

Neuartige glycofunktionalisierte Platin-Komplexe mit potentieller Antitumorwirkung

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
Fachbereich Chemie
Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Universität Hamburg

Vorgelegt von
Janina Margret Möker
aus Buxtehude

Hamburg 2011

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Thiem

2. Gutachter: Prof. Dr. C. Stark

Tag der Disputation: 04.03.2011

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 16. Dezember 2007 bis zum 05. Januar 2011 in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. J. Thiem am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. J. Thiem danke ich sehr herzlich für die interessante Aufgabenstellung, den gewährten wissenschaftlichen Freiraum und sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit.

Für Dennis

Es wird die Zeit kommen, da du glaubst, alles sei geschafft. Das ist der Anfang.

(Louis L'Amour)

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
A	Adenin
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolutes
AcCl	Acetylchlorid
AcOH	Essigsäure
Äq.	Äquivalente
Ara	D-Arabinose
AZT	Azidothymidin
BADMA	Benzaldehyddimethylacetal
Bn	Benzyl
BuOH	Butanol
C	Cytosin
CD	<i>circular dichroism</i>
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
CSA	(1S)-Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
DCM	Dichlormethan
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EE	Ethylacetat
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
FAB	<i>fast atom bombardment</i>
G	Guanin
Gal	D-Galactose
Glc	D-Glucose
GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin (2- <i>N</i> -Acetamido-2-desoxy-D-glucose)
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMG	<i>high mobility group</i>

HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
hUBF	<i>upstream binding factor</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
LHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amid
Lit.	Literaturwert
Lsg.	Lösung
M	Molarität, mol/L
MALDI-TOF	<i>matrix assisted laser desorption ionisation – time of flight</i>
Man	D-Mannose
MeOH	Methanol
MeRib	Methyl- α/β -D-ribofuranosid
Mes	Mesityl (1,3,5-Trimethylbenzen)
MMR	<i>mismatch repair</i>
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)
NER	<i>nucleotide excision repair</i>
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
Nu	Nucleophil
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
RF	Rückfluss
Rib	D-Ribose
RNA	Ribonucleinsäure
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
T	Thymin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBP	<i>TATA-box binding protein</i>
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	Trifluoressigsäure

Abkürzungsverzeichnis

THF	Tetrahydrofuran
Trt	Trityl (Triphenylmethyl)
Zers.	Zersetzung

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 MEDIKAMENTE MIT KOHLENHYDRATBAUSTEINEN	1
1.2 KREBS UND DESSEN BEHANDLUNGSMETHODEN	3
1.3 CISPLATIN UND SEINE ANALOGA	5
1.4 PLATIN-KOMPLEXE MIT KOHLENHYDRATEN	17
2. ZIELSETZUNG	20
3. SYNTHESSEN	22
3.1 CISPLATIN-ANALOGA MIT KOHLENHYDRATEN ALS ZWEIZÄHNIGE LIGANDEN	22
3.1.1 SELEKTIVE SCHÜTZUNG DER KOHLENHYDRATVORSTUFEN	22
3.1.2 EINFÜHRUNG DER ZUR KOMPLEXBILDUNG FÄHIGEN SUBSTITUENTEN	29
3.1.3 ENTSCHÜTZUNG	42
3.1.4 KOMPLEXIERUNG	48
3.2 GLUCOSE ALS VIERZÄHNIGER LIGAND FÜR PLATIN	54
3.2.1 2,3-DIAMINOGLUCOSE MIT BUTYLSPACER UND MALONAT IN 4-POSITION	54
3.2.2 KOMPLEXIERUNG	57
4. MESSUNGEN	58
4.1 STABILITÄTSUNTERSUCHUNGEN IN WÄSSRIGEN LÖSUNGEN	58
4.1.1 DIE METHODE	58
4.1.2 VERFOLGUNG DER HYDROLYSE	61
4.2 UNTERSUCHUNGEN AN ZELLKULTUREN	63
4.2.1 DIE METHODE	63
4.2.2 ERGEBNISSE	64
5. ZUSAMMENFASSUNG	67
6. SUMMARY	69
7. EXPERIMENTELLER TEIL	71
7.1 ALLGEMEINE METHODEN	71
7.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN	72
7.3 SPEZIELLE SYNTHESSEN	74
8. SICHERHEITSHINWEISE	153
9. LITERATUR	155

1. Einleitung

Neben den Proteinen, Lipiden und Nucleinsäuren stellen Kohlenhydrate eine der Hauptklassen der Biomoleküle dar. In der Natur sind sie in vielfältigen Variationen ubiquitär vorhanden und erfüllen dort die unterschiedlichsten Aufgaben. Allen Substanzen dieser Klasse ist die Häufung funktioneller Gruppen (überwiegend der Hydroxygruppe) im Verhältnis zu ihrer Molekülgröße gemein. Durch diese Eigenschaft bauen die Monosaccharide komplexe Oligo- und Polysaccharide auf, die in Organismen verschiedene Funktionen haben, z. B. sind Cellulose (ein β ,1-4-Polyglucan) bei Pflanzen und Chitin (ein β ,1-4-Polysaccharid aus *N*-Acetylglucosamin-Bausteinen) bei Insekten und Pilzen als Gerüstsubstanzen essentiell.¹ Andere Polysaccharide wie Stärke bei Pflanzen und Glycogen bei Tieren (beides α ,1-4-Polyglucane mit unterschiedlichem Anteil an α ,1-6-Verzweigung) dienen der Speicherung von Energie und können bei Bedarf Glucose freisetzen, die dann mittels verschiedener Stoffwechselwege in andere Metabolite umgewandelt oder letztendlich zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut werden kann, um Energie in Form von Adenosintriphosphat zu erzeugen.²

Sogenannte Glykokonjugate, die sich in Glycolipide, Lipopolysaccharide, Glycoproteine, Glycopeptide und Peptidoglycane unterteilen, übernehmen in allen Organismen vor allem bei den Säugertieren wichtige Funktionen. So sind viele dieser Konjugate Bestandteil von Zellmembranen, in denen sie spezifische Kohlenhydratstrukturen präsentieren und dort z. B. an Zell-Zell-Erkennungsprozessen bei der Immunisierung beteiligt sind.³ Solche Eigenschaften machen Kohlenhydrate auch interessant für Anwendungen in der Medizin.

1.1 Medikamente mit Kohlenhydratbausteinen

Trotz ihres ubiquitären Vorkommens und ihrer mannigfaltigen Funktionen werden Kohlenhydrate nicht selten als für die medizinische Forschung ungeeignet erachtet. Gründe hierfür sind vor allem ihre strukturelle Komplexität und ihre hohe Hydrophilie, die eine geringe Bioverfügbarkeit mit sich bringt, aber auch ihre Instabilität im Organismus besonders bei oraler Aufnahme.⁴ Ein gutes Beispiel dafür, dass diese Nachteile durch die effektive medizinische Wirkung von Kohlenhydratstrukturen vernachlässigbar werden, sind die Aminoglycosidantibiotika. Schon 1944 wurde von Waksman *et al.*⁵ mit Streptomycin das erste dieser Art isoliert. Später kamen die Familien der Neomycine (1949),⁶ der Kanamycine

(Umezawa, 1957)⁷ und der Gentamycine (Weinstein, 1963)⁸ hinzu, von denen noch heute viele gegen die verschiedensten Bakterien eingesetzt werden. Sie bestehen alle aus verschiedenen Aminosuktern und einem "Pseudozucker" (Cyclitol) und hemmen die Proteinbiosynthese der Bakterien.⁹

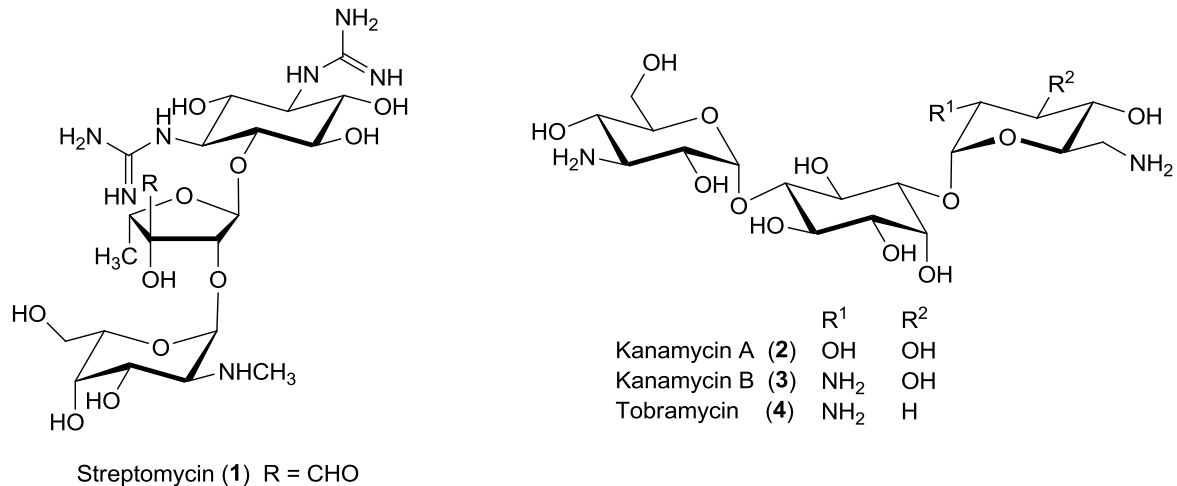


Abb. 1: Streptomycin (1) und drei Antibiotika der Kanamycin-Familie (2-4).

Auf Grund der essentiellen Bedeutung von Kohlenhydraten in der Ernährung des Menschen werden verschiedene Oligosaccharide wie Acarbose als Glucosidaseinhibitoren gegen den in den Industrienationen weit verbreiteten Diabetes Mellitus eingesetzt. Sie senken durch die Inhibierung der Verdauungsenzyme die Glucosekonzentration im Blut.¹⁰

Verschiedene Kohlenhydratderivate werden als sogenannte Nucleosidanaloga wie z.B. AZT [Azidothymidin(5)] und Brivudin (6) gegen Viruserkrankungen, ausgelöst durch Retroviren, eingesetzt.^{11,12} Doxifluridin und Floxuridin (7) sind ebenfalls Nucleosidanaloga. Sie werden nicht gegen Viren, sondern als Zytostatikum gegen Krebs eingesetzt und setzen in der Zelle Fluoruracil (5-FU) frei, welches nicht kovalent mit der DNA wechselwirkt und so Translation und Transkription beeinträchtigt.¹³ Auch Cytarabin,¹⁴ Gemcitabin (8)¹⁵ und Cladribin (9)¹⁶ sind Nucleosidanaloga und werden als Antimetabolite gegen Krebs eingesetzt.

Etoposid (10)¹⁷ und Teniposid (11)¹⁸ sind Glycoside, die das Enzym Topoisomerase II hemmen, die Zytokinese unterdrücken und so den Apoptosemechanismus der Zelle auslösen. Verstärkt wird ihre Zytotoxizität, weil sie Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA bewirken.

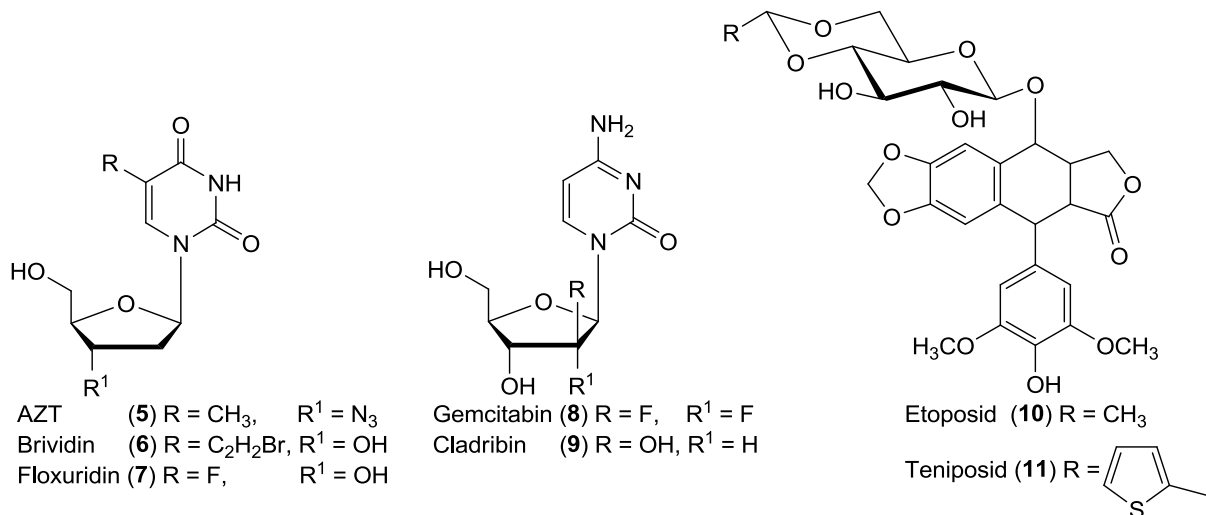


Abb. 2: Ausgewählte Nucleosidanaloge (5-9) sowie Eto- (10) und Teniposid (11).

Weitere Beispiele von Medikamenten mit Kohlenhydratrest sind die zur Gruppe der Interkalantien gehörenden Anthracycline.¹⁹ Das Antibiotikum Bleomycin beinhaltet ebenfalls Kohlenhydratreste und interkaliert nicht nur mit der DNA, sondern hemmt auch die DNA-abhängige Polymerase.²⁰

Erwähnenswert ist ebenfalls Streptozocin aus der Substanzklasse der Glucosamine mit Nitrosoharnstoff-Funktion, welches bei einer seltenen Form von Pankreaskrebs eingesetzt wird.²¹

1.2 Krebs und dessen Behandlungsmethoden

Die Medizin unterscheidet zwischen benignen (gutartigen, z. B. Muttermale oder Fettgeschwülste, Lipome) und malignen (bösartigen) Tumoren. Maligne Tumore werden als Krebs bezeichnet, aber auch benigne Tumore können durch Entartung zu malignen werden. Bei malignen Tumoren wachsen und teilen sich die Zellen unkontrolliert, verdrängen gesundes Gewebe, wachsen in dieses hinein und können so dessen Funktion beeinträchtigen. Die Entstehung von bösartigen Tumoren kann unterschiedliche Auslöser haben, die zu einer Störung des genetisch geregelten Gleichgewichts zwischen Zellzyklus (Wachstum und Teilung) und Zelltod (Apoptose) führen.²²

In Deutschland stellen Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar, wobei nicht jede Krebserkrankung tödlich endet. Die Heilungsrate aller Krebsarten liegt zurzeit bei 30-40%. Gegenwärtig sind ca. 100 verschiedene Arten bekannt, die sich in Überlebenschancen, Behandlungsmöglichkeiten und

Bildung von Metastasen unterscheiden.²³ Dabei werden Krebserkrankungen in drei Arten eingeteilt: 1) infiltrierende Tumore, die Gewebegrenzen überschreiten und so in benachbartes Gewebe hineinwachsen, 2) destruierende Tumore, die umliegendes Gewebe zerstören und 3) metastasierende Tumore, die über die Blut- und Lymphbahnen siedeln oder durch Abtropfungen Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden.²²

Neben der operativen Entfernung von Tumoren und benachbarten Lymphknoten gibt es weitere Behandlungsmöglichkeiten wie die Strahlentherapie und die Medikamentenbehandlung mit Zytostatika, die die Proliferation der Krebszellen hemmen. Auch die Behandlung mit Hormonen, die die Versorgung des Tumorgewebes mit Nährstoffen verringern, Radioimmuntherapie und die palliative Behandlung bzw. Förderung der Lebensqualität der Patienten bieten Alternativen.²⁴

Zytostatika sind natürliche oder synthetisch hergestellte Substanzen. Sie stören verschiedene Stoffwechselvorgänge, die im Zusammenhang mit dem Zellwachstum oder der Zellteilung stehen. Da diese Vorgänge bei allen Zellen gleich sind und deshalb auch gesunde Zellen in ihrem Zyklus gestört werden, kommt es häufig zu Nebenwirkungen. Neben den Tumorzellen, die eine erhöhte Zellteilung und eingeschränkte Reparaturkapazitäten aufweisen, sind auch andere schnell wachsende Zellen wie Epithelzellen besonders betroffen (u.a. Haarwurzelzellen, Schleimhautepithelzellen von Mund und Magen-Darm-Trakt). Deshalb treten Übelkeit und Erbrechen sowie auch eine Beeinträchtigung des blutbildenden Knochenmarks auf, was zu einer Verminderung der weißen und/oder der roten Blutkörperchen führt.²²

Zytostatika lassen sich in spezielle Gruppen einteilen. Zu diesen gehören die Alkylantien, die Alkylgruppen auf die DNA übertragen und Interkalantien, die kovalent an die DNA binden und so das Anlagern von Polymerasen verhindern. Weiterhin gehören dazu Antibiotika sowie Mitosehemmer, die an das Protein Tubulin binden, welches eine wichtige Aufgabe bei der Zellteilung hat. Ebenfalls zu erwähnen sind Taxane, die die Zellteilung verhindern sowie Topoisomerasehemmer und Platinanaloga. Diese verhindern oder schränken durch Bildung von DNA-Addukten Replikation, Transkription und Translation des genetischen Materials erheblich ein und gehören so zu den wirksamsten Zytostatika.²⁵

1.3 Cisplatin und seine Analoga

1845 wurde der Diammindichloroplatin(II)-Komplex (**12**, Abb. 4), heute bekannt unter dem Namen Cisplatin, erstmals von Michel Peyrone synthetisiert und erhielt deshalb auch zunächst den Namen „Peyrone’s Chloride“. ²⁶ Seine Struktur wurde 1893 von Alfred Werner aufgeklärt. ²⁷

Die biologische Aktivität von Platinkomplexen wurde 1965 zufällig von B. Rosenberg entdeckt. Bei Untersuchungen der Auswirkungen eines elektrischen Feldes auf das Verhalten von *Escherischia coli* Bakterien stellte er ein enormes Längenwachstum und starke Filamentbildung fest, welche durch die Hemmung der Zellteilung ohne gleichzeitige Inhibierung des Wachstums ausgelöst wurden.

Es zeigte sich jedoch, dass nicht das angelegte elektrische Feld für dieses Verhalten verantwortlich war, sondern Chloroplatinkomplexe, die sich aus der vermeintlich inerten verwendeten Platinelektrode bildeten. ²⁸

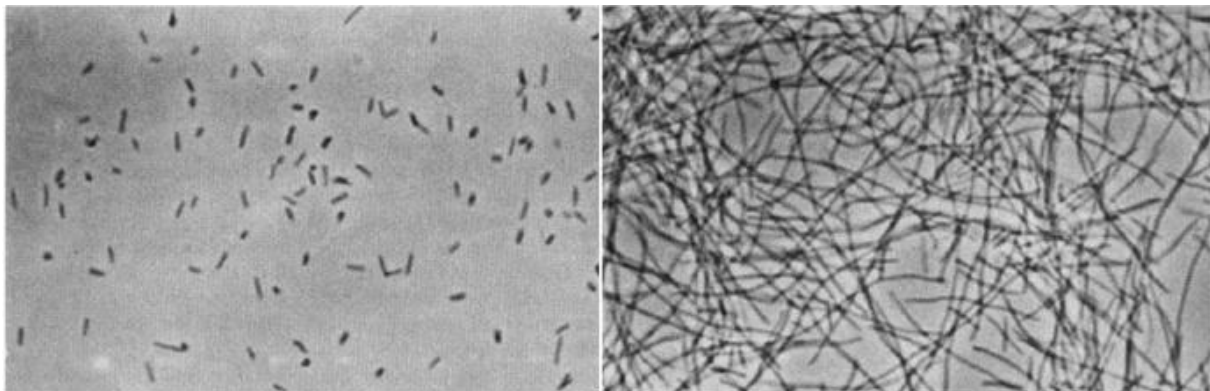


Abb. 3: Phasenkontrastfotomikroskopie von *E.coli*-Zellen in Medium ohne (links) und mit Cisplatin (rechts, 8 ppm). ²⁹

Weitere Untersuchungen zeigten die starke Antitumoraktivität des *cis*-Diammindichloroplatins(II) (Cisplatin, **12**), ³⁰ welches deshalb seit 1978 in der klinischen Praxis eingesetzt wird. Besonders wichtig ist es in der Therapie von Hodenkrebs, wird aber auch gegen Blasen-, Zervix-, Kopf-Hals-, Ösophagus- und kleinzellige Bronchialkarzinome eingesetzt. Bei der Verabreichung von Cisplatin (**12**) treten jedoch starke Nebenwirkungen wie Neurotoxizität, Ototoxizität (was zu Taubheit und Gleichgewichtsstörungen führen kann) sowie Übelkeit und Erbrechen auf. Außerdem wird die klinische Effektivität durch primäre oder erworbene Resistenzen bei vielen Patienten limitiert. Daher werden immer neue Cisplatinderivate entwickelt, wobei die folgenden vier pharmakodynamische und pharmakokinetische Substanzcharakteristika:

- Steigerung der zytotoxischen Effizienz
- Reduzierung des Toxizitätsprofils
- Erweiterung des therapeutischen Spektrums
- Überwindung der Kreuzresistenz zu Cisplatin (**12**)

maßgebend für die Entwicklung verbesserter Derivate sind. Es haben bis dato über 30 Platinverbindungen präklinische und klinische Studien erreicht. Dabei schnitten zwei Derivate, das Carbo- (**13**) und das Oxaliplatin (**14**) besonders gut ab und werden bis heute in der Praxis eingesetzt. In Japan ist ebenfalls Nedaplatin (**15**) als Medikament gegen diverse Tumore zugelassen.³¹

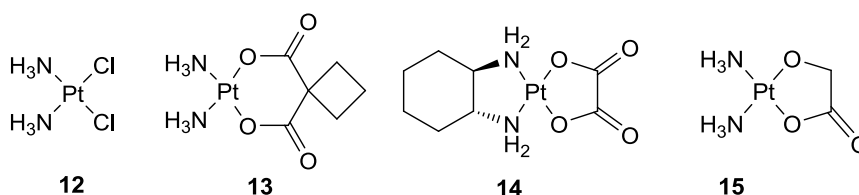


Abb. 4: Cisplatin (**12**), Carboplatin (**13**), Oxaliplatin (**14**) und Nedaplatin (**15**).

Cisplatin (**12**)

Cisplatin (**12**) hat eine quadratisch planare Struktur und liegt nach intravenöser Applikation in der extrazellulären Flüssigkeit als inaktive Prodrug vor. Es gelangt über passive Diffusion und durch aktiven Transport mittels des Kupfer-Transporters Ctr1P durch die Zellmembran in die Zelle. Da in der Zelle mit $[\text{Cl}^-] = 3\text{--}20 \text{ mM}$ (im Gegensatz zum extrazellulärem Medium mit $[\text{Cl}^-] = 100 \text{ mM}$) eine sehr geringe Chloridionen-Konzentration vorliegt, unterliegt das Cisplatin einer Hydrolyse.³¹

Dabei werden beide Chloro-Liganden im basischen Medium irreversibel und unabhängig von der Chloridionen-Konzentration gegen Hydroxygruppen ausgetauscht. Im neutralen bis sauren Medium stellt sich jedoch ein von der Chloridionen-Konzentration abhängiges kompliziertes Gleichgewicht zwischen verschiedenen Komplexen ein, welches Miller *et al.*^{32,33} wie in Abb. 5 gezeigt formulieren. Auf Grund der hohen Chloridionen-Konzentration außerhalb der Zelle liegt hier das unreaktive Cisplatin (**12**, roter Komplex in Abb. 5) vor. In geringeren Mengen können jedoch ein oder beide Chloro-Liganden gegen Hydroxygruppen ausgetauscht werden, so dass zwei weitere neutrale Komplexe **17** und **18** entstehen, die wie das Cisplatin (**12**) durch die Zellmembran gelangen können. Bewiesen ist auch, dass außerhalb der Zelle der einfachgeladene Monoaqua-Komplex **16** in geringer Menge entsteht, welcher mit Nucleophilen z. B. des Blutserumalbumins oder anderer Plasmaproteine reagieren kann. In

dieser Form kann der Komplex entweder ebenfalls in die Zelle gelangen oder über die Nieren ausgeschieden werden.³³ Der Proteinbindungsanteil ist mit über 90% sehr hoch, so dass ein Viertel bis die Hälfte des aufgenommenen Cisplatins renal ausgeschieden wird.³⁴ Es reicht sich trotzdem in Leber, Nieren, Milz, Prostata, Blase, Hoden und Pankreas sowie in der Muskulatur und im Tumorgewebe an. Die Halbwertszeit in den Organen ist dabei unterschiedlich lang (in der Haut über 30 Tage). Außerdem kann Cisplatin (**12**) die Plazentaschranke überschreiten und in die Muttermilch übergehen.³¹

Es wird angenommen, dass es sich bei der am häufigsten auftretenden Spezies in wässriger Lösung um den $\text{cis-[PtCl(NH}_3)_2(\text{OH}_2)]^+$ -Komplex (**16**, grüner Komplex in Abb. 5) handelt.^{35,36} Dieser entsteht durch einfache Hydrolyse in der Zelle (grüner Komplex in Abb. 5). Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass der Diaquakomplex **155** bzw. der hier gezeigte Aquahydroxykomplex **19**, die allerdings nur in sehr geringen Mengen entstehen, die reaktiveren Spezies in Bezug auf die DNA darstellen. Aus dem Monoaquakomplex (**16**) entsteht hingegen zu 50% der Monohydroxy-Komplex (**17**). Zusammenfassend liegt also außerhalb der Zelle das verabreichte Cisplatin (**12**) hauptsächlich unverändert (roter Komplex in Abb. 5) und somit inaktiv vor. Innerhalb der Zelle wird einer der Chloro-Liganden durch einen Aqua-Liganden substituiert, so dass der reaktive $\text{cis-[PtCl(NH}_3)_2(\text{OH}_2)]^+$ -Komplex (**16**, grüner Komplex in Abb. 5) in der höchsten Konzentration vorliegt, welcher dann u. a. zum Diaqua- **155** oder zum Aquahydroxykomplex **19** weiter reagiert, welche mit der DNA Addukte bilden.

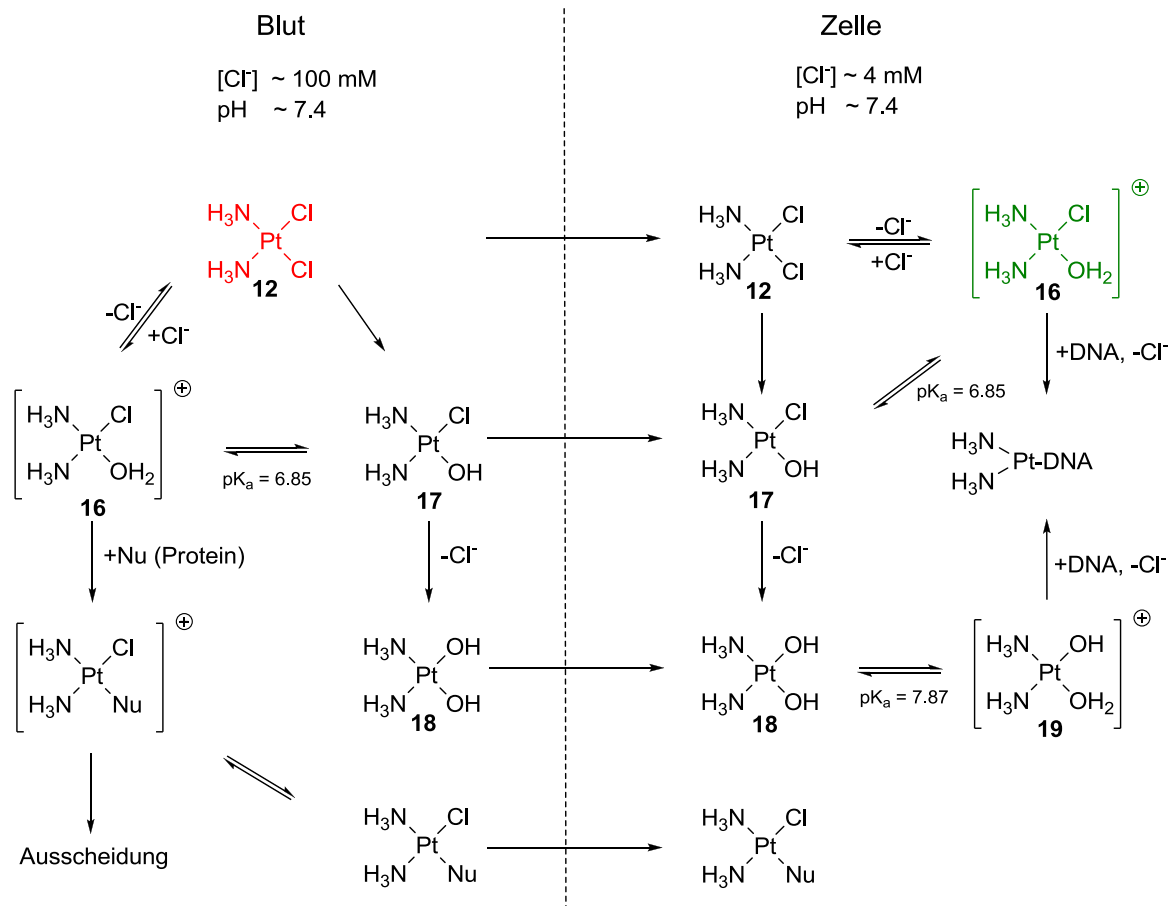


Abb. 5: Hydrolyse von Cisplatin.³³

In der Zelle reagieren die verschiedenen Pt-Spezies mit diversen Zellbestandteilen wie RNA, Proteinen, Membranphospholipiden,³⁷ Mikrofilamenten des Cytoskeletts³⁸ und DNA.³⁹ Untersuchungen von J.J. Roberts *et al.*⁴⁰ und T. Miyahara *et al.*⁴¹ zeigen, dass mit Abstand am meisten Pt-Moleküle an die DNA binden.

