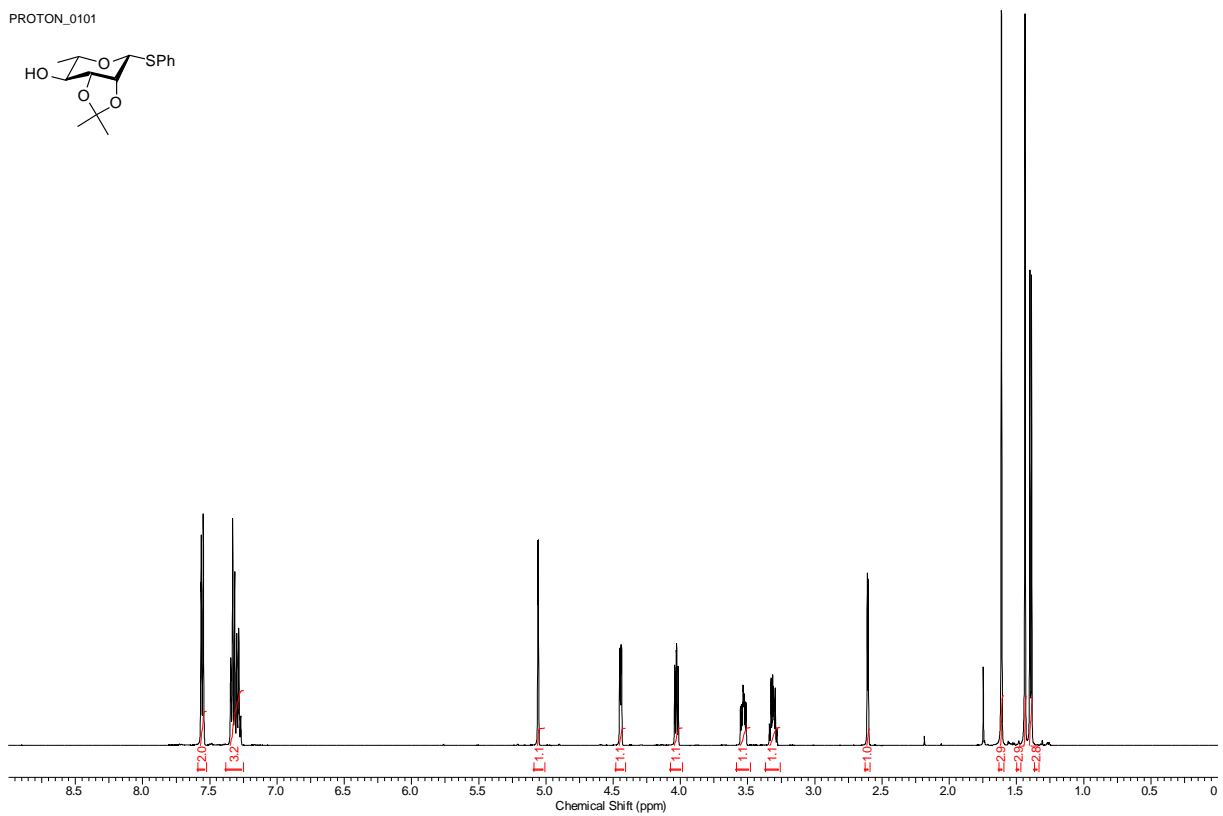
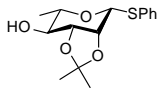
Verbindung 58 ($\alpha:\beta = 2:1$)

PROTON_0101



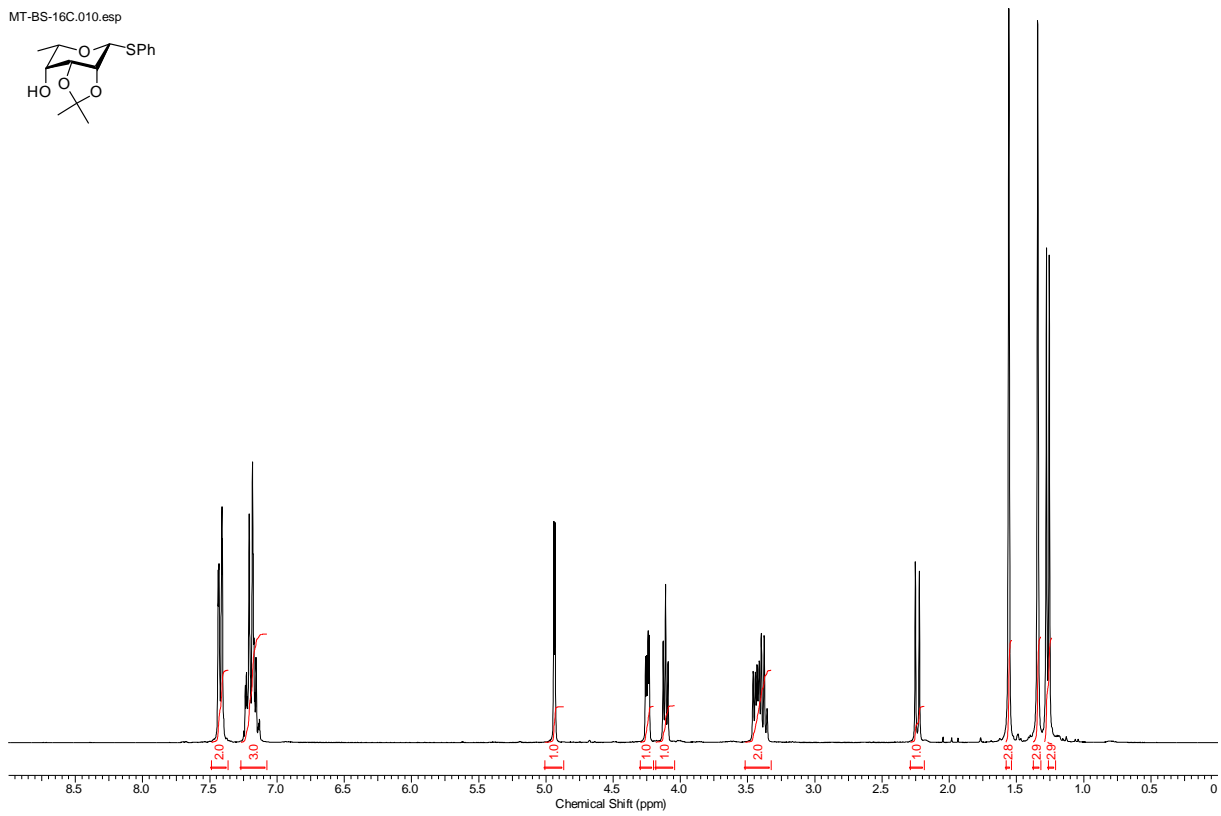
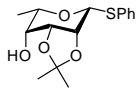
Verbindung β -39

PROTON_0101

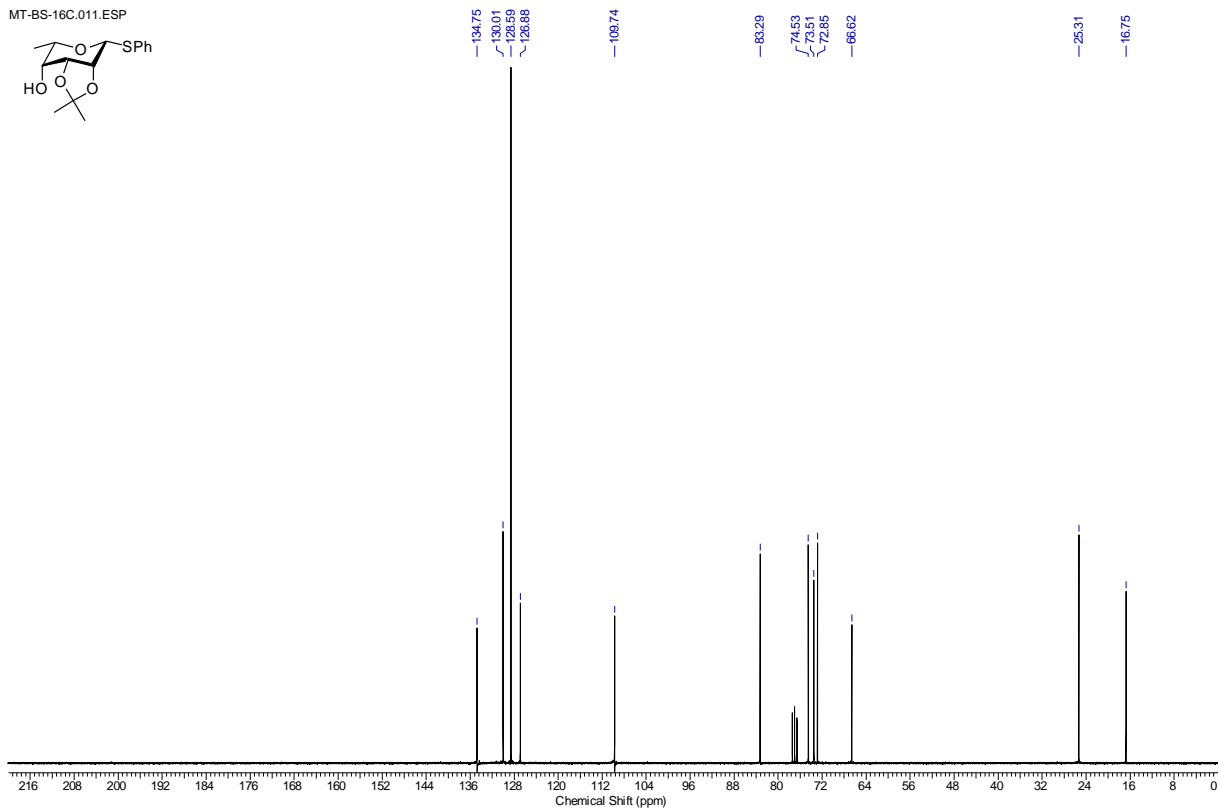
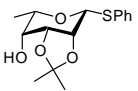


Verbindung β -40

MT-BS-16C.010.esp

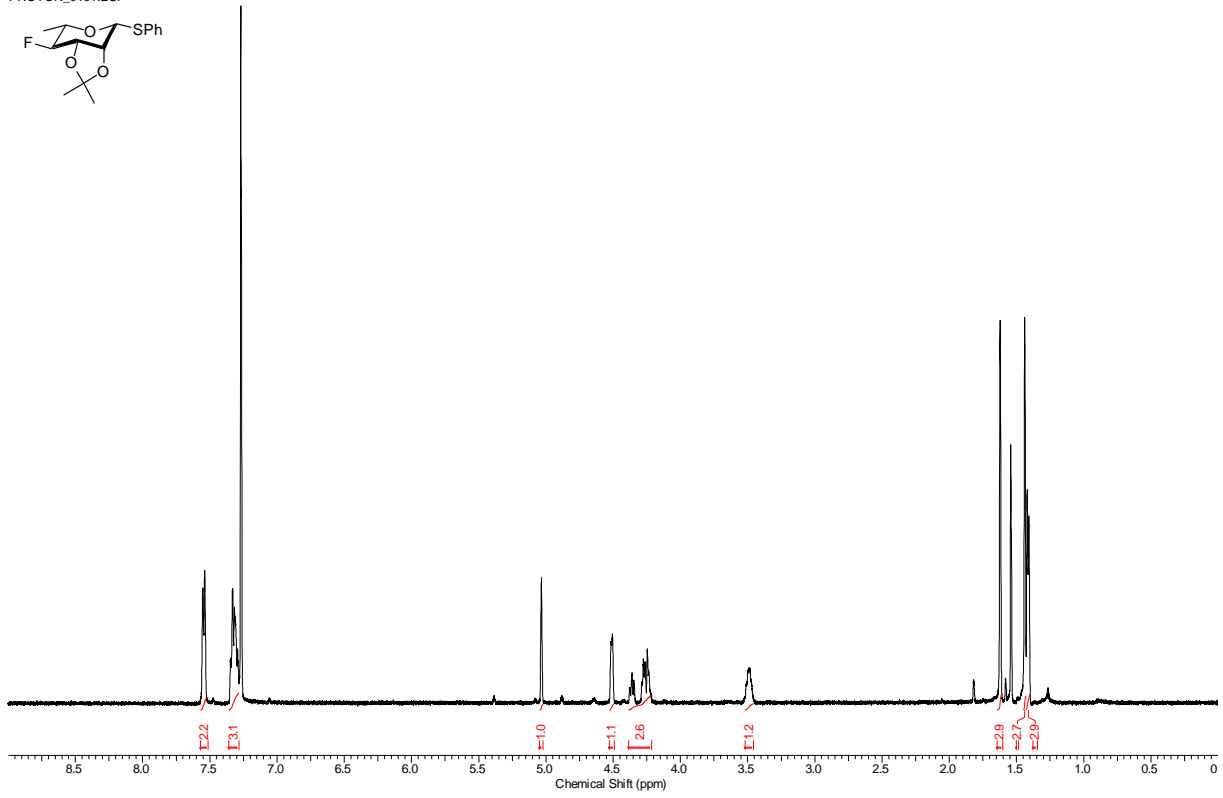
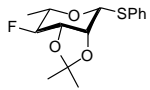


MT-BS-16C.011.ESP

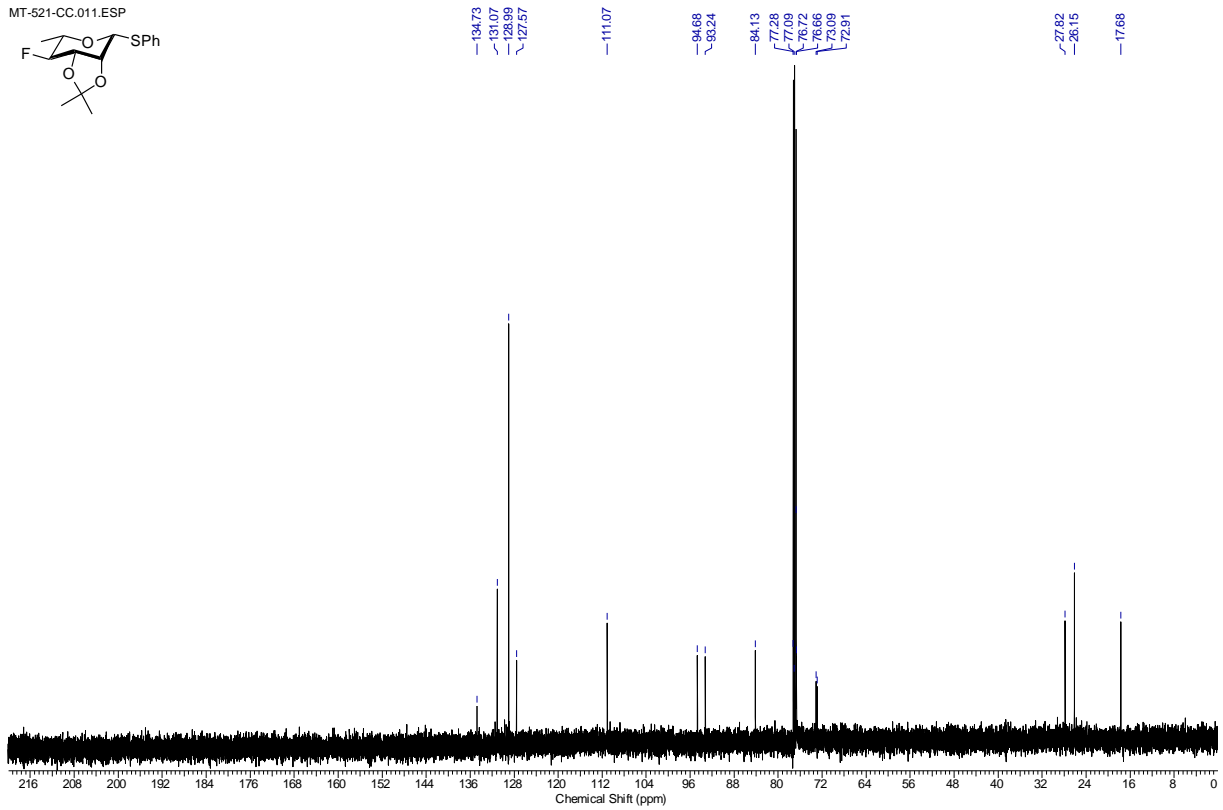
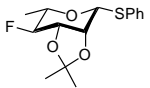


Verbindung 59

PROTON_0101.ESP

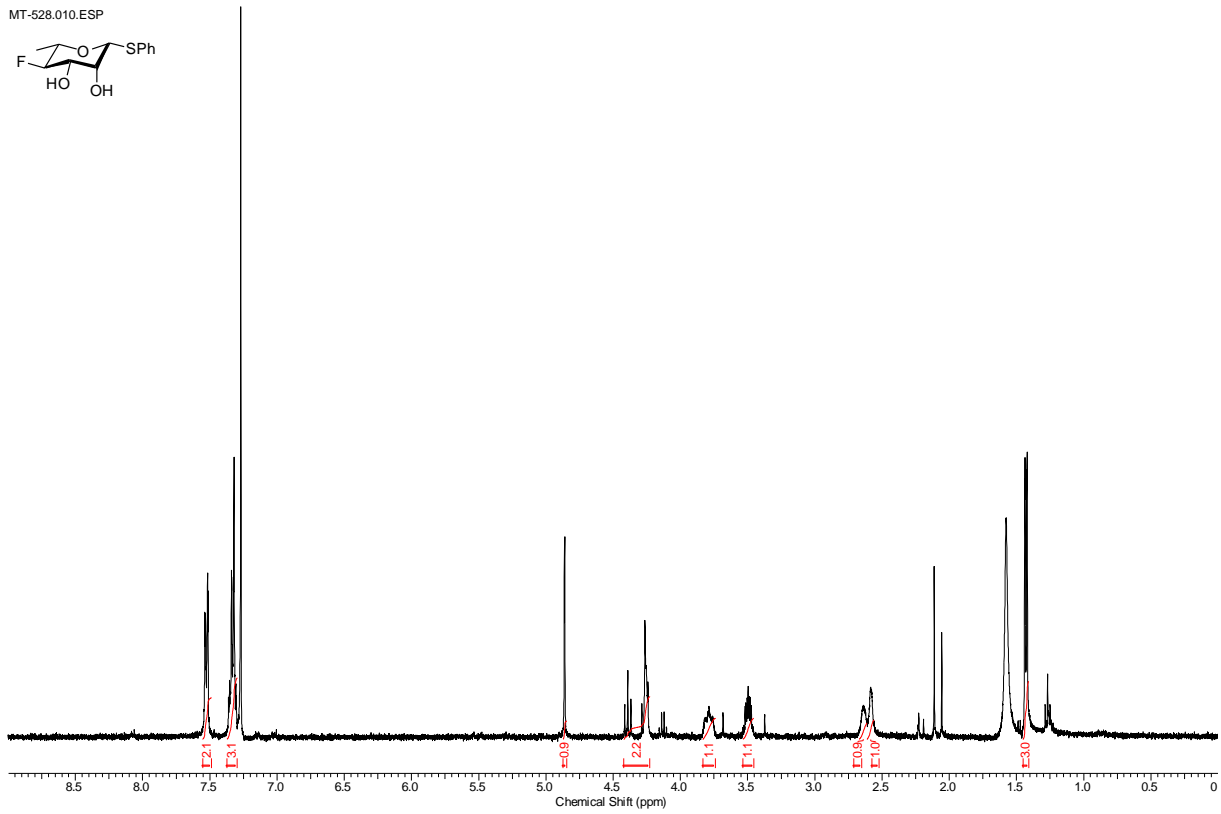
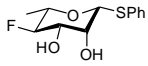