Dabei sind, wie in Abb. 6 gezeigt, verschiedene Pt-DNA-Addukte gefunden worden. Die Hauptadduktform ist mit 47-50% eine 1,2-Intrastrang-d(GpG)-Quervernetzung (Abb. 6(d)), bei der der $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$ -Rest kovalent an zwei benachbarte Guanin-Reste desselben Strangs bindet. Mit 23-28% treten daneben die 1,2-Intrastrang-d(ApG)-Quervernetzungen (Abb. 6(f)) auf. Außerdem kommen 1,3-Intrastrang-d(GpNpG)-Quervernetzungen (mit N = beliebige Base, Abb. 6(e)) mit 8-10% vor. In kleineren Mengen tritt ebenfalls einfach an die DNA gebundenes Platin auf, welches an der zweiten freien Bindungsstelle verschiedene Liganden wie Proteine (Abb. 6(c)) oder andere Nucleophile (Abb. 6(a)) gebunden haben kann. Außerdem gibt es Interstrang-(GG)-Addukte (Abb. 6(b)).⁴²

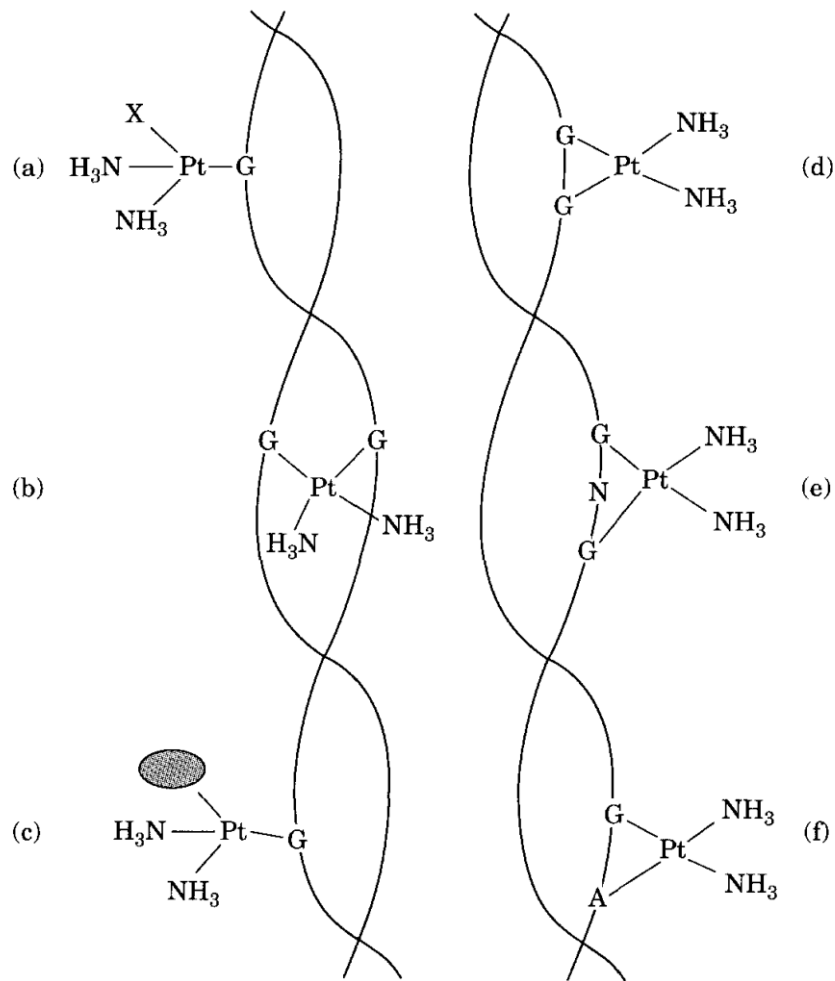


Abb. 6: Cisplatin-DNA-Addukte.⁴³

Das Platin koordiniert wie in Abb. 7 beim 1,2-Intrastrang-d(GpG)-Addukt an das Stickstoffatom N7 der beiden Guaninreste. Außerdem bildet einer der beiden Ammin-Liganden eine Wasserstoffbrückenbindung (in Abb. 7 als gestrichelte Linien dargestellt) zu einem Phosphatsauerstoff des DNA-Rückgrats. Dabei kommt es zu einer Verdrillung der DNA, ohne dass jedoch die Watson-Crick-Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Basenpaaren aufgebrochen werden.^{44,45}

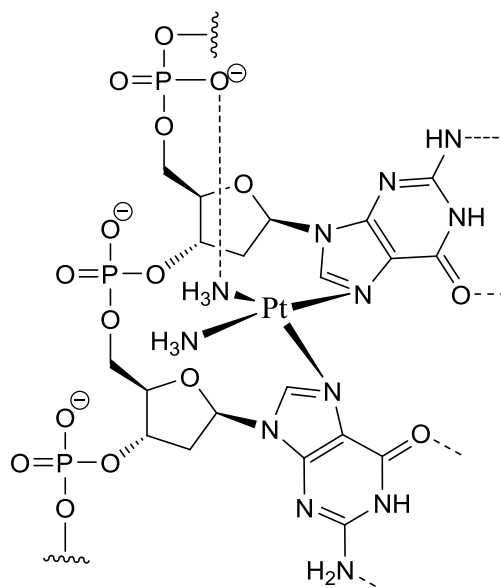


Abb. 7: *cis*-Diamminplatin-Intrastrang-Bindungsstelle an Guanin-Nucleobasen, (nur ein Strang gezeigt, keine räumliche Darstellung).

In Abb. 8 ist ein 5'-d(CCTCAGGCCTCC)-3'-DNA-Doppelstrang mit einem Cisplatin-1,2-Intrastrang-d(GpG)-Addukt (links) und ein unbeschädigter Doppelstrang (rechts) gezeigt.⁴⁶ Dabei ist deutlich zu erkennen, dass bei der Koordination von Platin an zwei benachbarte Guaninreste die DNA in Richtung der großen Furche abgeknickt wird.⁴⁷ Außerdem wird die DNA um ca. 21° entwickelt, was zu einer leicht erweiterten kleinen Furche führt.⁴⁸ Dabei spielt vermutlich auch die neugebildete Wasserstoffbrückenbindung zwischen einem der Ammin-Liganden des Cisplatin (12) und der 5'-Phosphatgruppe der DNA eine Rolle.⁴⁹

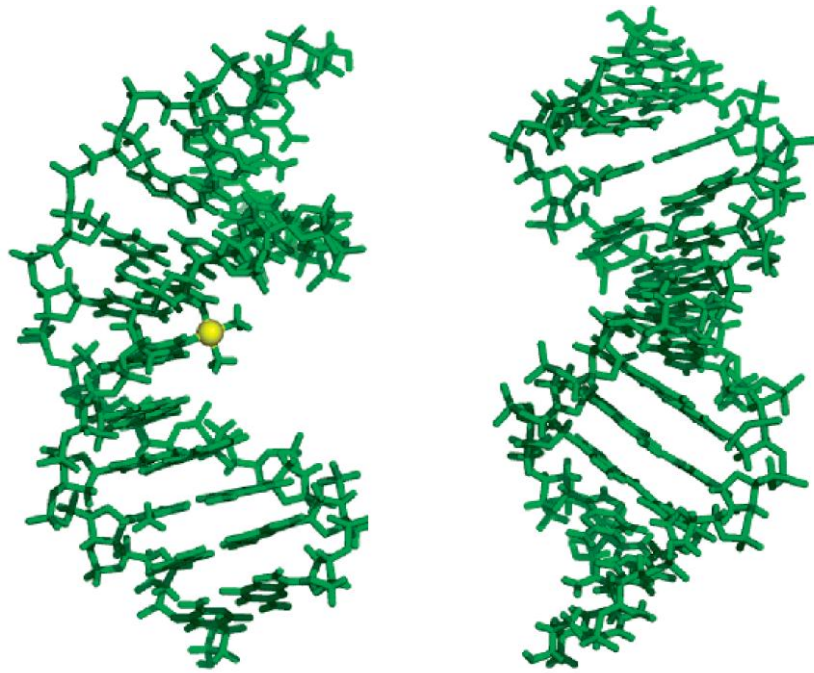


Abb. 8: Stereoansicht der durchschnittlichen Strukturen eines 5'-d(CCTCAGGCCTCC)-3'-DNA-Doppelstranges mit Cisplatin (links) und ohne Cisplatin (rechts) in Lösung. Das Platin-Atom ist dabei als gelbe Kugel dargestellt.⁴⁶

In Abb. 9 sind die zentralen vier Basenpaare des Cisplatin-DNA-Addukts (grün) und der unbeschädigten DNA (blau) aus Abb. 8 übereinander gelegt. Hier ist ebenfalls die Veränderung der Lage der Nucleotide in der DNA deutlich zu erkennen. Die Abstände der Atome, die in der unbeschädigten DNA die Watson- und Crick-Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, vergrößern sich, was zu einer Destabilisierung der DNA-Doppelhelix führt. Dies wurde von Reedijk *et al.*⁴⁹ durch Analysen von Protonen- und Phosphor-NMR-Daten sowie CD-Spektren bestätigt. Außerdem sinkt die "Schmelztemperatur" der DNA (3 mM Lösung) um 10-20 °C.

Der so erzeugte DNA-Schaden kann von über 20 individuellen Proteinen u. a. von den hMSH2⁵⁰- oder hMutSα⁵¹-Komponenten der mismatch-repair (MMR) Komplexe, den nichthistonischen chromosomalen high-mobility-group 1 und 2 Proteinen (HMG),⁵² von dem menschlichen RNA Polymerase I Transkriptionsfaktor upstream binding factor (hUBF)⁵³ und dem Transkriptionsfaktor TATA binding protein (TBP)⁵⁴ erkannt werden. Durch das Binden dieser Proteine an die DNA wird dann in der Zelle eine komplexe, bisher nicht vollständig geklärte Signalkaskade ausgelöst, die in der Apoptose der Zelle endet.⁵⁵ Außerdem wird durch die Bildung von HMG1-Cisplatin-DNA-Addukten die beschädigte DNA vor Reparaturenzymen abgeschirmt.⁵⁶

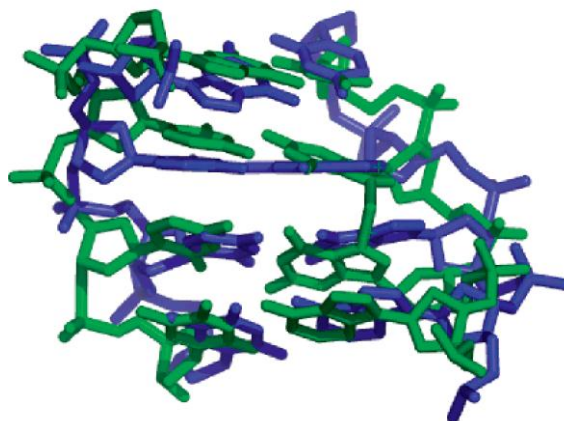


Abb. 9: Vergleich der zentralen vier Basenpaare des Cisplatin-DNA-Addukts (grün) und der unbeschädigten DNA (blau).⁴⁶

Ein Nachteil beim Einsatz von Cisplatin (**12**) sind die schon erwähnten primären und erworbenen Resistenzen. Viele Tumore wie Leber-, Kolorektal-, Prostata-, Mamma- oder Pankreaskarzinome sprechen von Anfang an nicht auf eine Cisplatintherapie an. Andere wie z. B. das Ovarialkarzinom entwickeln erst mit der Zeit eine Resistenz.⁵⁷ Die Effektivität der Resistenz setzt sich dabei aus mehreren Schutzsystemen zusammen. Unter anderem kann die Aufnahme des Cisplatins in die Zelle erniedrigt und der Efflux-Transport aus der Zelle gesteigert werden, was zu einer Erniedrigung der Platinkonzentration und somit der schadhaften DNA-Addukte führt.⁵⁸ Ein weiterer wichtiger Mechanismus ist die Substanzdeaktivierung vor der Bildung der DNA-Addukte. Diese zytoplasmatische Entgiftung wird durch Glutathion^{59,60} und Metallothioneine⁶¹ bewirkt, deren Konzentrationen in Cisplatin-resistenten Zellen nachweislich erhöht sind. Haben sich dann doch Platin-DNA-Addukte gebildet, können deren Auswirkungen auf die Zelle durch verstärkte Reparatur oder durch erhöhte Toleranz vermindert werden.⁶⁰ Ebenfalls kann die komplexe Signalkaskade, die nach Erkennung des DNA-Defekts die Apoptose einleitet, auf verschiedene Weise gestört sein, so dass die Krebszelle trotz Platinierung der DNA nicht beeinträchtigt wird.⁵⁵

Der zweite Nachteil sind die mit der Verabreichung von Cisplatin (**12**) verbundenen Nebenwirkungen. Dabei treten Nephro-, Neuro- und Ototoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Elektrolyt-, Seh- und Herzrhythmusstörungen, Haut- und Schleimhautentzündungen, Haarausfall sowie Störungen der Spermatogenese, Ovulation und Hämatopoese auf.³¹ Die zunächst dosislimitierende Nierenschädigung lässt sich durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr bei der Verabreichung von Cisplatin verringern, jedoch nicht vollständig verhindern.⁶²

Carboplatin (13)

Der Unterschied zwischen Cisplatin (12) und Carboplatin [*cis*-Diammin-(1,1-cyclobutandicarboxylat)platin(II), 13] liegt in der Art der Austrittsgruppe. Die Chloro-Liganden des Cisplatins (12) sind beim Carboplatin (13) gegen eine Cyclobutandicarboxylat-Gruppe ausgetauscht, was die gewebe- und intrazelluläre Verteilung der Platin-Komplexe beeinflusst.⁶³

Auf Grund der einfacheren Applizierbarkeit von Carboplatin (13) hat es Cisplatin (12) aus der Therapie Platin-sensibler Tumoren fast verdrängt. Es wird gegen Ovarial-, Bronchial- und Zervixkarzinome, Kopf-Hals-Tumore und im Rahmen von Hochdosischemotherapien mit Stammzelltransplantationen eingesetzt. Nicht wirksam ist es gegen Hodenkrebs, bei dessen Therapie Cisplatin Mittel der Wahl bleibt.⁶⁴

Verschiedene Vermutungen wurden angestellt, in welcher Weise Carboplatin (13) wirkt. Einige Gruppen gehen davon aus, dass es sich beim Carboplatin (13) um ein Prodrug für Cisplatin (12) handelt,⁶⁵ während die Gruppe von M.J. Cleare vermutete, dass Carboplatin (13) auf verschiedene Weisen (z. B. durch Enzyme) aktiviert wird.^{66,67} Studien über die renale Ausscheidung von Carboplatin (13) zeigten, dass der Cyclobutandicarboxylat-Ligand im Körper ausgetauscht wird.⁶⁸ So wurde die Vermutung belegt, dass Hydratisierung ein limitierender Prozess bei der Reaktion von Carboplatin (13) darstellt⁶⁹. Dabei wurden Geschwindigkeitskonstanten (bei Annahme einer Ringöffnungsreaktion pseudo erster Ordnung) von $k_{\text{obs}} = 7.2 \times 10^{-7} \text{ 1/s}^{69}$, $k_{\text{obs}} = 4.3 \times 10^{-7} \text{ 1/s}^{70}$ (in 0.1 M Phosphatpuffer bei 37 °C und pH = 7.0) und $k_{\text{obs}} = 1.2 \times 10^{-6} \text{ 1/s}^{70}$ (in 0.1 M Phosphatpuffer bei 37 °C, pH = 7.0 und 0.14 M Cl⁻) bestimmt. Die bei der Hydratisierung entstehenden Mono- und Diaquaformen bilden vergleichbar mit Cisplatin (12) Intra- und Interstrang-DNA-Crosslinks, welche wie oben beschrieben zur Hemmung der DNA-Synthese sowie der Transkription und letztlich zur Auslösung von Apoptose führen.⁷¹

Der Proteinbindungsanteil ist beim Carboplatin (13) mit 24-50% deutlich geringer als bei Cisplatin (12), dennoch werden 54-82% des verabreichten Carboplatins (13) über die Nieren ausgeschieden. Aus diesem Grund wird es in wesentlich höherer Dosis als Cisplatin (12) verabreicht.³¹ Es zeigt trotz der höheren Dosis, wohl auf Grund seiner Substitutionskinetik, welche durch den elektrostatischen und den Chelateffekts des Carboxylat-Liganden im Gegensatz zu Cisplatin verlangsamt ist, deutlich geringere Nebenwirkungen bei ungefähr gleicher Aktivität.⁶⁹ Dabei werden die Nephrotoxizität, das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen und auch die Neurotoxizität deutlich verringert. Andererseits nimmt die Myelotoxizität zu und wird zum dosislimitierenden Faktor. Neben diesen Nebenwirkungen

können vereinzelt auch Hämatoxizität (insbesondere Thrombozytopenie), Sehstörungen, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und Ovulation, Elektrolyt- und Herzrhythmusstörungen, Haut- und Schleimhautentzündungen sowie Hypersensitivitätsreaktionen auftreten.³¹

Genauso wie gegen Cisplatin (**12**) existieren Tumore mit primären oder erworbenen Resistenzen gegen Carboplatin (**13**).⁷²

Oxaliplatin (14)

Im Gegensatz zum Carboplatin (**13**) wurden zur Darstellung von Oxaliplatin (**14**) die Ammin-Liganden des Cisplatins (**12**) modifiziert. Dies beeinträchtigt die Struktur der Platin-DNA-Addukte.⁷³ Im Gegensatz zum Cisplatin (**12**) und Carboplatin (**13**), bei denen die Ausbildung der Addukte nahezu identisch verläuft, beobachtet man bei Oxaliplatin (**14**) eine wesentlich raschere Umsetzung. Oxaliplatin-DNA-Addukte sind außerdem wesentlich cytotoxischer.⁷⁴

Sie werden nicht durch das DNA-Mismatch-Reparatursystem erkannt und hemmen so die DNA-Replikation und Gentranskription auch in Tumoren, die gegen Cisplatin (**12**) und Carboplatin (**13**) Resistenzen aufweisen.⁷⁵ Haupteinsatzgebiet ist eine Kombinationstherapie mit 5-Fluoruracil und Calciumfolinat gegen Kolonkarzinome.⁷⁶

Im Gegensatz zu Cisplatin (**12**) besitzt Oxaliplatin (**14**) keine Nephrotoxizität. Es treten aber dosislimitierend Neuro- und in Kombination mit 5-FU/Calciumfolinat Myeltoxizität sowie Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Schleimhautentzündungen (dosislimitierend mit 5-FU/Calciumfolinat), allergische Reaktionen und Hepatotoxizität auf.³¹

Nedaplatin (15)

Beim 1986 von Totani *et al.* vorgestellten Nedaplatin (**15**) wurden die Chloro-Liganden des Cisplatins (**12**) gegen Glycolsäure ausgetauscht.⁷⁷ Seit 1995 ist es in Japan zugelassenes Medikament gegen klein- und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome sowie von Tumoren von Hoden, Kopf, Nacken, Ovarien, Zervix und des Ösophagus.⁶⁴ Es zeigte sich als weniger nephro- und neurotoxisch als **12** und **13** und weist eine langsamere Hydrolyse als Cisplatin (**12**) auf.⁷⁸ 2,5 Stunden nach Verabreichung liegen noch circa 80% des Nedaplatins ungebunden im Blutplasma vor und 50% werden innerhalb von acht Stunden im Körper über die Nieren ausgeschieden.⁷⁹

Neuere Entwicklungen

Die Entwicklung weiterer Medikamente ähnlicher Struktur wird intensiv fortgesetzt und nahezu ständig werden neue Platinkomplexe vorgestellt. Dabei liegt das Augenmerk der Entwicklung auf der Steigerung der Wirksamkeit, der Verringerung der Toxizität oder auch auf der Überwindung der auftretenden Resistenzmechanismen.

Zur Erweiterung des Wirkspektrums und der Resistenzüberwindung wurden sterisch gehinderte Komplexe wie z. B. Picoplatin (**20**) entwickelt (Abb. 10).⁸⁰ Bei diesem wurde in *in vitro* und *in vivo* Studien Aktivität gegen das humane Ovarialkarzinom nachgewiesen.⁸¹ Durch die sterische Abschirmung des Platin-Atoms durch das α -Picolin (2-Methylpyridin) können zellentgiftende Verbindungen wie Glutathion⁸² und andere zelluläre Thiole (Metallothionein, Cystein, Methionin) das Platin nicht binden.⁸³ So wird ein wichtiger Resistenzmechanismus außer Kraft gesetzt, und klein- und nichtkleinzelligen Bronchial-, Ovarial-, Prostata-, Blasen-, Zervix- und Mammakarzinome sprechen auf eine Behandlung an.^{80,81,84} Dabei konnte ein synergistischer Effekt in einer durchgeführten Phase-I-Studie in Kombination mit Paclitaxel nachgewiesen werden.⁸⁵ Nebenwirkungen sind vor allem Myelosuppression, gekennzeichnet durch Thrombozytopenie und Neutropenie.⁸⁶

Neben den Platin(II)-Verbindungen wurden auch Platin(IV)-Verbindungen auf ihre Wirksamkeit gegen verschiedene Tumore getestet. Diese oktahedralen Platin-Komplexe sind in wässriger Lösung stabiler als die quadratisch planaren Analoga und machen somit eine orale Applikation möglich.^{87,88,89} Es wird hier davon ausgegangen, dass außer- oder auch innerhalb der Zelle zunächst eine Reduktion zu Pt(II) erfolgt. Jedoch wurden auch schon Pt(IV)-DNA-Addukte nachgewiesen. Ein Beispiel ist das Satraplatin (**21**, Abb. 10), welches oral verabreicht werden kann und als einem Metabolitengemisch von 21 mit mindestens fünf daraus gebildeten Folgeverbindungen vorliegt.⁹⁰ Dabei wurde eine erhöhte intrazelluläre Verfügbarkeit im Vergleich mit Carboplatin festgestellt und die Wirksamkeit von Satraplatin gegen kleinzelligen Bronchialkarzinom sowie beim Ovarial-, Kolon-, Mamma- und Zervixkarzinom konnte belegt werden.³¹ Als Nebenwirkungen traten in den klinischen Test immer Neutro-, Thrombozyto- und Leukopenie auf. Daneben können Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Ösophagitis auftreten. Nephro-, Neuro- oder Ototoxizitäten wurden dagegen nicht beobachtet.⁹¹ Zurzeit befindet sich Satraplatin in der dritten klinischen Phase.⁹²

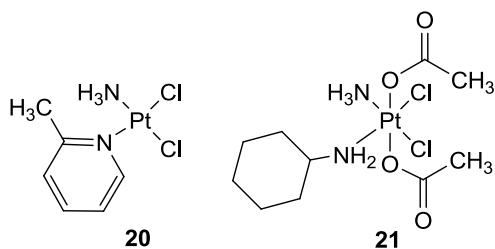


Abb. 10: Picoplatin (20) und Satraplatin (21).

Verschieden multinukleare Platinkomplexe bestehen aus zwei bis vier Platinzentren mit *cis*- oder *trans*-Konfiguration, welche dabei über Polyaminoketten verschiedener Länge miteinander verknüpft wurden. Diese können ein gegenüber den mononuklearen Cisplatinanaloga unterschiedliches DNA-Bindungsmuster ausbilden, was dann wiederum zu gesteigerter zytotoxischer Aktivität führen sollte. Die trinukleare, bifunktionelle Substanz BBR3463 (**22**) enthält zwei monofunktionale *trans*-Platineinheiten, welche über eine Platintetraammineinheit mit Hilfe zweier Hexylketten verbunden sind. Die DNA wird mit den endständigen Platin-Atomen langkettig intra- und interquervernetzt. Es treten vermehrt 1,4-Interstrang-DNA-Addukte auf, welche nicht von HMG- und *nucleotide excision repair* (NER-) Proteinen erkannt werden. Alle Addukte werden durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und über elektrostatische Wechselwirkungen zwischen der DNA und den Liganden des mittleren Pt-Atoms stabilisiert. Für **22** wurde cytotoxische Aktivität gegenüber Cisplatin-resistenten Tumorzelllinien nachgewiesen. Als Nebenwirkungen treten Neutropenie (eine Form der Leukopenie: Abnahme der weißen Blutkörperchen), Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie leichte Nephrotoxizität auf. Auf Grund einer in Phase II der klinischen Tests festgestellten niedrigen Aktivität wurden weitere Untersuchungen jedoch eingestellt.⁹³

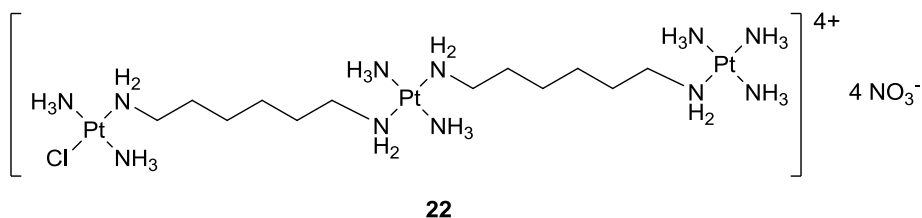


Abb. 11: BBR3463 (22).

Weiterführende Entwicklung stellen Platinkomplexe mit biologisch aktiven Substanzen dar, mit denen die Wirkung selektiv auf die Tumorzellen gerichtet und somit die Nebenwirkungen gesenkt werden soll. Dabei wurden Komplexe mit Aminosäuren als Liganden entwickelt,

welche als Carriermoleküle den Komplex verstärkt in die Tumorzellen bringen sollten,^{94,95} was wiederum die Toxizität vermindern könnte.

Außerdem wurde Platin u. a. mit DNA-Interkalatoren, Östrogenderivaten, Porphyrinen und Gallensäuren verknüpft. Die Pt-Verbindungen mit zwei Gallensäuremolekülen von Criado *et al.*⁹⁶ werden z. B. erhöht von der Leber aufgenommen und sollten so länger im Organismus verweilen.⁹⁷

1.4 Platin-Komplexe mit Kohlenhydraten

Es wurden schon einige Versuche unternommen Kohlenhydrate als Liganden für Platin einzusetzen. Häufig wurde dabei die Ammin-Liganden gegen Kohlenhydrate oder kohlenhydrathaltige Verbindungen ausgetauscht.

Schon 1986 veröffentlichten Tsubomura *et al.*⁹⁸ zwei Platin-Komplexe mit 2,3-Diaminozuckern als Ligand. 1990 wurden diese und ähnliche auf ihre Antitumoraktivität getestet. Sie zeigten Antitumoraktivität gegen Sarcoma S180 und wiesen eine niedrigere Toxizität als Cisplatin (**12**) bei Mäusen auf.⁹⁹ 2007 wurde dann der 2,3-Diamino-2,3-didesoxyglucose-Komplex (**23**) von Keppler *et al.*¹⁰⁰ aufgegriffen und durch Substitution der Chloro-Liganden zu den Komplexen **24-26** umgesetzt sowie die entsprechenden *galacto-* **27** und *manno-*Derivate **28** hergestellt. Es zeigten sich hier für die untersuchten Komplexe (an den Zelllinien CH1, HeLa, SW480 und U20S) durchgehend höhere IC₅₀-Werte als für Carboplatin (**13**) und Oxaliplatin (**14**).

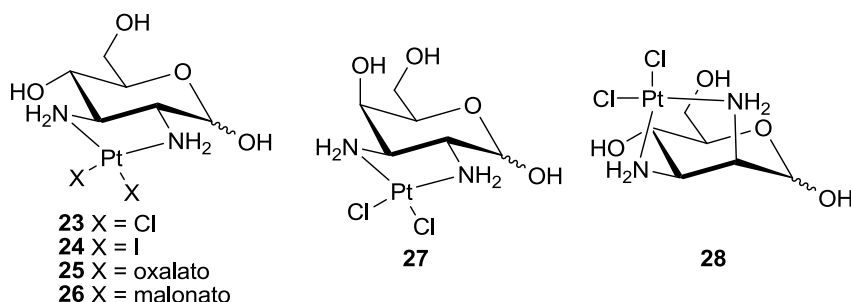


Abb. 12: Ausgewählte auf Diaminozuckern basierende Pt-Komplexe.

1993 zeigten Hanessian *et al.*,¹⁰¹ dass auch offene Zucker an Platin gebunden werden können. Dazu wurden ausgehend von D-Mannitol die 1,2- und die 5,6-OH-Gruppen Isopropyliden-geschützt. Die noch freien OH-Gruppen 3 und 4 wurden dann über mehrere Schritte

(Mesylierung, Substitution mit Natriumazid und Hydrierung) in Aminofunktionen überführt und der Zucker über diese an Platin gebunden.

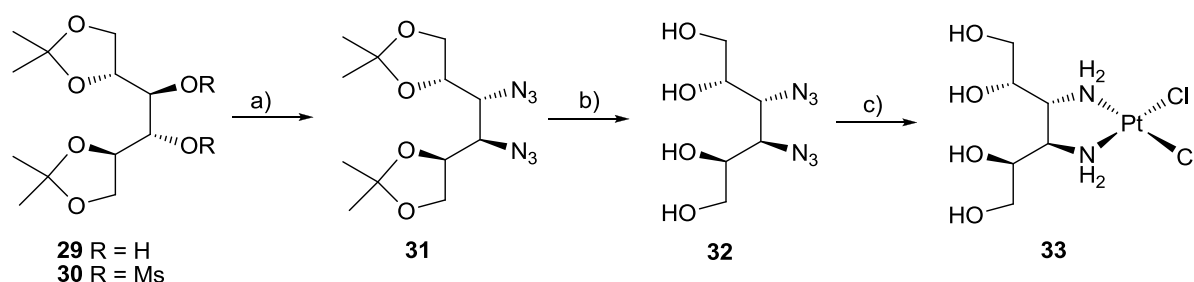


Abb. 13: Synthese eines Diaminodideoxyalditol als Cisplatin-Analogon:

a) NaN₃, Bu₄NCl, Toluol, RF; b) AcOH, H₂O, 60 °C, 1 h; c) Pd/C, H₂, MeOH; K₂[PtCl₄], H₂O.

Y. Mikata *et al.*^{102,103} veröffentlichte 2001 acht Platin-Komplexe mit verschiedenen Kohlenhydratdiaminen. Wie in Abb. 14 gezeigt, wurde dabei das Dichloroplatin über einen 1,3- oder einen 1,2-Diaminopropanchelatring O-glycosidisch an Monosaccharide wie Glucose (1999 synthetisiert und charakterisiert von Chen *et al.*¹⁰⁴), Galactose und Xylose gebunden. Die Antitumoraktivität dieser Verbindungen wurde an P388 Zellen getestet, welche in Mäuse implantiert wurden. Dabei wurde festgestellt, dass alle Komplexe eine deutlich geringere Toxizität als Cisplatin (12) aufweisen. Außerdem unterschieden sich die einzelnen Komplexe in ihrer Aktivität. Über die Aktivität im Vergleich zu Cisplatin (12) wurden allerdings keine Aussagen getroffen. Chen *et al.*¹⁰⁵ veröffentlichten 2002 außerdem nach dem Prinzip von Mikata *et al.* aufgebaute Komplexe mit Lactose und einem daraus enzymatisch synthetisiertem Trisaccharid als Kohlenhydratbaustein.

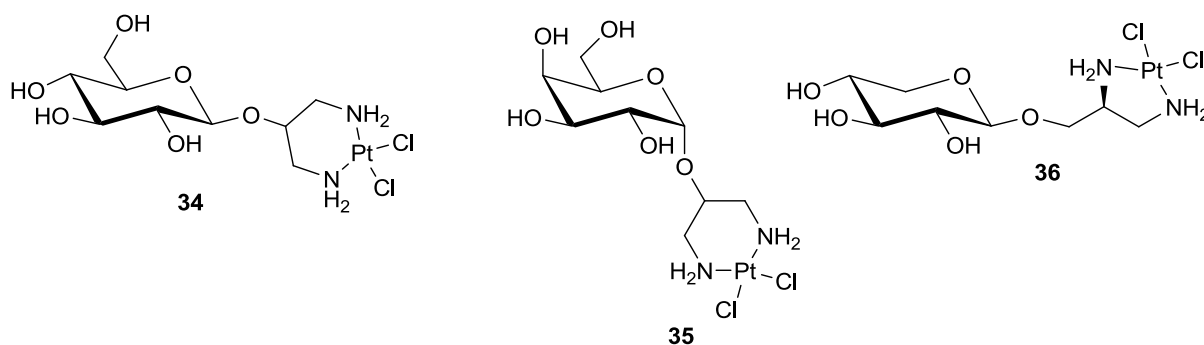


Abb. 14: Ausgewählte auf Diaminozuckern basierende Pt-Komplexe nach Mikata *et al.*

Bekannt sind auch Synthesen und Kristallstrukturen von Platin-Komplexen mit ungeschützten Kohlenhydratdiolen wie Glycerol,¹⁰⁶ Erythritol, Ribitol, Xylitol, Galactitol und Mannitol,¹⁰⁷ die jedoch nicht auf ihre biologische Aktivität untersucht wurden.