MT-521-CC.011.ESP



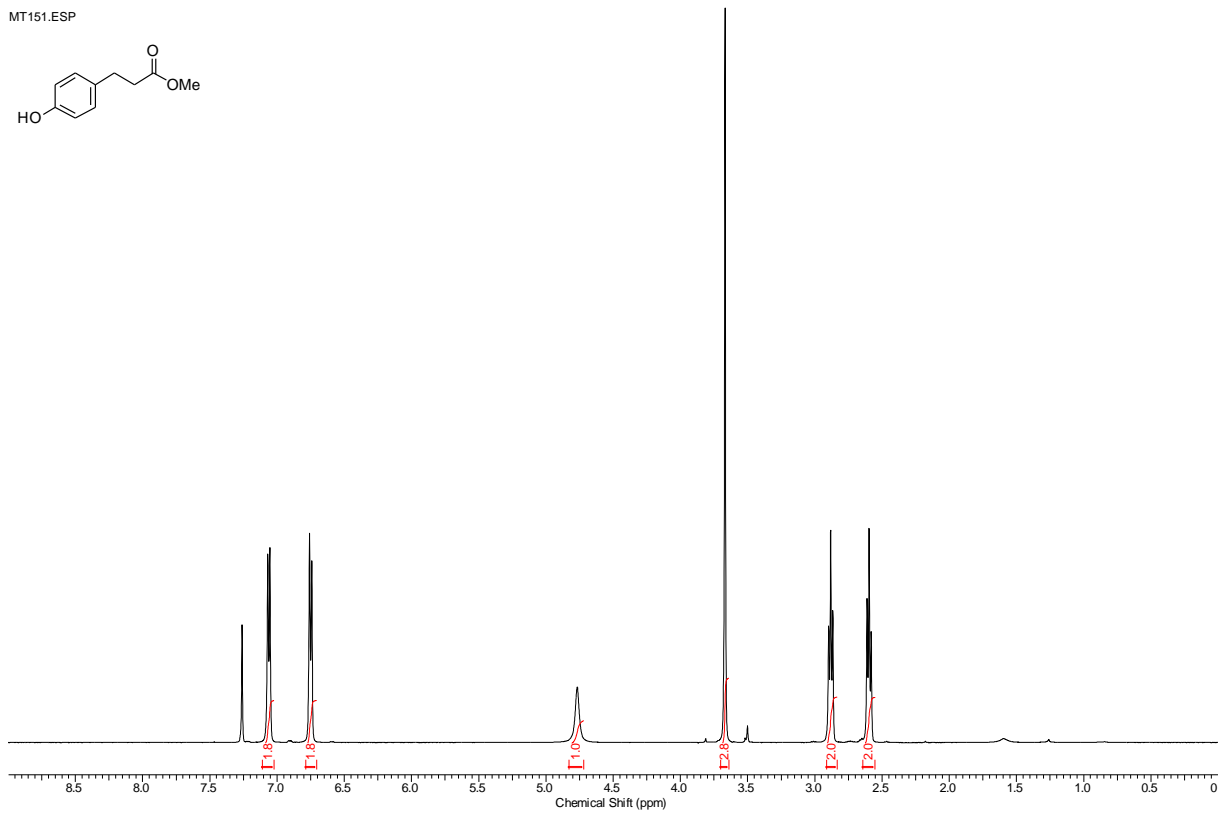
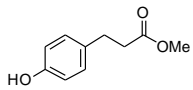
Verbindung 60

MT-528.010.ESP



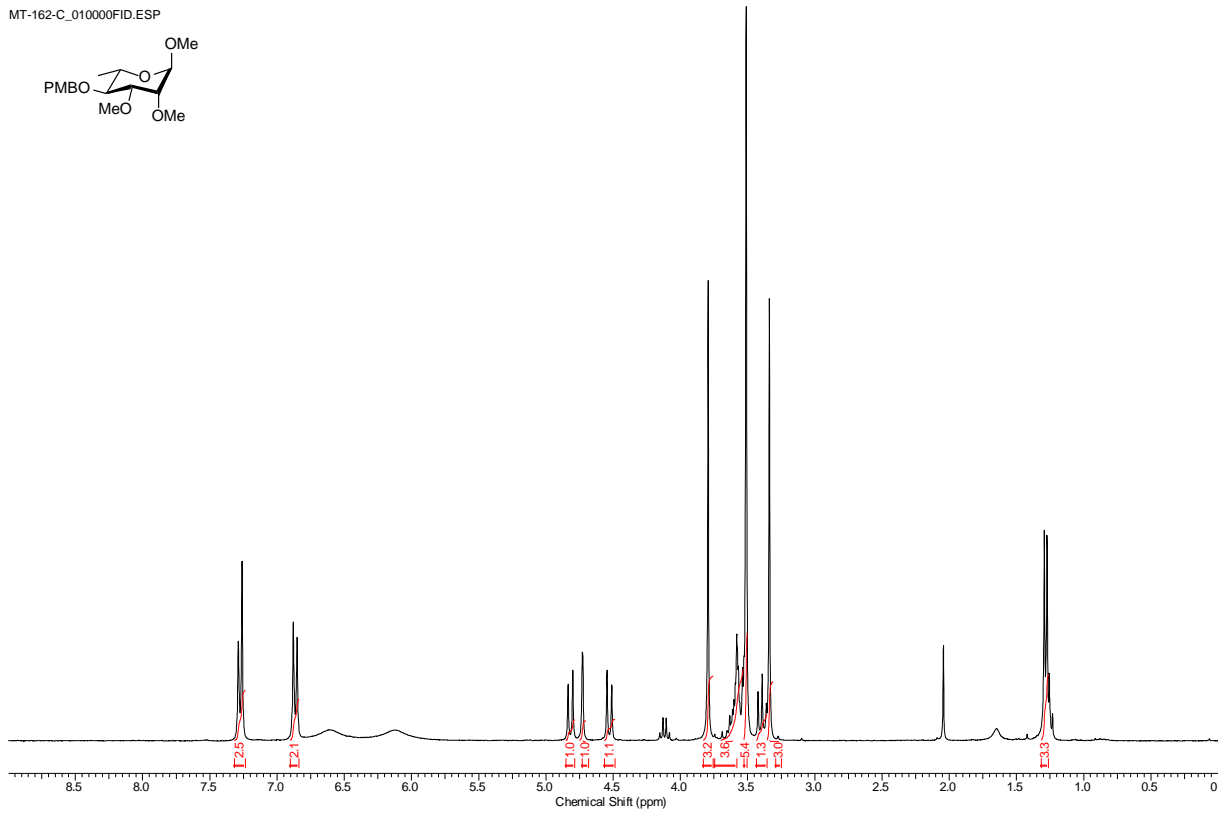
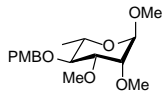
Verbindung 29

MT151.ESP



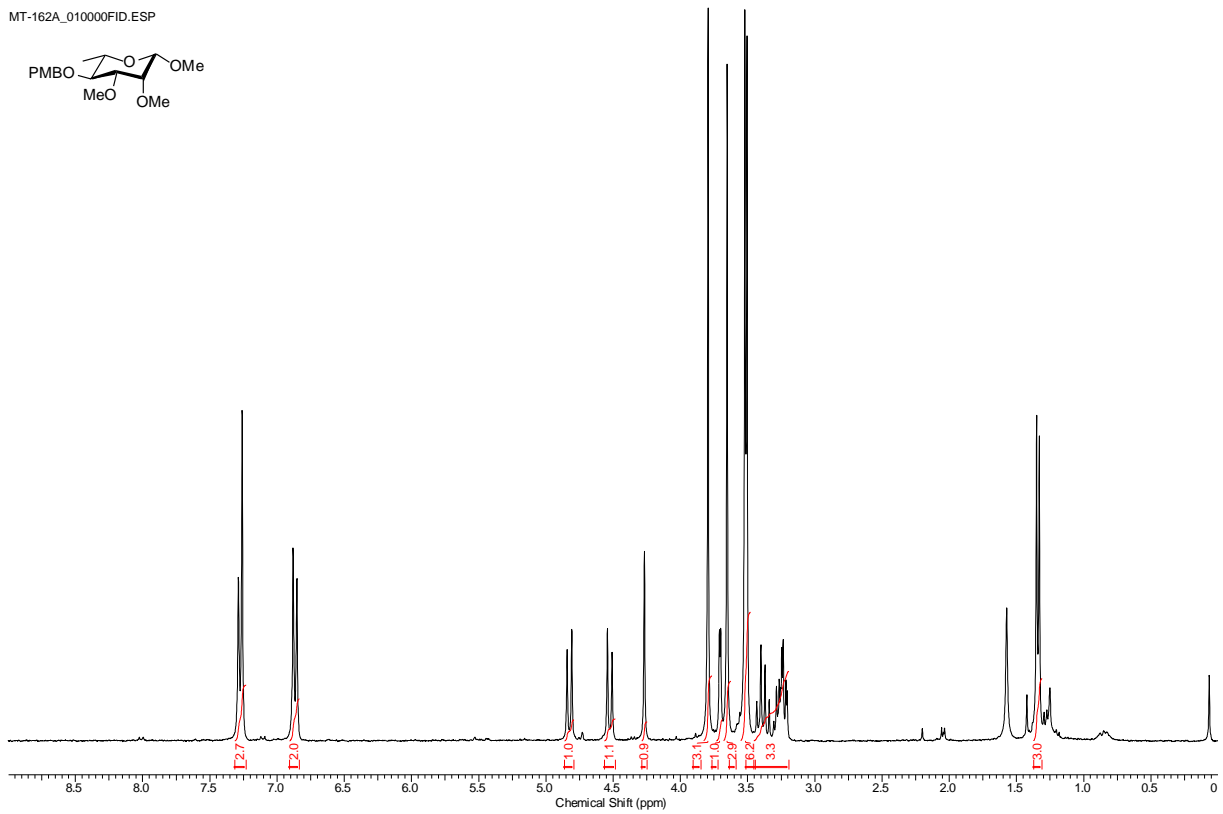
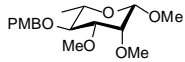
Verbindung α -76

MT-162-C_010000FID.ESP



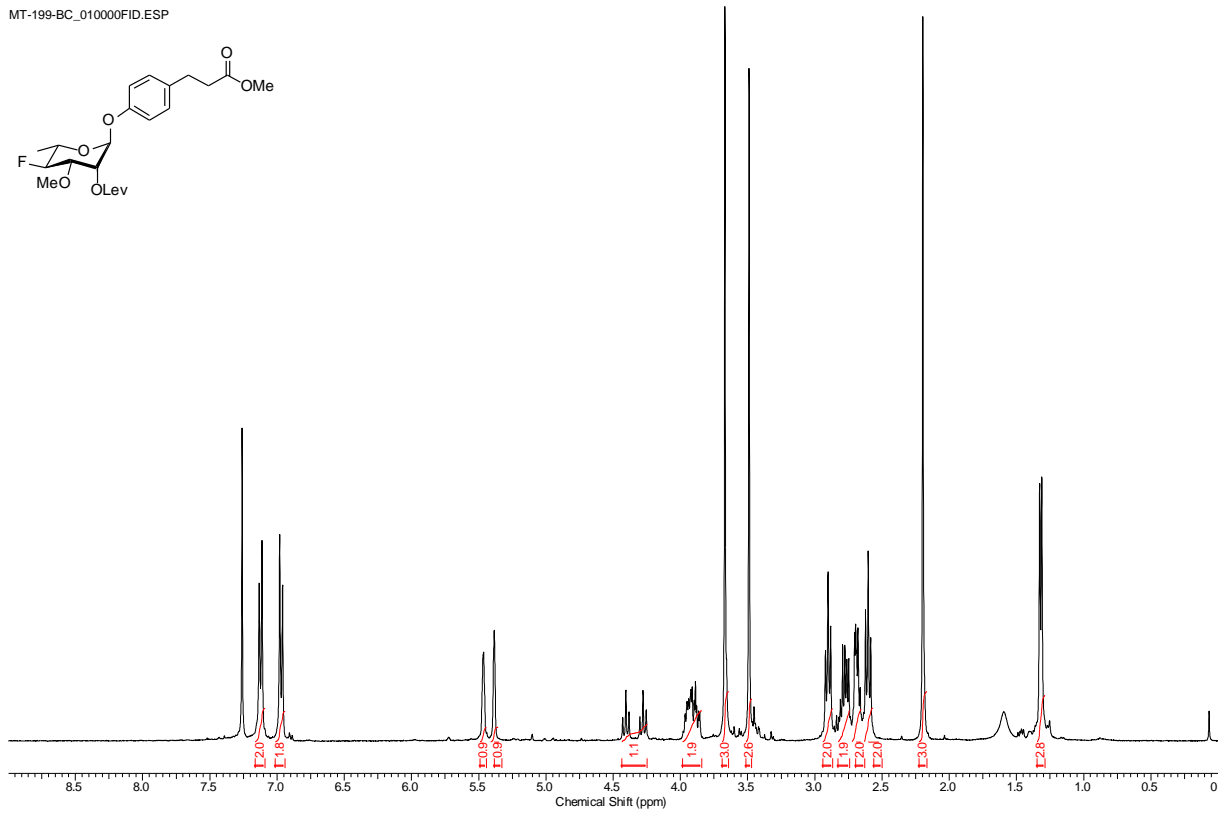
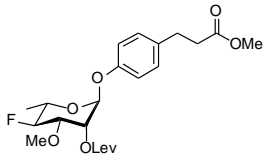
Verbindung β -76

MT-162A_010000FID.ESP

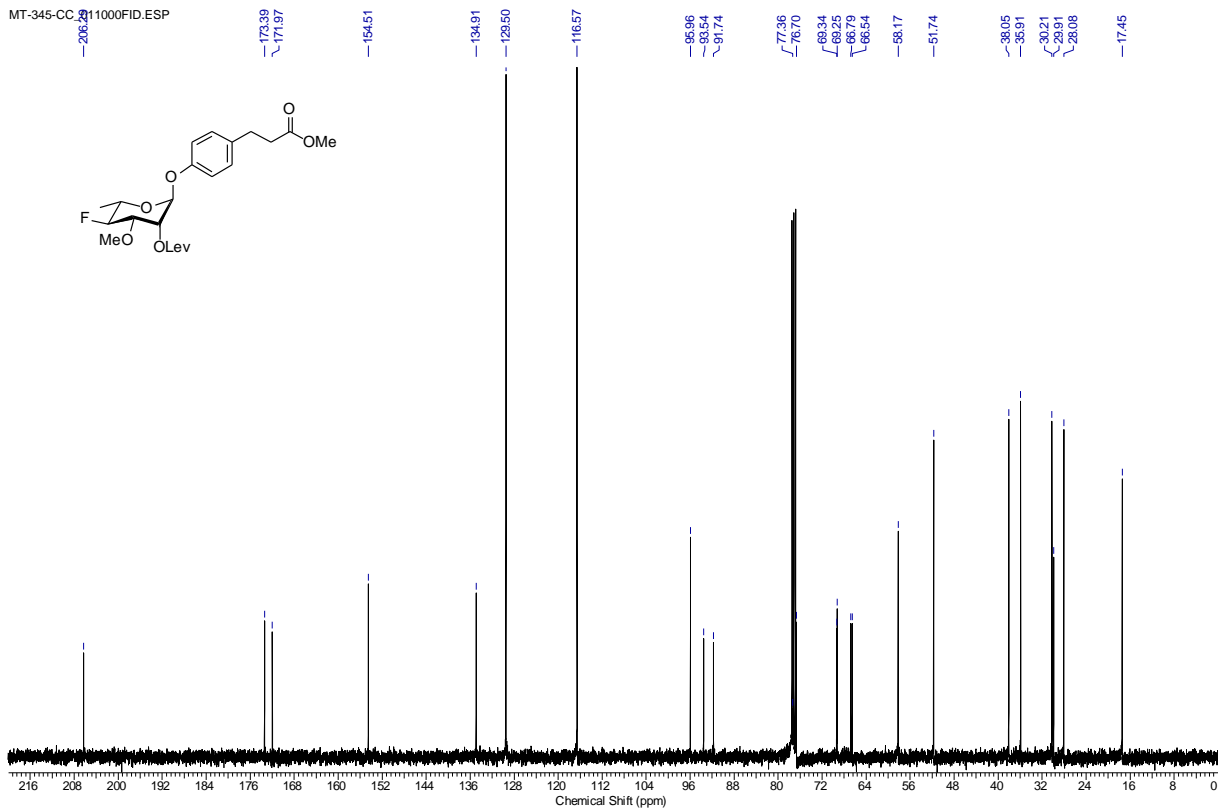
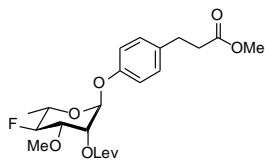


Verbindung 77

MT-199-BC_010000FID.ESP

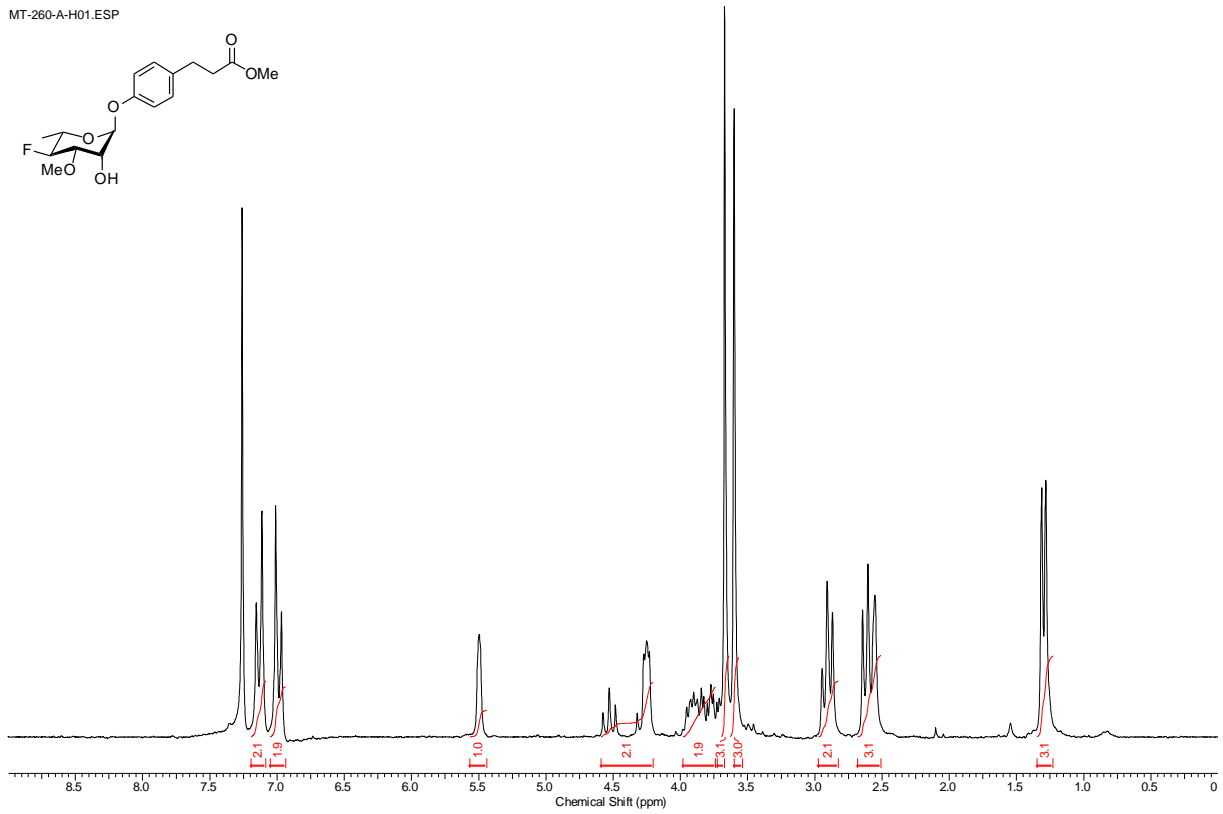
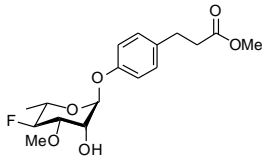


MT-345-CC_011000FID.ESP

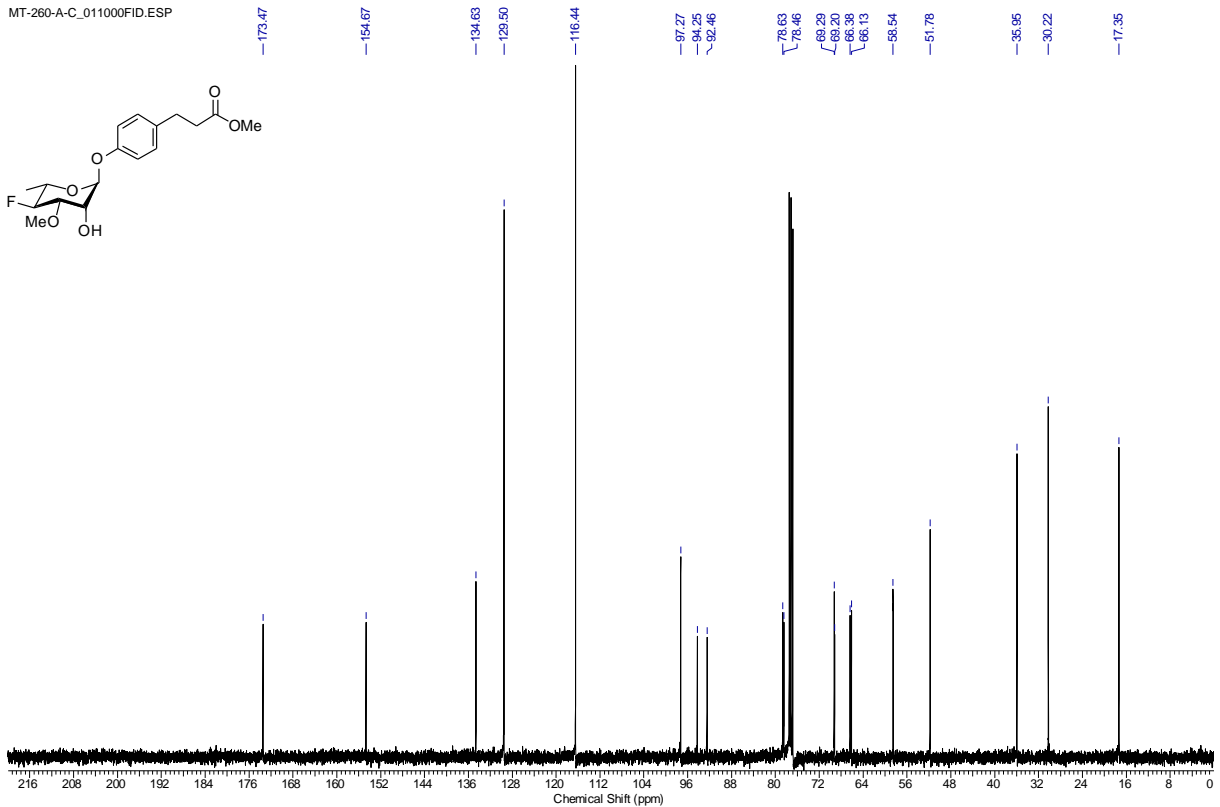
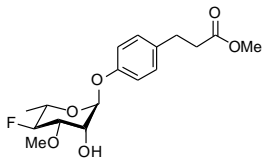