Die Gruppen um Tromp und Reedijk stellten 2004 auf Glucuronsäure basierende Komplexe vor, die denen in dieser Arbeit entwickelten am nächsten kommen. Dafür wurde die Glucuronsäure mit einem Substituenten bestehend aus einem Benzylspacer, der an Malonsäure gebundenen ist, glycosyliert und die Malonsäure analog zu Carboplatin (**13**) an Platin gebunden. Dabei soll dann nach Applikation dieser Verbindung der eigentliche Wirkstoff mit Hilfe von β -Glucuronidase freigesetzt werden. Weitere Tests stehen allerdings noch aus.¹⁰⁸

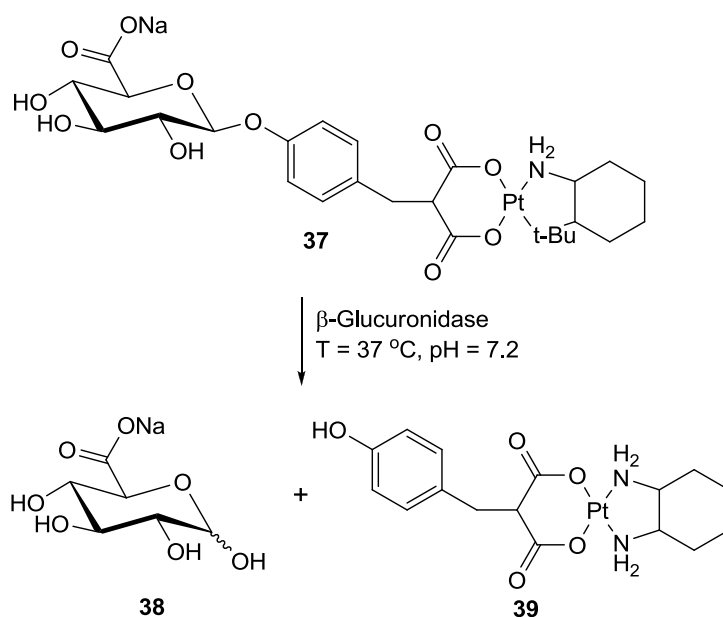


Abb. 15: Freisetzung des eigentlichen Wirkstoffes durch glycosidische Spaltung mittels β -Glucuronidase.

In einem Patent wurden 2006 ebenfalls Malonat-verknüpfte Kohlenhydrat-Platin-Komplexe vorgestellt. Dabei wurden Glucose, Galactose und Mannose sowie ihre 6- und 1-Aminoformen und Säuren mit Amidlinkern an Malonsäure geknüpft, um diese dann an das Platin zu binden. Keine der getesteten Verbindungen war jedoch besonders aktiv gegen Tumorzellen.¹⁰⁹

Ohya *et al.*¹¹⁰ berichteten von auf Galactose basierenden makromolekularen Platin-Konjugaten, in denen ebenfalls Malonsäure als komplexbildender Ligand verwendet wurde. Alle hier vorgestellten und weiter glycofunktionalisierten Platin-Komplexe wurden von Hartinger *et al.*¹¹¹ 2008 in einem Review zusammengestellt.

2. Zielsetzung

Cisplatin und seine Derivate sind aus den Therapien gegen diverse Krebsformen nicht mehr wegzudenken. Auf Grund von Wirksamkeitsdefiziten und vor allem der hohen Toxizitäten, welche mit der Verabreichung von Platinkomplexe immer auftreten,¹¹² wurden immer neue Derivate entwickelt u. a. auch mit Liganden, die auf biologisch wichtigen Substanzen basieren.

Da Tumorzellen eine erhöhte glycolytische Aktivität aufweisen¹¹³ und somit verstärkt Kohlenhydrate (vor allem Glucose) aufnehmen müssen,¹¹⁴ könnten Kohlenhydrat-Derivate als Carrier für das Platin dienen. Deshalb ist der Grundgedanke dieser Arbeit, glycofunktionalisierte Platinkomplexe zu entwickeln, die mit Hilfe von Glucosetransport-Proteinen passiv mit dem Diffusionsgradienten oder aktiv gegen den Konzentrationsgradienten in erhöhter Konzentration durch die Zellmembran in die Tumorzelle gelangen können. So könnte nicht nur die Aufnahme des Platinkomplexes in die Zelle sondern auch die Selektivität des Cytostatikums gesteigert und somit seine Toxizität verringert werden. Eine Verknüpfung des Platins mit einem natürlichen Liganden könnte außerdem den Aufenthalt des Medikaments im Blutkreislauf erhöhen, was in Kombination mit der erhöhten Kohlenhydrataufnahme von Tumorzellen die Effektivität weiter steigern könnte.

In dieser Arbeit sollten verschiedene in der Natur häufig vorkommende Pentosen und Hexosen mittels eines Linkers mit einem zur Komplexbildung fähigen Substituenten verbunden und anschließend mit Platin anstelle der Chloro-Liganden im Cisplatin komplexiert werden. So soll nach einer möglichst einfachen Reaktionsabfolge eine Substanzbibliothek geschaffen werden, deren Verbindungen eine potentielle Antitumor-Aktivität aufweisen. Die Reaktionsabfolge sollte sich dabei in selektive Schützung des Saccharids, Einführung des Spacers und der komplexierenden Gruppen, Entschützung und Komplexierung einteilen lassen. Die Einführung des Spacers und der komplexierenden Gruppen sollte dabei einerseits über eine Abfolge von Substitutionsreaktionen und als Alternative über Kreuzmetathese erfolgen.

Ausgewählte synthetisierte Pt-Komplexe sollten zusätzlich beispielhaft auf ihre Stabilität, die wie eingehens beschrieben für die Wirkweise von Platinkomplexen in der Chemotherapie unerlässlich ist, untersucht werden. Um die Antitumoraktivität der dargestellten Platinkomplexe zu belegen, sollten ebenfalls exemplarisch durchgeführte biologischen Tests an verschiedenen Tumorzelllinien ausgewertet werden.

Außerdem war es von Interesse ausgehend von *N*-Acetylglucosamin einen vierzähligen Liganden darzustellen. Dieser sollte dann nicht nur die Chloro- sondern auch die Amminliganden des Cisplatins ersetzen, so dass es ähnlich wie beim Oxaliplatin (**14**) zu einer erhöhten Wirksamkeit und ähnlich dem Carboplatin zu verringerter Toxizität führt.

3. Synthesen

3.1 *Cisplatin-Analoga mit Kohlenhydraten als zweizählige Liganden*

Zur Synthese der gewünschten glycofunktionalisierten Platin-Komplexe ist es notwendig, einen zur Komplexbildung fähigen Substituenten an das Kohlenhydratgerüst zu knüpfen. Dabei muss das jeweilige Saccharid zunächst selektiv so geschützt werden (z. B. mit Isopropylidenschutzgruppen), dass nur eine Hydroxygruppe frei bleibt. An diese kann dann ein Spacer (z. B. eine Butylkette) geknüpft werden, der dann mit der zur Komplexbildung fähigen Gruppe (z. B. einer Malonsäure) verbunden wird. Außerdem wurde Methyl- α -D-glucopyranosid (**58**) so geschützt, dass zwei Hydroxygruppen frei bleiben. So können mit den entsprechenden Spacern und komplexierenden Gruppen zwei Platinatome an ein Kohlenhydratgerüst gebunden werden.

Nach erfolgter Entschützung des Saccharids findet als letzter Schritt die Komplexierung an das Platin statt.

3.1.1 Selektive Schützung der Kohlenhydratvorstufen

Einführung von Isopropylidenschutzgruppen

Isopropylidenschutzgruppen eignen sich für die selektive Schützung von Monosacchariden, bei denen zwei *cis*-ständige Hydroxygruppen geschützt werden sollen. Außerdem entstehen bei der Verwendung von Ketonen (hier Aceton) bevorzugt 1,3-Dioxolan-Ringe, was meist ein einheitliches Produkt zur Folge hat (Abb. 15-16). Die Isopropylidenschutzgruppe ist außerdem unter den basischen Bedingungen der nachfolgenden Reaktionen stabil und lässt sich dann leicht im sauren Medium wieder abspalten.¹¹⁵

Im Gegensatz zu 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose lassen sich andere isopropylidengeschützte Monosaccharide nicht günstig erwerben, so dass diese für die vorliegende Arbeit synthetisiert wurden. Dabei wird das jeweilige freie Saccharid (D-Galactose (**40**), D-Fructose (**42**), Methyl- β -D-ribopyranosid (**45**)) in Aceton mit katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure suspendiert und einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis sich das Saccharid aufgelöst hat. Es konnten hierbei Ausbeuten von 44-75% erreicht werden.

Bei der Umsetzung mit Galactose (**40**) entsteht unter den oben genannten Bedingungen das 1,2:3,4-geschützte Derivat der α -Pyranoseform **41** (Abb. 16).¹¹⁶

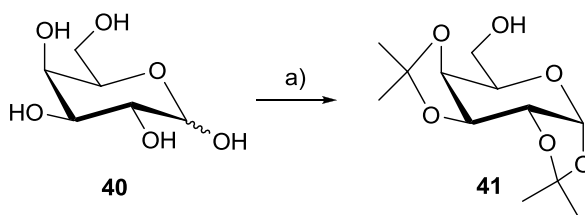


Abb. 16: Isopropylidenschützung von D-Galactose (40): a) H_2SO_4 , Aceton, RT, 6 h, (75%).

Mit der Fructose (42) entsteht nach einer Vorschrift von R. F. Brady¹¹⁷ hingegen hauptsächlich das 1,2:4,5-geschützte Derivat 43 der β -Pyranoseform (Abb. 17). Dieses kann jedoch unter bestimmten Reaktionsbedingungen (bei hohen Konzentration an Säure ($\geq 4\%$)) zu dem 2,3:4,5-geschützten Derivat 44 isomerisieren. Durch Kristallisation aus Diethylether/Petrolether kann auch aus einem Gemisch der beiden Derivate das gewünschte 1,2:4,5-geschützte Derivat 43 sauber gewonnen werden.

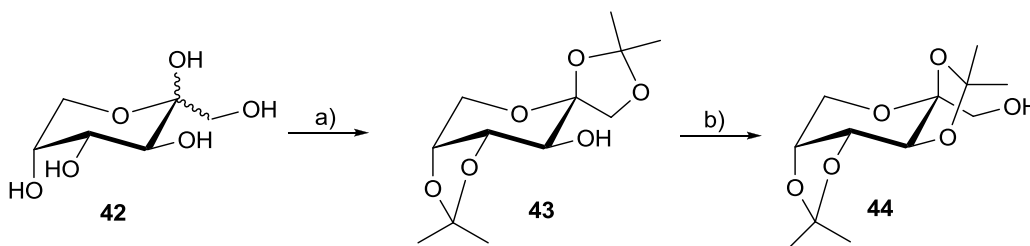


Abb. 17: Isopropylidenschützung von D-Fructose (42): a) 0.5%ige H_2SO_4 in Aceton, RT, 1.5 h, (44%); b) $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$.

Bei der Umsetzung mit Methyl- β -D-ribose (45) entstand in 33% Ausbeute Methyl-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribose (46). Außerdem konnte Methyl-3,4-O-isopropyliden- β -D-ribose (47) in 22% Ausbeute säulenchromatographisch abgetrennt werden (Abb. 18).¹¹⁸ Das Glycosid 45 wurde hierfür mittels Glycosylierung nach Bishop *et al.*¹¹⁹ in Methanol und mit Acetylchlorid als Katalysator aus D-Ribose (48) synthetisiert und in einer Ausbeute von 33% (Gesamtausbeute 79% einschließlich Methyl- α -D-ribofuranosid) isoliert.

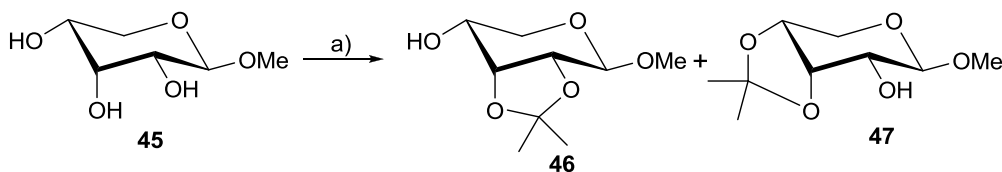


Abb. 18: Isopropylidenschützung von Methyl- β -D-ribose (45):
a) H_2SO_4 , Aceton, RT, 4 h, (55%).

Nach der von L.M. Lerner¹²⁰ beschriebenen Methode ist es möglich die Glycosylierung mit Methanol und die Isopropylidenschützung an D-Ribose (**48**) zu kombinieren (Abb. 19). Bei dieser Reaktion wird ein Gemisch von Methanol und Aceton im Verhältnis von 1 zu 1 mit HCl als Katalysator verwendet, um neben der an 2,3-Position durchgeführten Isopropylidenschützung auch die 1-Position mit Methanol zu glycosylieren. Unter Rückfluss entsteht dabei aus thermodynamischen Gründen ausschließlich das β -Anomer der Furanoseform **49** in einer Ausbeute von 75%. Bei der Glycosylierung von D-Ribose (**48**) werden fast immer die β -Anomere erhalten, da hier die starke 1,3-axiale Wechselwirkung, welche bei dem α -Anomer auftreten würde, dem anomeren Effekt entgegenwirkt.¹¹⁹

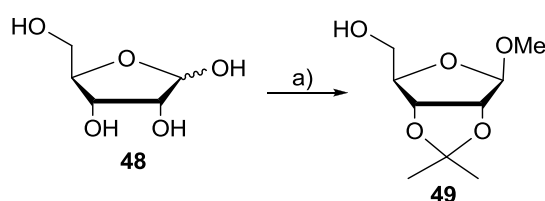


Abb. 19: Kombinierte Isopropylidenschützung und Glycosylierung der D-Ribose (48**):**
a) HCl, MeOH:Aceton = 1:1, RF, 5 h, (75%).

Analog zu **48** wurde mit der D-Arabinose (**50**) verfahren. Dabei konnte allerdings nur eine Ausbeute von 24% an Methyl-3,4-O-isopropyliden- β -D-arabinopyranosid (**51**) erhalten werden. Außerdem konnte nach einer säulenchromatographischen Reinigung 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-arabinopyranose (**53**, < 1%), Methyl- α -D-arabinopyranosid (**52 α**) und Methyl- β -D-arabinopyranosid (**52 β** , zusammen 66%) charakterisiert werden. **52 α / β** sollten dann mit Schwefelsäure in Aceton zu dem 3,4-geschützten Derivaten **51 α / β** umgesetzt werden. Dabei wurde jedoch die glycosidische Bindung gespalten und ausschließlich das zweifach isopropylidengeschützte Derivat **53** erhalten. Durch die Verwendung der wesentlich milderen Bedingungen nach einer Vorschrift von Barili *et al.*¹²¹ konnten **52 α / β** dann doch mit Hilfe von 2,2-Dimethoxypropan und *para*-Toluolsulfonsäure in DMF zu **51 α / β** umgesetzt werden. Dies gelang aber lediglich in einer Ausbeute von 30% (Abb. 20).

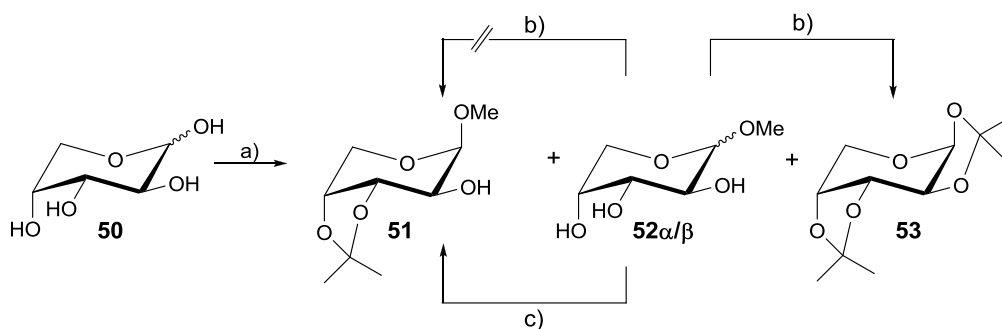


Abb. 20: Produktgemisch der kombinierten Methyl- und Isopropylidenschützung an D-Arabinose (50): a) HCl, MeOH:Aceton = 1:1, RT, 5 h, (91%); b) H₂SO₄, Aceton, RT, 4 h, (-); c) 2,2-Dimethoxypropan, *p*-TSA, DMF, RT 26 h, (30%).

Ley'sche Schutzgruppe (Butan-2,3-bisacetal-Schützung)

Im Gegensatz zur Isopropylidenschutzgruppe lassen sich mit Butandion (bzw. dem daraus gebildeten 2,2,3,3-Tetramethoxybutan) in Methanol und mit CSA zwei vicinale *trans*-ständige Hydroxygruppen schützen, da so ein stabiler Sechsring in Sesselform entstehen kann. Die beim Ringschluss neu entstehenden Stereozentren werden dabei auf Grund des anomeren Effekts an den gemischten Acetalzentren stereoselektiv gebildet.¹²² Die entstehende Schutzgruppe, welche auch Ley'sche Schutzgruppe genannt wird, ist ebenfalls unter den basischen Bedingungen der nachfolgenden Reaktionen stabil und lässt sich auch im sauren Medium wieder abspalten.

In Anlehnung an Synthesen von Montchamp *et al.*¹²³ und Hense *et al.*¹²² wurden Methyl- α -D-mannopyranosid (54) und Methyl- β -D-arabinopyranosid (52 β) in Methanol mit Butandion und CSA als Katalysator unter Rückfluss umgesetzt. Dabei konnten Ausbeuten von 37% für das Arabinosid und 82% für das Mannosid erzielt werden.

Mit 54 entsteht das 3,4-geschützte Derivat 55, welches wie in Abb. 21 dargestellt in einer Ausbeute von 67% an der 6-Position nach Chaudhary *et al.*¹²⁴ tritylgeschützt wurde, um ein selektiv geschütztes Monosaccharid mit nur einer freien Hydroxygruppe (2-Position) zu erhalten.

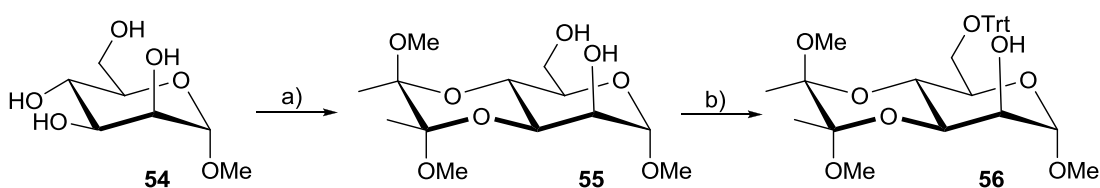


Abb. 21: Selektive Schützung von Methyl- α -D-mannopyranosid (54): a) Butandion, CSA, Trimethylorthoformiat, MeOH, RT, 22 h, (82%); b) TrtCl, Py, THF, RT, 12 h, (67%).

Mit Methyl- β -D-arabinopyranosid (**52 β**) entsteht unter den gleichen Bedingungen in 37% Ausbeute das 2,3-geschützte Derivat **57** (Abb. 22), welches in den unter 3.2 beschriebenen Synthesen verwendet werden konnte.

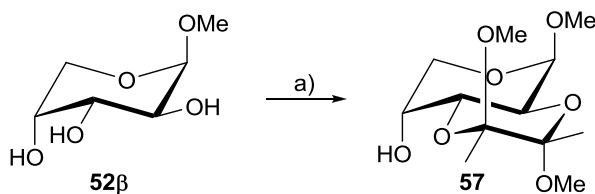


Abb. 22: Schützung von Methyl- β -D-arabinopyranosid (52 β**):**
a) Butandion, CSA, Trimethylorthoformiat, MeOH, RF, 22 h, (37%).

Mit Methyl- α -D-glucopyranosid (**58**) entsteht unter diesen Bedingungen ein Gemisch aus dem 3,4- und dem 2,3-geschützten Derivaten (**59** und **60**).¹²⁵ Es konnte dabei ein Gemisch von annähernd 1 zu 1 (mittels $^1\text{H-NMR}$ bestimmt) in einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Nach dem Einführen einer möglichst großen Gruppe wie *tert*-Butyldiphenylsilyl nach Hanessian *et al.*¹²⁶ an die 6-Position lassen sich die beiden Derivate, wie Grice *et al.*¹²⁷ an dem Cyclohexan-1,2-diacetal-Derivat des Methylglucosids zeigten, problemlos säulenchromatographisch trennen. Dabei konnte das 2,3-geschützte Derivat **62** in einer Ausbeute von 47% und das 3,4-geschützte Derivat **61** in Ausbeute von 37% isoliert werden (Gesamtausbeute: 84%). Anschließend konnte bei beiden Verbindungen die TBDPS-Gruppe entfernt und somit **59** in 98%iger und **60** in 87%iger Ausbeute erhalten werden (Abb. 23).

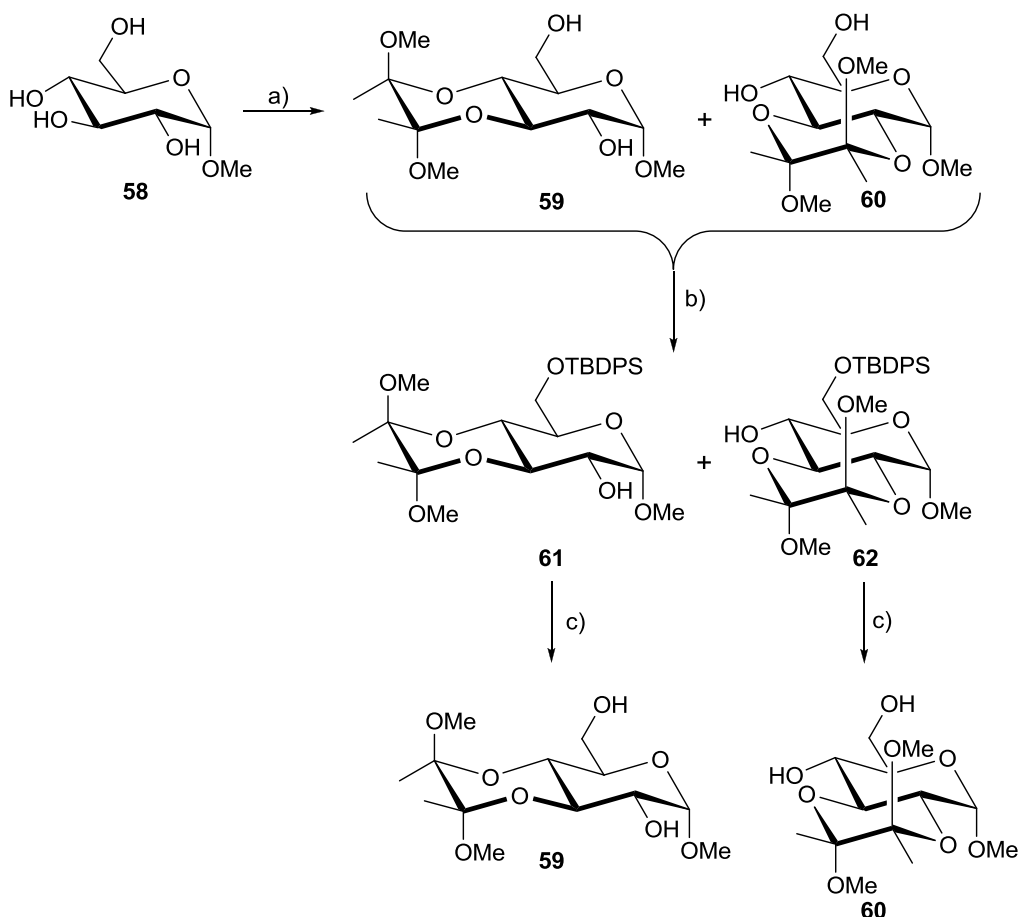


Abb. 23: Darstellung und Trennung des mit Ley'scher Gruppe 2,3- und 3,4-geschütztem Methyl- α -D-glucopyranosid (58): a) Butandion, CSA, Trimethylorthoformiat, MeOH, RF, 22 h, (99%); b) TBPSCl, Imidazol, THF, RT, 46 h, (84%); c) Tetrabutylammoniumfluorid, THF, RT, 20 h, (59 $\rightarrow$ 98% bzw. 60 $\rightarrow$ 87%).

Auch Lactose (63) wurde mit der Ley'schen Schutzgruppe versehen. Hierzu wurde diese zunächst zum Methyllactosid umgesetzt. Da eine direkte Glycosylierung der ungeschützten Lactose (63) nach Fischer¹²⁸ zur Spaltung der glycosidischen Bindung zwischen der Galactose- und der Glucoseeinheit führen würde, musste jedoch der Umweg über das Bromid gegangen werden. Dazu wurde die Lactose (63) wie in Abb. 24 gezeigt zunächst quantitativ mit Essigsäureanhydrid unter leicht schwefelsauren Bedingungen peracetyliert und anschließend ebenfalls quantitativ das Bromid gebildet.¹²⁹ Nun konnte die Glycosylierung mit Methanol und Silbercarbonat als Katalysator¹³⁰ in einer Ausbeute von 83% durchgeführt werden. Auf Grund des Nachbargruppeneffektes der Acetylgruppe in 2- Position wird so ausschließlich das β -Anomer 66 erhalten,¹³¹ was die Charakterisierung der Folgestufen vereinfachte. Anschließend wurde nach Zemplén¹³² quantitativ deacetyliert und das Methyl- β -lactosid 67 erhalten (Abb. 24).

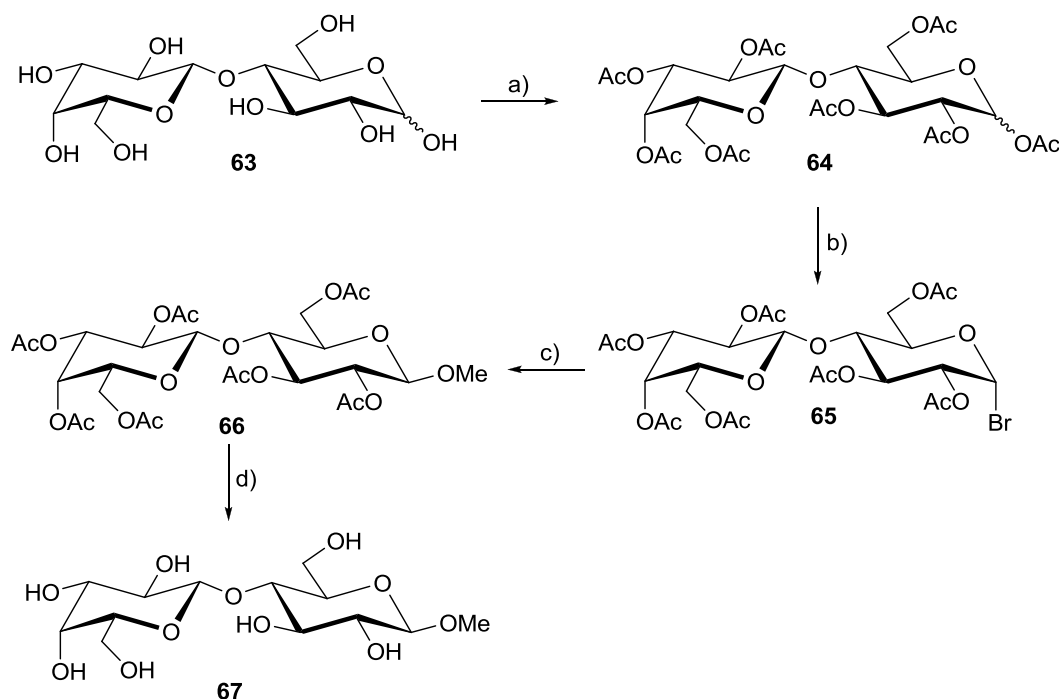


Abb. 24: Glycosylierung von Lactose (63) über das Acetyl bromid: a) Essigsäureanhydrid, H_2SO_4 , $0 \rightarrow 60^\circ\text{C}$, 3 h, (quant.); b) 30% HBr in Eisessig, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, (quant.); c) MeOH, Ag_2CO_3 , RT, 16 h, (83%); d) NaOMe, MeOH, RT, 30 min, (quant.).

Dann erfolgte die Einführung der Ley'schen Schutzgruppen an den 2,3-Positionen der Glucose- sowie der Galactoseeinheit. Dies konnte in einer Ausbeute von 36% durchgeführt werden. Neben dem gewünschten Disaccharid konnte säulenchromatographisch ein Gemisch von mit der Ley'schen Gruppe geschützten Glucose- und Galactoseeinheiten abgetrennt werden. Durch die leicht sauren Bedingungen wurde demnach die glycosidische Bedingung zu einem nicht unerheblichen Teil gespalten.

An den beiden primären OH-Gruppen wurde anschließend in einer Ausbeute von 68% eine TBDPS-Gruppe eingefügt und so das einfach an 4'-Position OH-freie Lactose-Derivat **64** erhalten (Abb. 25). Es stellte sich heraus, dass die nachfolgende Ethersynthese mit NaOH-Lösung und 1-Brom-4-chlorbutan an diesem Derivat nicht mit zufriedenstellender Ausbeute durchgeführt werden konnte (Kapitel 3.1.2).

Deshalb wurde das Methylactosid **67** zunächst nach einer Vorschrift von Bhatt *et al.*¹³³ mit Benzaldehyd und Zinkchlorid als Katalysator benzylideniert. Anschließend wurden die noch freien OH-Gruppen dieser Verbindung **70** *in situ* mit NaOH deprotoniert und mit Benzylbromid umgesetzt. So wurde die perbenzyltierte Verbindung **71** in einer Ausbeute von 60% (über zwei Stufen) erhalten. Die nachfolgende Garegg-Öffnung¹³⁴ mit Natriumcyanoborhydrid und HCl in Dioxan lieferte das 4'-OH-freie Lactosederivat **72** in einer Ausbeute von 17%.