Verbindung 78

MT-260-A-H01.ESP

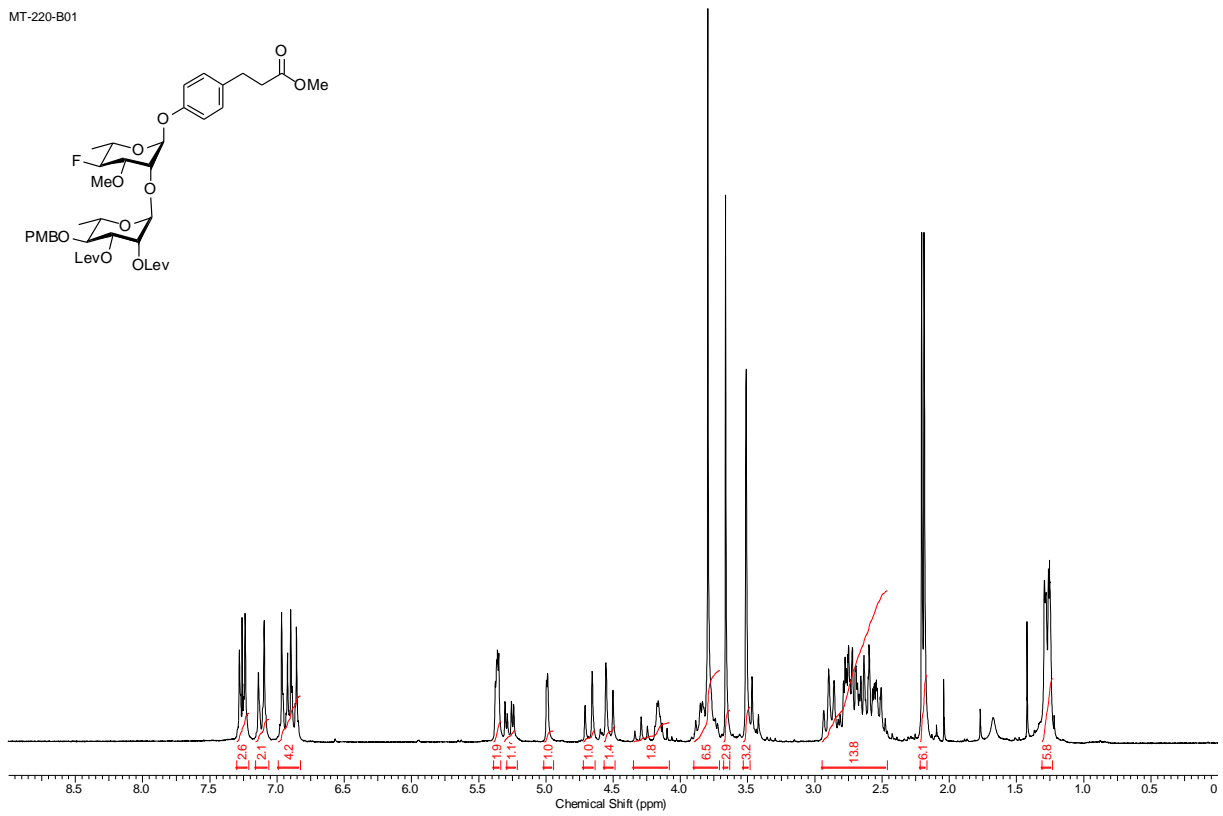
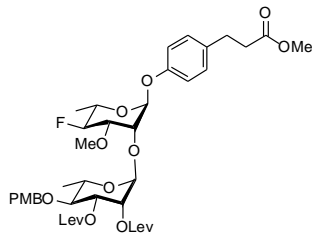


MT-260-A-C_011000FID.ESP



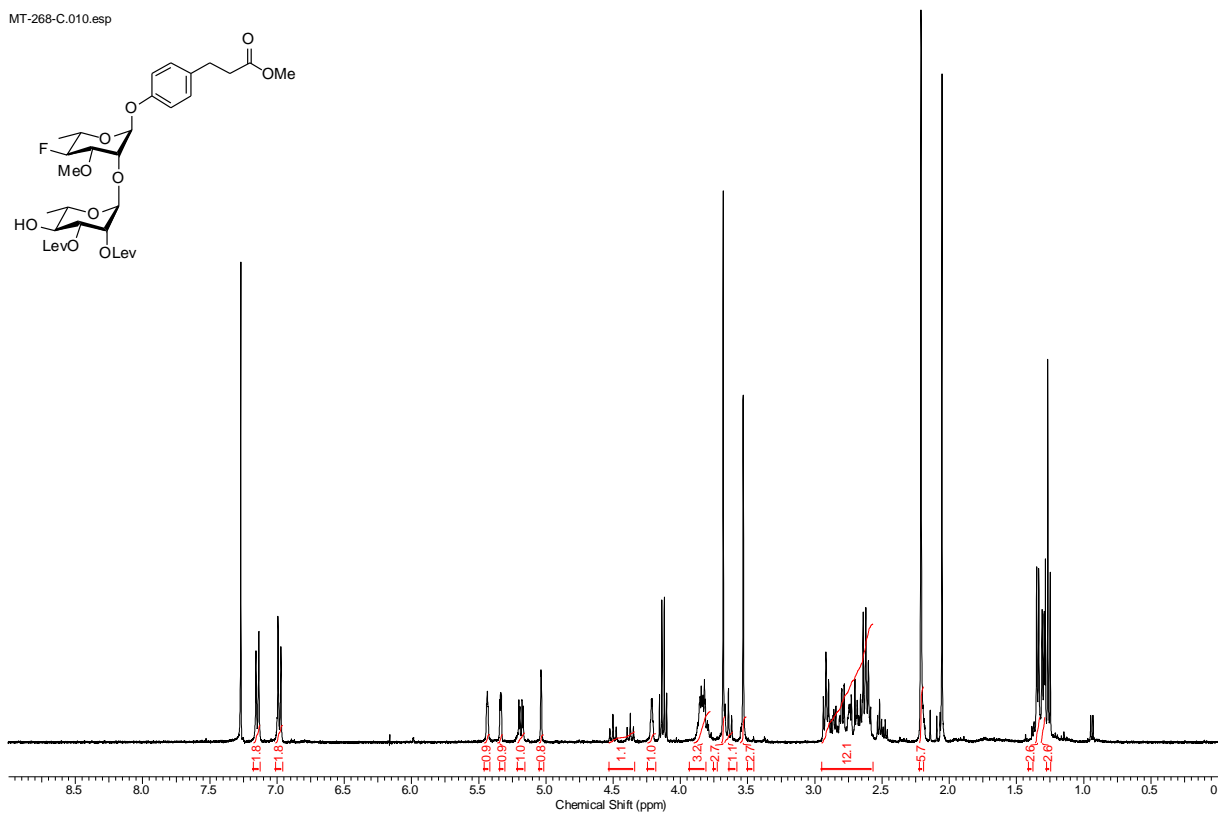
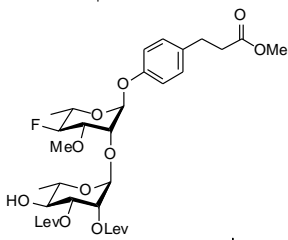
Verbindung 84

MT-220-B01



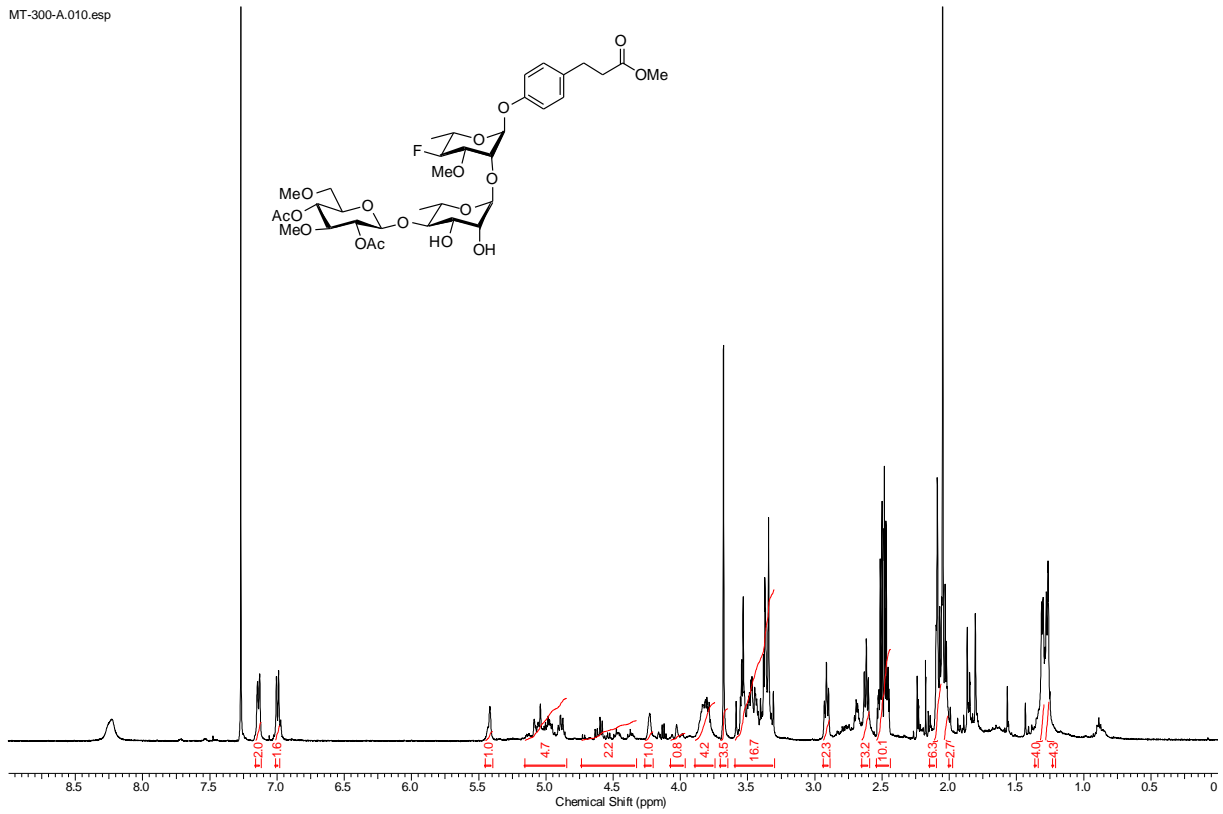
Verbindung 85

MT-268-C.010.esp



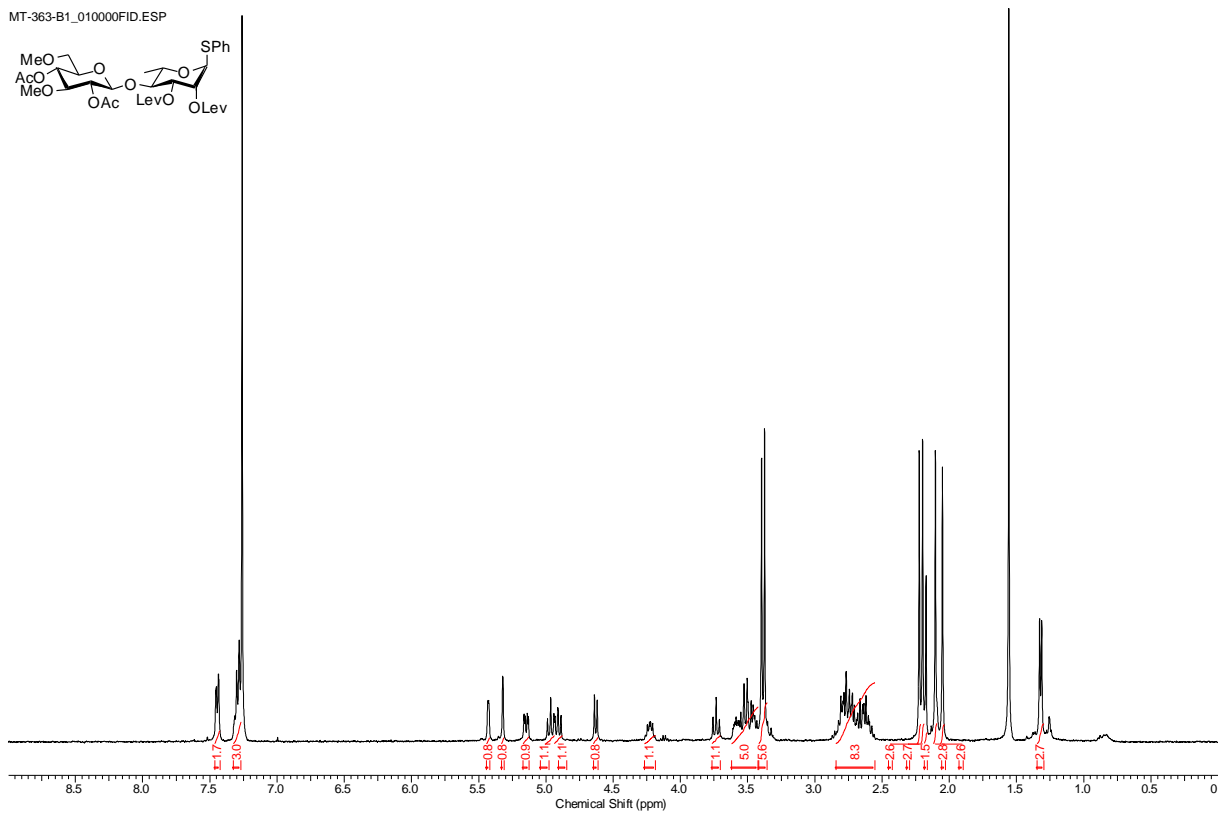
Verbindung 89

MT-300-A.010.esp

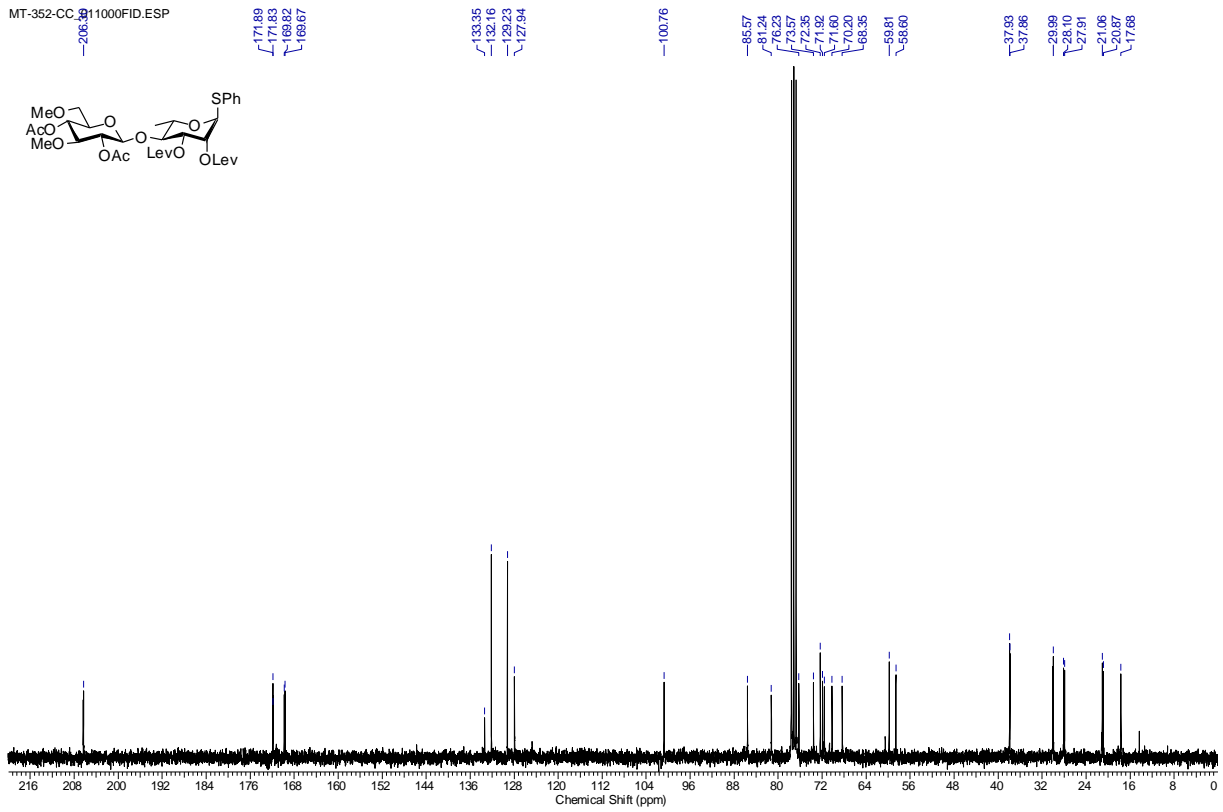
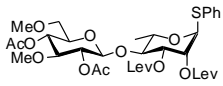


Verbindung 91

MT-363-B1_010000FID.ESP

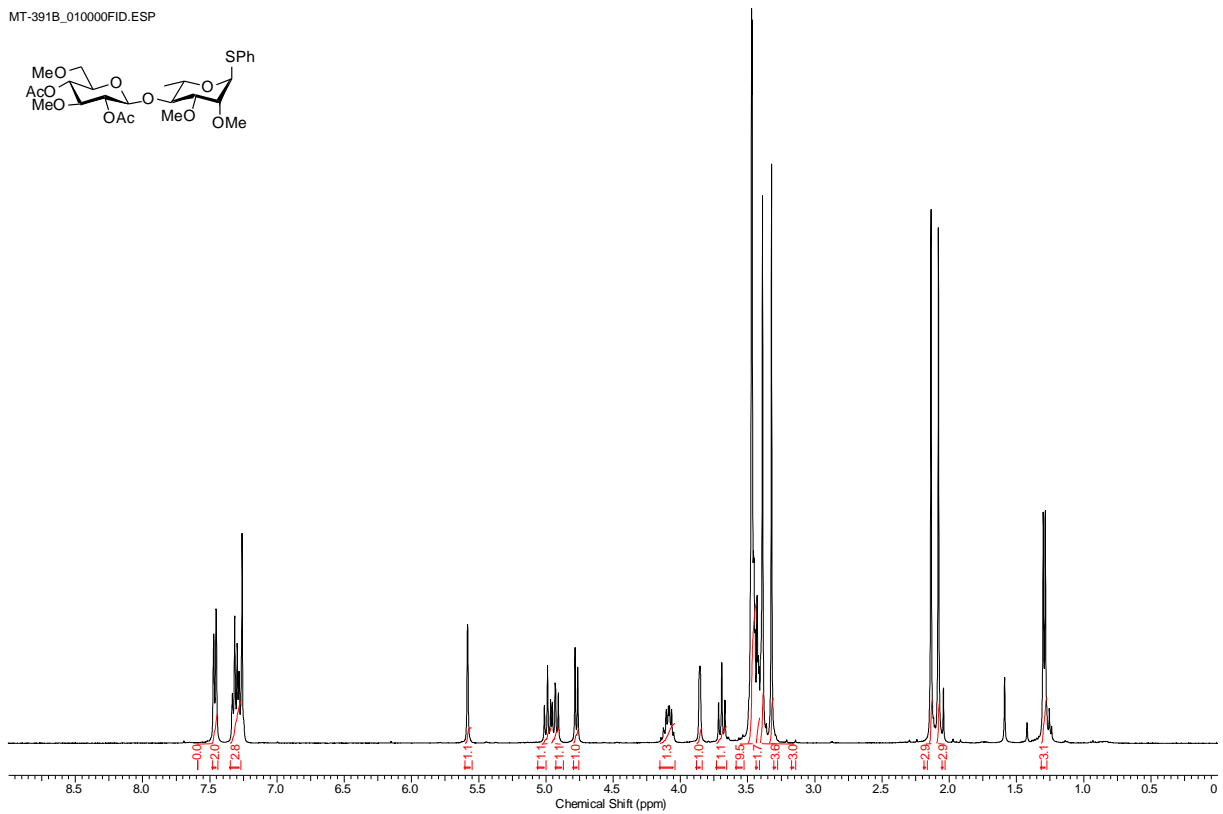
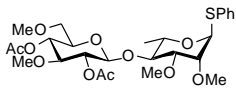


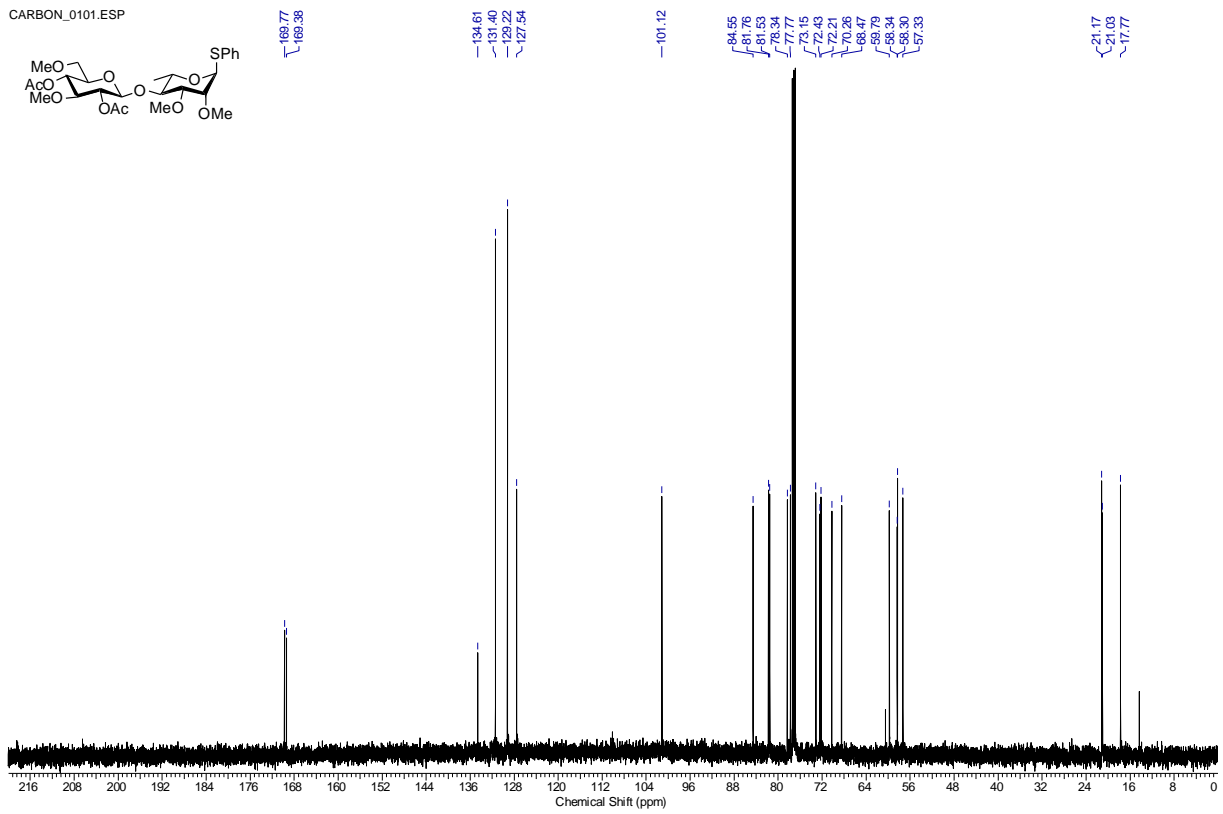
MT-352-CC_011000FID.ESP



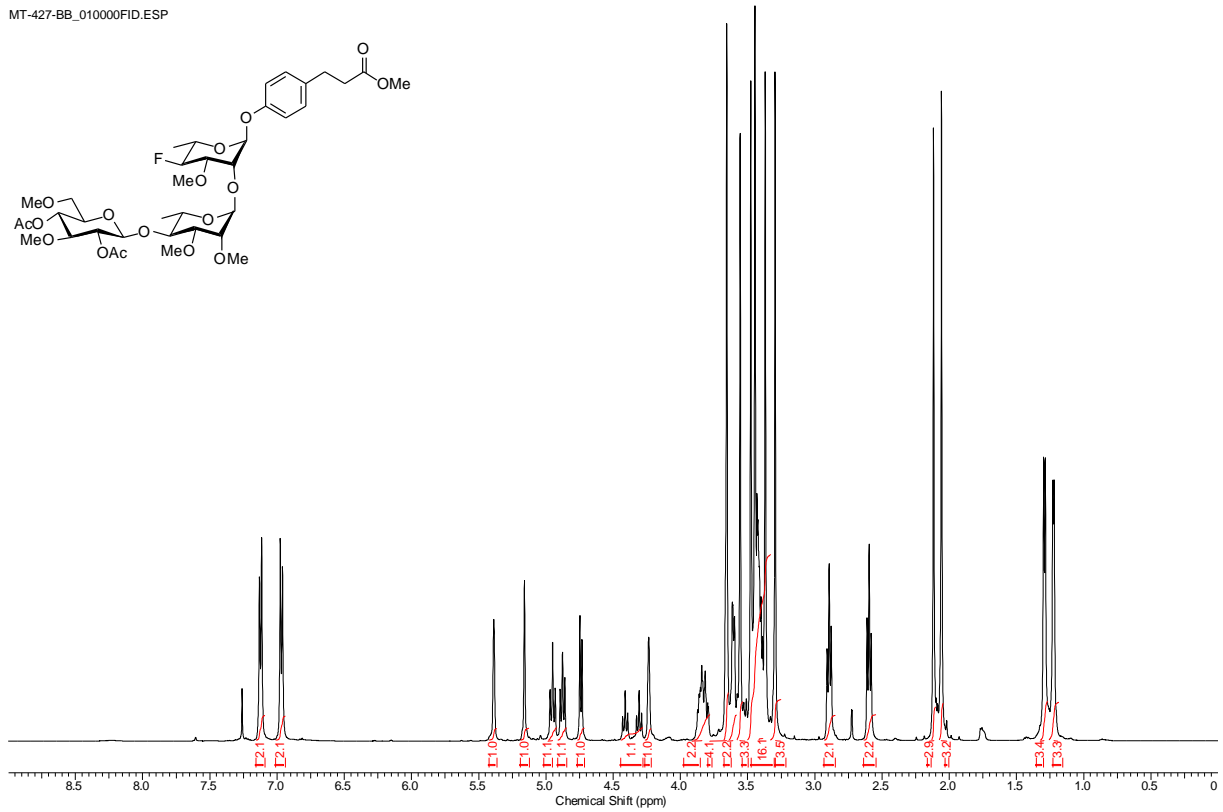
Verbindung 92

MT-391B_010000FID.ESP

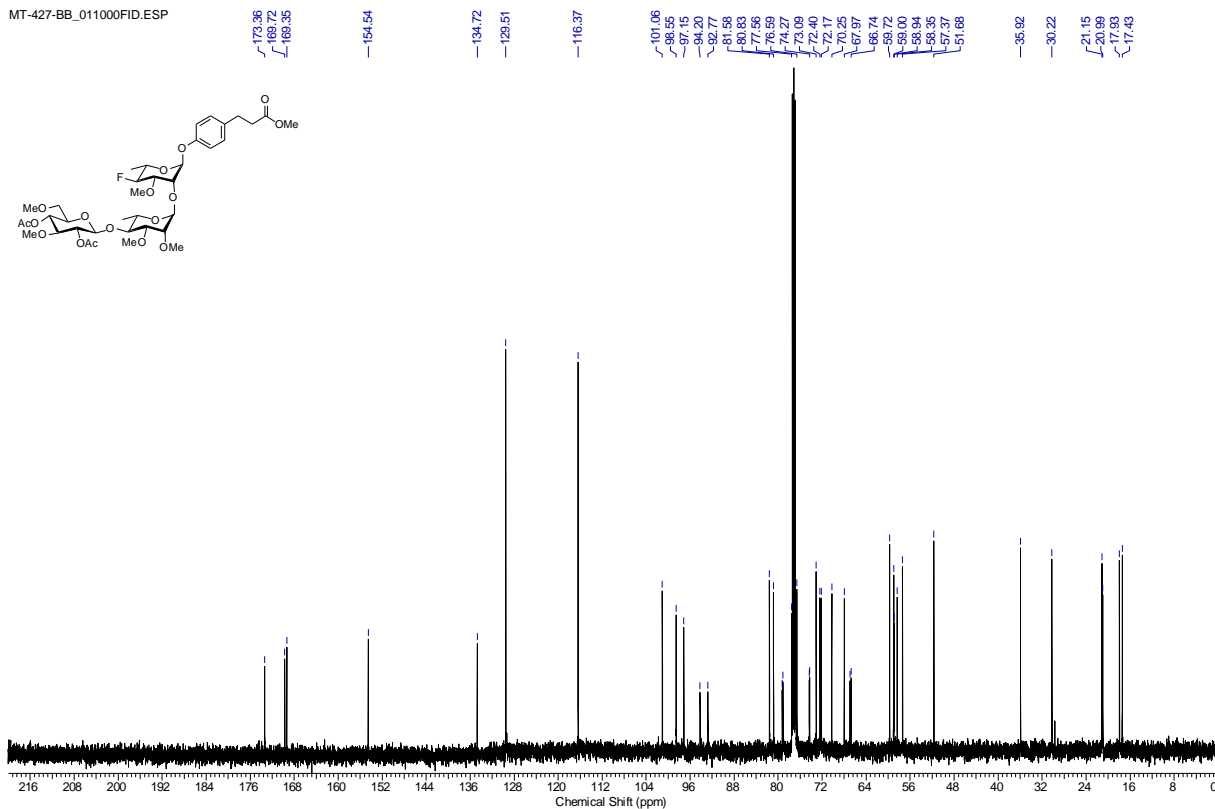




Verbindung 90

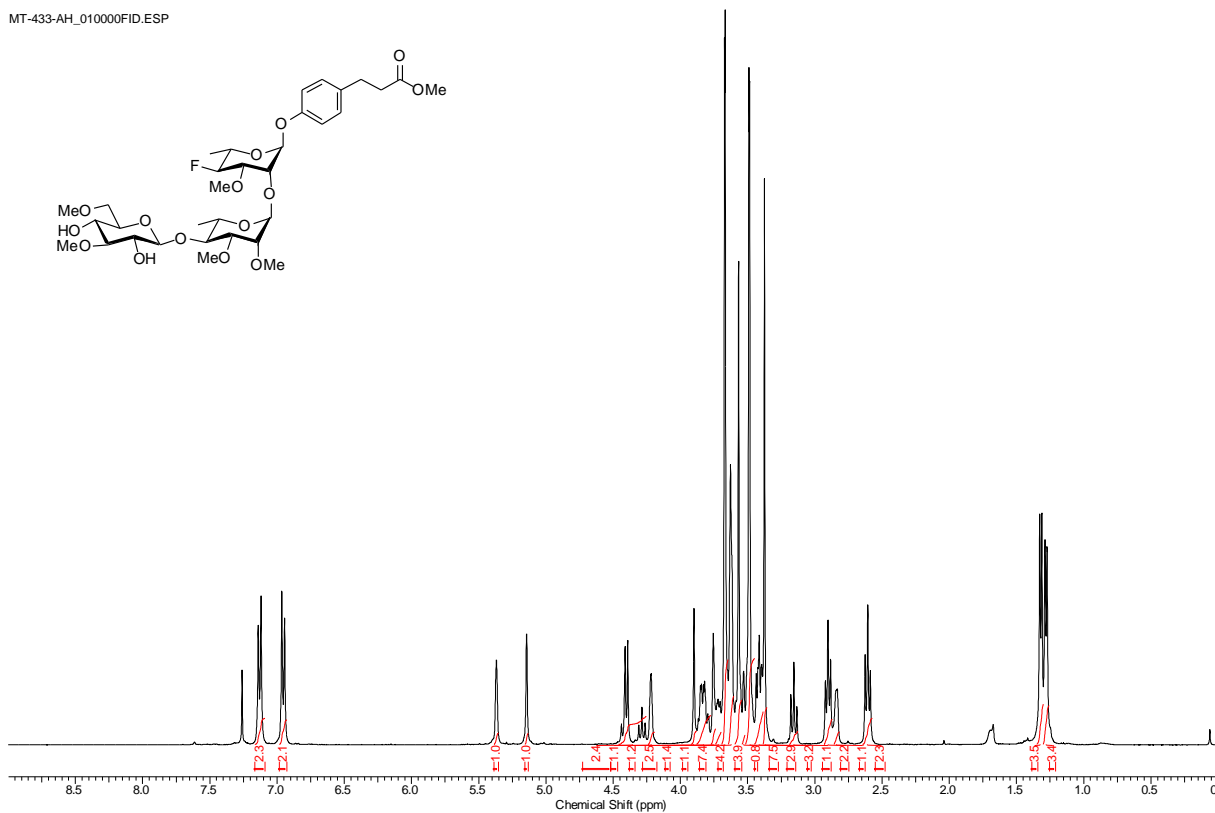


MT-427-BB_011000FID.ESP

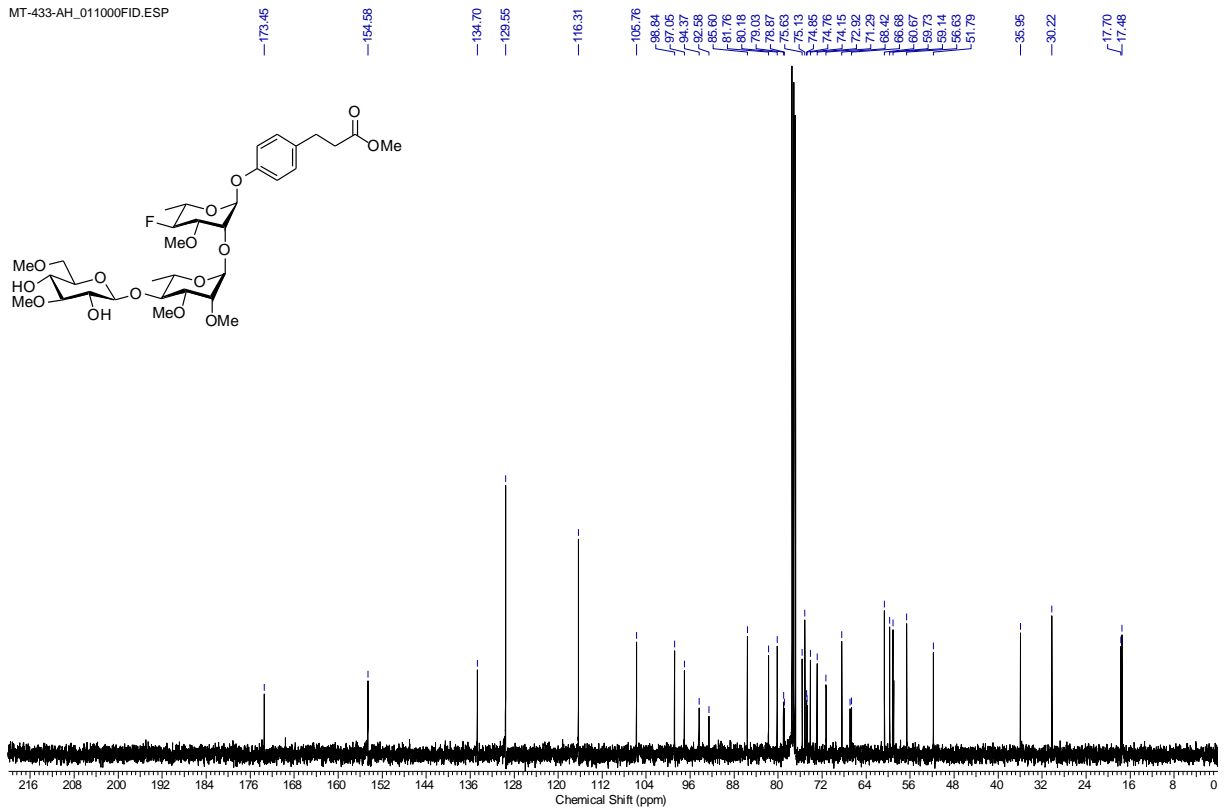


Verbindung 28

MT-433-AH_010000FID.ESP

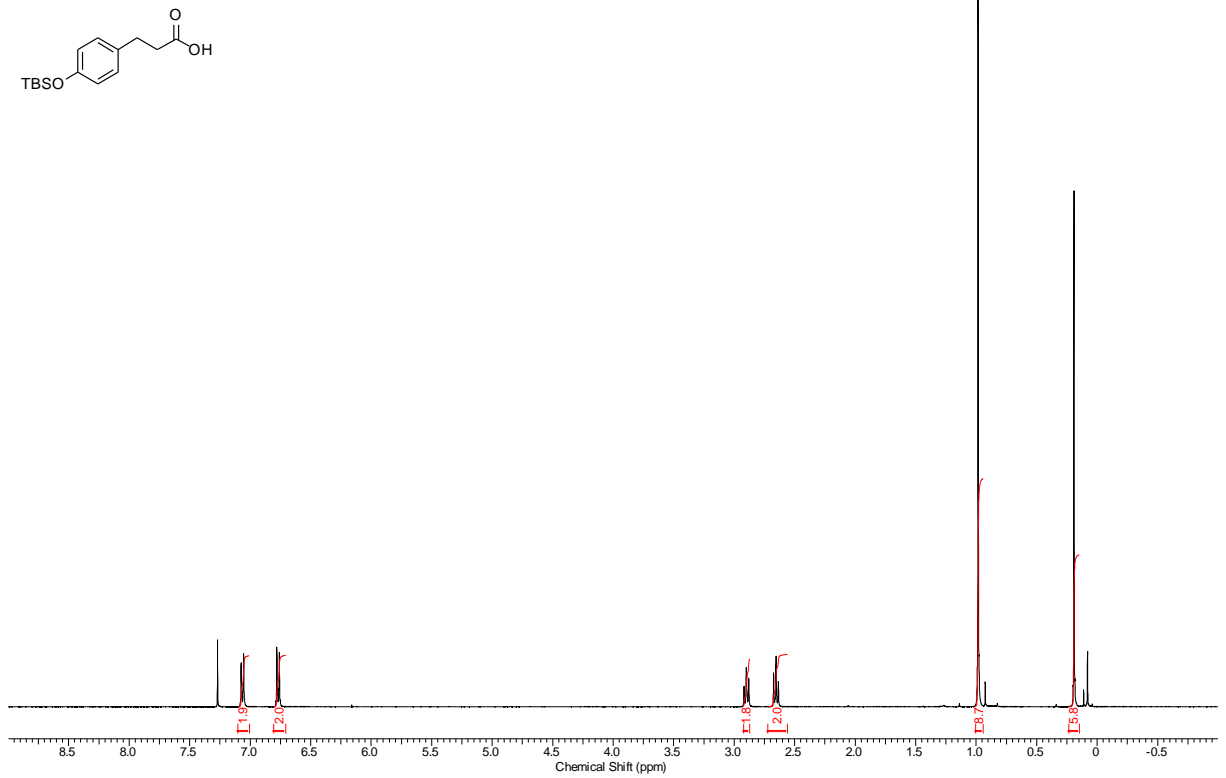


MT-433-AH_011000FID.ESP



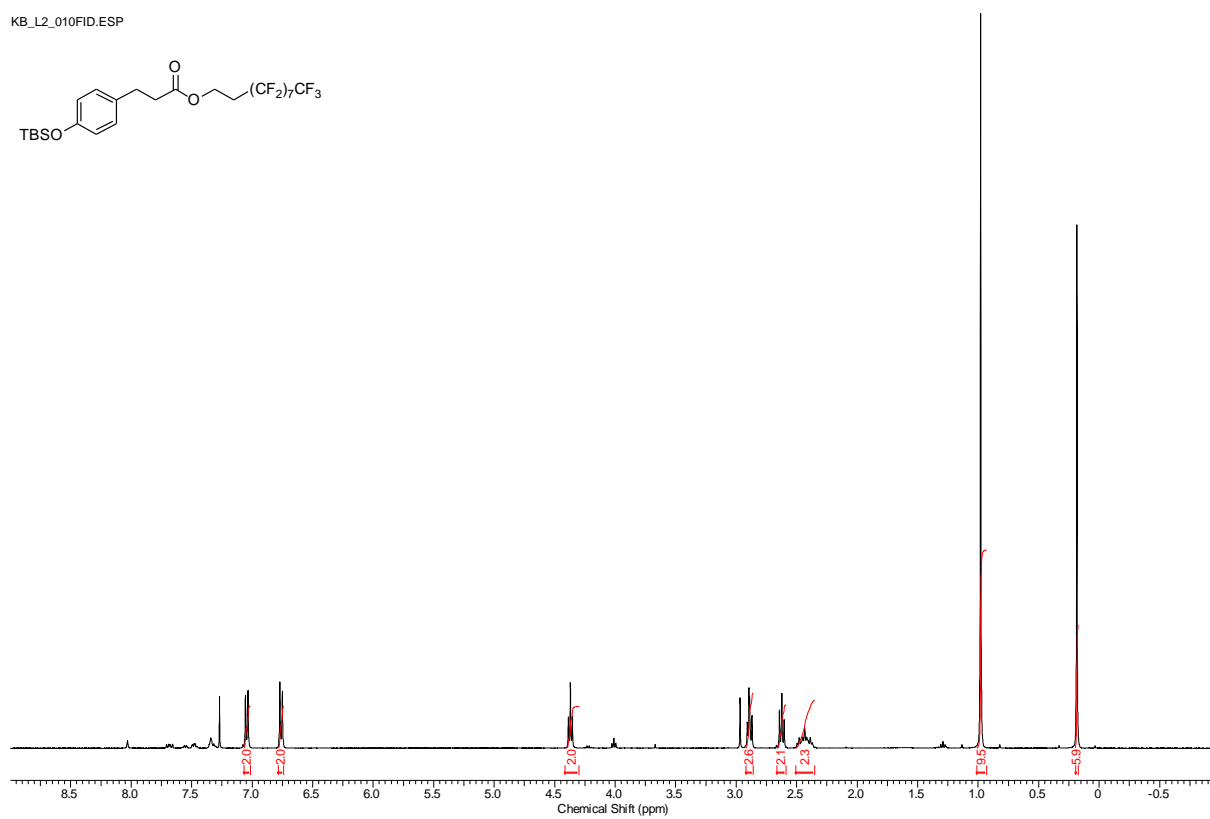
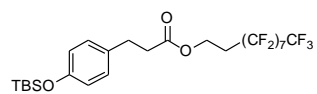
Verbindung 96