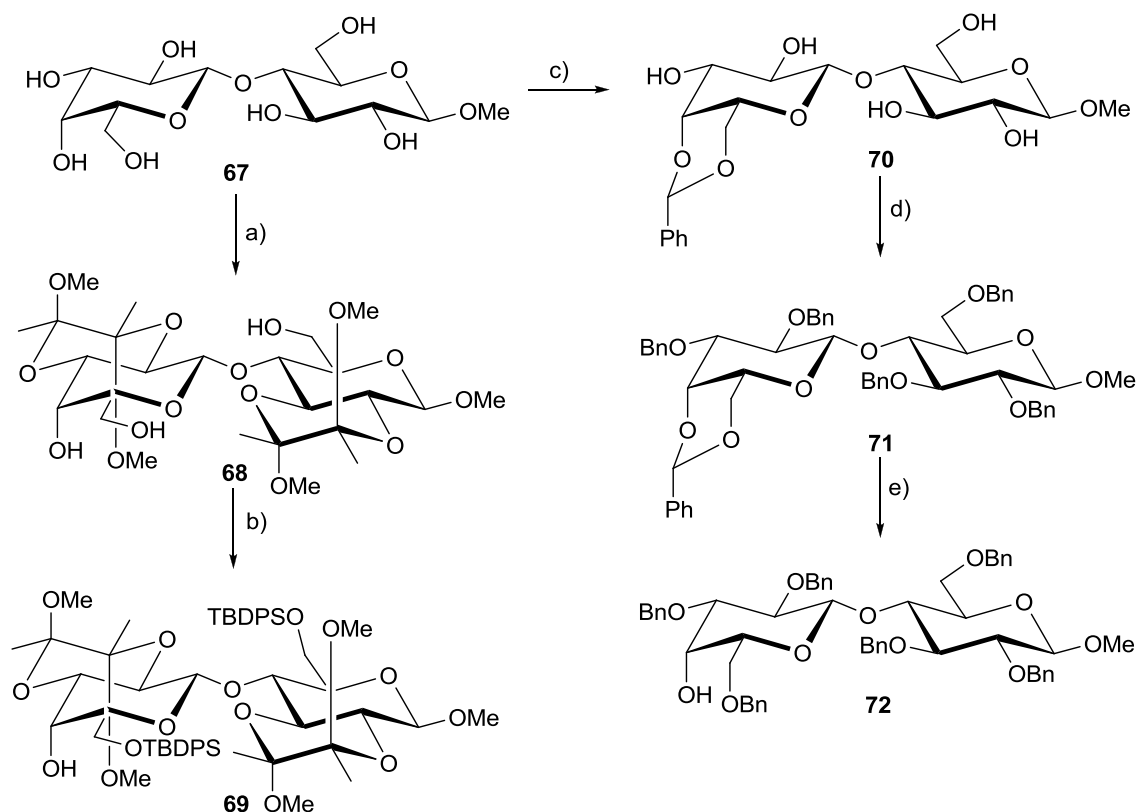


Abb. 25: Selektive Schützung des Methyl- β -D-lactosids (67) zu den 4'-OH-freiem Derivaten 69 und 72: a) Butandion, CSA, Trimethylorthoformiat, MeOH, RF, 18 h, (36%); b) TBPSCl, Imidazol, THF, RT, 20 h, (98%); c) Benzaldehyd, ZnCl_2 , RT, 20 h; d) BnBr, 50%ige NaOH-Lsg. DMSO, RT, 16 h, (60%); e) NaCNBH_3 , HCl in Dioxan, THF, RT, 4 h, (17%).

3.1.2 Einführung der zur Komplexbildung fähigen Substituenten

Zur Einführung des zur Komplexbildung fähigen Substituenten an die selektiv geschützten Saccharide sollten verschiedene Möglichkeiten entwickelt werden. In der ersten Variante wurde das Saccharid mittels eines Butylspacers an einen Malonsäurediester, der nach Spaltung zur freien Säure und Bildung des Dinatriumsalzes einen ausgezeichneten chelatisierenden Liganden für Platin darstellt, geknüpft (Abb. 26).

Die gleiche Synthesevariante wurde auf die an zwei Positionen OH-freien Glucosederivate **59** und **60** angewendet. So wäre es eventuell möglich zwei Platinatome mit einem Glucosemolekül in die Zelle zu transportieren.

In der zweiten Variante wurde wiederum ein Butylspacer verwendet, der diesmal aber an Glycolsäure gebunden wird. Diese stellt ebenfalls einen chelatisierenden Liganden (analog zum Nedaplatin (**15**)) für Platin da. Da sie allerdings über nur eine Säurefunktion und zusätzlich über eine Hydroxyfunktion an das Platin bindet, sollte diese sich leichter vom Platin lösen und so den eigentlichen Wirkstoff schneller freisetzen.

Substituent mit Butylspacer und Malonsäurediester

Der Butylspacer wird mit Hilfe einer Williamson'schen Estersynthese nach Wang *et al.*¹³⁵ eingeführt. Dabei wird in DMSO bei Raumtemperatur zunächst mit Hilfe von 50%iger wässriger NaOH-Lsg. das jeweilige selektiv geschützte Saccharid deprotoniert und anschließend 1-Brom-4-chlorbutan in einer nucleophilen Substitutionsreaktion addiert. Die Ausbeuten liegen hier je nach verwendetem Kohlenhydrat zwischen 37-87% (Tab. 1). Die beste Ausbeute konnte dabei mit der 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose erzielt werden, wohingegen die Reaktion mit dem Methyl-2,3-*O*-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (**46**) mit 37% nur mäßig gut verlief. Ein bei dieser Reaktion häufig auftretendes Problem ist die Eliminierung eines Moleküls HCl an der Butylkette als Nebenreaktion. Die so entstehenden But-3'-en-Saccharid-Derivate lassen sich säulenchromatographisch nur schwierig abtrennen. Im Gegensatz zur Eliminierung wurde der Butylspacer nie zweifach substituiert, wahrscheinlich da das Chlorid eine zu schlechte Abgangsgruppe ist.

Anschließend erfolgte eine Finkelstein-Reaktion,¹³⁶ bei der das weniger reaktive Chlorid gegen das gut zu substituierende Iodid ausgetauscht wird. Die Triebkraft dieser Reaktion ist in der sehr viel schlechteren Löslichkeit von Natriumchlorid im Gegensatz zu NaI in Aceton begründet. Es ergaben sich Ausbeuten von 61-99%.

Als nächstes wurde in Anlehnung an eine Synthese von Gibson *et al.*¹³⁷ Di-*tert*-butylmalonat an den Butylspacer addiert. Dabei wurde zunächst eines der beiden sehr aciden Protonen der Methylengruppe des Di-*tert*-butylmalonat mit Hilfe von KO^tBu in THF entfernt. Das so entstandene mesomeriestabilisierte Carbanion reagiert dann unter Substitution des Iodids mit dem Monosaccharidderivat und bildete in Ausbeuten von 29-95% das gewünschte Produkt. Dabei wurde der Di-*tert*-butylester gewählt, da dieser sich im saurem Medium leicht spalten lässt und so in einem Schritt gemeinsam mit den Schutzgruppen des Saccharids entfernt werden kann.

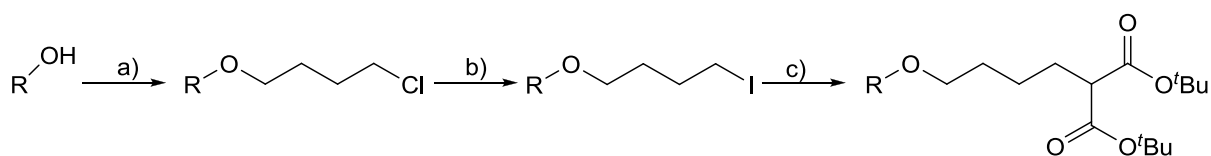
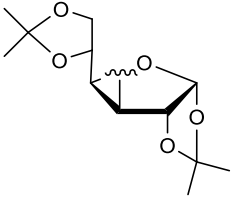
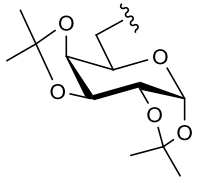
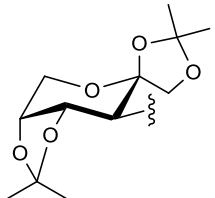
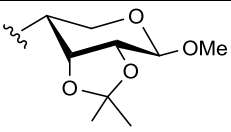
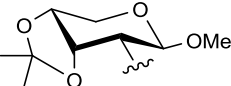
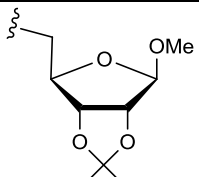
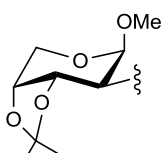
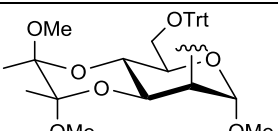
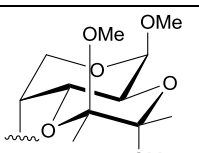


Abb. 26: Einführung des zur Komplexbildung fähigen Substituenten über einen Butylspacer an selektiv geschützte Monosaccharide: a) 1-Brom-4-chlorbutan, 50%ige NaOH-Lsg., DMSO, RT, 20 h, (37-87%); b) NaI, Aceton, RF, 24 h, (61-98%); c) Di-*tert*-butylmalonat, KO^tBu, THF, RF, 24 h, (29-95%).

Tab. 1: Ausbeuten der Reaktionen nach Abb. 26 mit verschiedenen selektiv geschützten Monosacchariden.

R =	Reaktion a)	Reaktion b)	Reaktion c)
	Nr. (Ausbeute)	Nr. (Ausbeute)	Nr. (Ausbeute)
	73 (87%) ¹³⁸	74 (83%) ¹³⁸	75 (67%) ¹³⁸
	76 (64%) ¹³⁸	77 (85%) ¹³⁸	78 (71%) ¹³⁸
	79 (59%)	80 (84%)	81 (60%)
	82 (37%)	83 (98%)	84 (83%)
	85 (43%)	86 (84%)	87 (95%)
	88 (59%)	89 (74%)	90 (50%)
	91 (66%)	92 (90%)	93 (55%)
	94 (48%)	95 (88%)	96 (29%)
	97 (50%)	98 (99%)	99 (34%)

Das 4'-OH-freie Lactose-Derivat **69** wurde ebenfalls mit 1-Brom-4-chlorbutan in DMSO und mit Natriumhydroxid als Base umgesetzt. Hier konnte wahrscheinlich unter anderem auf Grund der sperrigen Schutzgruppen allerdings nur eine Ausbeute von 3% erhalten werden. Außerdem war zu beobachten, dass unter den stark basischen Bedingungen der Ethersynthese teilweise TBDPS-Schutzgruppen abgespalten wurde.

Deshalb wurde wie oben erwähnt von der Ley'schen-Schutzgruppe in Kombination mit zwei TBDPS-Gruppe zur Benzylidenschutzgruppen, die unter den basischen Bedingungen ebenfalls stabil sind, gewechselt. Mit **72** konnte für die Ethersynthese eine Ausbeute von 25% erzielt werden. Anschließend Finkelsteinreaktion sowie die Substitution des Iodids gegen den Di-*tert*-butylmalonsäurediester mit dem Lactose Derivat **100** verliefen anschließend wieder mit den guten Ausbeuten von 80% bzw. 45% (Abb. 27).

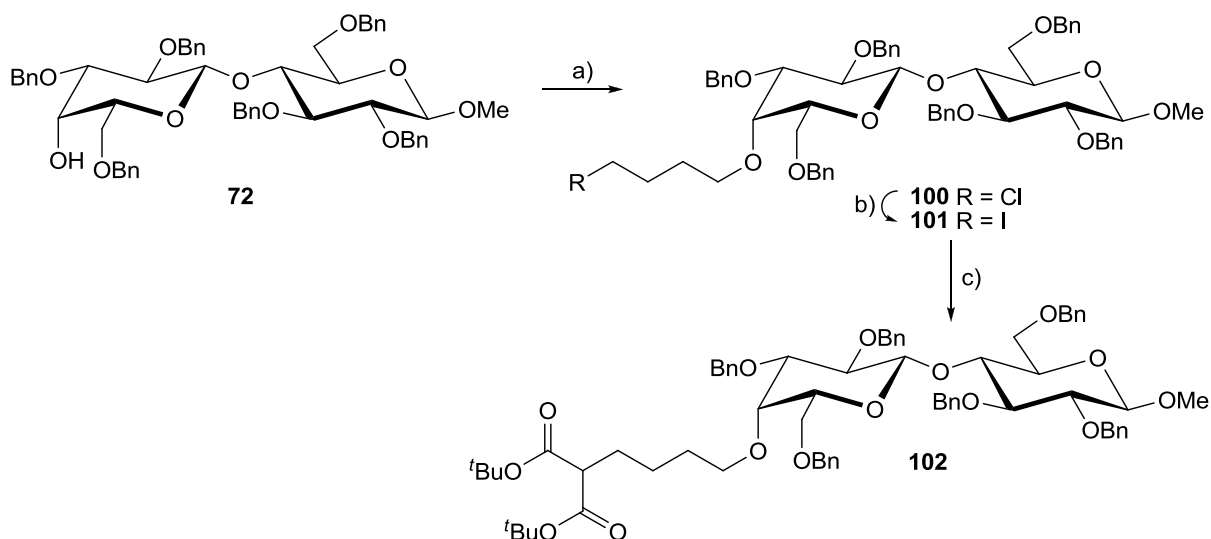


Abb. 27: Verknüpfung des Malonats mit den selektiv geschützten Lactosederivat **72 über einen Butylspacer:** a) 1-Brom-4-chlorbutan, 50% NaOH-Lsg., DMSO, RT, 18 h (25%); b) NaI, Aceton, RF, 20 h, (80%); c) Di-*tert*-butylmalonat, KO^tBu, THF, RF, 19 h, (45%).

Einführung von zwei Butylspacern mit Malonsäurediester an Glucose

Sowohl an die mit der Ley'schen Schutzgruppe in Position 2,3 versehene Methyl- α -D-glucopyranosid **60** als auch an das 3,4-geschützte Derivat **59** wurden nach der oben beschriebenen Methode mit NaOH-Lsg. in DMSO jeweils zwei Butylspacer geknüpft. Neben dem gewünschten dialkylierten Produkt **103** und **106** wurde bei beiden Derivaten ein Gemisch der jeweiligen monoalkylierten Substanzen erhalten. Dabei wurde unter Verwendung von insgesamt 3.3 Äquivalenten Natriumhydroxid für **59** eine Ausbeute von 43% an dialkyliertem Produkt **103** erhalten. 28% des eingesetzten Edukts konnten als Gemisch des monoalkylierten

(2'S,3'S)-Methyl-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**104** und **105**) charakterisiert werden. Hier konnte mittels des ^1H -NMR-Spektrums ein Verhältnis von 1 zu 0.75 des 6-OH-freien Derivates **104** zu dem 2-OH-freien Derivat **105** nachgewiesen werden. Bei Verwendung von 4.8 Äquivalenten Natriumhydroxid wurde neben dem dialkyliertem Produkt (29%) nur das 6-OH-freie monoalkylierte Nebenprodukt **104** isoliert (Abb. 28).

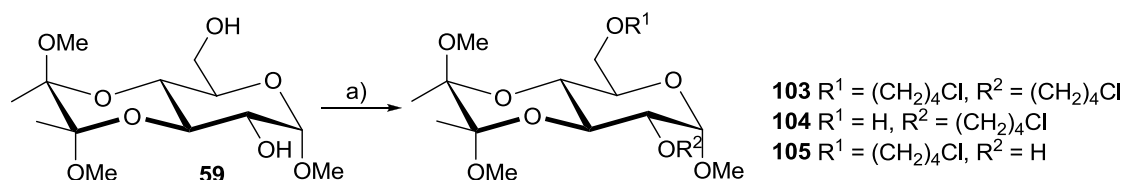


Abb. 28: Alkylierung der 3,4-geschützten Methyl- α -D-glucopyranosids (59**):**
a) 50%ige NaOH-Lsg., 1-Brom-4-chlorbutan, DMSO, RT, 16 h (**103** $\rightarrow$ 43% und **104+105** $\rightarrow$ 28% bzw. **103** $\rightarrow$ 29% und **104** $\rightarrow$ 47%).

Für **60** konnte bei Verwendung von 2.5 Äquivalenten Natriumhydroxid das dialkylierte Produkt ebenfalls in einer Ausbeute von 48% isoliert werden. Die beiden monoalkylierten Nebenprodukte entstanden dabei als Gemisch in einer Ausbeute von 35%. Dabei konnte mittels des ^1H -NMR-Spektrums ein Verhältnis von 1 zu 0.84 des 4-OH-freien Derivates **108** zu dem 6-OH-freien Derivat **107** nachgewiesen werden. Steigerung der Natriumhydroxid-Menge auf 3.4 Äquivalente erhöhte die Ausbeute an dialkyliertem Produkt **106** nicht. Jedoch wurden hier 50% des Ausgangsmaterials zu den monoalkylierten Verbindungen **107** und **108** umgesetzt. Säulenchromatographisch konnte hier außerdem ein Teil des 6-OH-freien Derivats **102** abgetrennt werden (34% bezogen auf das eingesetzte Edukt) (Abb. 29).

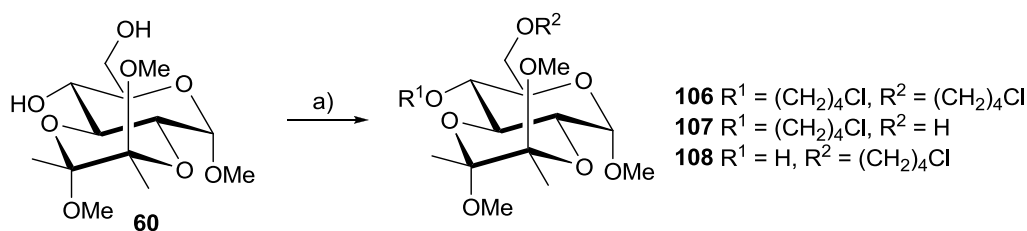


Abb. 29: Alkylierung der 3,4-geschützten Methyl- α -D-glucopyranosids (60**):**
a) 50%ige NaOH-Lsg., 1-Brom-4-chlorbutan, DMSO, RT, 16 h (**106** $\rightarrow$ 48% und **107+108** $\rightarrow$ 35% bzw. **106** $\rightarrow$ 48% und **107+108** $\rightarrow$ 50%).

Ausgehend von den erhaltenen dialkylierten Verbindungen **103** und **106** wurden anschließend durch Finkelstein-Reaktion und der Umsetzung mit Di-*tert*-butylmalonat die gewünschten glycofunktionalisierten Liganden mit zwei zur Komplexbildung fähigen Liganden erhalten. Dabei wurden für die Finkelstein-Reaktion Ausbeute von 94% mit dem 2,3-geschützte Isomer

106 und 77% mit dem 3,4-geschützte Derivat **103** erhalten. Die Reaktion mit Di-*tert*-butylmalonat konnte in Ausbeuten von 24% mit dem 2,3-geschützte Derivat **109** und von 60% mit dem 3,4-geschützten Derivat **110** durchgeführt werden (Abb. 29).

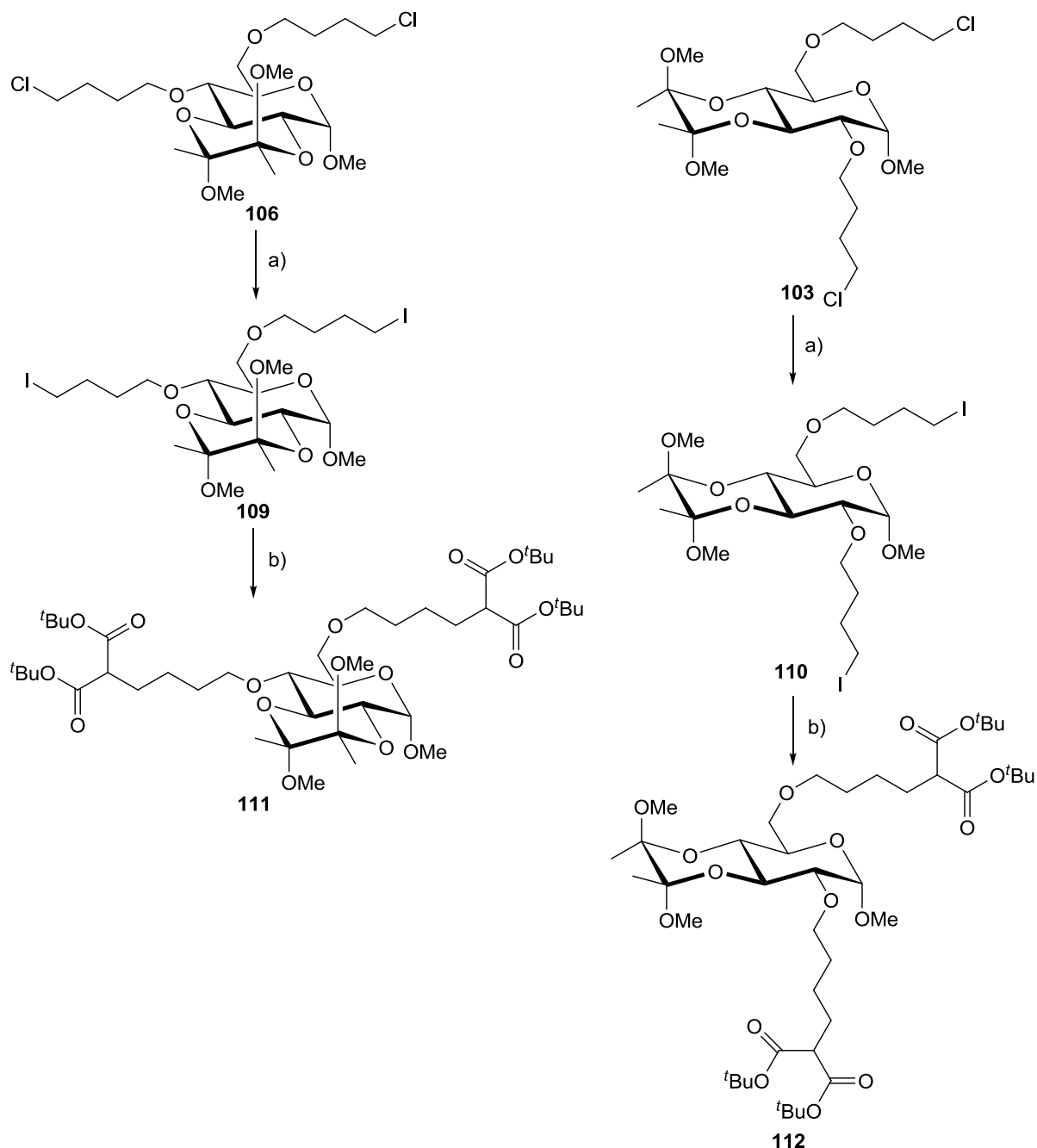


Abb. 30: Doppelte Finkelstein-Reaktion und Umsetzung mit Di-*tert*-butylmalonat:

a) NaI, Aceton, RF, 21 h (**109** → 94%, **110** → 77%); b) Di-*tert*-butylmalonat, KO^tBu, THF, RF, 26 h, (**111** → 24%, **112** → 60%).

Da bei der Williamson'schen Ethersynthese mit 1-Brom-4-chlorbutan fast ein Drittel der Edukte zu einem Gemisch aus den einfach alkylierten Verbindungen **104**, **105**, **107** und **108** reagierte, sollten diese Verbindungen ebenfalls als Liganden für Platin genutzt werden. Dazu

wurden die Gemische jeweils mit TBDPSCl und Imidazol in THF umgesetzt. Dabei reagieren die 6-OH-freien Verbindungen zum jeweiligen Silylether und können leicht säulenchromatographisch von den 2- bzw. 4-OH-freien Derivaten abgetrennt werden. Für das 2,3-geschützte Derivat **107** konnte der Silylether **113** in einer Ausbeute von 41% bezogen auf das Gemisch der beiden Isomere isoliert werden (Abb. 31). Da die Reaktion mit TBDPSCl nicht vollständig ablief, konnte das 4-OH-freie Derivat **108** allerdings nicht sauber erhalten werden.

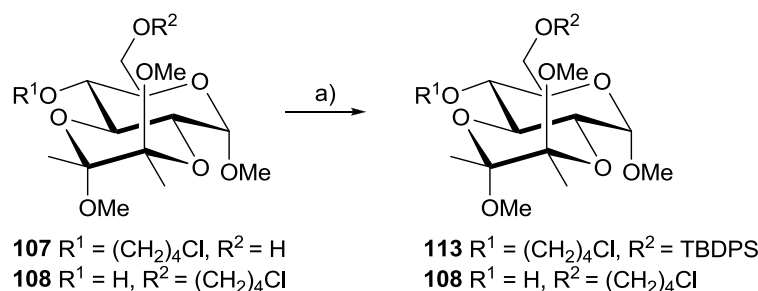


Abb. 31: Bildung des 6-Silylether zur Trennung der monoalkylierten 2,3-geschützten Methyl- α -D-glucopyranose **107 und **108**:** a) TBDPSCl, Imidazol, THF, RT, 20 h (**113** $\rightarrow$ 41%).

Für das 3,4-geschützte Derivat **104** konnte der Silylether **114** in einer Ausbeute von 67% bezogen auf das Gemisch der beiden Isomere isoliert werden (Abb. 32). Auch hier lief die Reaktion mit TBDPSCl nicht vollständig ab, so konnte das 2-OH-freie Derivat **105** nicht sauber erhalten werden.

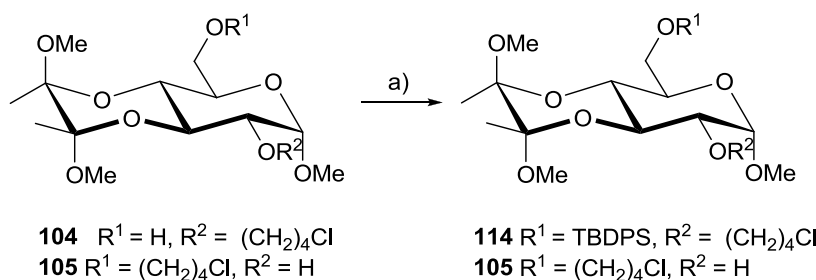


Abb. 32: Bildung des 6-Silylether zur Trennung der monoalkylierten 3,4-geschützten Methyl- α -D-glucopyranose **104 und **105**:** a) TBDPSCl, Imidazol, THF, RT, 20 h (**114** $\rightarrow$ 67%).

Weiterhin wurden, wie oben beschrieben, eine Finkelstein-Reaktion und anschließend die Umsetzung mit Di-*tert*-butylmalonat an den Verbindungen **104**, **107**, **113** und **114** durchgeführt. Hierbei konnten bei der Finkelstein-Reaktion Ausbeuten von 53-91% und bei der anschließenden Umsetzung die Produkte **119-122** in Ausbeuten von 23-80% erhalten werden. Anschließend wurden die TBDPS-Gruppen in Ausbeuten von 80% (3,4-geschütztes

Derivat **119** → **120**) und 74% (2,3-geschütztes Derivat **121** → **122**) mit TBAF in THF entfernt (Abb. 33).

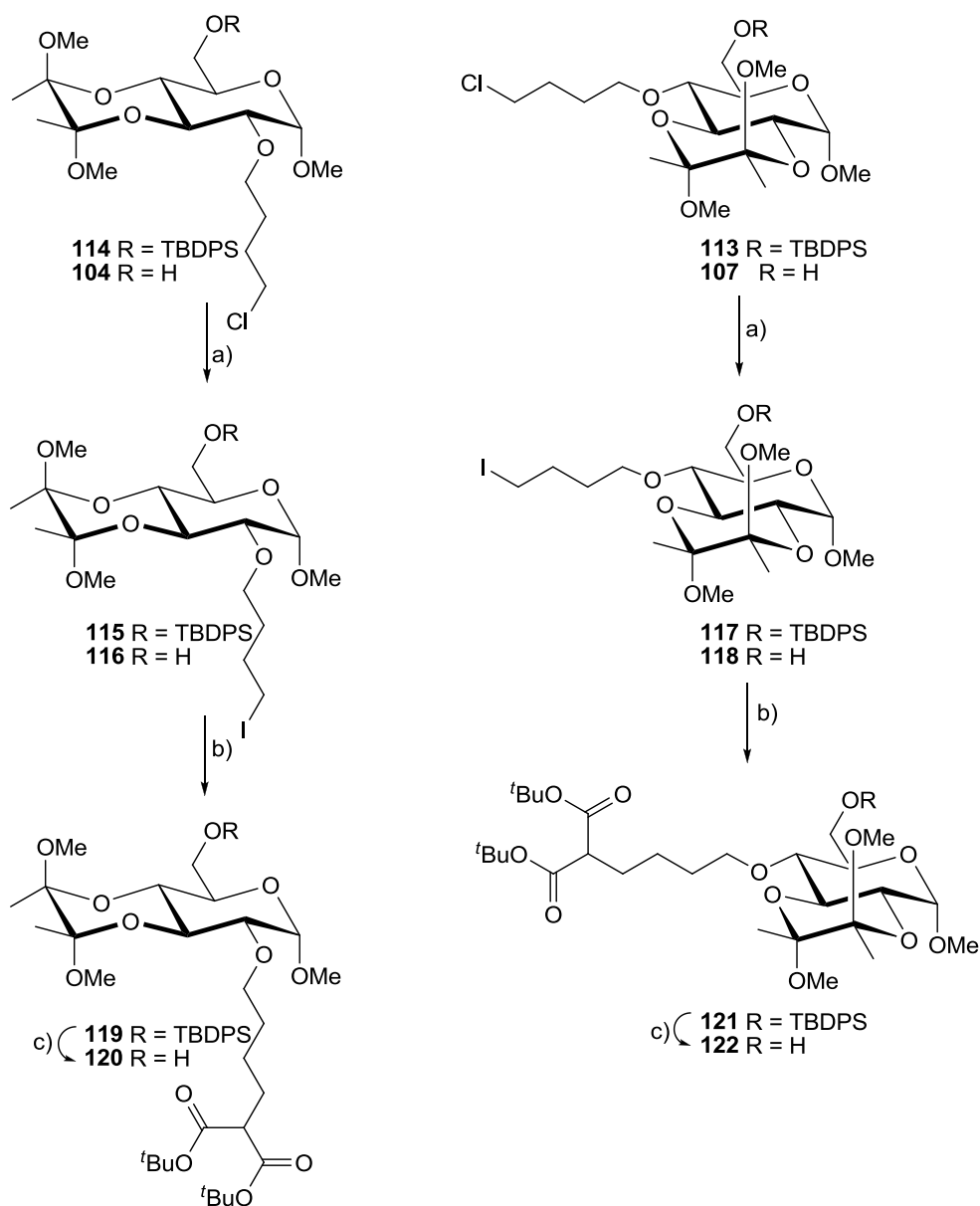


Abb. 33: Finkelstein-Reaktion und Umsetzung mit Di-*tert*-butylmalonat von **104, **107**, **113** und **114**:** a) NaI, Aceton, RT, 21 h (53-91%); b) Di-*tert*-butylmalonat, KO^tBu, THF, RT, 26 h (23-80%); c) 1M TBAF-Lsg. in THF, RT, 6 h, (**120** → 80% bzw. **122** → 74%).