KB-L1C_010000FID.ESP



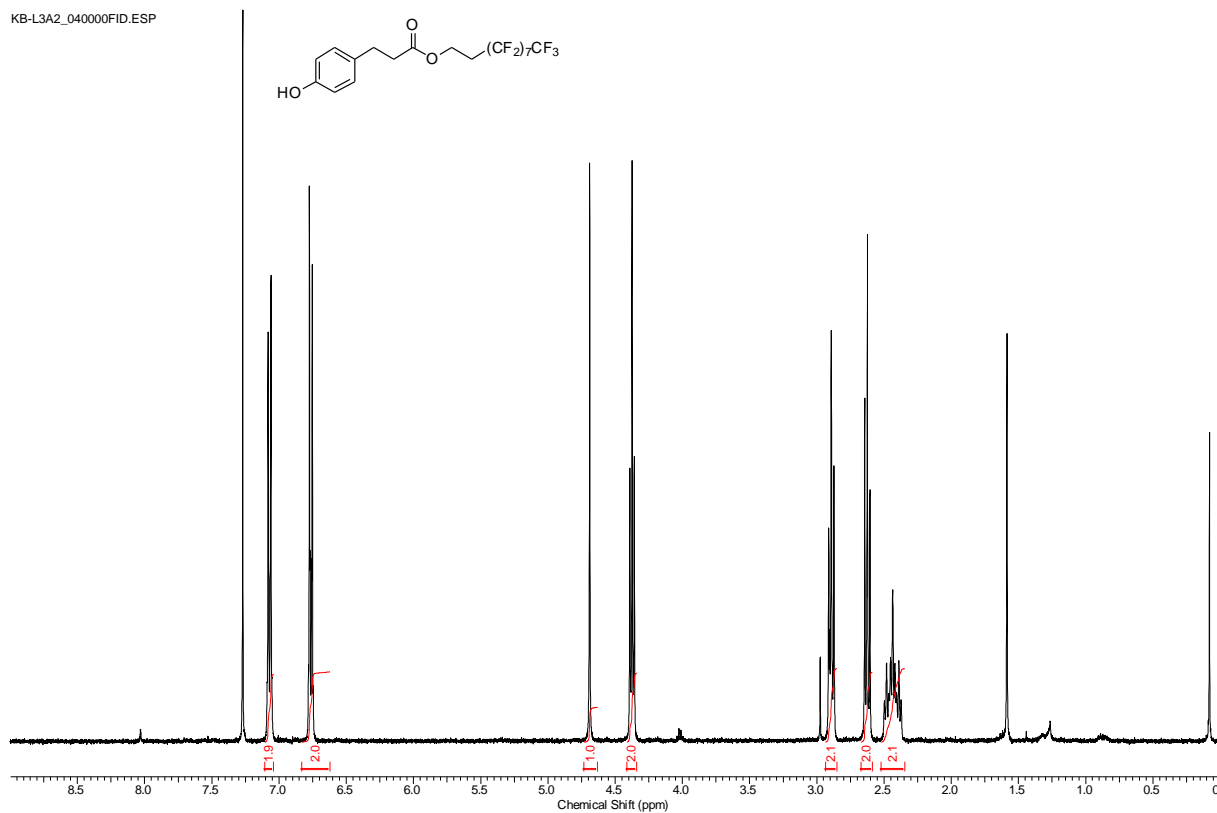
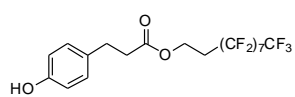
Verbindung 97

KB_L2_010FID.ESP



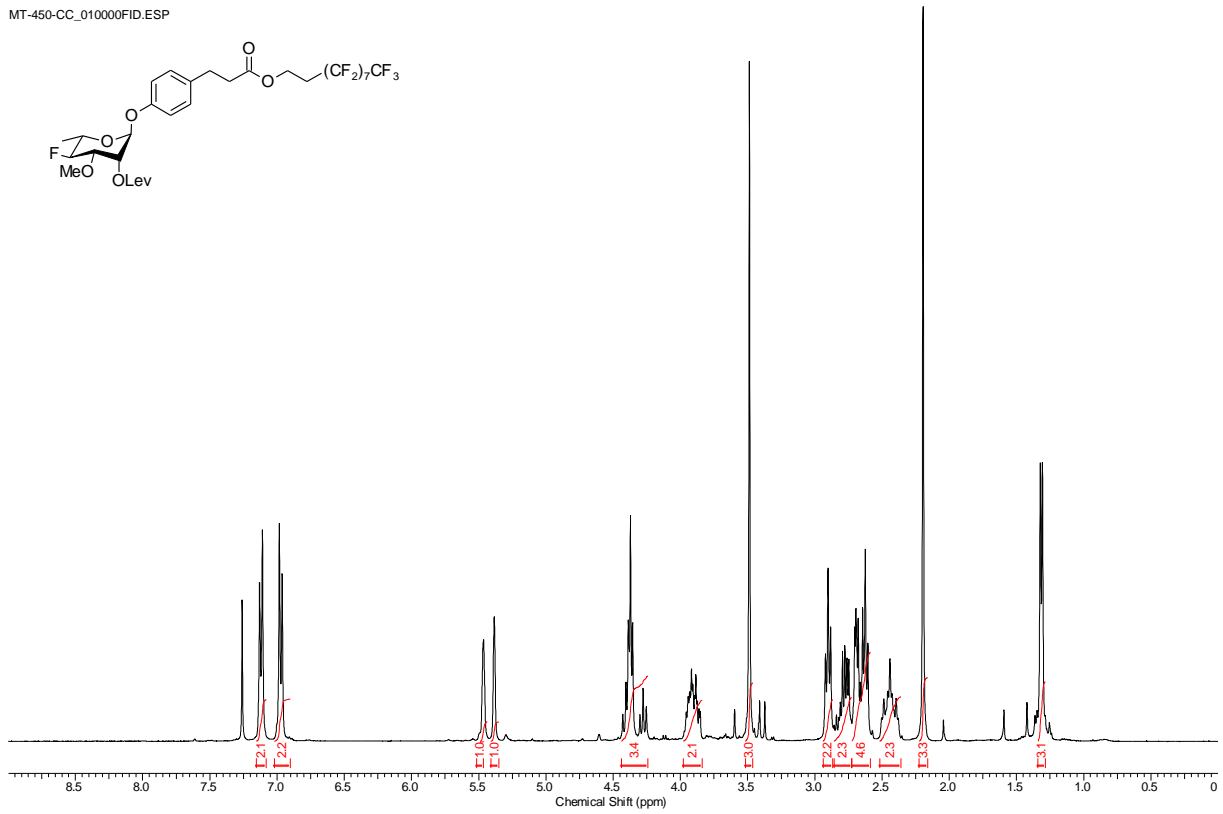
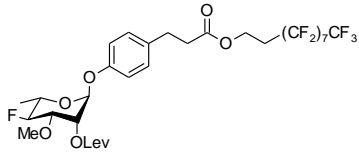
Verbindung 94

KB-L3A2_040000FID.ESP



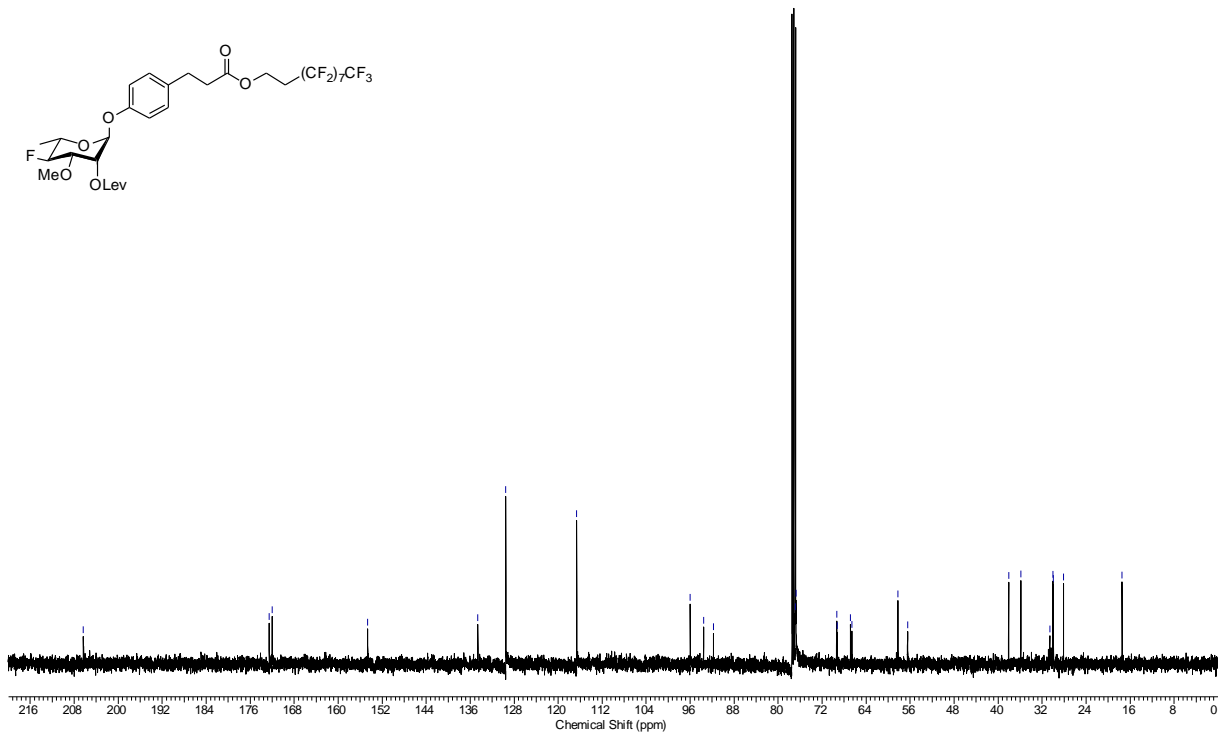
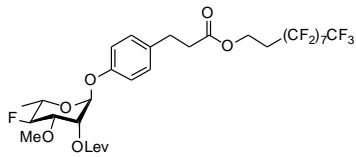
Verbindung 98

MT-450-CC_010000FID.ESP



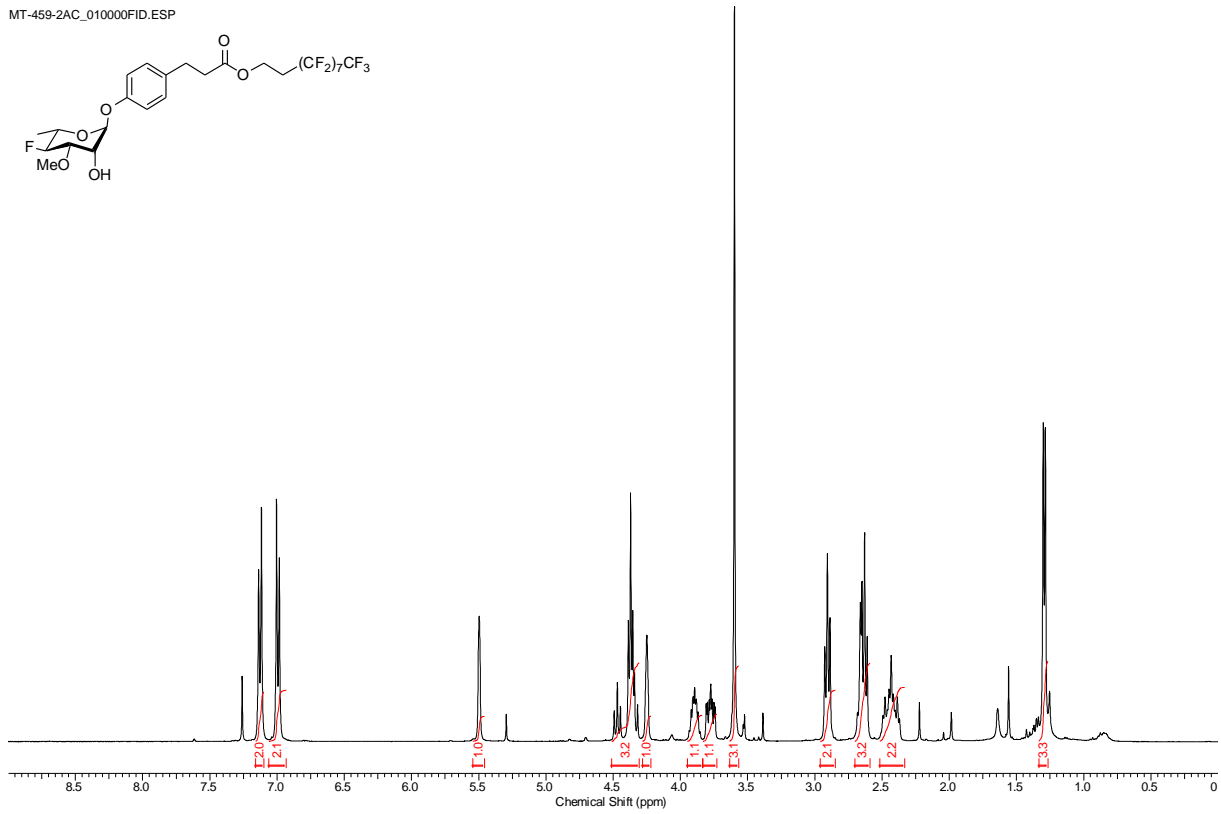
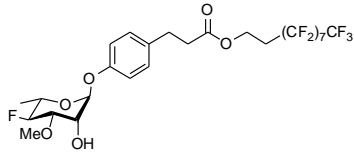
MT-450-CC_011000FID.ESP

206.39, 172.54, 172.02, 154.62, 134.60, 128.52, 116.62, 95.98, 93.56, 91.76, 76.91, 76.74, 69.37, 69.27, 66.83, 66.59, 59.22, 56.45, 38.09, 35.88, 30.62, 30.06, 29.95, 28.11, 17.47

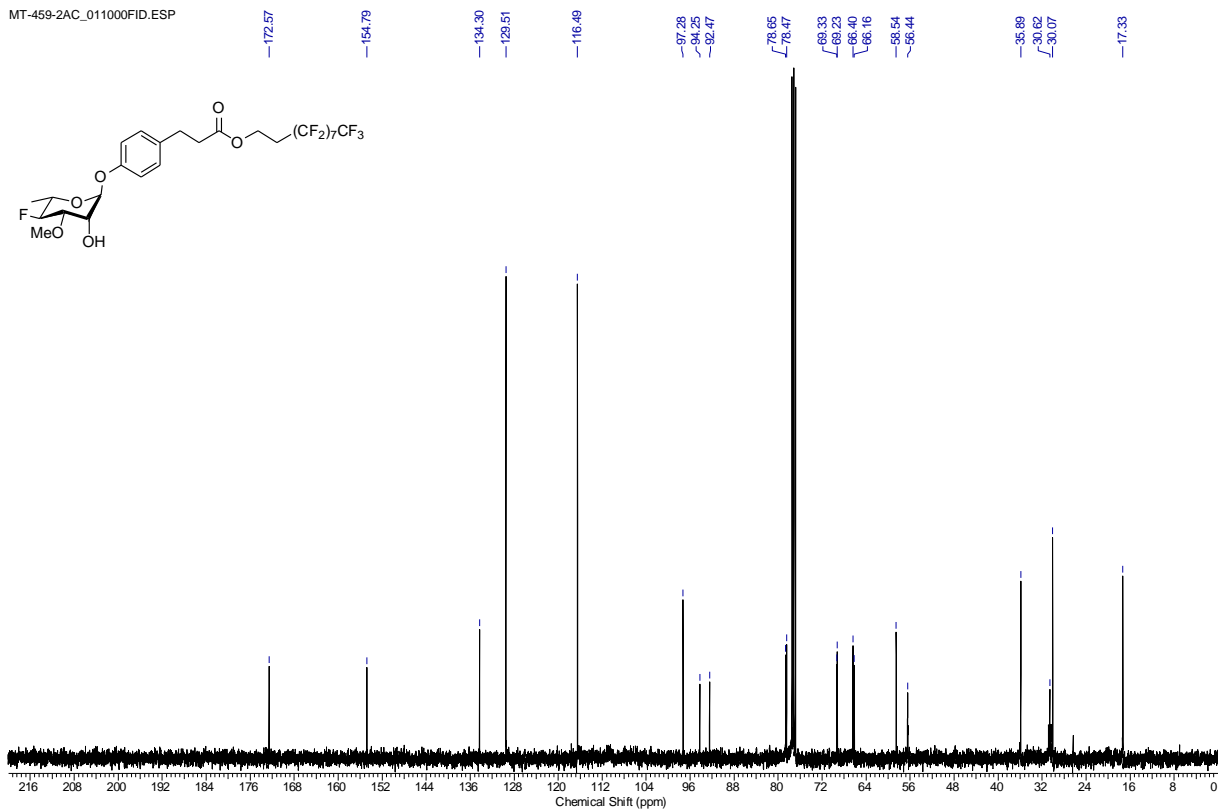
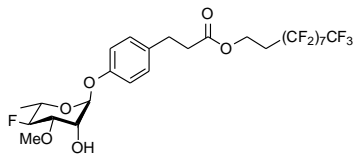


Verbindung 99

MT-459-2AC_010000FID.ESP

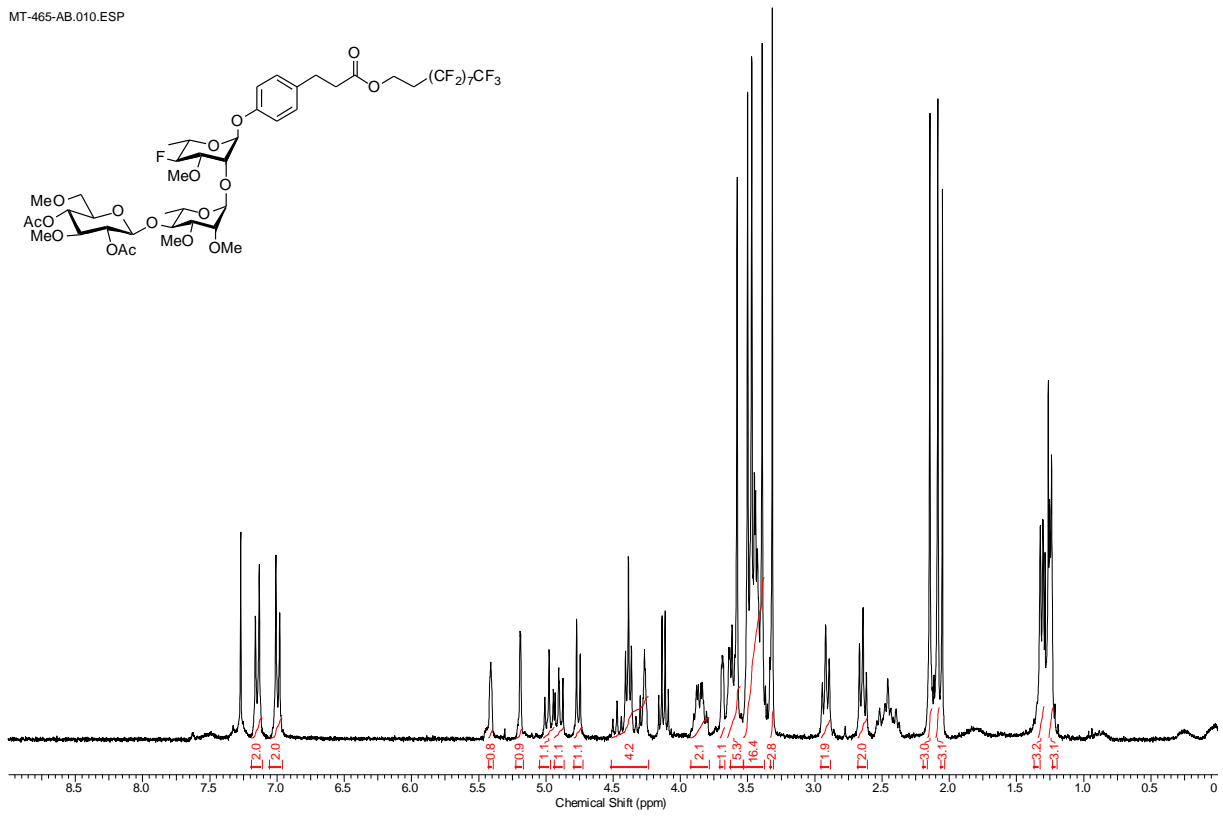
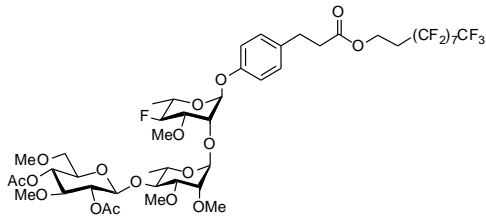