Variante zur Einführung des Butylspacers mittels Kreuzmetathese

Der Butylspacer kann alternativ zur verwendeten Kombination von Williamson'scher Ethersynthese, Finkelsteinreaktion und Malonsäure-Addition auch über eine Kreuzmetathese eingeführt werden. Dazu ist es erforderlich das Saccharid selektiv zu schützen und mit Hilfe von Allylbromid zu verethern. Die Ethersynthese mit Allylbromid ist im Gegensatz zu der mit

1-Brom-4-chlorbutan hinreichend literaturbekannt. So lässt sich mit der Methode von Black *et al.*¹³⁹ die auch hier verwendete 6-*O*-Allyl-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose (**121**) in sehr guten Ausbeuten von bis zu 92% darstellen. Die Base ist hier im Gegensatz bei dem zur Eliminierung neigenden 1-Brom-4-chlorbutan unproblematisch. Nach erfolgter Allylierung kann nun die Metathese mit 2-Allyl-malonsäurediethylester durchgeführt werden. Die dabei entstehende Doppelbindung wird im nächsten Schritt hydriert (Abb. 36) und nach Entschützung wird auch der Ligand wie nach dem in Abb. 26 beschriebenen Syntheseweg erhalten.

Die Olefin-Metathese

Der Begriff Metathese entstammt dem Griechischem und wurde von dem Wort *metáthesis*, was Umstellung oder Versetzung bedeutet, abgeleitet. Im engeren Sinne wird heute damit der katalytische Austausch von Alkyliden- bzw. Alkylidineinheiten in Alkenen bezeichnet.^{140,141} Bei der Olefin-Metathese handelt es sich nach Calderon¹⁴² um Übergangsmetall-katalysierte Gleichgewichtsreaktionen. Der heute noch allgemein akzeptierte Mechanismus (Abb. 34) wurde 1970 von Chauvin¹⁴³ vorgeschlagen. Er verläuft über eine Abfolge von [2+2]-Cycloadditions- und Reversionsschritten zwischen einem Olefin und einem Metallalkylidenkomplex über Metallacyclobutan-Zwischenstufen.

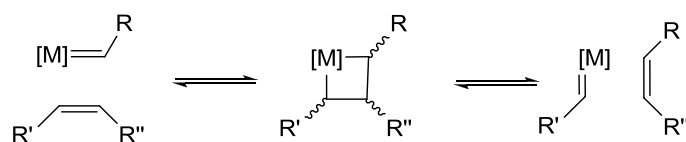


Abb. 34: Cycloadditions-Reversions-Mechanismus nach Chauvin.¹⁴³

Seit 1964 wird die Metathese in der Industrie eingesetzt.^{142,144} Durch die empfindlichen „Schrock-Carbene“^{145,146} aber vor allem durch die Entwicklung der stabileren Rutheniumkomplexe von Grubbs¹⁴⁷ Anfang der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde sie auch für den Labormaßstab zugänglich. In Abb. 35 sind drei der am häufigsten verwendeten Katalysatoren dargestellt. Der Mechanismus der Katalyse ist dabei sehr gut untersucht. Er startet mit der Dissoziation eines Phosphinligandens bei den Grubbs-Katalysatoren der ersten und der zweiten Generation bzw. des *ortho*-Isopropoxybenzyliden-Ligands bei dem Grubbs-Hoveyda-Katalysator der zweiten Generation.¹⁴⁸ Anschließend entsteht eine π -Bindung zwischen dem Ruthenium und dem Substrat, welches dann nach dem Chauvin-Mechanismus zu den Produkten reagieren kann.^{149,150} Der Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **124** weist einer höhere Aktivität, Stabilität und Toleranz gegenüber

funktionellen Gruppen im Substrat als der Katalysator der ersten Generation **123** auf.¹⁵¹ Diese Verbesserungen können vom Grubbs-Hoveyda-Katalysator der zweiten Generation **125** noch übertroffen werden. Dieser soll sich nach erfolgter Reaktion sogar säulenchromatographisch reisolieren lassen.¹⁵²

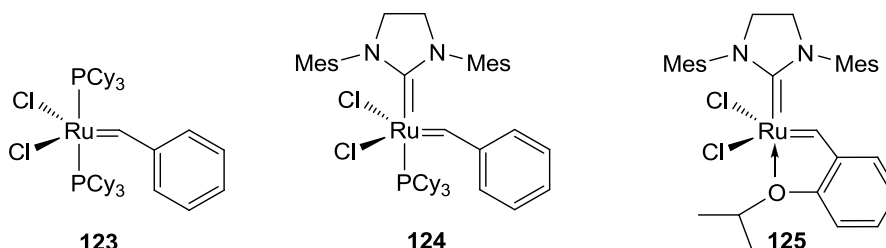


Abb. 35: Grubbs-Katalysatoren der ersten (123) und der zweiten (124) Generation sowie Grubbs-Hoveyda-Katalysator der zweiten Generation (125).

Das Gebiet der Metathese lässt sich in verschiedene Bereiche unterteilen. Dabei wird je nach Reaktanden und Produkten die Kreuzmetathese von der Ringschluss- und der Ringöffnungsmetathese, welche mit einer Polymerisation gekoppelt werden kann, unterschieden. Bei Ringschlussmetathesen (*ring closing metathesis*, RCM) findet die Reaktion intramolekular statt. Sie lassen sich leicht handhaben und sind entropisch begünstigt. Die Ringöffnungsmetathese (*ring opening metathesis*, ROM) erfordert hingegen die Zufuhr von Ethen und profitiert häufig vom Abbau einer Ringspannung. Besonders häufig wird sie in Kombination mit Polymersationen (*ring opening metathesis polymerisation*, ROMP) durchgeführt. Das anspruchsvollste Gebiet der Metathese ist die Kreuzmetathese, wobei formal Substituenten zwischen zwei Olefinen ausgetauscht werden. Sie bildet eine wichtige Methode zur C-C-Verknüpfung, benötigt jedoch vor allem auf Grund der Vielzahl von möglichen Produkten eine sorgfältige Syntheseoptimierung.¹⁵³

In dieser Arbeit sollte eine dieser Kreuzmetathesen mit Allyl-Kohlenhydratderivaten und einem funktionalisierten Alken durchgeführt werden.

Olefin-Metathese an Kohlenhydratsubstituenten

Bis ins Jahr 2000 wurden einige Anstrengungen unternommen, um die Metathese in der Kohlenhydratchemie anzuwenden. Dabei gibt es Arbeiten zu Ringschlussmetathesen an mehrfach alkenylsubstituierten Kohlenhydraten zu Kohlenhydratmakrozyklen,¹⁵⁴ Spiroacetalen¹⁵⁵ oder anderen Kohlenhydrat-Derivat mit cyclischen Resten.^{156,157,158} Die Ringschlussmetathese wurde ebenfalls eingesetzt um Kohlenhydratderivate^{159,160,161} aus verschiedenen Vinylethern und auch Azazucker^{162,163} aus Vinylglycinmethylestern aufzubauen.

Vor allem von Roy *et al.* wurden Selbstmetathesen von *O*- und *C*-Glycosiden¹⁶⁴ und Kreuzmetathesen dieser mit funktionalisierten Alkenen^{165,166} aber auch mit alkenylsubstituierten Kohlenhydraten¹⁶⁷ durchgeführt. Auch Descotes *et al.*¹⁶⁸ und Grubbs *et al.*¹⁶⁹ widmeten sich diesen Themen. Blechert *et al.* benutzten die Kreuzmetathese, um Kohlenhydraten an Oberflächen zu immobilisieren.¹⁷⁰

Durch Ringöffnungsmetathesen wurden verschiedene auf Norbornen-basierende Homo- und Multiblockcopolymere^{171,172} oder ähnliche Polymere,^{173,174} welche verschiedenen Kohlenhydratreste tragen, dargestellt.

Diese Arbeiten wurden in Reviews von Roy *et al.*¹⁷⁵ und Jørgensen *et al.*¹⁷⁶ zusammengefasst. In den nachfolgenden Jahren wurden die begonnen Arbeiten fortgeführt, wobei vor allem ein Schwerpunkt auf die Etablierung der Kreuzmetathesen in der Kohlenhydratchemie gesetzt wurde.^{177,178,179} Die immer noch vergleichsweise geringe Anzahl an Publikationen auf diesem Gebiet, zeigt jedoch die Schwierigkeit diese C-C-Knüpfung in einer besonders hoch funktionalisierten Umgebung durchzuführen.

Kreuzmetathese mit 2-Allyl-malonsäurediethylester (128)

In dieser Arbeit wurde ausschließlich der Grubbs-Hoveyda-Katalysator der zweiten Generation **125** verwendet, da Versuche zeigten, dass dieser bei der Reaktion die besten Ausbeuten lieferte. Um bei der Kreuzmetathese trotz Bildung von Homodimeren und eventuell auch Polymerisation trotzdem zu zufriedenstellenden Ausbeuten zu gelangen, waren die Reaktionsbedingungen zu ermitteln. Die Bildung von Homodimeren des Allylsaccharids sollte dabei durch starke Verdünnung (0.1-0.02 M) ausgeschlossen werden. Hingegen wurde das Allylmalonat **128** im erheblichen Überschuss (8-10 Äquivalente) eingesetzt, da sich dessen Homodimer säulenchromatographisch leicht vom gewünschten Kreuzmetatheseprodukt abtrennen lässt. Zu den beiden Substraten in absolutem Dichlormethan wurden mindestens 15mol% des Katalysators gegeben und die Reaktion 20 Stunden zum Sieden erhitzt. Mit 6-*O*-Allyl-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose **126** konnte eine Ausbeute von 70% und mit 3-*O*-Allyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose **127** eine Ausbeute von 24% erzielt werden (Abb. 36). Dabei wurde NMR-spektroskopisch bei beiden Sacchariden nur das *trans*-Produkt nachgewiesen. Die anschließende Hydrierung der Doppelbindung mit elementarem Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle konnte in Ausbeuten von 73% für das Glucosederivat **130** und von 85% für das Galactosederivat **129** durchgeführt werden.

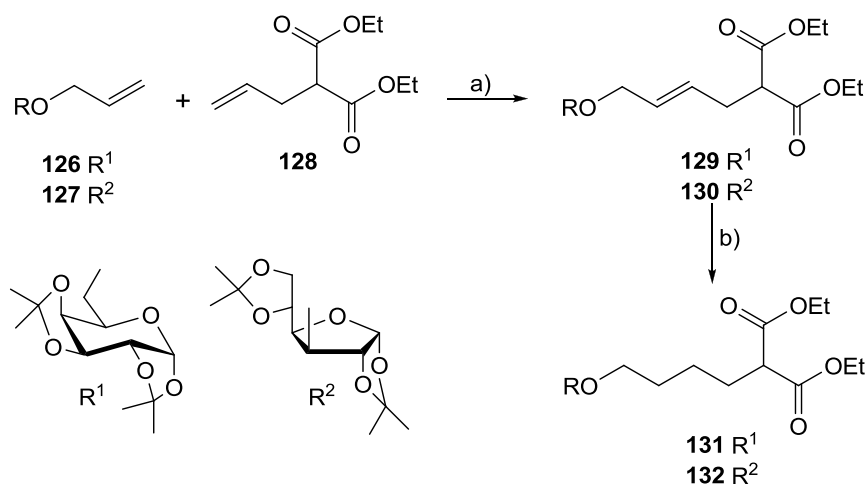


Abb. 36: Metathese mit 2-Allyl-malonsäurediethylester 128: a) Kat. **125**, DCM, RT, 20 h, (**129** → 70% bzw. **130** → 24%); b) Pd/C, H₂, DCM, RT, 24 h (**131** → 85% bzw. **132** → 73%).

Derivatisierung des GlcPt-Komplexes

Da sich nach den ersten Untersuchungen an verschiedenen Tumorzellkulturen mit dem Glc-3-Pt-Komplex **151** (siehe Kapitel 5) dem Carboplatin sehr ähnliche Ergebnisse zeigten, wurde ein Derivat des GlcPt-Komplexes, welches an den Hydroxygruppen 5 und 6 methyliert ist und dadurch wesentlich lipophiler sein sollte, dargestellt. Dazu wurde zunächst 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose wie in Abb. 26 Reaktion a) dargestellt mit 1-Brom-4-chlorbutan in einer Ausbeute von 87% zu **68** alkyliert. Anschließend wurde die 5,6-Isopropylidenschutzgruppe mit verdünnter Schwefelsäure in einem Methanol-Wasser-Gemisch nach einer Vorschrift von O.T. Schmidt¹¹⁶ in einer Ausbeute von 70% entfernt (Abb. 37). Die selektive Entschützung der Schutzgruppe in 5,6-Position gelang dabei auf Grund der höheren Stabilität von cyclischen Acetalen, an denen ein anomeres C-Atom beteiligt ist. Solche dagegen mit einem Acetal-Ring an einem acylischen Strukturelement unter Beteiligung eines primären Endes sind besonders instabil. Es wird vermutet, dass die dem anomeren Zentrum benachbarte Acetal-O-Bindung eine geringere Basizität aufweist und somit die Konzentration an O-protonierter Spezies, von der die Spaltung ausgeht, gering ist.¹⁸⁰ Die nun freien Hydroxygruppen an Verbindung **128** wurden mit Methyljodid und 50%iger Natriumhydroxid-Lsg. in DMSO methyliert. Bei der von Wang¹³⁵ empfohlenen und sonst meist in dieser Arbeit für Alkylierungen verwendeten Menge von 1.7 Äq. NaOH pro zu methylierender Hydroxygruppe trat jedoch in größerem Umfang eine Eliminierung von HCl in der Butylseitenkette auf, so dass neben dem gewünschten Produkt in gleichen Teilen auch 3-O-But-3'-enyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose in 22% Ausbeute isoliert wurde. Die Verminderung auf 1 Äq. NaOH-Lsg. pro zu methylierender Hydroxygruppe führte zwar zur

Verringerung der Eliminierungsreaktion, lieferte allerdings auch nur eine Ausbeute von 31% der gewünschten 3-*O*-(4'-Chlorbutyl)-1,2-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-methyl- α -D-glucofuranose (**134**).

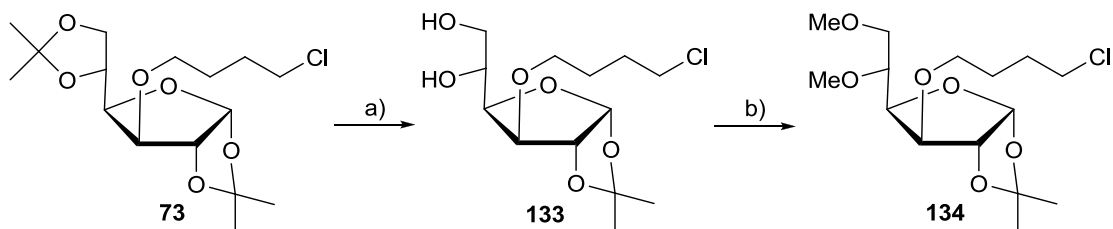


Abb. 37: Gezielte Methylierung eines Glucofuranosederivats: a) 0.4%ige H_2SO_4 , $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O} = 1:1$, RT, 9 h, (70%); b) MeI, 50%ige NaOH-Lsg., DMSO, RT, 20 h, (31%).

Weiterhin wurde an **134**, wie unter 3.2 beschrieben, eine Finkelstein-Reaktion mit NaI in einer Ausbeute von 68% und die Verknüpfung mit dem Malonsäurediester in einer Ausbeute von 66% durchgeführt (Abb. 38).

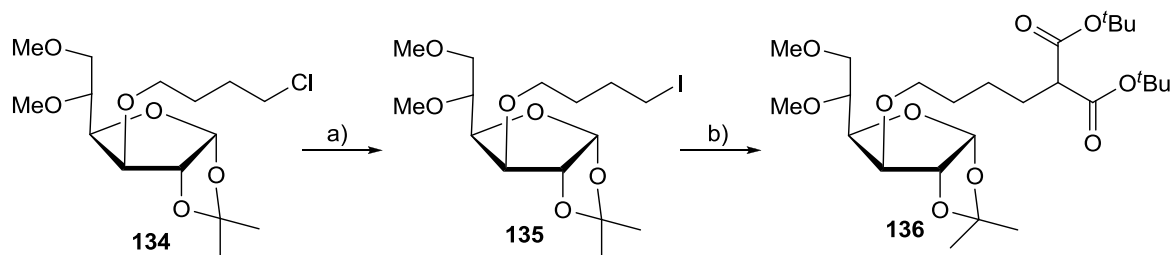


Abb. 38: Finkelstein-Reaktion und Umsetzung mit Di-*tert*-butylmalonat von 134: a) NaI, Aceton, RF, 21 h, (68%); b) Di-*tert*-butylmalonat, KO^tBu , THF, RF, 26 h, (66%).

Substituent mit Butylspacer und Glycolsäure

Analog zur Synthese der Liganden mit Malonsäure sollte Glycolsäure an den Butylspacer am Zucker gebunden werden. Dazu wurde die Glycolsäure **137** nach einer Vorschrift von Boyko *et al.*¹⁸¹ mit Phosphorpentoxid und Aceton in einer Ausbeute von 51% zu 2,2-Dimethoxy-1,3-dioxolan-4-on **138** umgesetzt. Da dieses wie das verwendete Malonsäurederivat zwei C-H-acide Protonen an Position 5 aufweist, sollte es mit Kalium-*tert*-butanolat als Base mit dem Iodbutylderivat der Glucose **74** umgesetzt werden (Abb. 39). Es konnte jedoch kein Produkt erhalten werden. Ob die Basizität des Kalium-*tert*-butanolat nicht ausreicht, um eines der Protonen des 2,2-Dimethoxy-1,3-dioxolan-4-on **138** abzuspalten wurde überprüft, indem die

stärke Base Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (LHMDS) verwendet wurde. Es konnte hier jedoch auch kein Produkt erhalten werden.

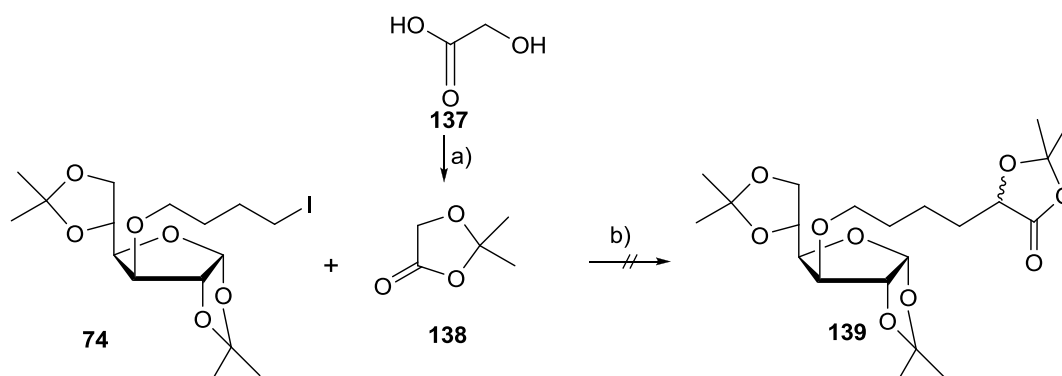


Abb. 39: Einführen des Substituenten mit Glycolsäure (137): a) Phosphorpentoxid, Aceton, Diethylether, -20 °C, 2 h; b) KO^tBu, THF, RF, 16 h bzw. LHMDS, THF, -78 °C, 4 h, (-).

Da die Synthese, wie in Abb. 39 gezeigt, nicht zum Produkt führte wurde Galacturonsäure an Platin komplexiert (Abb. 51). Diese weist zwar keinen Butylspacer auf, hat aber mit der Säure- und der benachbarten OH-Gruppe die gleich zur Komplexierung fähige Struktur wie das Glucosederivat **139**.

3.1.3 Entschützung

Entfernen der Isopropylidenschutzgruppen kombiniert mit Spaltung der *tert*-Butylester

Zum Entfernen der Isopropylidengruppen wurde das jeweilige Saccharid mit einer Lösung aus TFA in DCM in einem Verhältnis von eins zu drei versetzt und mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die *tert*-Butylester werden unter diesen Bedingungen ebenfalls gespalten und so die freien Säuregruppen erhalten. Diese wurden nach der Aufarbeitung mit einer 1 molaren NaOH-Lösung in das Dinatriumsalz überführt (Abb. 40), welches nach Aranov *et al.*¹⁸² mit einem Platinkomplex (siehe Kapitel 3.1.4) umgesetzt werden kann.

Anhand des Glucosederivates **75** und des Galactosederivates **78** wurde bereits gezeigt, dass diese Methode in moderaten Ausbeuten zum Zielprodukt führt.¹³⁸

Dies konnte für die weiteren isopropylidengeschützten Saccharide aus Tab. 1 wiederholt und in manchen Fällen verbessert werden. Es ergaben sich hier Ausbeuten von 54-77%. Dabei entstand bei dem Fructosederivat **81** ein Gemisch aus mehreren der möglichen Isomere. Das zugehörige NMR-Spektrum konnte jedoch nicht eindeutig ausgewertet werden, so dass

ungeklärt bleibt, welche der Isomere in welchen Verhältnissen zueinander auftraten. Die Protonen des an die 3-Position eingeführten Spacers einschließlich des Protons der Malonsäure lassen sich auf Grund ihrer von den Zuckerprotonen separierten Lage jedoch eindeutig zuordnen, so dass wie unter 3.1.4 beschrieben die Komplexierung durchgeführt wurde.

Auch bei dem Ribofuranosidderivat **90** entstand ein α/β -Gemisch im Verhältnis von 5 zu 8. Hier wurde neben der Isopropylidenschutzgruppe und den *tert*-Butylestern zusätzlich die glycosidische Bindung gespalten. Diese Bindung wurde aber unter den gleichen Bedingungen weder bei dem Arabinopyranosidderivat **93** noch bei den beiden Ribopyranosidderviaten **84** und **87** gespalten. Die β -glycosidische Bindung in der Furanoseform ist daher unter den sauren Bedingungen der Entschützung weniger stabil als die in der Pyranoseform.

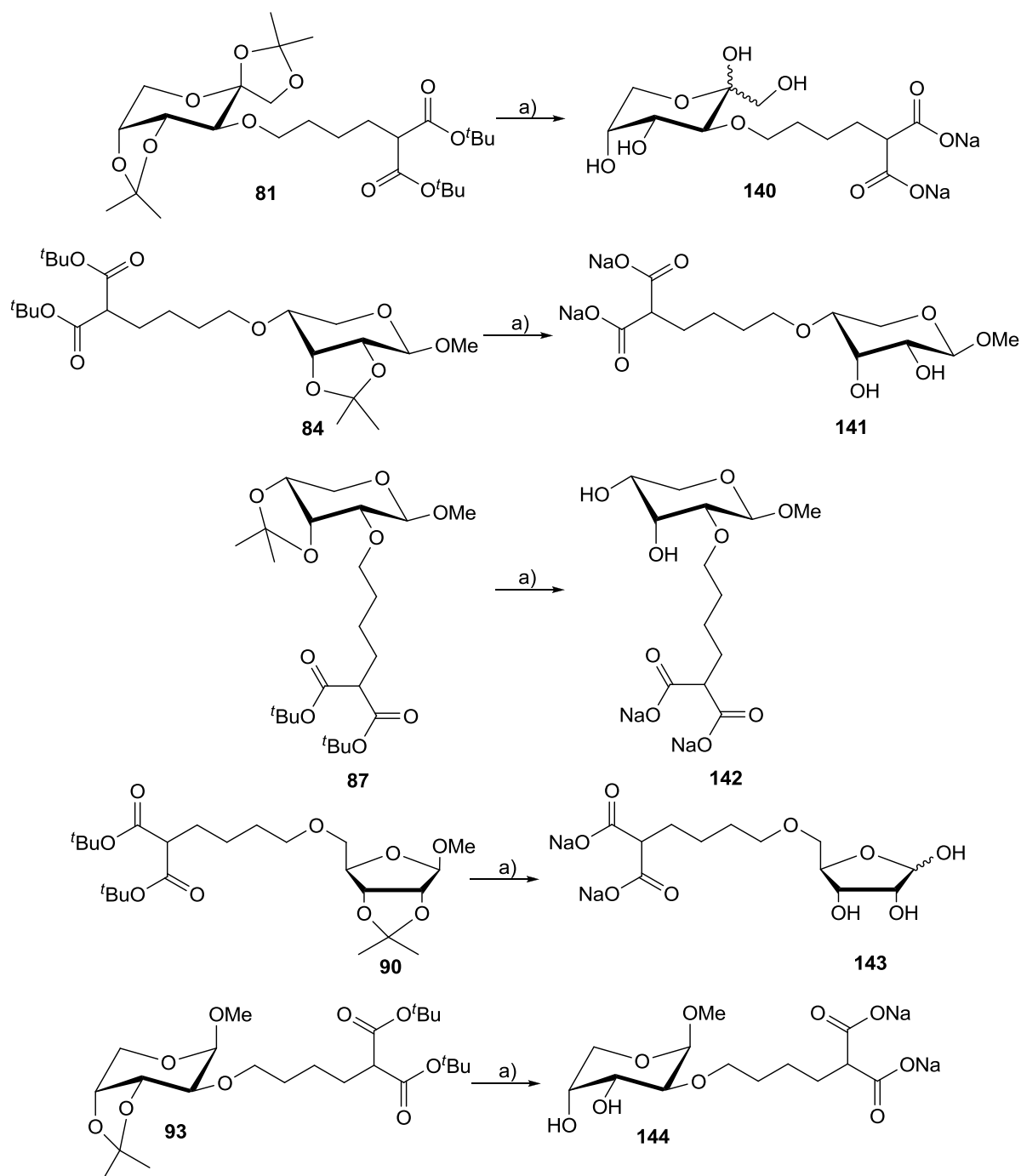


Abb. 40: Entschützung der isopropylidengeschützten Kohlenhydrat-Derivate aus Tab.1:
a) DCM:TFA = 3:1, RT, 6-20 h; 1 M NaOH-Lsg (54-77%).

Die durch Kreuzmetathese entstandenen geschützten Liganden **131** und **132** liegen als Ethylester vor. Diese lassen sich nicht wie die bisher verwendeten *tert*-Butylester im Säuren spalten. Deshalb wurde hier nach Entfernung der Isopropyliden-Schutzgruppen mit Amberlite IR 120 H^+ in Wasser Natriumhydroxid zugegeben, was zur Spaltung der Ester und gleichzeitiger Bildung des Dinatriumsalzes führte. Dies konnte für das Glucosederivat in einer Ausbeute von 66% und für das Galactosederivat in einer Ausbeute von 58% durchgeführt werden.

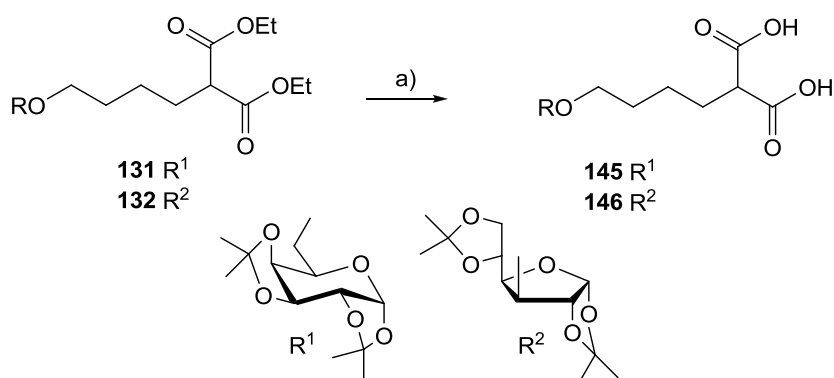


Abb. 41: Entschützung der Kreuzmetatheseprodukte:

a) Amberlite IR 120 H⁺, Wasser, 40 °C, 4 h; NaOH, RT, 2 h, **145** → 58%, **146** → 66%).

Die 3-*O*-(5',5'-Di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-1,2-*O*-isopropyliden-5,6-dimethyl- α -D-glucopyranose (**136**) konnte dann wieder mit TFA in DCM entschützt werden. Hier konnte eine Ausbeute von 47% erzielt werden. Im Gegensatz zu allen anderen Liganden konnte **147** auf Grund der unpolaren Methoxygruppen in 5- und 6-Position nicht über Biogel gereinigt werden. Eine Reinigung erfolgte an Kieselgel mit PE/EE = 2/1 als Laufmittel.

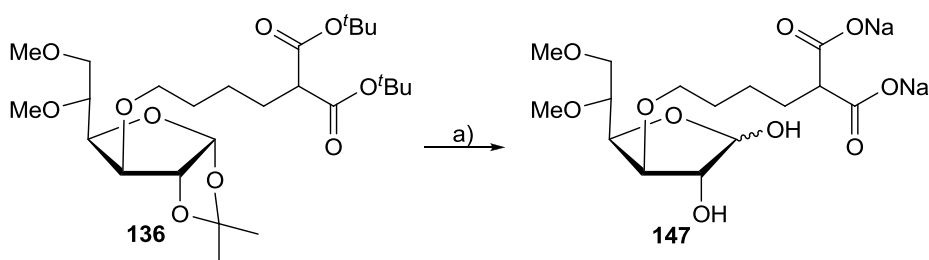


Abb. 42: Entschützung des dimethylierten Glucosederivats 136:

a) DCM:TFA = 3:1, RT, 24 h; 1 M NaOH-Lsg, (47%).

Entfernung der Ley'schen Schutzgruppe kombiniert mit Spaltung der *tert*-Butylester

Da sich das Gemisch aus TFA und DCM neben der Entfernung der Isopropylidengruppen zum Spalten der *tert*-Butylester bewährt hatte, wurden auch die Saccharide mit Ley'scher Schutzgruppe auf diese Weise behandelt. Das Ablaufen der Reaktion konnte hier durch die Bildung des gelben 2,3-Butandions eindeutig festgestellt werden. Für die Monosaccharide **96** und **99** aus Tab. 1 sowie die Glucose-Derivate **120** und **122** aus Abb. 32 konnten hier Ausbeuten von 44-94% erzielt werden. Bei dem Mannosederivat **96** wurde neben der Ley'schen Schutzgruppe ebenfalls die Tritylgruppe an der 6 Position entfernt. Diese lässt sich schon unter mild sauren Bedingungen abspalten und sollte so unter den gewählten

Bedingungen schnell entfernt werden können. Hier lag die Ausbeute bei 54%, wohingegen die beiden Glucose-Derivate **120** und **122** mit Ausbeuten von 83% und 94% entschützt werden konnten.