MT-459-2AC_011000FID.ESP



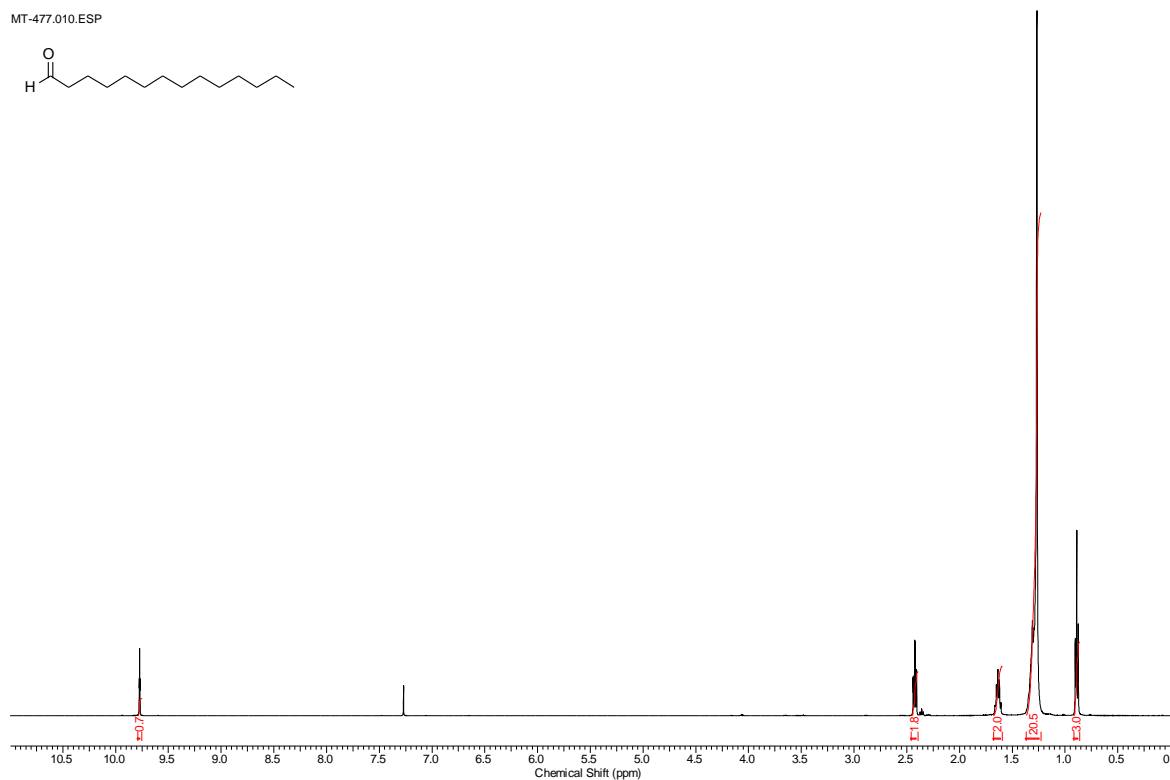
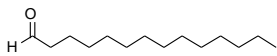
Verbindung 100

MT-465-AB.010.ESP

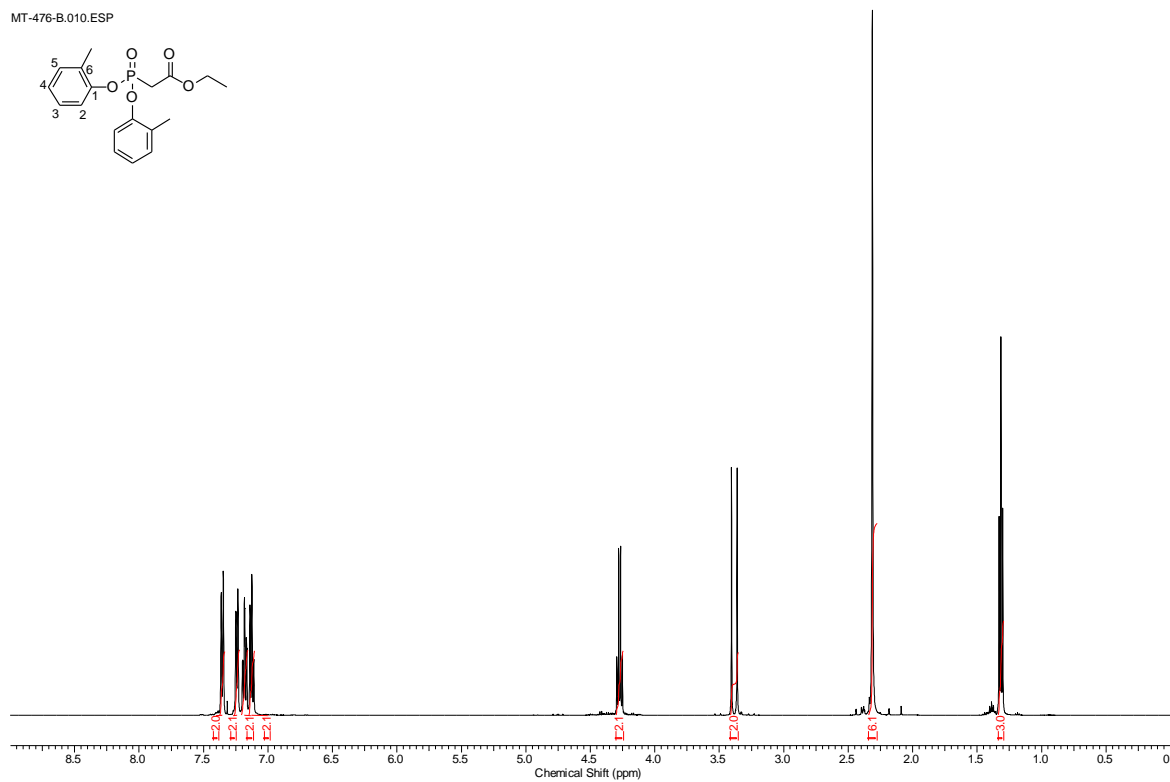
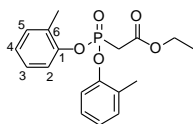


C NMR-Spektren – Teil B**Verbindung 111**

MT-477.010.ESP

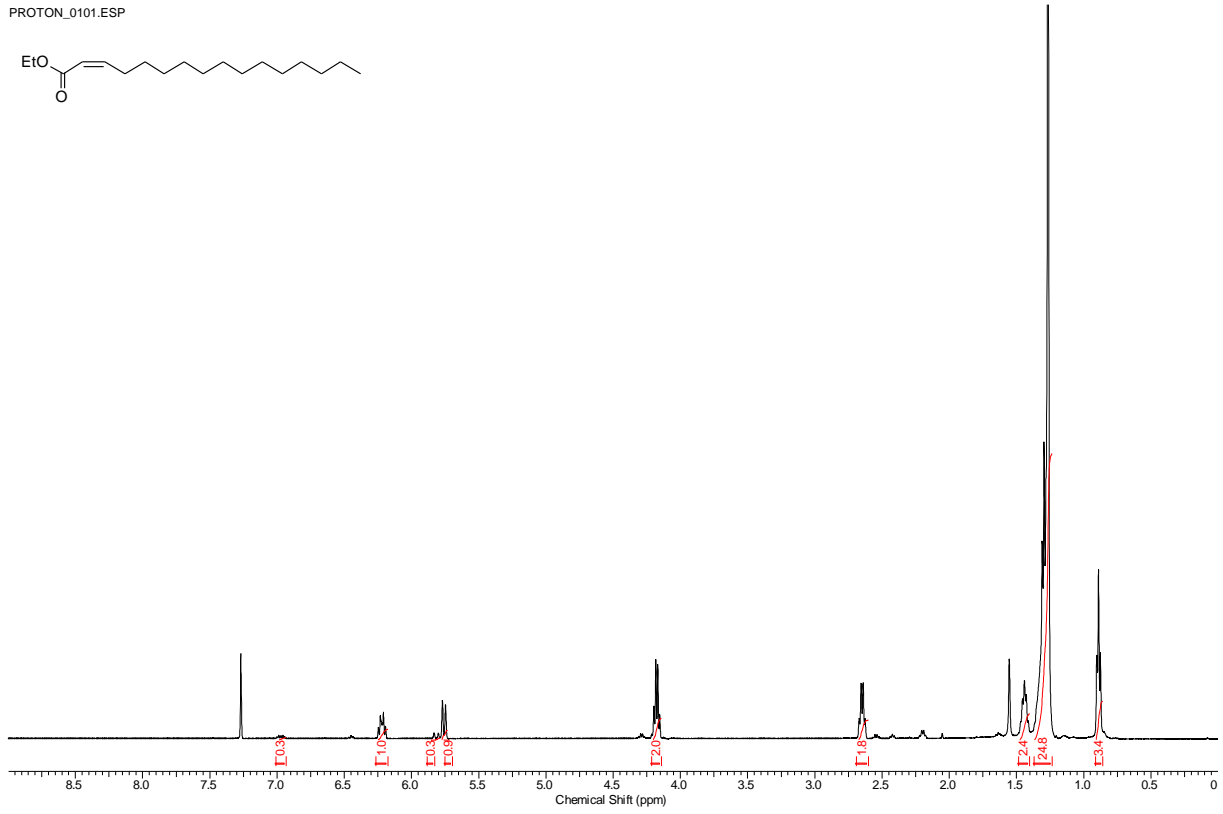
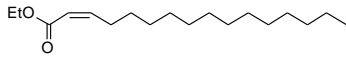
**Verbindung 113**

MT-476-B.010.ESP



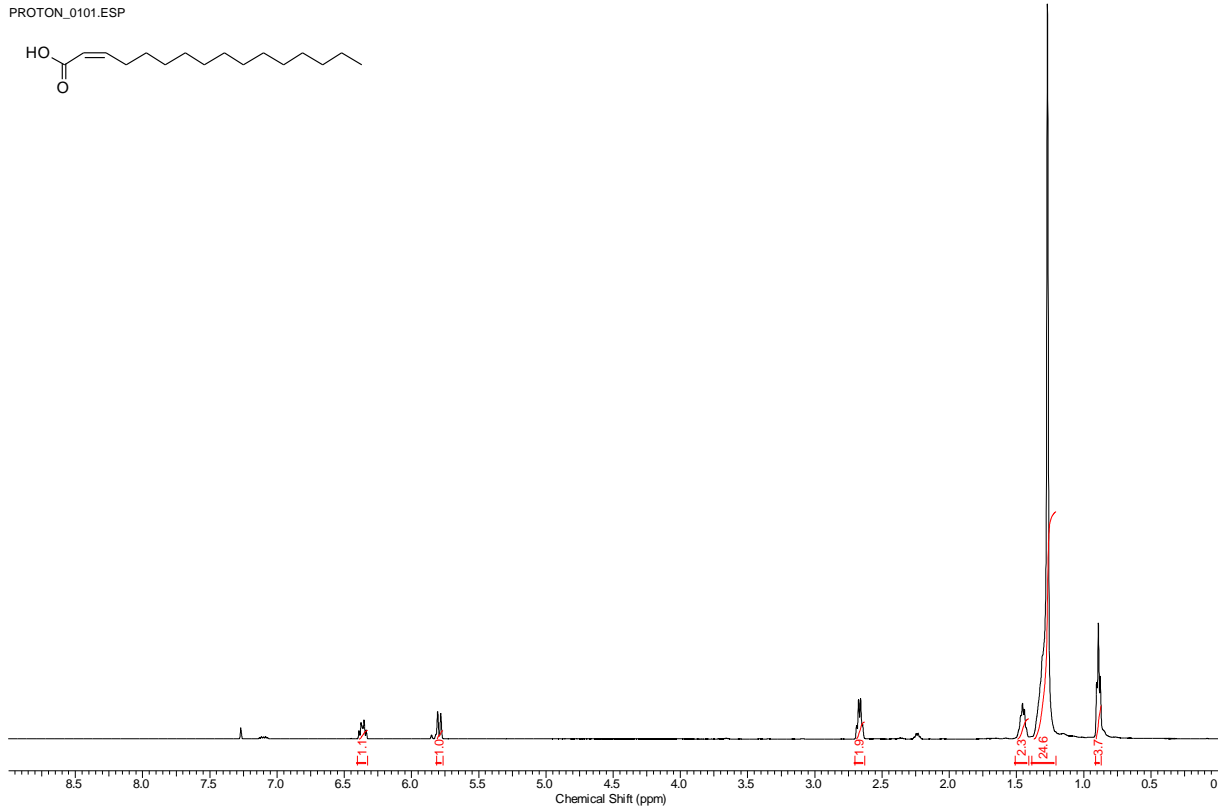
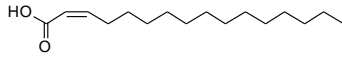
Verbindung 114

PROTON_0101.ESP



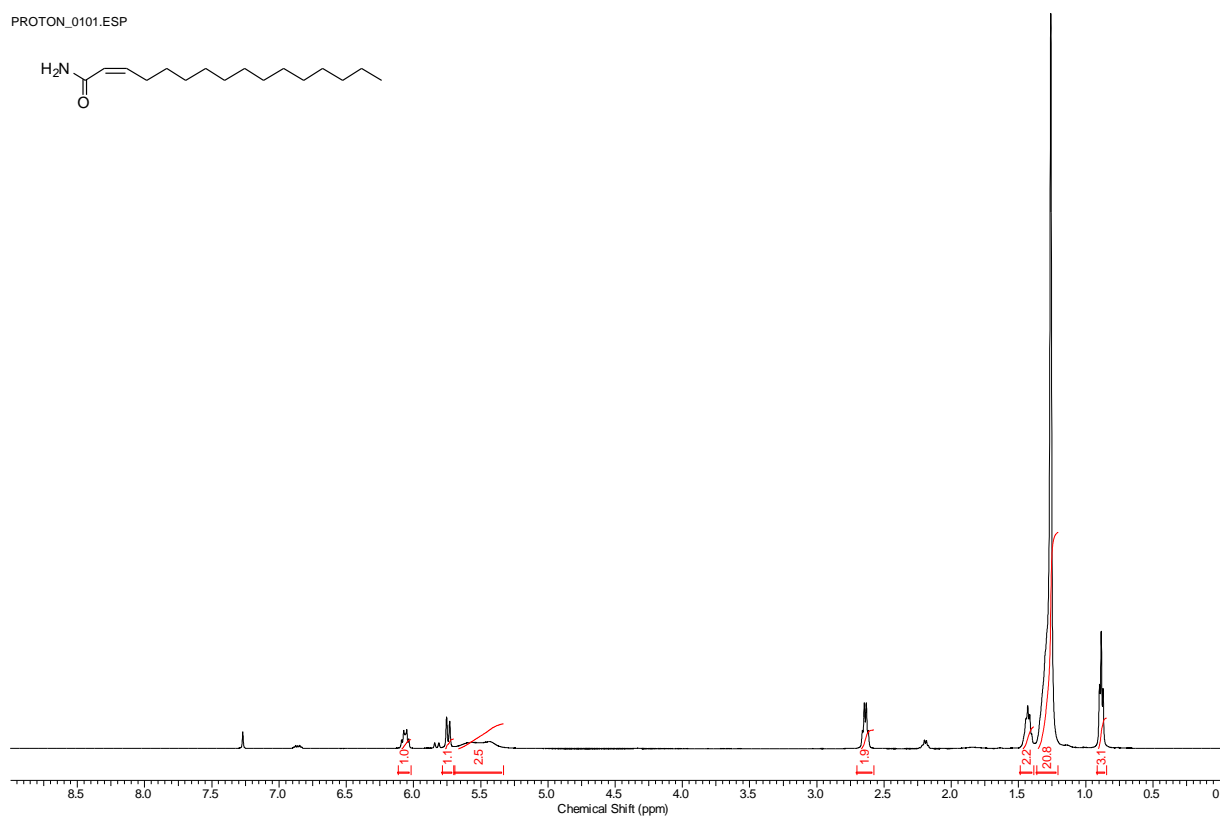
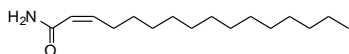
Verbindung 115

PROTON_0101.ESP

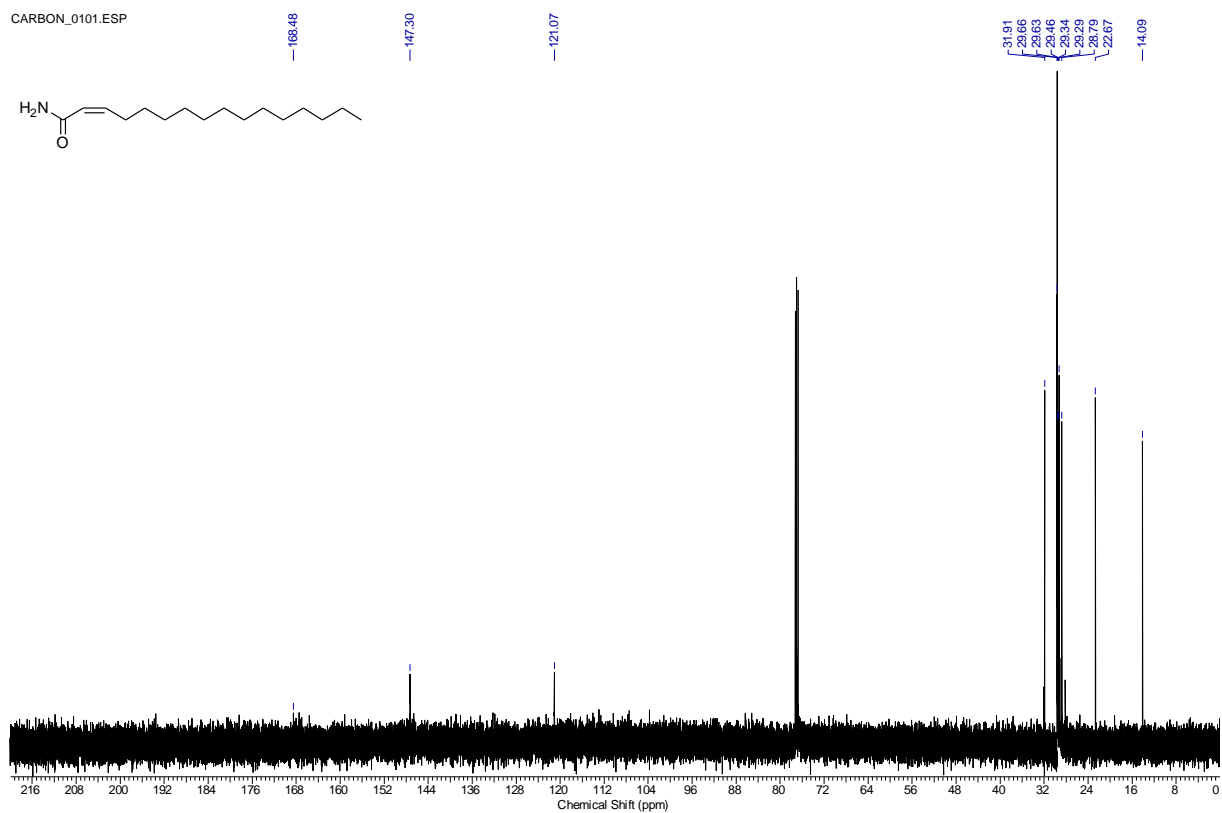
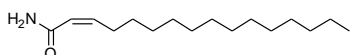