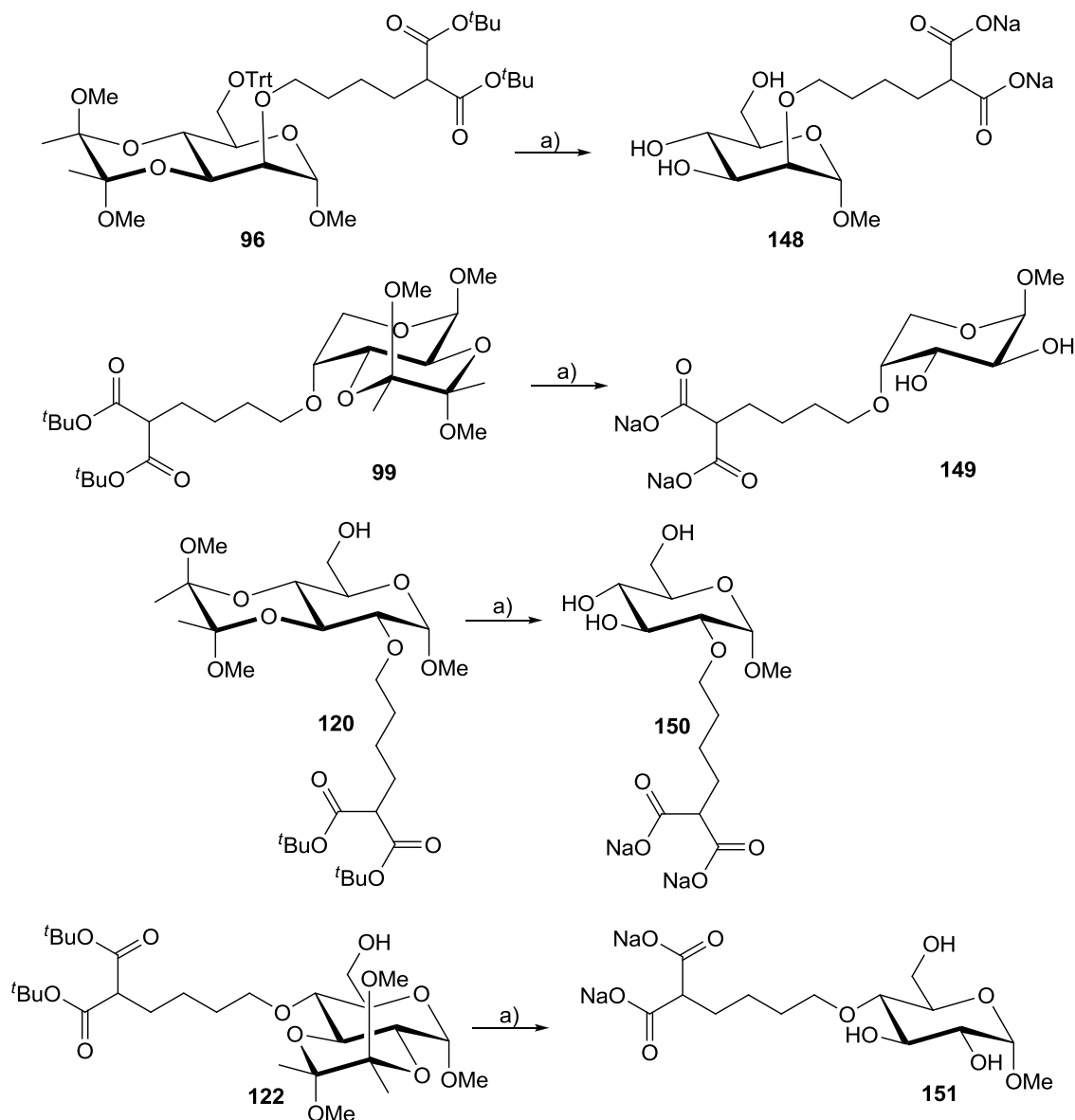


Abb. 43: Entschützung des Mannose-, des Arabinose- sowie der zwei Glucosederivate:
a) DCM:TFA = 3:1, RT, 24 h; 1 M NaOH-Lsg, (44-94%).

Die Entschützung der Verbindungen **111** und **112** mit zwei Malonsäureestergruppen wurde ebenfalls mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan (25%ige Lösung) bei Raumtemperatur durchgeführt. Dabei wurden in Ausbeuten von 85% und 94% die Ley'schen Schutzgruppen entfernt, die vier *tert*-Butylester gespalten und die freien Säuregruppen in die Natriumsalze überführt.

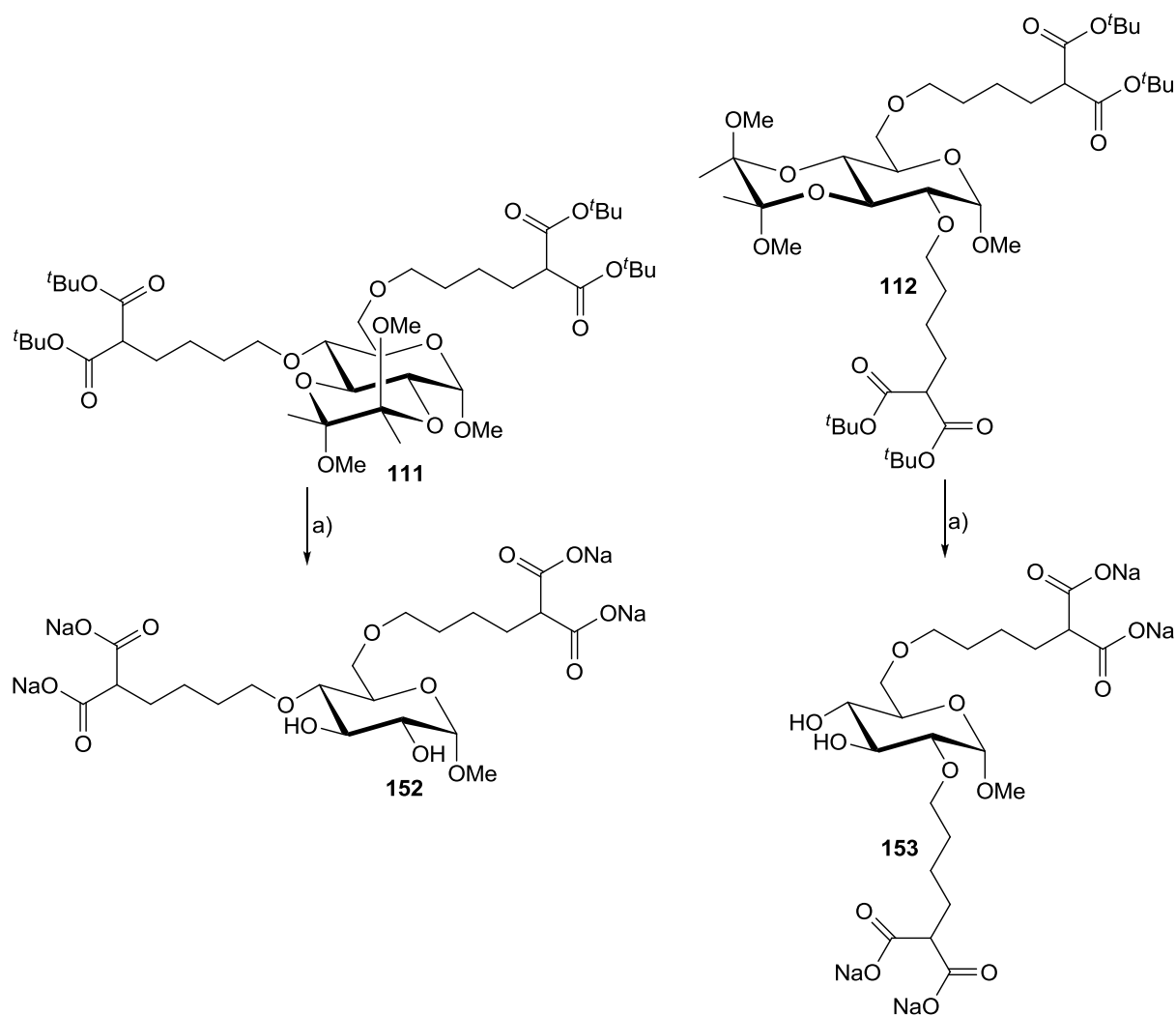


Abb. 44: Entschützung der Verbindungen 111 und 112:
 a) DCM:TFA 3:1, RT, 5 h, (**152** → 94%, **153** → 85%).

Die Benzylgruppen des Lactose-Derivats **102** wurden hydrogenolytisch gespalten. Dazu wurde **102** in Methanol mit Pd/C als Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Anschließend wurde die Lösung nach Entfernen des Katalysators mit verdünnter HCl leicht angesäuert (pH = 6) und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um die *tert*-Buylester zu spalten. Nach Neutralisation mit 1 molarer NaOH-Lösung wurde der Ligand **154** in einer Ausbeute von 93% erhalten.

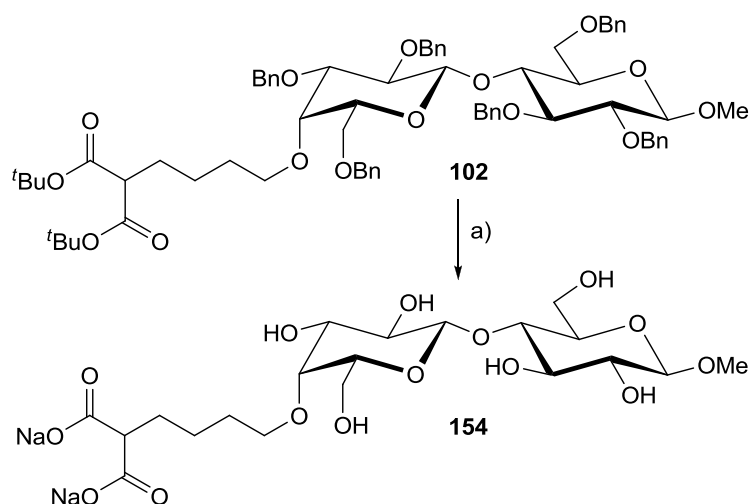


Abb. 45: Entschützung des Lactose-Derivates 102:
a) H₂, Pd/C, MeOH, RT, 18 h; HCl, RT, 5 h (93%).

3.1.4 Komplexierung

Komplexierung mit den Malonsäurederivaten

Für die Komplexbildung wurde zunächst Cisplatin mit Silbernitrat umgesetzt. Die Reaktion wurde unter Lichtausschluß, bei Raumtemperatur und in bidest. Wasser durchgeführt. Dabei werden die Chloro-Liganden gegen Wasser ausgetauscht und es entsteht der Diaquakomplex **155** mit Platin in der Oxidationsstufe +II. Als Gegenionen fungieren die Nitrat-Ionen, da die Chlorid-Ionen als unlösliches Silberchlorid ausfallen und so dem Reaktionsgleichgewicht entzogen werden (Abb. 47).¹⁸² Die Ammoniak-Liganden werden hingegen nicht ausgetauscht, da die Pt-Cl-Bindung schwächer als die Pt-N-Bindung ist.¹⁸³

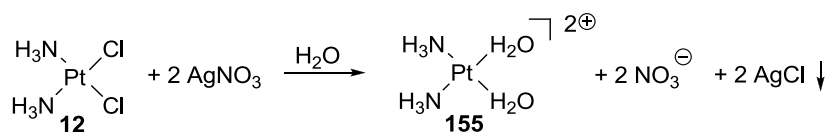


Abb. 46: Bildung von *cis*-Diammindiaquaplatin(II).

Aus dem so dargestellten *cis*-Diammindiaquaplatin(II) (**155**) konnten dann mit den glycofunktionalisierten Liganden die gewünschten Zielverbindungen in Ausbeuten von bis zu 77% dargestellt werden. Eine genaue Auflistung der Ausbeuten befindet sich in Tab. 2. Die dabei entstehenden Chelatkomplexe sind thermodynamisch und kinetisch stabiler als die eingesetzten Edukte. Die höhere thermodynamische Stabilität beruht dabei auf der Erhöhung der Entropie des Systems, da bei der Bildung des Chelatkomplexes zwei Wassermoleküle frei

werden, wobei nur ein Teilchen gebunden wird.¹⁸⁴ Die kinetische Stabilität beruht darauf, dass sich zur Bildung des Komplexes weniger Teilchen treffen und bei der Dissoziation alle Bindungen eines Liganden zum Zentralatom gleichzeitig geöffnet werden müssen. Nach dem Modell von Schwarzenbach ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine freie Koordinationsstelle an einem Metallzentrum vom anderen Ende eines schon mit einer Seite gebundenen zweizähnigen Liganden besetzt wird höher, als dass diese von einem einzähnigen Liganden besetzt wird. Diese höhere Wahrscheinlichkeit resultiert aus der Tatsache, dass die effektive Konzentration des zweizähnigen Liganden in der Nähe des Metallzentrums viel höher ist als die des einzähnigen Liganden. Je geringer dabei die Konzentration des chelatisierenden Liganden ist, desto wirksamer wird dieser Chelateffekt. Diese Vorteile eines chelatisierenden Liganden überwiegen allerdings nur, wenn bei der Komplexierung ein Ringsystem ohne Spannung (wie bei einem Fünf- oder Sechsring) entsteht.¹⁸⁵

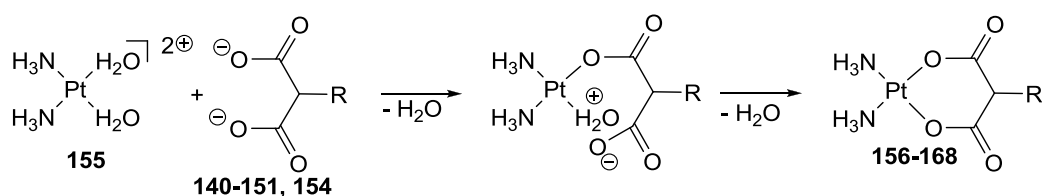
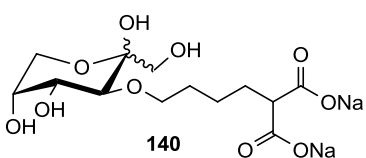
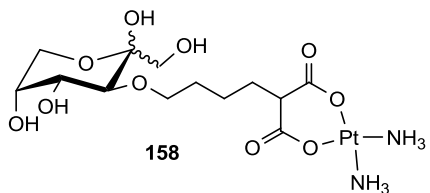
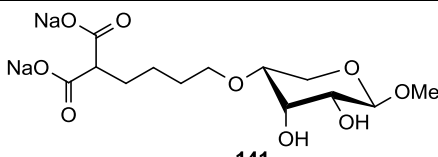
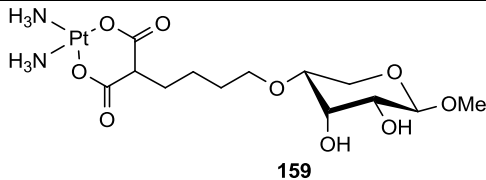
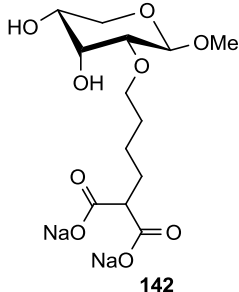
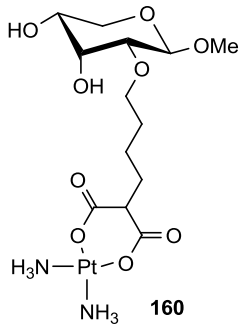
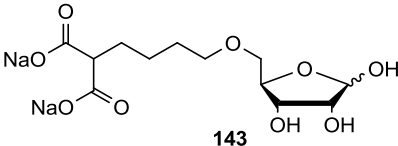
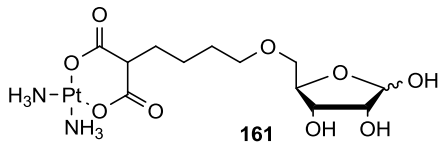
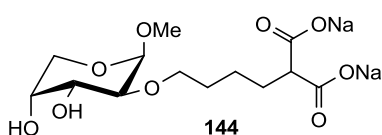
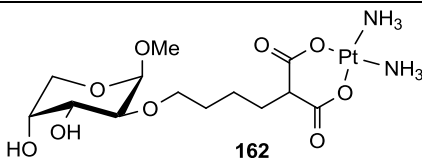
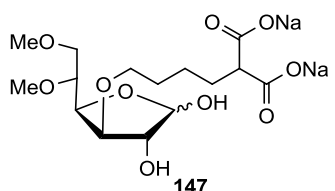
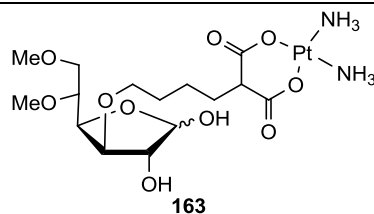
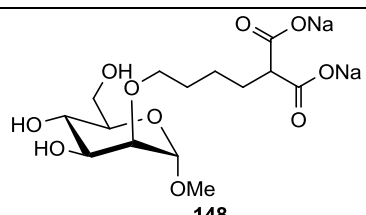
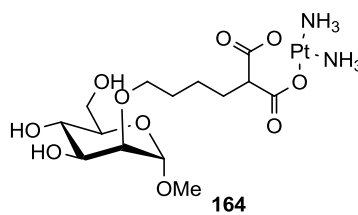
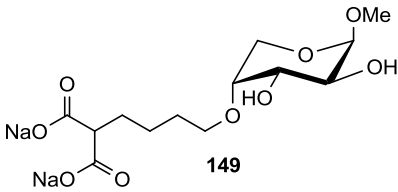
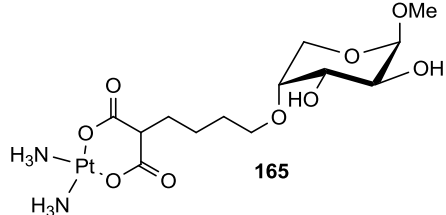
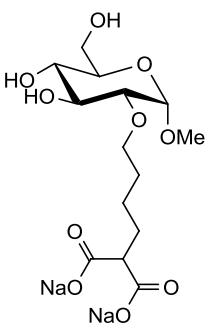
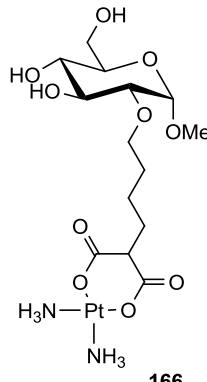
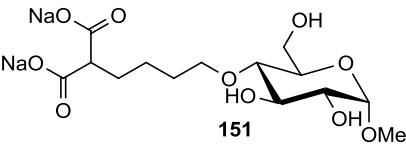
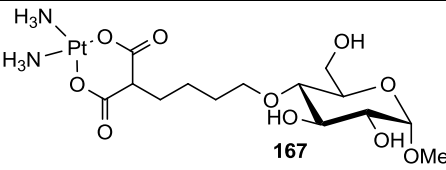
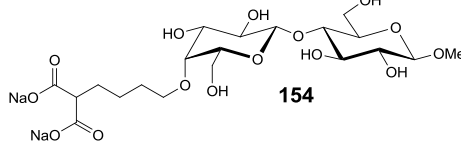
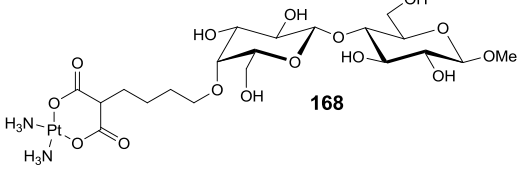


Abb. 47: Bildung des Chelatkomplexes mit den Liganden: R =Butylspacer mit jeweiligem Kohlenhydrat.

Tab. 2: Ausbeuten der Komplexierungsreaktionen.

Ligand	Ausbeute	Zielverbindung
145	60% ¹³⁸	156
146	70% ¹³⁸	157

Ligand	Ausbeute	Zielverbindung
 140	77%	 158
 141	55%	 159
 142	61%	 160
 143	28%	 161
 144	28%	 162
 147	37%	 163
 148	62%	 164

Ligand	Ausbeute	Zielverbindung
 149	42%	 165
 150	59%	 166
 151	80%	 167
 154	47%	 168

Die Komplexierung mit den Liganden **139-151** und **154** lässt sich nicht nur in MALDI-TOF-Spektren, in denen Massenpeaks der jeweiligen Komplexe ($(M+H)^+$ und/oder $[M+Na]^+$) gefunden wurden, sondern auch im ^1H -NMR-Spektrum nachweisen. Die Protonen der vierten CH_2 -Gruppe (H-4') verschieben sich nach der Komplexierung von ca. 1.70 ppm zu ca. 2.44 ppm. Auch die Protonen der CH-Gruppe zwischen den komplexierenden Carbonsäuregruppen (C-5') werden von ca. 3.00 ppm zu ca. 3.60 ppm verschoben. Dies ist in Abb. 48 am Beispiel des Gal-6-Pt-Komplexes **157** gezeigt. Dabei zeigt das obere NMR-Spektrum den Komplex und das untere den freien Liganden und somit die Tieffeldverschiebung der Spacerprotonen bei Bindung an das Pt-Atom.

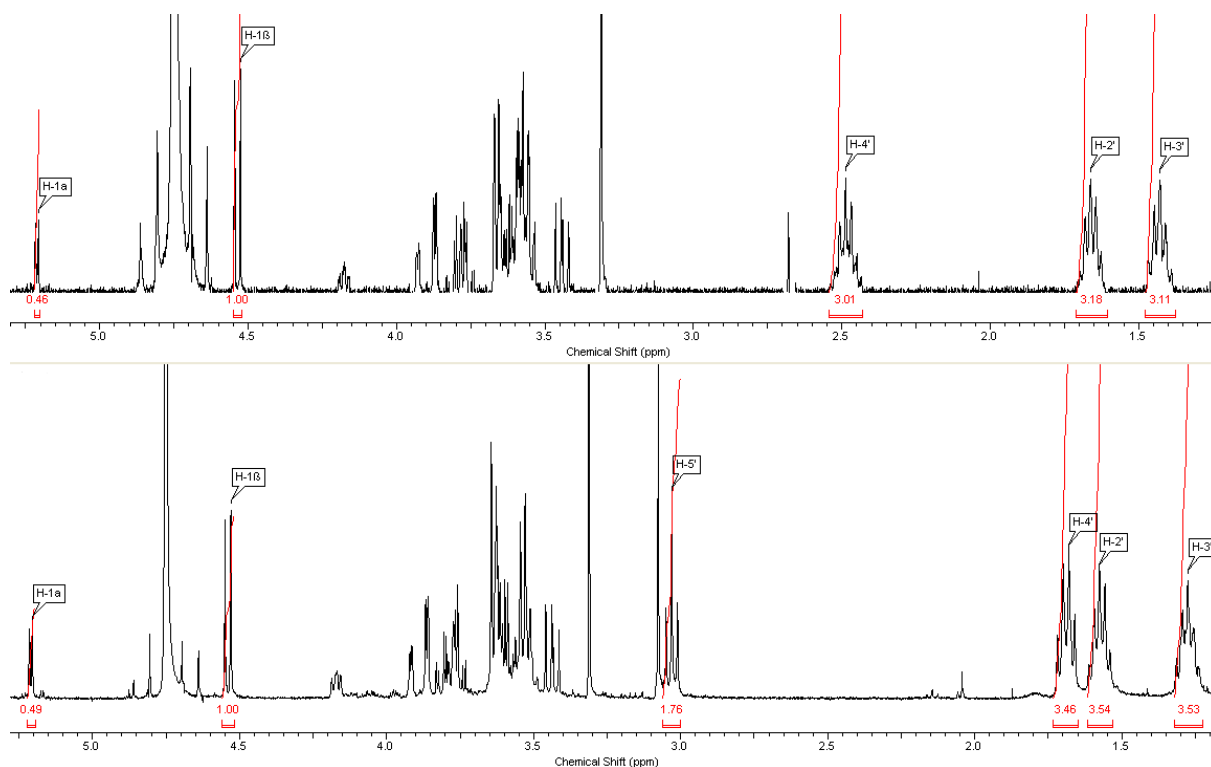


Abb. 48: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren vom Gal-6-Pt-Komplex (157, oben) und dem freien Gal-Liganden (146, unten).

Diese für all die Protonen des Spacers eintretende Tieffeldverschiebung hängt mit der Komplexierung an das Metall zusammen. Durch diese wird Elektronendichte vom Butylspacer abgezogen, was sich am deutlichsten an den Protonen nahe der Komplexierungsstelle bemerkbar macht. Im ^{13}C -NMR-Spektrum lässt sich diese Entschirmung der Atome des Spacers jedoch nicht so deutlich erkennen.

Auch bei der doppelten Komplexierung von **152** und **153** zu den Komplexen **169** und **170** lässt sich die Verschiebung der Protonen beobachten. Die Komplexe konnten genau wie ihre Liganden jedoch nicht massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Bei der Reaktion von **152** wurde wie bei den einfachen Komplexierungen der Platinkomplex im vierfachen Überschuss zum Liganden eingesetzt, so dass jeder Komplexierungsstelle zwei $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ zur Verfügung standen. Es konnte hier eine Ausbeute von 70% erzielt werden (Abb. 49).

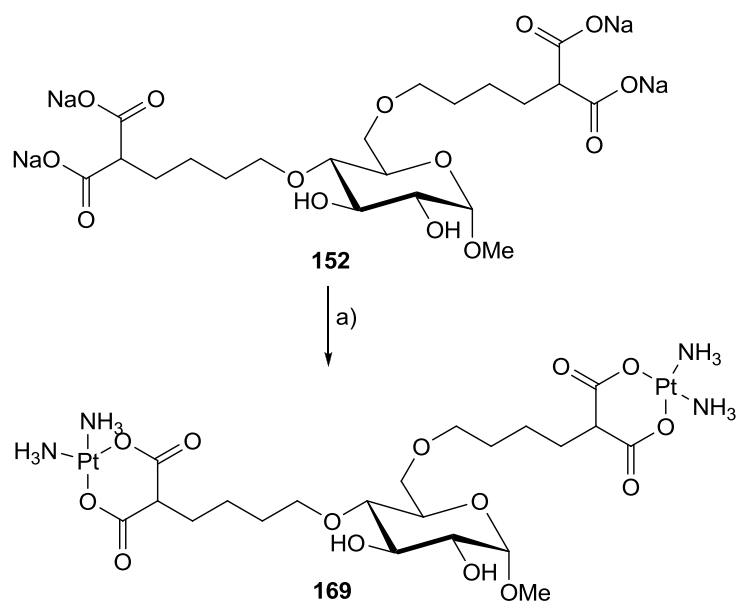


Abb. 49: Doppelte Komplexierung von 152: a) Cisplatin, AgNO₃, H₂O, RT, 20 h, (70%).

Da das Cisplatin teuer ist, wurden bei der Komplexierung von **153** (Abb. 50) nur drei Äquivalente des Diammindiaquaplatin(II)-Komplexes **155** eingesetzt. Hier konnte eine Ausbeute von 54% erzielt werden.

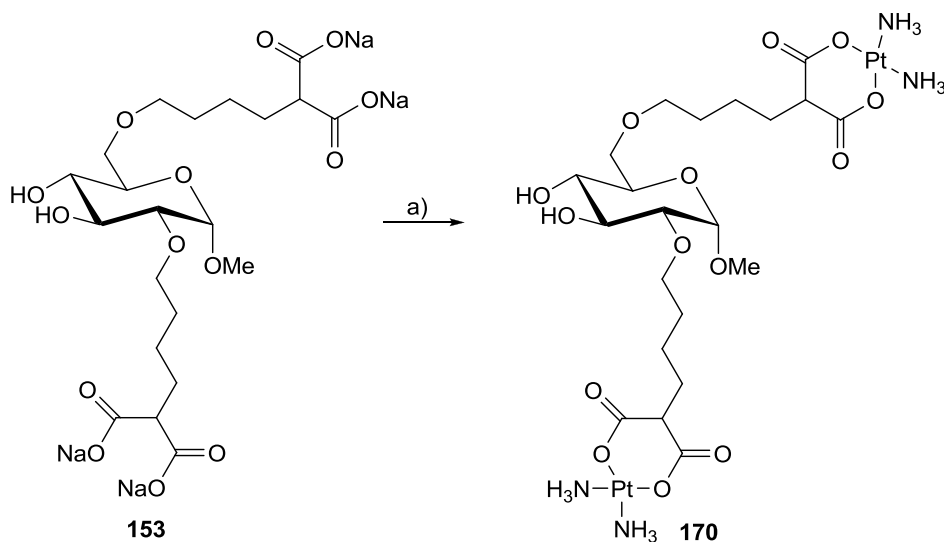


Abb. 50: Doppelte Komplexierung von 153: a) Cisplatin, AgNO₃, H₂O, RT, 20 h, (54%).

Komplexierung mit Galacturonsäure

Analog zu der Synthese von Nedaplatin von Totani *et al.*⁷⁷ wurde das Natriumsalz der Galacturonsäure an Platin gebunden (Abb. 51). Hier konnte eine Ausbeute von 70% erzielt werden.

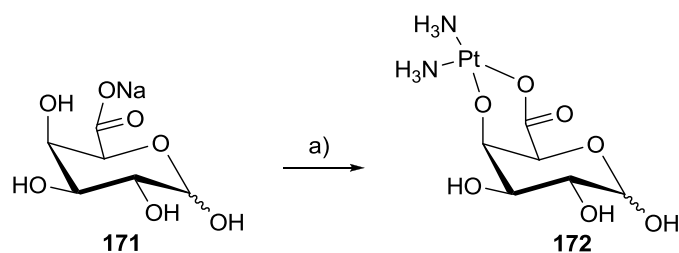


Abb. 51: Komplexierung mit Galacturonsäure 171:

a) Cisplatin, AgNO₃, H₂O, pH = 7.0, RT, 20 h, (70%).

3.2 Glucose als vierzähliger Ligand für Platin

Die Annahme von Mikata *et al.*¹⁸⁶, das Kohlenhydrate gebunden an Platin dessen schadhafte Wirkung auf die DNA vergrößern, soll auch hier aufgegriffen werden. Dazu sollte nach W. Meyer zu Reckendorf¹⁸⁷ 2,3-Diaminoglucose synthetisiert werden, um diese auch über einen Butylspacer und Malonat zu verbinden. Dazu wurde zunächst aus 2-Acetamino-2-desoxy-D-glucose **168** die 2,3-Diamino-Verbindung hergestellt. Diese wurden dann an einer Position nach der in Abb. 26 gezeigten Reaktionsabfolge über einen Butylspacer mit Malonat verbunden und anschließend vorhandene Schutzgruppen entfernt. Im letzten Schritt erfolgt die zweistufige Komplexierung an das Platin.

3.2.1 2,3-Diaminoglucose mit Butylspacer und Malonat in 4-Position

Nach einer Vorschrift von Meyer zu Reckendorf¹⁸⁷ wurde 2-Acetamido-2-desoxy-D-glucose (**173**) mittels doppelter Inversion an C-3 zu dem 2-Acetamido-3-azido-2,3-desoxy-Derivat umgewandelt. Dazu wurde mit Allylalkohol und Acetylchlorid zunächst in einer Ausbeute von 72% das Allyl-2-acetamido-2-desoxy- α/β -D-glucopyranosid (**174**) dargestellt.¹⁸⁸ Dabei entstand ein Anomerengemisch im Verhältnis α zu β von 10 zu 1. Als nächstes wurden nach einer Vorschrift von Demchenko *et al.*¹⁸⁹ die 4- und die 6-Position benzylidengeschützt. Mit Benzaldehyddimethylacetal und Camphersulfonsäure als Katalysator konnte hier eine Ausbeute von 64% des reinen α -Anomers erhalten werden. An der nun 3-OH freien Verbindung erfolgte die doppelt Inversion. Dazu wurde **175** zunächst mit Mesylchlorid in Pyridin umgesetzt und das Produkt in einer Ausbeute von 44% erhalten. Anschließend wurde die Mesylgruppe in Ethylglycolmonomethylether/Wasser und mit Natriumacetat durch eine Hydroxygruppe substituiert und somit in einer Ausbeute von 47% die *allo*-Konfiguration erhalten. Nach erneuter Mesylierung wurde *in situ* mit Natriumazid erneut invertiert und

wieder die *gluco*-Konfiguration mit einer Azido-Funktion an der 3-Position **179** in einer Ausbeute von 73% dargestellt.

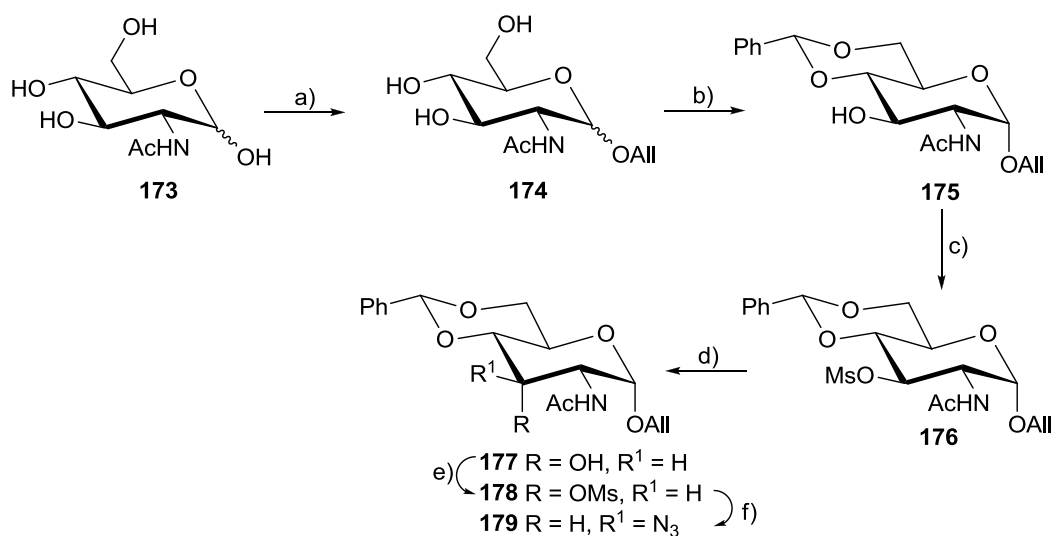


Abb. 52: Einführung einer Azidofunktion an C-3 von GlcNAc (173) über doppelte Inversion der Konfiguration: a) Allylalkohol, AcCl, RF, 4 d, (72%); b) BADMA, CSA, Acetonitril, RF, 20 min, (64%); c) MsCl, Pyridin, -30 °C → RT, 21 h, (44%); d) Ethylglycolmonomethylether/Wasser = 95/5, Natriumacetat, RF, 4 d, (47%); e) MsCl, Pyridin, -30 °C → RT, 17 h; f) NaN₃, DMSO, 150 °C, 1 h, (73% über zwei Stufen).

Um nun den Butylspacer einzuführen, wurde die Benzylidenschutzgruppe zunächst selektiv nach Garegg geöffnet. Dazu wurde nicht der klassische Weg mit Einleiten von HCl-Gas in die Zucker-THF-Lösung¹³⁴ gewählt, sondern eine vier molare HCl-Lösung in Dioxan verwendet. Hierbei konnte nach 15 Minuten eine Ausbeute von 56% erzielt werden. An die freie Hydroxygruppe in 4-Position wurde dann nach der üblichen Methode der Butylspacer in einer mäßigen Ausbeute von 18% geknüpft. Gefolgt von Finkelsteinreaktion in einer Ausbeute von 91% und Verknüpfung mit dem Di-*tert*-butylmalonsäureester in einer Ausbeute von 78% wurde dann Verbindung **183** erhalten (Abb. 53).

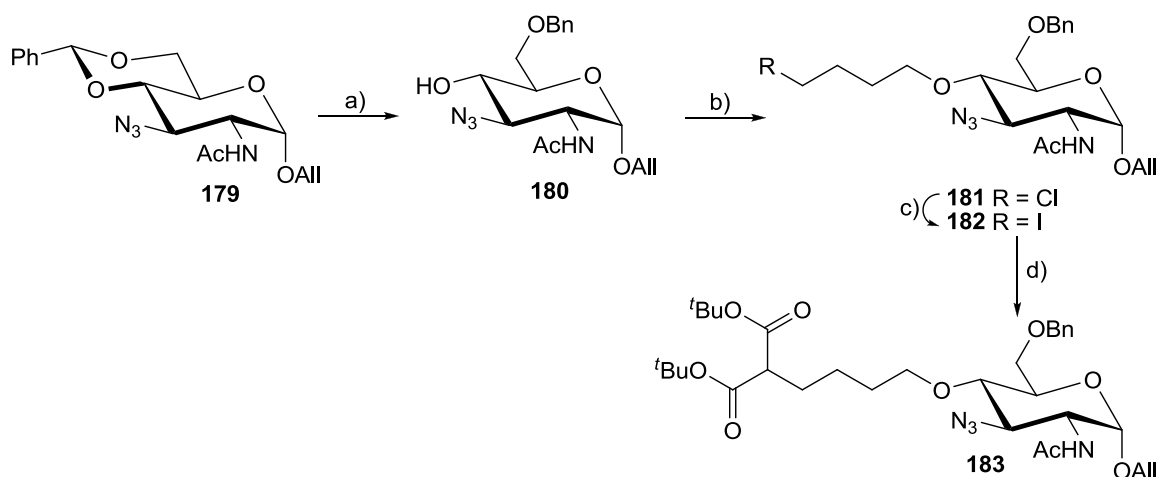


Abb. 53: Einführen des Butylspacers mit Malonat an den Vorläufer des Diaminozuckers:

a) HCl in Dioxan, THF, Methylorange, RT, 15 min, (56%); b) 1-Brom-4-chlorbutan, 50%ige NaOH-Lsg., DMSO, RT, 24 h, (18%); c) NaI, Aceton, RF, 18 h, (91%); d) Di-*tert*-butylmalonat, KO^tBu, THF, RF, 20 h, (78%).

183 wurde mit Pd/C als Katalysator hydriert. Dabei wurde der Benzylether gespalten sowie die Azido- in die Aminogruppe überführt. Außerdem wurde gleichzeitig der Allyl- zu einem Propylrest hydriert. *In situ* wurde die Aminofunktion mit Essigsäureanhydrid zur Acetamidofunktion umgesetzt. Alle Umwandlungen konnten in einer Ausbeute von 63% durchgeführt werden. Anschließend wurden beide Acetamidofunktionen in zwei molarer Salzsäure unter Rückfluss in die Ammoniumchloride überführt, wobei gleichzeitig beide *tert*-Butylester gespalten wurden. Es konnte hier eine Ausbeute von 54% erzielt werden (Abb. 54).

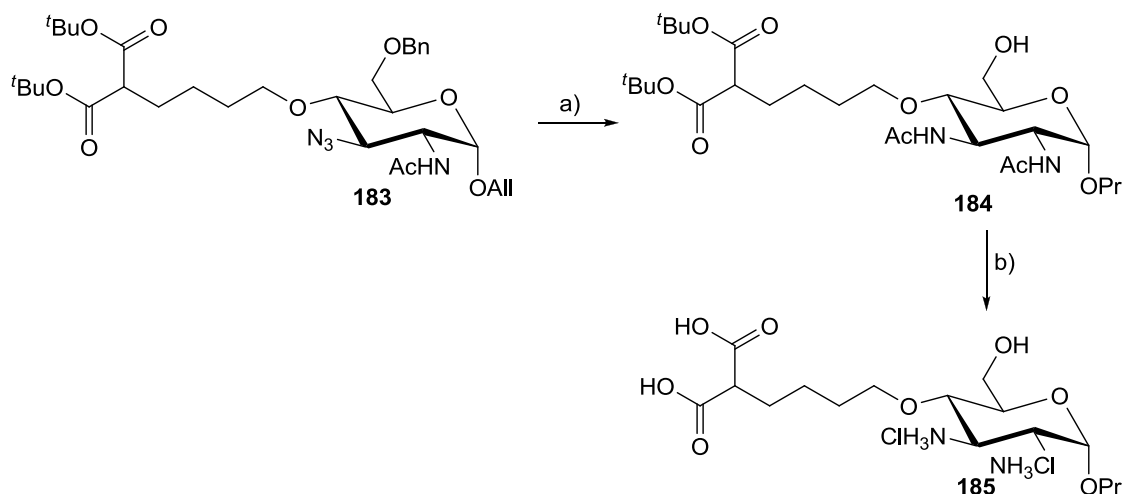


Abb. 54: Fertigstellung des vierzähligen Glucoseliganden 185: a) H₂, Pd/C, MeOH, RT, 8 h; Essigsäureanhydrid, RT, 2h, (63%); b) 2 molare HCl, RF, 30 min (54%).

3.2.2 Komplexierung

Die Komplexierung des vierzähligen Liganden **185** erfolgte nach Nazarov *et al.*¹⁰⁰. Dazu wurde Kaliumtetrachloroplatin mit **185** in Gegenwart von KOH umgesetzt. Anschließend wurde bei Raumtemperatur mit Silbernitrat umgesetzt.

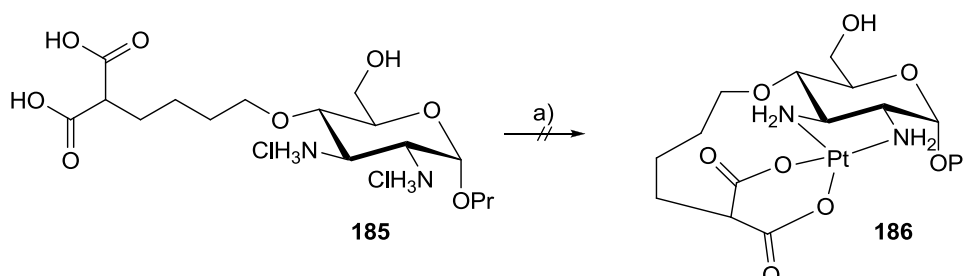


Abb. 55: Komplexierung von Platin mit dem vierzähligen Glucoseliganden **185:**

a) $K_2[PtCl_4]$, KOH, H_2O 4 °C, 2 d; $AgNO_3$, RT 16 h, (-).

Es konnte kein Produkt erhalten werden. Im ^{13}C -NMR zeigte sich jedoch eine Tieffeldverschiebung von C-3 und C-4, was darauf hindeutet, dass das Platin an die Aminofunktionen der Glucose koordiniert hat. Die typische Tieffeldverschiebung der Butylspacerprotonen, die in allen dargestellten Komplexen auftrat, war im 1H -NMR nicht zu beobachten. Eventuell ist der Spacer zu kurz und die Carbonylgruppen konnten das Platin nicht erreichen.

4. Messungen

Seit Entdeckung der cytotoxischen Aktivität des Cisplatins und der Entwicklung weiterer Derivate, wurde auch der Wirkmechanismus ausführlich untersucht. Heute gilt es als erwiesen, dass alle wirksamen Platinkomplexe in der Zelle dem oben dargestellten oder einem ähnlichen, komplexen Hydrolysemechanismus (Abb. 5) unterliegen.³³ Dabei bleiben jedoch auf Grund der starken Pt-N-Bindung immer die beiden Amminliganden gebunden, wohingegen mindestens eine der labileren Pt-Cl- oder Pt-O-Bindung gebrochen wird.¹⁸³ Anerkannt ist auch, dass die Wirk- und Toxizitätsunterschiede der verschiedenen erforschten Pt-Verbindungen in hohem Maße auf das unterschiedliche Hydrolyseverhalten zurückzuführen sind. Aus diesem Grund wurde die Kinetik der Hydrolyse des Glc-Pt-Komplexes **156** untersucht. Zum Vergleich wurden Carboplatin **13**, der Gal-Pt-Komplex **157** sowie der Rib-Pt-Komplex **159** ebenfalls untersucht.

4.1 Stabilitätsuntersuchungen in wässrigen Lösungen

Um die Hydrolyse, genauer gesagt den Austausch des Glycoliganden gegen ein geeignetes Nucleophil zu untersuchen, wurden eine Methode basierend auf der Messung von ¹H-NMR-Spektren in Anlehnung an Arbeiten über Carboplatin von Frey *et al.*⁷⁰ entwickelt. Diese nutzt die bei den Synthesen in Abschnitt 3.1.4 erwähnte Verschiebung der Protonensignale des Liganden bei erfolgter Komplexbildung. Dabei wurden die Komplexe in einer mit Phosphat-Ionen-gepufferten Salzlösung (PBS-Puffer) gelöst und der Ligandenaustausch über mehrere Wochen untersucht. Nachteil der Methode ist der hohe Verbrauch an Komplex und der nötige Austausch aller Protonen durch Deuteriumatome, wobei die Puffersalze ebenfalls in Deuteriumoxid gelöst werden musste. So können diese Messungen nur als Modelle herangezogen und nicht direkt auf die Zelle übertragen werden.

4.1.1 Die Methode

Die Stabilität des Komplexes lässt sich leicht NMR-technisch verfolgen. Wie schon erwähnt erfahren die Signale der H-4'-Protonen des Butylspacers sowie das Proton zwischen den beiden Carbonylfunktionen der Malonsäure nach erfolgter Komplexbildung eine Tieffeldverschiebung durch den Elektronenzug des Platins. Bei der Rückreaktion also der Substitution

des glycofunktionalisierten Chelatliganden gegen ein anderes Nucleophil (z.B. H_2O , Cl^-) kehrt sich dieser Effekt um, und in einem ^1H -NMR-Spektrum sind sowohl freier Ligand als auch noch vollständiger Komplex zu identifizieren. Dies ist durch die übereinandergelegten ^1H -NMR-Spektren des Glc-Pt-Komplexes **151** (grün) und des freien Glc-Liganden **140** (schwarz) in Abb. 56 verdeutlicht.

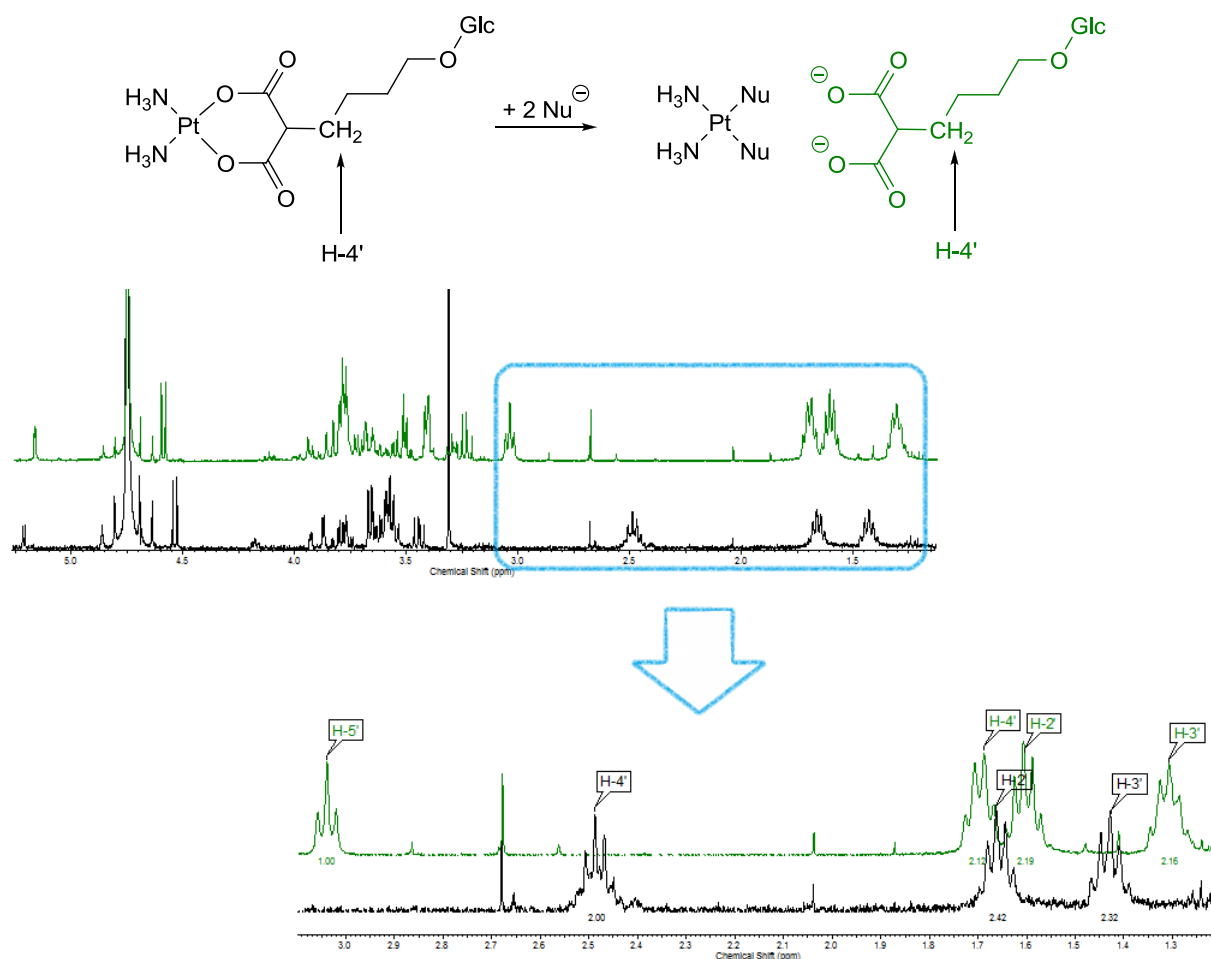


Abb. 56: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **151** (grün) und **140** (schwarz).

Anhand der Abnahme des Integrals des NMR-Signals der $\text{H-4}'$ -Protonen bei ca. 2.5 ppm (Abb. 60, schwarzes Spektrum) lässt sich im Verhältnis zu den konstanten Integralen der Signale von $\text{H-1}\alpha/\beta$ (für **156** bei ca. 5.0 und ca. 4. ppm) die Abnahme der Konzentration des Komplexes bestimmen. Als Vergleich wurde Carboplatin analog behandelt und auch hier die Abnahme der Signale der verschiedenen CH_2 -Gruppen bestimmt. Aus einer Auftragung der Abnahme der Konzentration in Prozent in Abhängigkeit von der Zeit lassen sich verschiedene kinetische Werte für den Ligandenaustausch bestimmen. Da der Ligandenaustausch wie oben erwähnt einem sehr komplexen Mechanismus folgt, sind jedoch einige Vereinfachungen

anzunehmen, um interpretierbare Werte zu erhalten. Wie in verschiedenen Veröffentlichungen zur Hydrolyse von anderen Cisplatin-Derivaten^{33,69,70} wird auch hier zunächst von einem Ligandenaustausch ausgegangen, der einem Geschwindigkeitsgesetz pseudo erster Ordnung folgt. Dabei wird angenommen, dass die neubindenden Nukleophile in einem großen Überschuss vorliegen und ihre Konzentrationen somit nicht in das Geschwindigkeitsgesetz eingehen. Außerdem wird angenommen, dass der Chelat-Ligand in einem einzigen Schritt vom Platin dissoziiert, und dass die Rückreaktion zum glycofunktionalisierten Komplex wesentlich langsamer verläuft als dessen Zerfall. So soll die Konzentration an glycofunktionalisierten Komplex nach einer endlichen Zeit gegen Null gehen. Die erhaltenen Kurven wurden mit der Formel

$$y = 100e^{-k_{\text{obs}}x} \quad (1)$$

ausgewertet und es wurde jeweils eine Geschwindigkeitskonstante k_{obs} sowie die Halbwertszeit des Komplexes nach der Formel

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_{\text{obs}} \quad (2)$$

bestimmt.

Bei einer zweiten Betrachtung der Messwerte gelten ebenfalls die obengenannten Annahmen. Es wird allerdings die Annahme gemacht, dass nach einer bestimmten Zeit ein Gleichgewicht (GG) zwischen glycofunktionalisiertem Komplex und freiem Ligand eintritt. Die Konzentration des Komplexes also nicht Null erreicht. So konnten genauere Aussagen über die Stabilität der Komplexe getroffen werden. Die erhaltenen Messdaten wurden nach der Formel

$$y = a + be^{-k_{\text{obs}}x} \quad (3)$$

ausgewertet und neben der Geschwindigkeitskonstante k_{obs} die Gleichgewichtskonstante K_{obs} erhalten. Dabei ist a die Konzentration des noch vorhandenen Komplexes im Gleichgewicht $[\text{Glc-Pt-Komplex}]_{\text{GG}}$ und b die Anfangskonzentration $[\text{Glc-Pt-Komplex}]_{\text{A}}$ minus die Gleichgewichtskonzentration. Mit der Gleichgewichtskonzentration lässt sich durch die Formel

$$K_{\text{obs}} = \frac{[\text{Glc} - \text{Ligand}]_{\text{GG}} [\text{Pt}(\text{NH}_3)_2 \text{Nu}_2]_{\text{GG}}}{[\text{Glc} - \text{Pt} - \text{Komplex}]_{\text{GG}}} \quad (4)$$

berechnen.

Da pro freiwerdendem Glc-Ligand ein $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Nu}_2$ -Komplex entsteht und weiterhin die Konzentration beider immer der Anfangskonzentration (A) minus der Konzentration des Glc-Pt-Komplexes entsprach, gilt im Gleichgewicht:

$$K_{\text{obs}} = \frac{\{[\text{Glc} - \text{Pt} - \text{Komplex}]_{\text{A}} - [\text{Glc} - \text{Pt} - \text{Komplex}]_{\text{GG}}\}^2}{[\text{Glc} - \text{Pt} - \text{Komplex}]_{\text{GG}}} = \frac{b^2}{a} \quad (5)$$

Als Beispielverbindung wurden alle Messungen an dem Glc-Pt-Komplex **151** durchgeführt. Bei der NMR-Methode wurden jeweils Lösungen der Komplexe **13**, **151**, **152** und **154** mit einer Konzentration von 9 mmol/L PBS-Puffer hergestellt. Dabei wurde der Komplex sowie alle für den PBS-Puffer verwendeten Protonen-haltigen Salze deuteriert und D₂O als Lösungsmittel verwendet. Zur Einstellung des pH-Wertes wurde eine 35%ige Deuteriumchlorid-Lösung in D₂O verwendet.

4.1.2 Verfolgung der Hydrolyse

Es wurden Lösungen der Komplexe **13**, **156**, **157** und **159** mit einer Konzentration von ca. 9 mmol/L in einem PBS-Puffer (pH = 7.04 und pH = 7.84) bei Raumtemperatur und 37 °C NMR-spektroskopisch über 26 Tage auf die Stabilität der Komplexe untersucht. Dabei zeigte sich bei allen Komplexen eine Steigerung der Hydrolyse bei Erhöhung der Temperatur. Bei pH = 7.84 waren nach 26 Tagen bei Raumtemperatur zwischen 64% und 53% und bei 37 °C zwischen 50% und 34% des Komplexes hydrolysiert. Hier verläuft der Austausch der Liganden schneller als bei neutralem pH-Wert.

Aus der Auftragung der noch vorhandenen Menge an hydrolysiertem Komplex in Prozent in Abhängigkeit von der Zeit lassen sich die in Tab. 3 dargestellten Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} sowie die Halbwertszeiten $t_{1/2}$ der Hydrolyse nach den Formel (1) und (2) errechnen.

Dabei weisen alle glycofunktionalisierten Pt-Komplexe eine geringfügig höhere Geschwindigkeitskonstante auf als die in dieser Arbeit ermittelt k_{obs} für Carboplatin. Im Vergleich zu dem Literaturwert von Carboplatin (1.2×10^{-6} 1/s) von Frey *et al.*⁷⁰ sind alle bestimmten Werte um eine Zehner Potenz kleiner. Mit $k_{\text{obs}} = 4.66 \times 10^{-7}$ 1/s wurde für den Gal-Pt-Komplex (**157**) der schnellste Ligandenaustausch ermittelt.

Die Halbwertszeiten liegen für die glycofunktionalisierten Pt-Komplexe zwischen 17 und 21 Tagen, wohingegen $t_{1/2}$ für Carboplatin **13** mit 28 Tagen deutlich langsamer hydrolysiert.

Tab. 3: Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten bei Annahme einer Reaktion pseudo erster Ordnung.

Komplex	RT		37 °C	
	k_{obs} (1/s)	$t_{1/2}$ (d)	k_{obs} (1/s)	$t_{1/2}$ (d)
Carboplatin (13)	1.72×10^{-7}	46.6	2.88×10^{-7}	27.9
Glc3Pt (156)	2.44×10^{-7}	32.9	4.17×10^{-7}	19.2
Gal6Pt (157)	2.49×10^{-7}	32.2	4.66×10^{-7}	17.2
Rib5Pt (159)	-	-	3.66×10^{-7}	21.9

In Abb. 57 sind die aus den Messwerten für 37 °C und mit Hilfe von Formel (3) erstellten Kurven für die Abnahme der Konzentration des Komplexes dargestellt. Hier ist vor allem bei dem Glc-Pt- 156 und dem Gal-Pt-Komplex 157 deutlich zu erkennen, dass der Ligandenaustausch in einem Gleichgewicht endet, bei dem Hin- und Rückreaktion gleich schnell ablaufen.

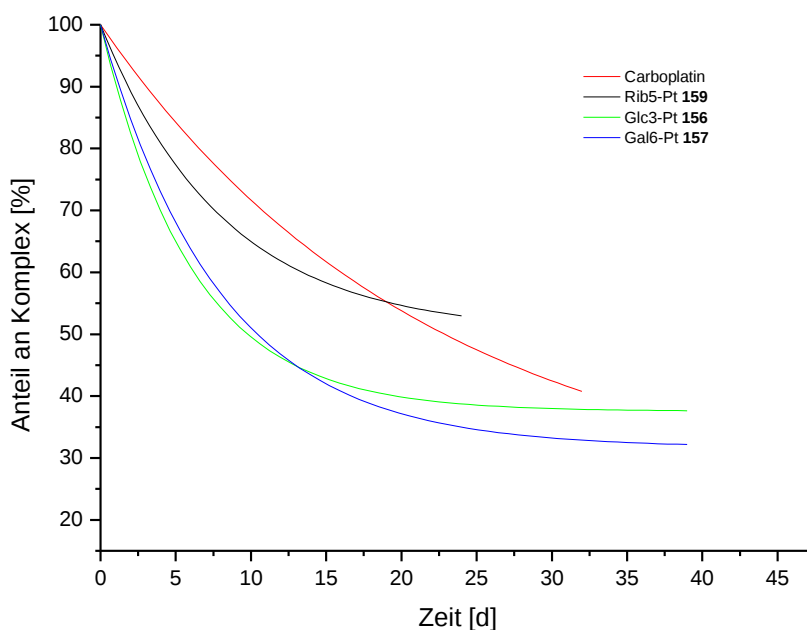


Abb. 57: Auftragung des Anteils an noch vorhandenem Komplex [%] gegen die Zeit [d]. Dabei wurden die Messwerte nach Formel (3) gefittet.

Die aus den Formeln (3) und (4) bestimmten Werte für k_{obs} und K_{obs} befinden sich in Tab. 1. Auch hier verläuft die Hydrolyse aller Komplexe bei Raumtemperatur langsamer als bei 37 °C, jedoch hydrolysiert Carboplatin nach dieser Bestimmungsmethode geringfügig schneller als die glycofunktionalisierten Komplexe. Allerdings weist der Rib-Pt-Komplex 159

mit $K_{\text{obs}} = 250$ die höchste Gleichgewichtskonstante auf, da im Gleichgewicht ca. 22% des Komplexes nicht mehr an den glycofunktionalisierten Liganden gebunden sind.

Tab. 4 : Geschwindigkeitskonstanten und Gleichgewichtskonstanten bei Annahme einer Gleichgewichtsreaktion.

	RT		37 °C	
	k_{obs} (1/s)	K_{obs}	k_{obs} (1/s)	K_{obs}
Carboplatin (13)	5.72×10^{-7}	45.7	1.41×10^{-6}	50.3
Glc3Pt 156	6.34×10^{-7}	60.9	1.91×10^{-6}	98.1
Gal6Pt 157	6.19×10^{-7}	89.8	1.46×10^{-6}	138
Rib5Pt 159	-	-	5.30×10^{-7}	250

4.2 Untersuchungen an Zellkulturen

4.2.1 Die Methode

Alle biologischen Tests wurden von Frau Dr. Salge-Bartels am Paul-Ehrlich-Institut in Langen durchgeführt.

Gemessen wurde die Zellviabilität (Zelllebensfähigkeit), welche als Gesamtaktivität einer Zellkultur definiert ist, in Abhängigkeit von der Konzentration an Cytostatikum. Dabei wurde ein WST-Assay (*water-soluble-tetrazolium*) verwendet. Dieses weist eine intakte Atmungskette in den Zellen nach, indem das mitochondriale Succinat-Tetrazolium Dehydrogenase System eine Umsetzung des farblosen bis schwach rot gefärbten, in Wasser löslichen Tetrazoliumsalzes WST-1 (4-[3-(4-Iodphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzol-disulfonat, **187**) in das dunkelrote, in Wasser schlechter lösliche Formazan **188** katalysiert (Abb. 58). Die Farbänderung wird mit Hilfe eines Spektralphotometers vermessen.

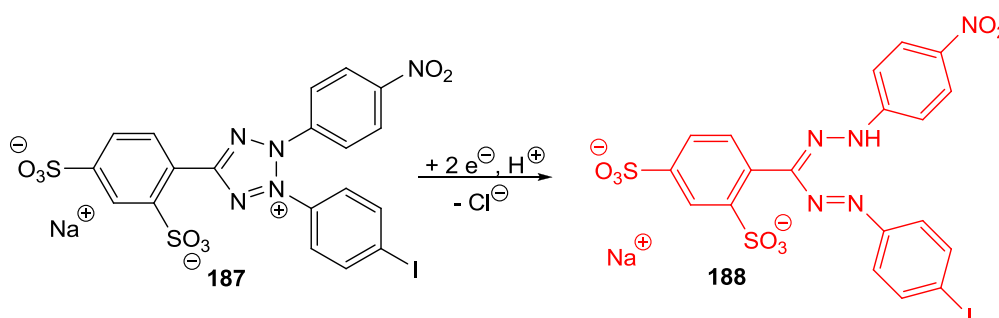


Abb. 58: Reduktion des Tetrazoliumsalzes WST-1 (187) zum dunkelroten Formazan 188.

Die Durchführung der Tests folgte analog zu U. Salge *et al.*¹⁹⁰ und Twentyman *et al.*,¹⁹¹ wobei das dort verwendete MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) gegen das oben erwähnte WST ausgetauscht wurde.