Verbindung 107

PROTON_0101.ESP

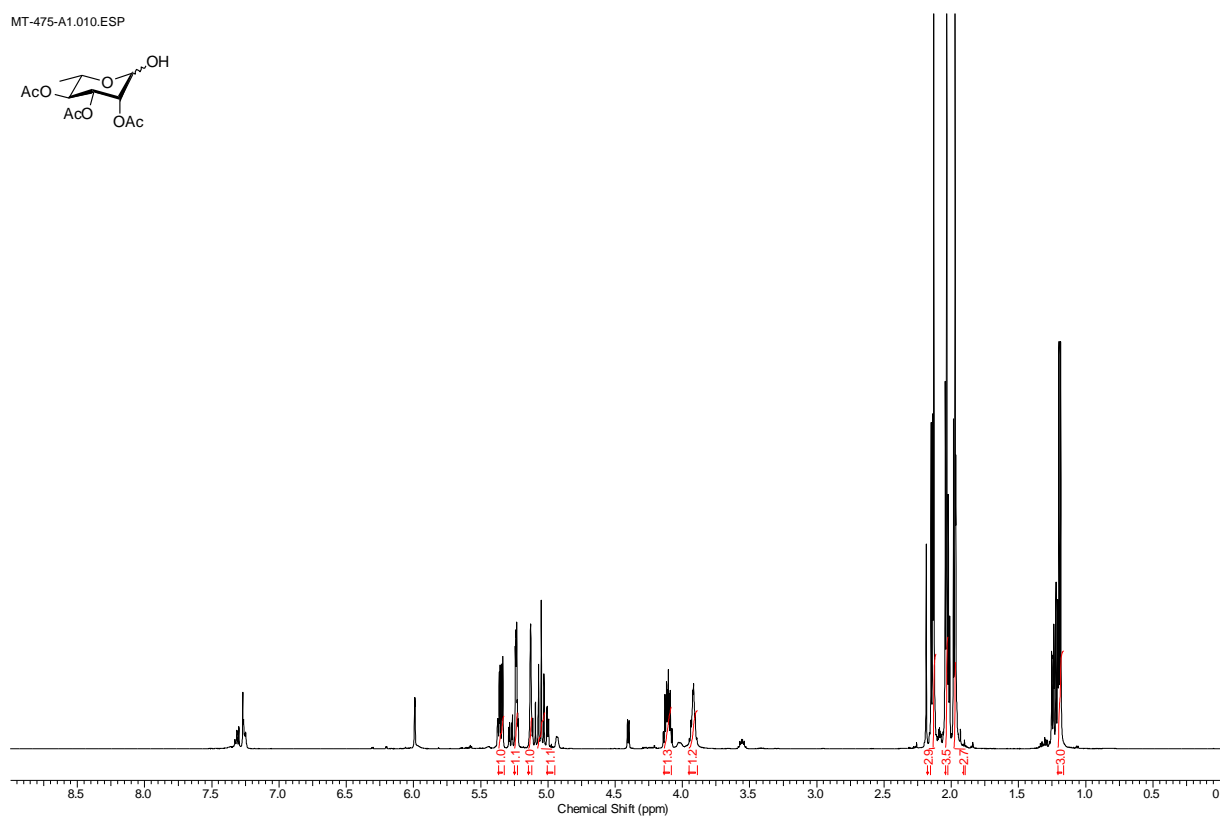
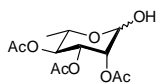


CARBON_0101.ESP



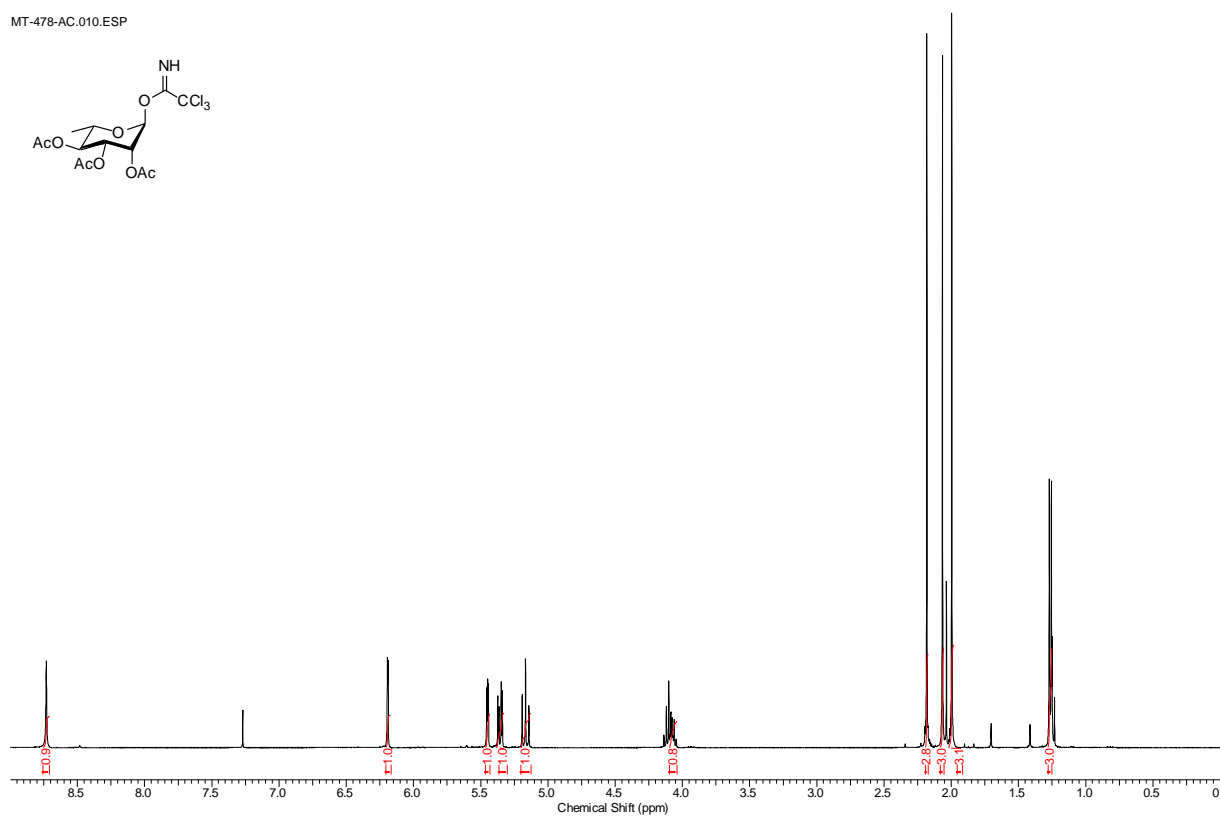
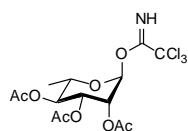
Verbindung 120

MT-475-A1.010.ESP



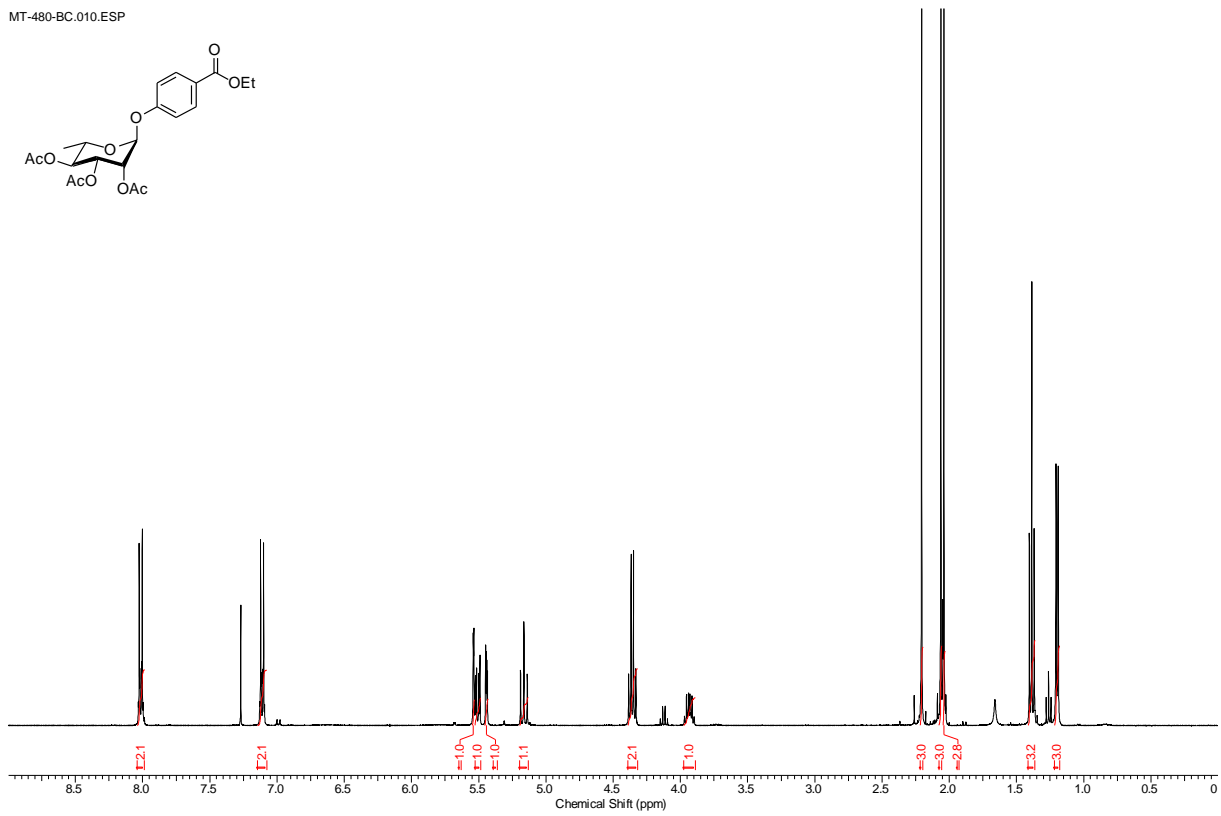
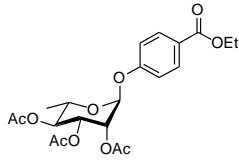
Verbindung 121

MT-478-AC.010.ESP



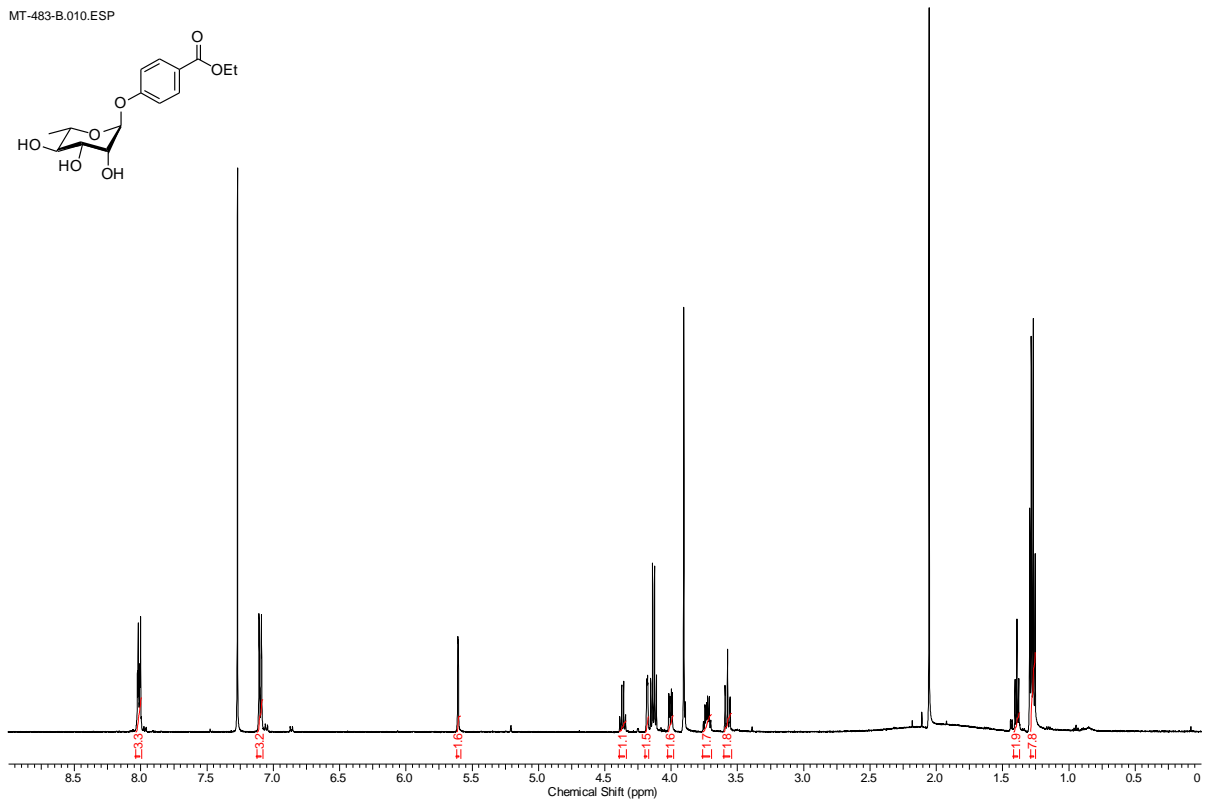
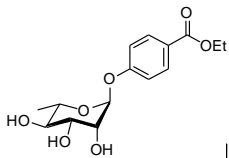
Verbindung 165

MT-480-BC.010.ESP



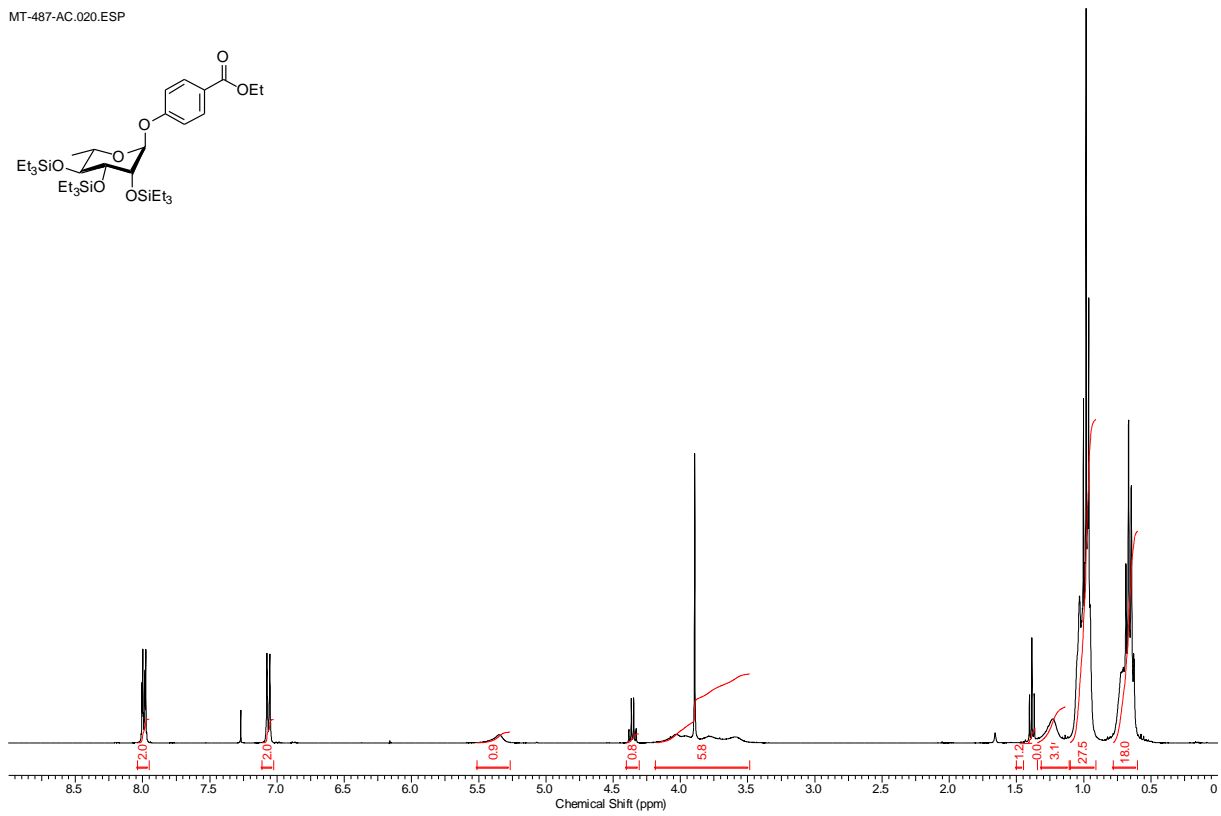
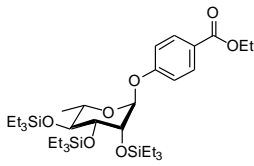
Verbindung 124

MT-483-B.010.ESP



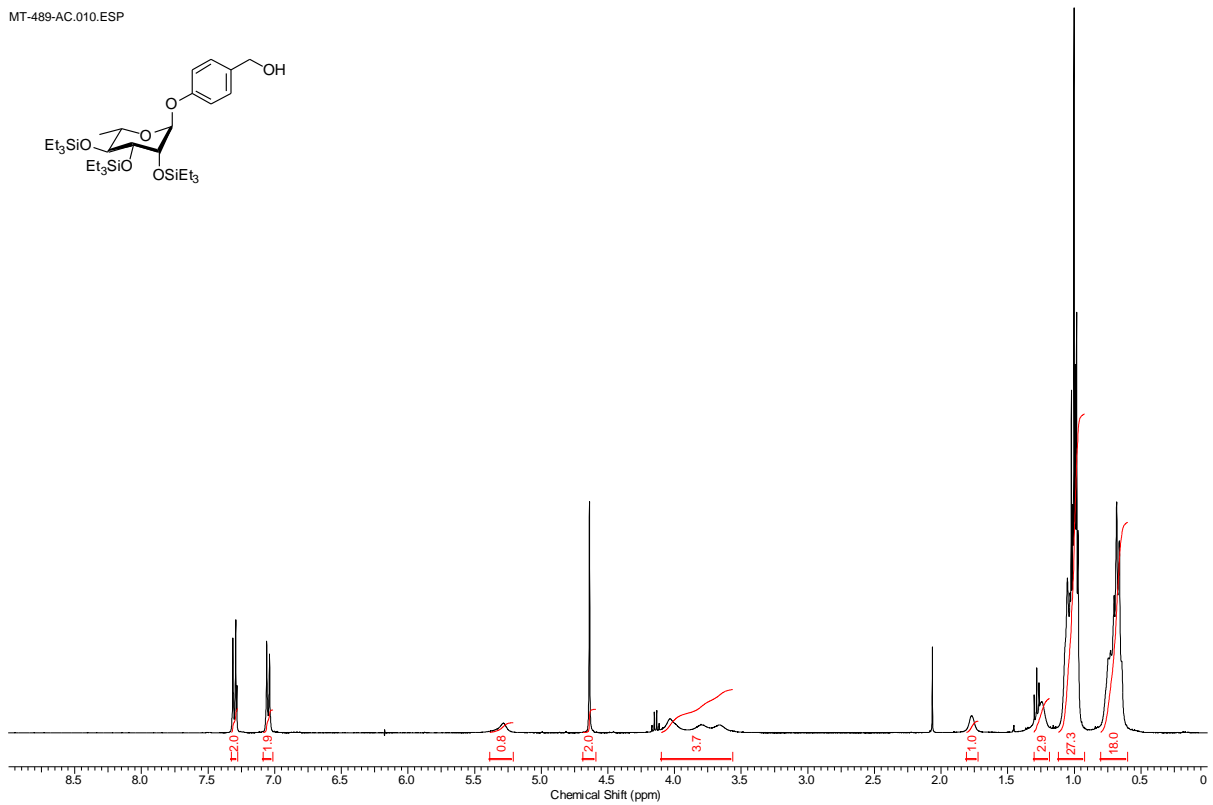
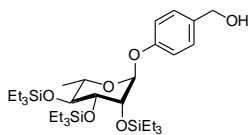
Verbindung 125

MT-487-AC.020.ESP



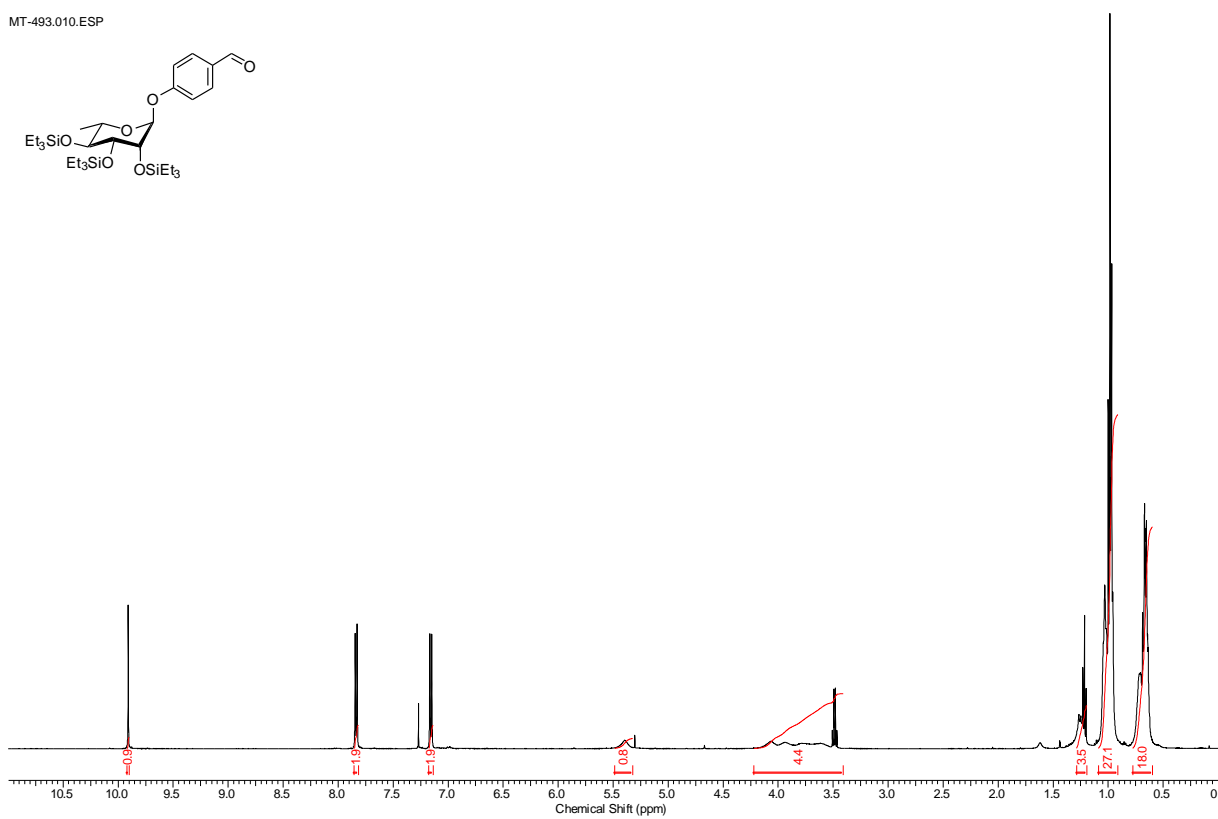
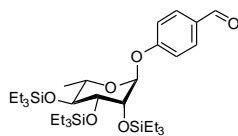
Verbindung 126

MT-489-AC.010.ESP



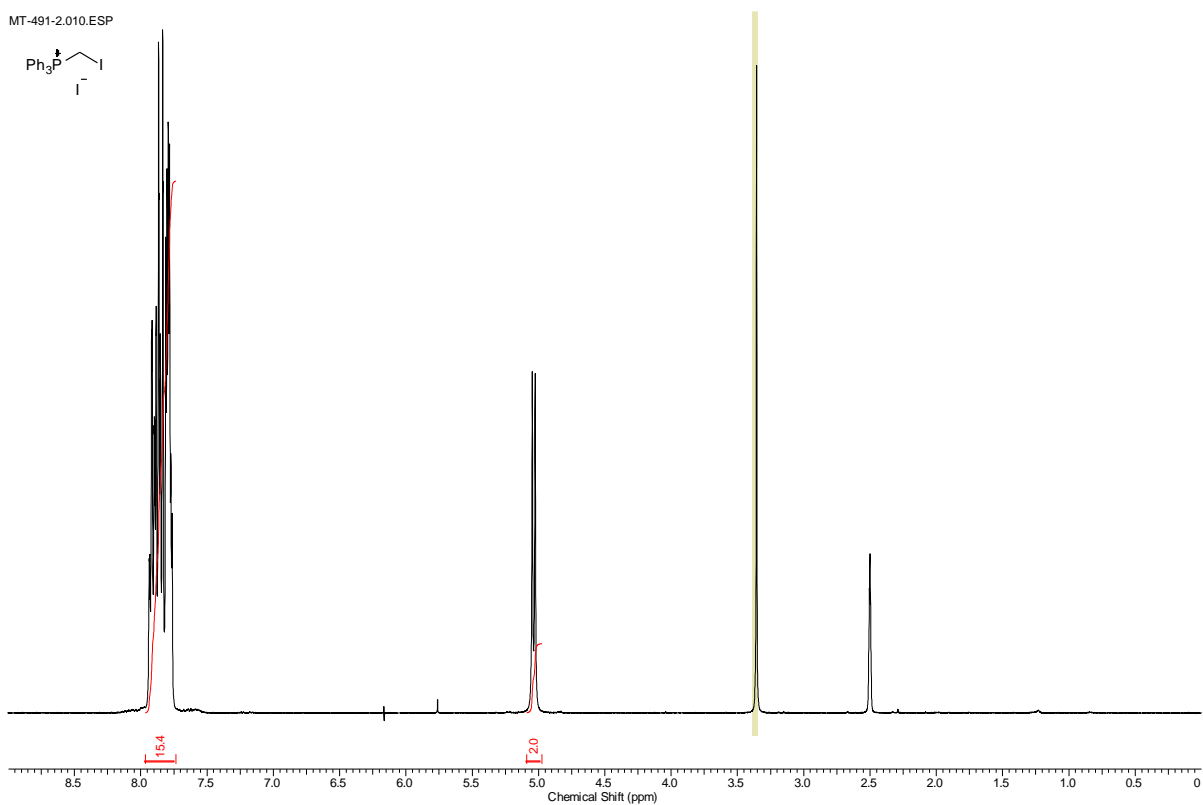
Verbindung 127

MT-493.010.ESP



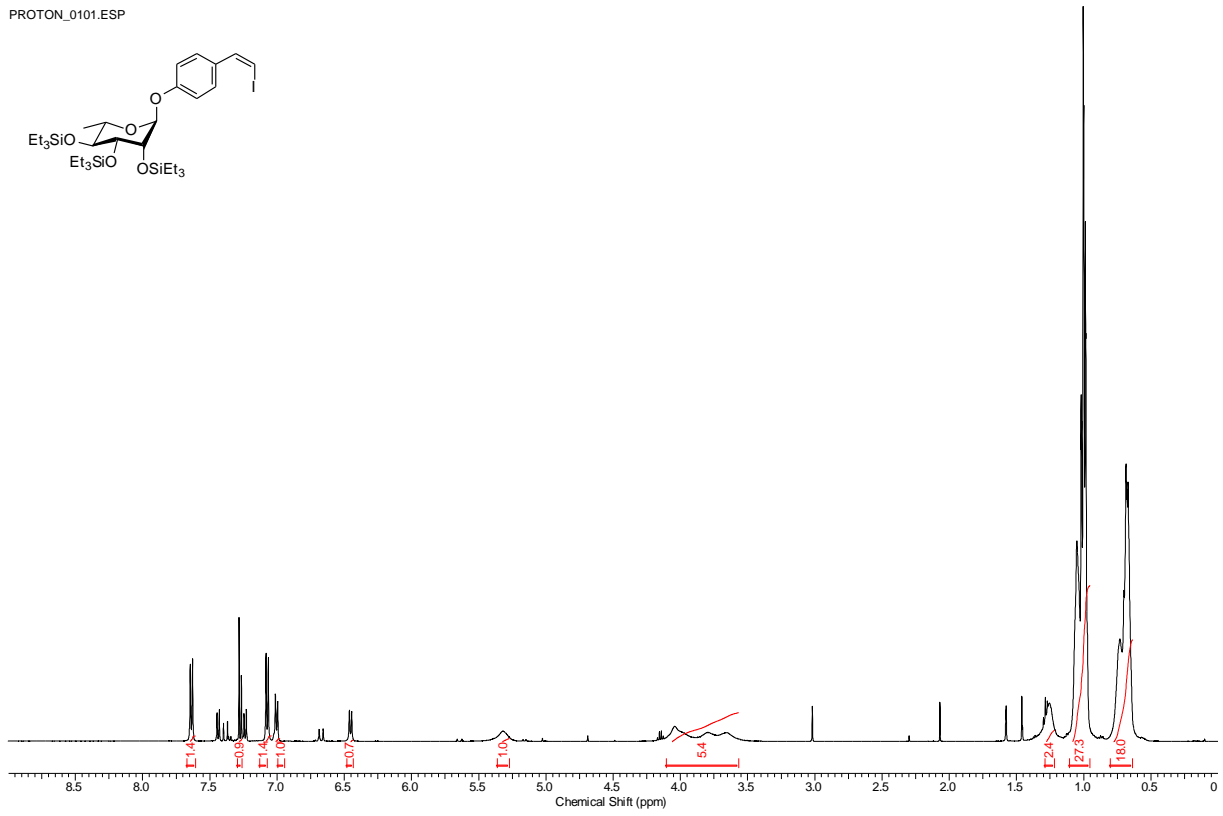
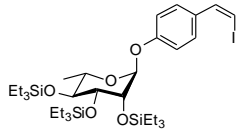
Verbindung 128

MT-491-2.010.ESP



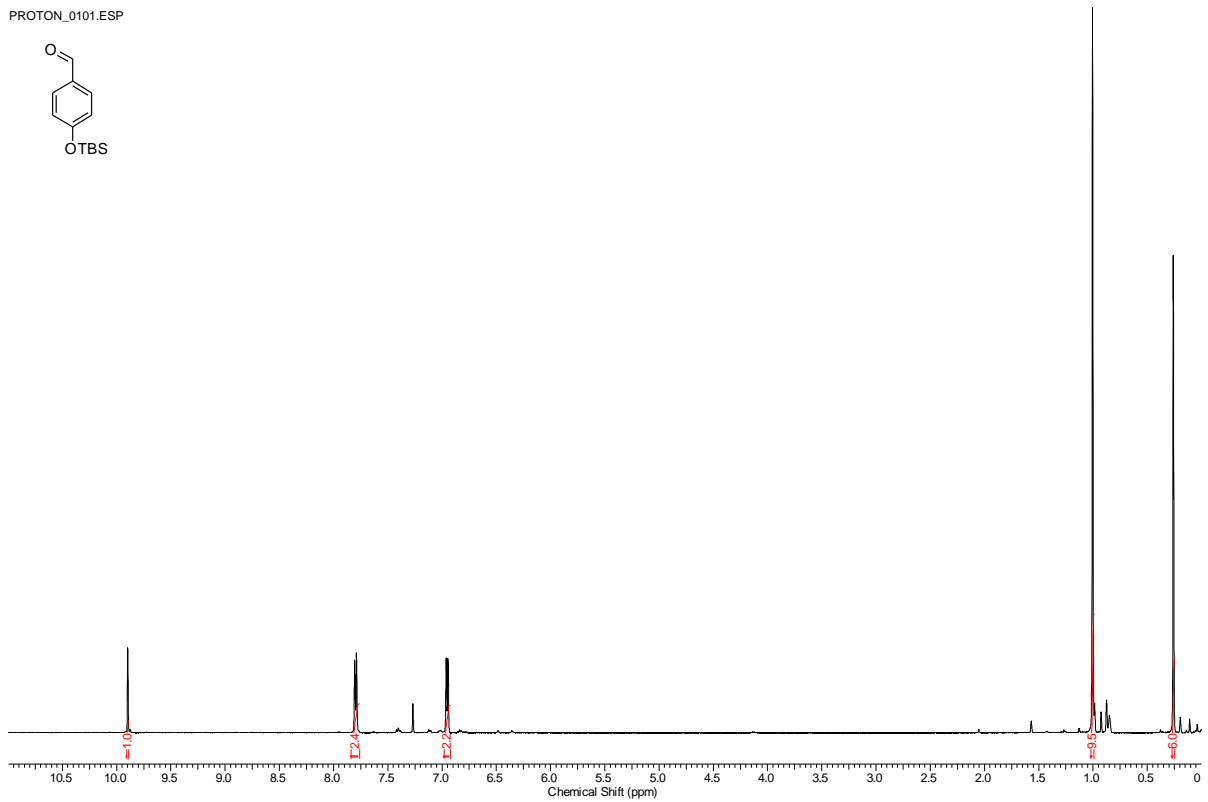
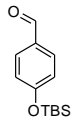
Verbindung 108

PROTON_0101.ESP



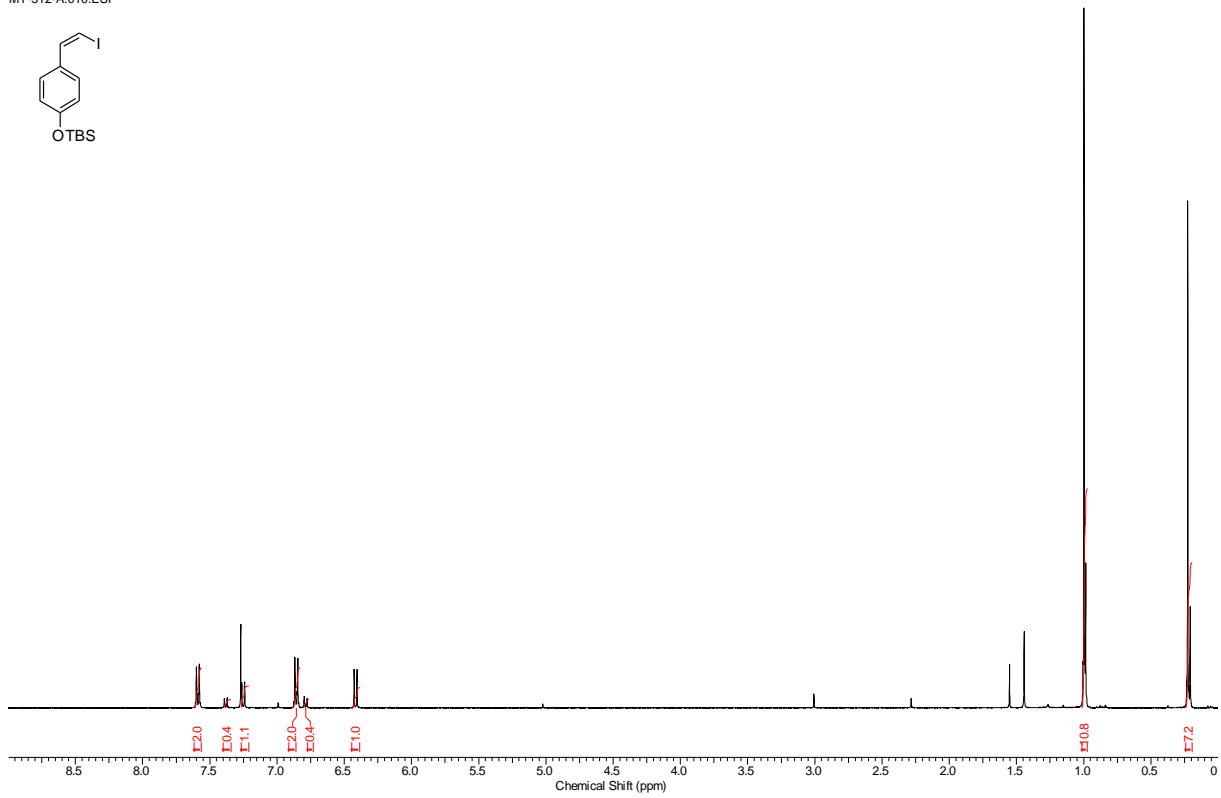
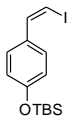
Verbindung 135

PROTON_0101.ESP



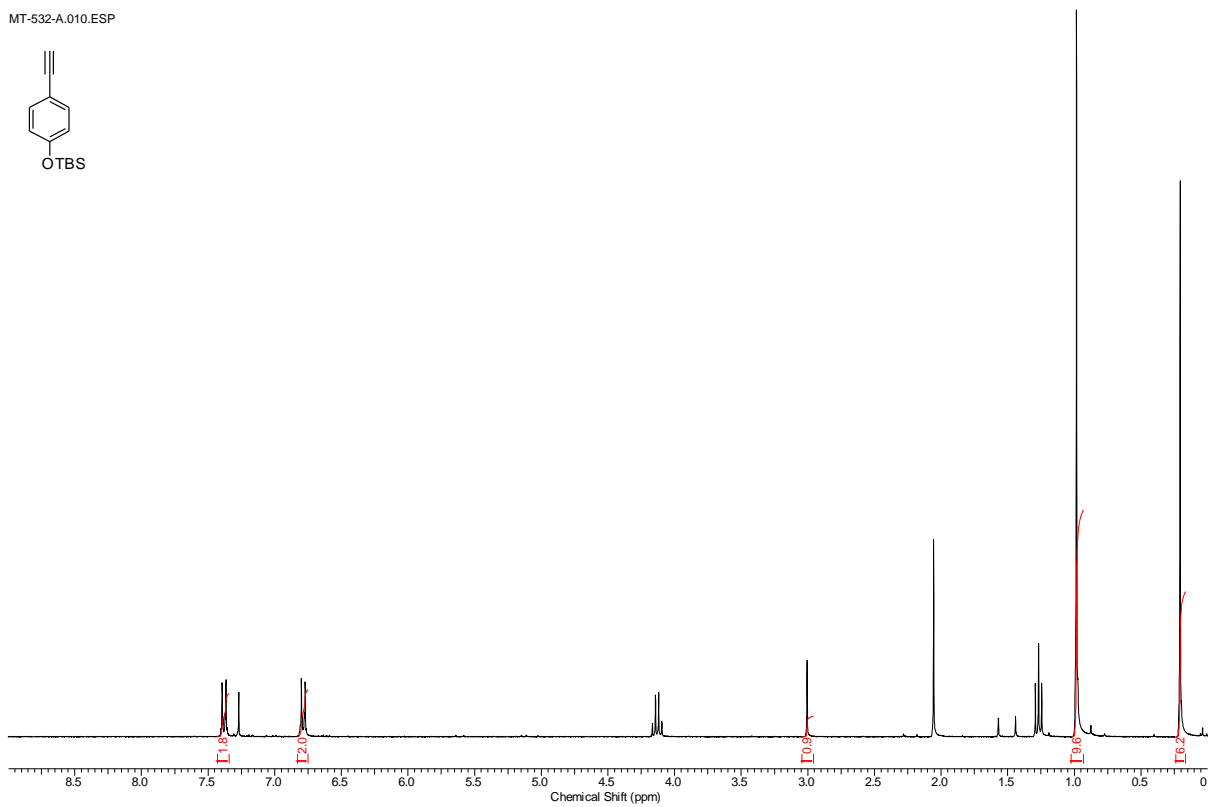
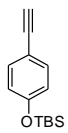
Verbindung 130

MT-512-A.010.ESP



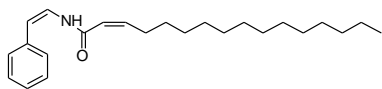
Verbindung 148

MT-532-A.010.ESP



Verbindung 150

MT-527-B.020.ESP



D Compound Characterization Checklist – Teil B

Compound, structure or table-entry number	New	Known	R _f	Melting point	Optical rotation	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	2D-NMR	IR	MS	HRMS	X-Ray	Note
111		X				X							
113		X	X			X	X						
114		X	X			X	X						
115		X	X			X	X						
107	X		X		X	X	X		X	X	X		
120		X	X			X							
121		X	X			X	X						
122		X	X			X	X						
124		X	X			X							
125		X	X			X							
126		X	X			X							
127		X	X			X							
108	X		X			X							contaminated
135		X	X			X	X						
130	X		X			X							
148		X	X			X							
150	X		X			X							

E Lebenslauf

Name: Matthias Tokarski

Adresse: Reinhard-zu-Rhynern-Str. 18
59069 Hamm

E-Mail: matthias.tokarski@tu-dortmund.de

Geburtsdatum/-ort: 13.10.1984 in Hamm (Westfalen)

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet, 1 Tochter

STUDIUM

10/2009 – 01/2013 Promotion an der Technischen Universität Dortmund
Forschungsthemen: „Synthese eines fluorierten Derivats des Phenolischen
Glykolipids I“ und „Synthese der Myxotyroside A und B“
Betreuerin: Dr. Alexandra Hölemann

11/2007 – 09/2009 Studium an der Technischen Universität Dortmund, Studiengang: Chemie
Abschluss: Master of Science
Schwerpunkt: Organische Chemie
Thema der Abschlussarbeit: „Synthese der Monosaccharidbausteine eines fluorierten
Derivats des Phenolischen Glykolipids I“
Betreuerin: Dr. Alexandra Hölemann

10/2004 – 11/2007 Studium an der Technischen Universität Dortmund, Studiengang: Chemie
Abschluss: Bachelor of Science
Thema der Abschlussarbeit: „Gold-Katalyse in wässriger Lösung“
Betreuer: Prof. Dr. Norbert Krause

SCHULISCHE AUSBILDUNG

08/1995 – 06/2004 Privates Ursulinengymnasium in Werl
Abschluss: Abitur

08/1991 – 07/1995 Carl-Orff-Grundschule in Werl-Hilbeck

F Posterpräsentationen

1. M. Tokarski, A. Hölemann, *Studien zur Synthese eines fluorierten Derivats des Phenolischen Glycolipids I*, 3. Tag der Chemie, Dortmund **2010**.
2. M. Tokarski, A. Hölemann, *Towards the Synthesis of a Fluorinated Derivative of Phenolic Glycolipid I*, ORCHEM, Weimar **2010**.
3. M. Tokarski, K. Belger, A. Hölemann, *Towards the Synthesis of a Fluorinated Derivative of Phenolic Glycolipid I*, 4. Tag der Chemie, Dortmund **2011**.
4. M. Tokarski, A. Hölemann, *Towards the Synthesis of a Fluorinated Derivative of Phenolic Glycolipid I*, 16th European Carbohydrate Symposium (EuroCarb), Sorrento (Italien) **2011**.
5. M. Tokarski, A. Hölemann, *Towards the Synthesis of a Fluorinated Derivative of Phenolic Glycolipid I*, GDCh Wissenschaftsforum Chemie, Bremen **2011**.
6. M. Tokarski, A. Hölemann, *Synthesis of a Fluorinated Derivative of Phenolic Glycolipid I*, 5. Tag der Chemie, Dortmund **2012**.
7. M. Tokarski, A. Hölemann, *Synthesis of a Fluorinated Derivative of Phenolic Glycolipid I*, 26th International Carbohydrate Symposium, Madrid (Spanien) **2012**.
8. M. Tokarski, E. Mischler, A. Hölemann, *Towards the Total Synthesis of Myxotyrosides A and B*, ORCHEM, Weimar **2012**.
9. M. Tokarski, E. Mischler, A. Hölemann, *Towards the Total Synthesis of Myxotyrosides A and B*, 3. Junges Chemie Symposium Ruhr, Dortmund **2012**.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt.

Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Dortmund, den 21.01.2013

Matthias Tokarski