4.2.2 Ergebnisse

Nach der oben beschriebenen Methode wurden Messungen mit dem Glc-Pt-Komplex (**156**) an verschiedenen Tumorzellkulturen durchgeführt. Dabei handelte es sich im Einzelnen um verschiedene *non-small-cell-lung-carcinoma* (NSCLC) Zellen (epidermoid → EPLC-32-M1 und NHI-H157, Großzeller → LCLC 97TM1 und LCLC 103H, Adenokarzinom → NCI-H29, NCI-H125 und A549) außerdem um verschiedene *small-cell-lung-carcinoma* (SCLC) Zellen (80M1classic, NCI-H82variant, NCI-H526variant, NCI-H146variant und NCI-H69classic) und um Lungenfibroblastenzellen MRC-5. In Tab. 5 sind die aus den Auftragungen der gemessenen Viabilität (Zelllebensfähigkeit) der Zellen in Prozent gegen die eingesetzten Mengen an Glucosekomplexe in mmol/L ermittelten IC₅₀-Werte zusammengefasst, welche die jeweilige Konzentrationen der Cytostatika angeben, bei denen die Zellviabilität um 50% abgenommen hat. Dabei wurde die Viabilität nach einer Inkubationszeit von drei Tage bestimmt. Als Vergleich wurde Carboplatin (**13**) ebenfalls vermessen.

Tab. 5: IC₅₀-Werte für 156 und 13 nach drei Tagen-Inkubationszeit.

Zelllinie	IC ₅₀ -Wert [µmol/L] für GlcPt-Komplex (156)	LC ₅₀ -Wert [µmol/L] für Carboplatin (13)
EPLC-32-M1	20.0	20.0
NHI-H157	120.0	120.0
LCLC 97TM1	80.0	100.0
LCLC 103H	70.0	50.0
NCI-H29NCI-H125	13.0	13.0
NCI-H125	25.0	20.0
A549	150.0	150.0
80M1classic	35.0	35.0
NCI-H82variant	105.0	105.0
NCI-H526variant	7.0	6.0
NCI-H146variant	13.0	6.0
NCI-H69classic	55.0	7.0
MRC-5	100.0	100.0

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass die *small-cell-lung-carcinoma* Zellen NCI-H526variant mit einem IC₅₀-Wert von 7.0 µmol/L am wirkungsvollsten von dem Glucosekomplex geschädigt werden. Deutlich wird aber auch, dass nach einer Inkubationszeit von drei Tagen keine großen Unterschiede zwischen Carboplatin und dem neuartigen Glucosekomplex zu erkennen sind. Bei einigen Zelllinien ist die Wirkung von Carboplatin ein wenig besser und bei den epidermoiden *non-small-cell-carcinoma* Zellen LCLC 97TM1 übertrifft die Wirkung des Glucosekomplexes die des Cisplatins.

Für die *small-lung-cell-carcinoma* Zelllinien wurde neben der Inkubationszeit von drei Tagen die Viabilität auch nach einer Inkubationszeit von fünf Tagen gemessen. Die hier bestimmten IC₅₀-Werte sind in Tab. 6 dargestellt.

Tab. 6: IC₅₀-Werte von **156** und **13** nach drei und nach fünf Tagen Inkubationszeit.

Zelllinien	Inkubationszeit 3 Tage		Inkubationszeit 5 Tage	
	IC ₅₀ [µmol/L]	IC ₅₀ [µmol/L]	IC ₅₀ [µmol/L]	IC ₅₀ [µmol/L]
	156	13	156	13
80M1classic	35.0	35.0	1.5	1.0
NCI-H82variant	105.0	105.0	15.0	7.0
NCI-H526variant	7.0	6.0	1.5	1.5
NCI-H146variant	13.0	6.0	1.5	1.5
NCI-H69classic	55.0	7.0	6.0	4.0

Aus Tab. 6 wird ersichtlich, dass der IC₅₀-Wert sowohl für Carboplatin als auch für den Glc-Pt-Komplex mit einer Verlängerung der Inkubationszeit bei den *small-lung-cell-carcinoma* Zelllinien teilweise deutlich abnimmt. Auch nach fünf Tage unterscheiden sich die Wert für **156** und **13** kaum. Deutlich ist jedoch, dass die Abnahme des IC₅₀-Wertes bei einer Verlängerung der Inkubationszeit von drei auf fünf Tage für den Glc-Pt-Komplex bei den Zelllinien NCI-H146variant und NCI-H69classic wesentlich größer ausfällt.

Dies zeigt sich deutlich bei den IC₅₀-Werten von Carboplatin (**13**) und dem Glc-Pt-Komplex **156** bei der Zelllinie NCI-H69classic. Hier wurde ein weiterer Wert (3.5 µmol/L für beide Komplexe) nach sieben Tagen Inkubationszeit bestimmt. Zwar unterscheiden sich die IC₅₀-Werte nach sieben Tage nicht, da aber der Abfall des IC₅₀-Wert bei dem Glc-Pt-Komplex **156** von 55 µmol/L auf 3.5 µmol/L deutlicher ist, lässt sich annehmen, dass bei weiterer Verlängerung der Inkubationszeit der Wert für **156** den Wert für Carboplatin (**13**) unterschreitet.

Zusammenfassend lässt sich aus den durchgeführten Tests ungefähr die gleiche cytotoxische Wirkung für den neuartigen glucofunktionalisierten Komplex feststellen. Aussagen über die erhofften geringeren Nebenwirkungen lassen sich auf diese Weise nicht treffen, sondern bedürfen weiterer Tests.

5. Zusammenfassung

Cisplatin und seine Analoga sind aus der modernen Krebstherapie nicht mehr wegzudenken. Bei vielen Krebserkrankungen werden sie oft auch in Kombination mit anderen Cytostatika eingesetzt. Mit der Applikation treten jedoch immer Nebenwirkungen auf, weswegen die Forschung in Richtung auf geeignete Derivate weitergeführt werden muss.

In dieser Arbeit wurden Kohlenhydrate als natürliche Liganden für das Platin gewählt. Über eine einfache Reaktionsabfolge konnte 15 neuartigen Komplexe synthetisiert werden. Die Synthese gliederte sich dabei in:

1. selektive Schützung der verschiedenen Kohlenhydrate,
2. Williamson'scher Ethersynthese, Finkelstein-Reaktion und Substitution mit Malonat, um eine zur Komplexbildung fähige Gruppe über einen Spacer einzuführen,
3. Entfernung der Schutzgruppen und
4. Komplexierung an Platin.

Alle Synthesen wurden mit moderaten bis zu sehr guten Ausbeuten durchgeführt.

Zusätzlich wurde eine Methode zur Einführung des Butylspacers über die Kreuzmetathesereaktion entwickelt. Diese konnte erfolgreich durchgeführt werden und bietet so eine Alternative, die jedoch durch die geringen Ausbeuten und die hohen Kosten des Katalysators begrenzt bleibt.

Wie Malonsäure sollte Glycolsäure als komplexierende Gruppe an den Butylspacer (an Diacetonglucose) gebunden werden. Dazu wurde 2,2-Dimethoxy-1,3-dioxolan-4-on (**138**) analog zum Malonsäureester mit **74** umgesetzt. Wahrscheinlich auf Grund der geringeren CH-Acidität des Protons in α -Position zur Carboxyfunktion konnte die Reaktion nicht erfolgreich durchgeführt werden. Da Galacturonsäure eine Glycolsäurestruktur beinhaltet, wurde dieses in einer Ausbeute von 70% mit Platin komplexiert, um so einem dem Nedaplatin (**15**) ähnlichen Komplex zu erhalten.

Der Versuch einen vierzähligen Liganden aus *N*-Acetyl-D-glucosamin (**173**) über Bildung des Diaminoglucose-Derivates (**179**) und Einführung des Butylspacers mit Malonat nach der oben beschriebenen Methode konnte ebenfalls erfolgreich in Ausbeuten bis zu 91% durchgeführt werden. Die Komplexierung an Platin war jedoch nicht erfolgreich. Eventuell ist dabei der Spacer zu kurz gewählt, so dass keine beidseitige Komplexierung stattfinden kann.

An ausgewählten glycofunktionalisierten Platin-Komplexen (**156**, **157** und **159**) wurden außerdem Messungen zur Stabilität in einem PBS-Puffer durchgeführt. Dabei wurde die Tieffeldverschiebung der Signale der Spacerprotonen bei erfolgter Komplexierung

ausgenutzt, um die Zunahme der Konzentration an freiem glycofunktionalisiertem Liganden NMR-technisch zu verfolgen. Als Vergleich wurde die Hydrolyse von Carboplatin gemessen. Es konnte hier gezeigt werden, dass der Glucoseligand **145** mit einer Geschwindigkeitskonstante von $k_{\text{obs}} = 1.91 \times 10^{-6} \text{ 1/s}$ am schnellsten ausgetauscht wird. Bei Annahme einer Gleichgewichtsreaktion liegt das Gleichgewicht beim Ribosekomplex mit $K_{\text{obs}} = 250$ am weitesten auf der Seite des freien Liganden. Der Komplex ist also am instabilsten. Es dauert jedoch länger bis sich das Gleichgewicht eingestellt hat.

Erste biologische Tests an verschiedenen Tumorzelllinien für den Glc-Pt-Komplex **156** zeigten eine gute Antitumoraktivität ähnlich dem Carboplatin (**13**). Mit einem WST-Assays wurden hier IC_{50} -Werten zwischen $1.5 \text{ }\mu\text{mol/L}$ und $150 \text{ }\mu\text{mol/L}$ nachgewiesen.

6. Summary

Cisplatin and analogous compounds cannot be substituted in modern cancer therapy. Often they are applied in combination with other cytostatics. Due to ubiquitous side effects approaches to find novel platin complex are essentially required.

In this work carbohydrates were chosen as natural ligands for complexation with platin. Following a facile route 15 novel complexes could be generated. The chosen method can be divided into four parts:

1. selectively protection of the different carbohydrates,
2. Williamson's ether synthesis, Finkelstein reaction and substitution with malonate to connect carbohydrates with an ideal bidentate-chelating moiety,
3. deprotection of carbohydrates and
4. complexation of different ligands to platin.

All syntheses were achieved in moderate to very good yields.

Additionally insertion of the butyl spacer could also be obtained by cross metathesis. Even though this could be successfully accomplished, due to low yields in metathesis step and the high costs of the catalyst, this approach does not present an advantageous alternative.

In analogy to the malonic acid glycolic acid could be connected to the butyl spacer (in diacetone glucose) as chelating group. Supposable due to the reduced CH-acidity of the proton in α -position of the carboxy group in the used 2,2-dimethoxy-1,3-dioxolane-4-one (**138**) this reaction did not succeed. However, galacturonic acid containing a glycolic acid structure could be complexed in 70% yield to platin.

Further approaches to synthesize a tetradentate ligand starting with *N*-acetyl-D-glucosamine (**173**) via building the diamino-glucose derivative **179** and implementation of a butylspacer and malonate following the above sequence of synthesis could also be realized in yields up to 91%. However, complexation to platin was not observed, perhaps due to the length of the spacer.

The stability of chosen glycofunctionalized platinum complexes (**156**, **157** and **159**) was measured in a PBS-buffer system. By NMR-spectroscopy the downfield shift of the signals of the spacer protons was used to determine the increase of the concentration of the glycofunctionalized complex. For comparison the hydrolysis of carboplatin (**13**) was measured similarly. It could be shown, that the *gluco*-ligand **145** was substituted the fastest with a rate constant of $k_{\text{obs}} = 1.91 \times 10^{-6} \text{ 1/s}$. Assuming an equilibrium reaction the *ribo*-complex (**159**) with $K_{\text{obs}} = 250$ proved to be most unstable.

In first biological tests with different tumour cell lines the *gluco*-functionalized platinum complex **156** showed a good activity comparable to carboplatin (**13**) against tumors with IC₅₀-values of 1.5 µmol/L to 150 µmol/L employing a WST-assay.

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Methoden

Reaktionsdurchführung

Reaktionen mit luftempfindlichen Reagenzien wurden unter Argon und Ausschluss von Wasser mittels Schlenk-Technik und in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Produkte aus Reaktionen im wässrigen Medium wurden anschließend an einer Christ Alpha 1-4 LD lyophilisiert.

Chromatographie

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf mit Kieselgel 60 beschichteten Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (*Merck* Nr. 5554; 0.2 mm Schichtdicke, F₂₅₄ (oder *Macherey-Nagel*, ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄; 0.2 mm Schichtdicke, F₂₅₄) verfolgt. Die Detektion erfolgte durch Anfärben mit 10%iger ethanolischer Schwefelsäure und anschließender Wärmebehandlung oder mittels UV-Licht (254 nm).

Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 (230-400 mesh ASTM, 35-70 µm, 60 Å) der Firma *Acros*, Kieselgel 60 (230-400 mesh ASTM, 40-63 µm, 60 Å) der Firma *Fluka* sowie Kieselgel 60 (230-400 mesh ASTM, 40-63 µm, 60 Å) der Firma *Merck* und den jeweils angegebenen Laufmitteln durchgeführt.

Polarimetrie

Die Bestimmung der Drehwerte der enantiomerenreinen Verbindungen erfolgte mit einem Polarimeter P8000 der Krüss Optronic GmbH (589 nm, Küvettenlänge 1 dm) bei Raumtemperatur.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit einem ST-apotec Schmelzpunktbestimmer ermittelt und sind unkorrigiert. Es wurde nur die Schmelzpunkte anomererenreiner Verbindungen bestimmt.

NMR-Spektroskopie

Die ¹H-, ¹³C-NMR- sowie die entsprechenden 2D-Spektren wurden mit den Bruker-Spektrometer AMX 400, AV 400, AV 2400 oder DRX 500 bei 300 K aufgenommen. Die Spektren sind auf die Lösungsmittelpeaks des jeweiligen deuterierten Lösungsmittels

kalibriert.¹⁹² Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von H,H-Cosy-, HMQC-, HSQC- und HMBC-Experimenten.

Bei der Zuordnung der Signale der Allylgruppe beziehen sich die *cis*- und *trans*-Bezeichnungen auf das =CH-Proton (H-2'). Die Protonen sowie die Kohlenstoffatome des Butylspacers wurden in den meisten Fällen mit H-1'-H-4' bzw. mit C-1'-C-4' bezeichnet. Dabei treten immer dann Ausnahmen auf, wenn schon andere Gruppen (Ley'sche Schutzgruppe, Allyl- oder Propylgruppe) an das Saccharid gebunden sind. Dann werden die Atome mit '' oder auch ''' bezeichnet. Wenn nicht mit a/b gekennzeichnet steht H-1'-H-4' für die zwei Protonen der jeweiligen CH₂-Gruppe.

Massenspektrometrie

MALDI-TOF-MS wurde mit einem Bruker Biflex III (positiv reflector mode, Matrix: 2,5-Dihydroxybenzoesäure) durchgeführt.

FAB-MS wurden an einem VG 70S-250F Massenspektrometer der Firma *VG Analytical* (Xenon FAB-Kanone, Matrix: *m*-Nitrobenzylalkohol) gemessen.

ESI-MS wurde an einem ThermoQuest MAT 95XL Massenspektrometer der Firma *Finnigan* oder einem Agilent-6224-TOF ESI/MS aufgenommen.

pH-Messung

Die pH-Messungen wurden mit einem pH-Meter SevenEasy von *Mettler Toledo* durchgeführt, welches mittels Standardlösungen der Firma *Merck* geeicht wurde.

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Ethersynthese nach Wang

Zu einer Lösung des partiell geschützten Saccharids (1 Äq.) in der jeweils angegebenen Menge DMSO werden die jeweils angegebenen Mengen 50%ige Natriumhydroxid-Lösung (meistens ca. 1.3 Äq.) gegeben. Dabei beträgt das Verhältnis von NaOH-Lsg. zu DMSO 1 zu 10. Anschließend werden langsam pro zu alkylierender Hydroxygruppe 1.5 Äq. des Alkylhalogenids getropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch im entsprechenden Laufmittel verfolgt.

Zu Reaktionsmischungen werden dann dest. Wasser gegeben und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges.

Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch im jeweiligen Laufmittel gereinigt.

AAV 2: Finkelstein-Reaktion

Zu einer Lösung des Alkylchlorids (1 Äq.) in der jeweils angegebenen Menge Aceton wird 1 Äq. NaI gegeben und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch mit dem jeweils angegebenen Laufmittel verfolgt.

Anschließend wird entstandenes NaCl abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und erneut filtriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch im jeweils angegebenen Laufmittel gereinigt.

AAV 3: Reaktion mit Di-*tert*-butylmalonat

1 Äq. des jeweiligen Saccharids wurde zu einer Lösung aus 1 Äq. Kalium-*tert*-butanolat und 1.2-1.3 Äq. Di-*tert*-butylmalonat in der jeweils angegebenen Menge THF gegeben, welche zuvor durch Erwärmen zur Reaktion gebracht wurden. Das Reaktionsgemisch wurde 12-20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Es wurde zweimal mit 5%iger Essigsäure und einmal mit dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte säulenchromatographisch im jeweils angegebenen Laufmittel.

AAV 4: Komplexbildung

Zur Komplexbildung wird 1 Äq. Cisplatin mit 2 Äq. Silbernitrat in der angegebenen Menge bidest. Wasser gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das entstandene Silberchlorid abfiltriert und 0.5 Äq. des jeweiligen glycofunktionalisierten Liganden zugefügt. Die Lösung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2) verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung eingengt und über Biogel gereinigt. Anschließend wird das Produkt gefriergetrocknet.

7.3 Spezielle Synthesen

(2'S,3'S)-Methyl-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-6-O-trityl- α -D-mannopyranosid (56)

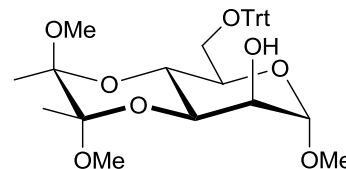
C₃₂H₃₈O₈ (550.64 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.29 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$ (c = 5.35, CHCl₃)

Smp.: 233.2-234.8 °C



6.11 g (20.0 mmol) (2'S,3'S)-Methyl-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-mannopyranosid (55)¹²² wurden in 40 mL abs. Pyridin gelöst. Zu der Lösung wurde eine Suspension aus 6.409 g (22.99 mmol) Triphenylmethylchlorid in 13 mL abs. Pyridin gegeben. Es wurde bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 45 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 15 mL 2 molarer Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde viermal mit Toluol codestilliert.

Es wurden 7.75 g (14.1 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 67%.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.42-7.24 (m, 15 H, H_{ar}), 5.22 (d, 1H, OH), 4.70 (d, 1H, H-1), 3.91 (dd, 1H, H-4), 3.78-3.70 (m, 2H, H-2, H-3), 3.69 (ddd, 1H, H-5), 3.43 (s, 3H, OCH₃ an C-1), 3.28 (dd, 1H, H-6a), 3.17 (s, 3H, OMe), 3.03 (dd, 1H, H-6b), 2.92 (s, 3H, OMe), 1.22, 1.05 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

³J_{1,2} < 1, ³J_{3,4} = 10.3, ³J_{4,5} = 10.0, ³J_{5,6a} = 1.8, ³J_{5,6b} = 5.5, ³J_{6a/b} = 10.0, ³J_{2,OH} = 2.5 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 147.7, 143.7 (3 $\times$ ar q.C), 128.3, 127.7, 127.5, 127.0, 126.6 (15 $\times$ C_{ar}), 101.7 (C-1), 99.3, 98.8 (2 $\times$ C(OMe)(CH₃)), 85.7 (CqTrt), 69.8 (C-5), 67.9 (C-2, C-3), 62.9 (C-4), 62.3 (C-6), 54.0 (OMe an C-1), 47.2, 47.0 (2 $\times$ OMe), 17.6, 17.5 (2 $\times$ CH₃) ppm.

C₃₂H₃₈O₈ (550.64) MALDI-TOF-MS: m/z = 572.3 [M+Na]⁺, 588.3 [M+K]⁺.

(2'S,3'S)-Methyl-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (59)

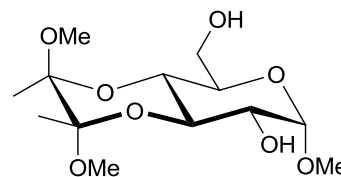
C₁₃H₂₄O₈ (308.32 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.41 (DCM/MeOH = 9/1)

$[\alpha]_D^{20} = +258.5^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃)

Smp.: 157.0 °C



Es wurden 3.61 g (6.60 mmol) (2'S,3'S)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-3,4-di-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**61**) in 13 mL einer 1 molaren TBAF Lösung in abs. THF gelöst. Nach 20 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (Laufmittel: DCM/MeOH = 9/1) gereinigt. Es wurden 0.434 g (1.84 mmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 98%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.80 (d, 1H, H-1), 3.93 (dd, 1H, H-3), 3.82 (dd, 1H, H-6a), 3.79-3.64 (m, 4H, H-2, H-4, H-5, H-6b), 3.43 (s, 3H, OMe an C-1), 3.31, 3.26 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 1.34, 1.30 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.8$, $^3J_{2,3} = 10.2$, $^3J_{3,4} = 9.2$, $^3J_{5,6a} = 8.9$, $^2J_{6a/b} = 13.2$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 100.3, 99.9 (2 $\times$ C(OMe)CH₃), 99.6 (C-1), 70.2 (C-3), 70.0, 69.7 (C-2, C-4), 66.0 (C-5), 61.3 (C-6), 55.3 (OMe an C-1), 48.0, 47.9 (2 $\times$ OMe), 17.7, 17.6 (2 $\times$ CH₃) ppm.

C₁₃H₂₄O₈ (308.32) ESI-HRMS(+): m/z = gef. 331.1365, ber. [M+Na]⁺ 331.1363.

(2'R,3'R)-Methyl-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (60)

C₁₃H₂₄O₈ (308.32 g/mol)

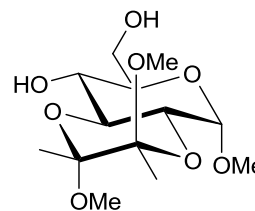
Farbloser Feststoff

R_f = 0.51 (DCM/MeOH = 14/1)

$[\alpha]_D^{20} = -48.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Lit.¹²⁵: $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

Smp.: 137.2 °C, Lit.¹²⁵: 136.5-137.5 °C



3.76 g (6.88 mmol) (2'R,3'R)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2,3-di-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**62**) wurden in 1 molaren Tetrabutylammoniumfluoridlösung in 14 mL abs. THF gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (Laufmittel: DCM/MeOH = 14/1) gereinigt.

Es wurden 1.84 g (5.97 mmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 87%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.75 (d, 1H, H-1), 4.03 (dd, 1H, H-3), 3.87 (dd, 1H, H-6a), 3.81 (dd, 1H, H-6b), 3.78-3.64 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 3.42 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29, 3.27 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 1.35, 1.32 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.6$, $^3J_{2,3} = 10.2$, $^3J_{3,4} = 9.2$, $^3J_{5,6a} = 3.6$, $^3J_{5,6b} = 4.3$, $^2J_{6a/b} = 11.7$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 99.9, 99.6 (2 $\times$ C(OMe)CH₃), 98.1 (C-1), 71.6 (C-2), 69.3 (C-4), 68.7 (C-3), 68.2 (C-5), 62.3 (C-6), 55.1 (OMe an C-1), 48.0, 47.8 (2 $\times$ OMe), 17.8, 17.7 (2 $\times$ CH₃) ppm.

C₁₃H₂₄O₈ (308.32) ESI-HRMS(+): m/z = gef. 331.1363, ber. [M+Na]⁺ 331.1363.

(2'S,3'S)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (61) und (2'R,3'R)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (62)

C₂₉H₄₂O₈Si (546.72 g/mol)

Farbloser Feststoff

(2,3-Isomer): R_f = 0.41 (DCM/MeOH = 5/1)

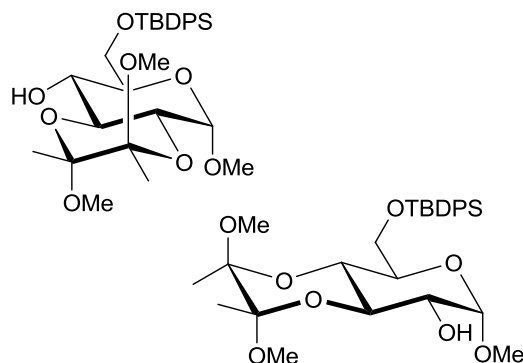
(3,4-Isomer): R_f = 0.17 (DCM/MeOH = 5/1)

2,3-Isomer: $[\alpha]_D^{20} = -41.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

3,4-Isomer: $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

2,3-Isomer: Smp.: 65.0 °C,

3,4-Isomer: Smp.: 63.7 °C



6.867 g (22.28 mmol) eines Gemisches aus **59** und **60** wurde in 275 mL abs. THF gelöst. Nach der Zugabe von 2.725 g (40.02 mmol) Imidazol wurden 5.6 mL (22 mmol) *tert*-Butyldiphenylchlorosilan zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 46 Stunden gerührt. Der entstandenen Feststoff wurde abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Produkte wurden durch Säulenchromatographie (Laufmittel: PE/EE = 2/1) von einander getrennt.

Es wurden 5.532 g (10.14 mmol) (2'R,3'R)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2,3-di-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**62**) erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 47%. Daneben wurden 4.334 g (7.941 mmol) (2'S,3'S)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-3,4-di-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**61**) erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 37%.

3,4-Isomer 61:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72-7.70 (m, 4H, *o*-Ph), 7.43-7.34 (m, 6H, *p,m*-Ph), 4.80 (d, 1H, H-1), 3.93 (dd, 1H, H-3), 3.92-3.86 (m, 2H, H-6a/b), 3.80-3.68 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 3.40 (s, 3H, OMe an C-1), 3.31, 3.19 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 1.34, 1.28 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃), 1.04 (s, 9H, ^tBu) ppm.

³J_{1,2} = 4.0, ³J_{2,3} = 10.2, ³J_{3,4} = 9.2 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.9, 135.6 (4 $\times$ *o*-Ph), 133.0 (2 $\times$ q. Ph), 129.8, 127.7 (6 $\times$ *p,m*-Ph), 99.9, 99.5 (2 $\times$ C(OMe)CH₃), 97.9 (C-1), 71.3 (C-2), 70.0 (C-4), 69.3 (C-3), 68.2

(C-5), 64.7 (C-6), 54.9 (OMe an C-1), 48.0, 47.8 (2 × OMe), 26.8 (C(CH₃)₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 17.8, 17.7 (2 × CH₃) ppm.

C₂₉H₄₂O₈Si (546.72) MALDI-TOF-MS: m/z = 568.1 [M+Na]⁺, 584.0 [M+K]⁺.

2,3-Isomer 62:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72-7.68 (m, 4H, *o*-Ph), 7.45-7.37 (m, 6H, *p,m*-Ph), 4.72 (d, 1H, H-1), 4.05 (dd, 1H, H-3), 3.91-3.85 (m, 2H, H-6a/b), 3.79 (dd, 1H, H-4), 3.75-3.68 (m, 2H, H-2, H-5), 3.38 (s, 3H, OMe an C-1), 3.31, 3.27 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OMe), 1.36, 1.33 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃), 1.06 (s, 9H, ^tBu) ppm.

³J_{1,2} = 3.6, ³J_{2,3} = 10.2, ³J_{3,4} = 9.3, ³J_{4,5} = 1.8 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.6 (4 × *o*-Ph), 133.0 (2 × *q*. Ph), 129.8, 127.7 (6 × *p,m*-Ph), 99.9, 99.5 (2 × C(OCH₃)CH₃), 97.9 (C-1), 71.3 (C-2), 70.0 (C-4), 69.3 (C-3), 68.2 (C-5), 64.7 (C-6), 54.9 (OMe an C-1), 48.0, 47.8 (2 × OMe), 26.8 (C(CH₃)₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 17.8, 17.7 (2 × CH₃) ppm.

C₂₉H₄₂O₈Si (546.72) MALDI-TOF-MS: m/z = 568.1 [M+Na]⁺, 584.1 [M+K]⁺.

(2''R,3''R,2'''R,3'''R)-Methyl-2,3-O-(2'',3''-dimethoxybutan-2'',3''-diyl)-4-O-(2',3'-O-(2''',3'''-dimethoxybutan-2''',3'''-diyl)-β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid (68)

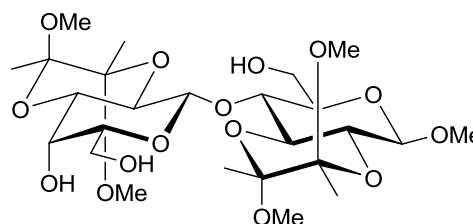
C₂₅H₄₄O₁₅ (584.61 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.61 (DCM/MeOH = 5/1)

[α]_D²⁰ = -74° (c = 2.0, MeOH)

Smp.: 250.3 °C



1.50 g (4.20 mmol) Methyl-4-O-β-D-galactopyranosyl-β-D-glucopyranosid (**67**) wurden in 20 mL abs Methanol suspendiert und 830 μL (9.41 mmol) Butan-2,3-dion sowie 3.0 mL (27 mmol) Trimethylorthoformiat hinzugefügt. Es wurden 194 mg (775 μmol) CSA zugegeben und die Reaktionslösung 18 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch (Laufmittel: DCM/MeOH = 5/1) verfolgt und nach beendeter Reaktion mit Triethylamin neutralisiert. Das Methanol wurde unter vermindertem Druck

entfernt, das Produkt säulenchromatographisch (Laufmittel: DCM/MeOH = 9/1) gereinigt und anschließend aus Ethylacetat umkristallisiert.

Es wurden 517 mg (1.51 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 36%.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (d, 1H, H-1'), 4.41 (d, 1H, H-1), 4.01-3.94 (m, 2H, H-6a, H-4'), 3.93-3.79 (m, 6H, H-2', H-3, H-5, H-6b, H-6'a/b), 3.70 (dd, 1H, H-3'), 3.63 (dd, 1H, H-4), 3.54-3.47 (m, 4H, H-2, OMe an C-1), 3.43 (ddd, 1H, H-5'), 3.36, 3.27, 3.24 (3 × s, 12H, OMe), 1.32, 1.30 (2 × s, 12H, CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 7.9, ³J_{3,4} = 9.2, ³J_{4,5} = 5.2, ³J_{1',2'} = 7.9, ³J_{2',3'} = 10.3, ³J_{3',4'} = 2.7, ³J_{4',5'} = 9.3, ³J_{5',6'a} = 2.9, ³J_{5',6'b} = 6.0 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 102.7 (C-1'), 101.3 (C-1), 100.3, 100.2 (2 × C'''(OMe)CH₃), 99.4, 99.3 (2 × C''(OMe)CH₃), 76.9 (C-5), 75.6 (C-5'), 75.1 (C-4), 71.9 (C-2'), 70.0 (C-3'), 69.5 (C-2), 68.3 (C-4'), 67.7 (C-3), 62.3 (C-6'), 62.0 (C-6), 56.8 (OMe an C-1), 48.2, 48.0 (4 × OMe), 17.7, 17.6, 17.5, 17.3 (4 × CH₃) ppm.

C₂₅H₄₄O₁₅ (584.61) FAB-MS: *m/z* = 607.3 [M+Na]⁺.

(2''R,3''R,2'''R,3'''R)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2,3-O-(2'',3''-dimethoxybutan-2'',3''-diyl)-4-O-(6'-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2',3'-O-(2''',3'''-dimethoxybutan-2''',3'''-diyl)-β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid (69)

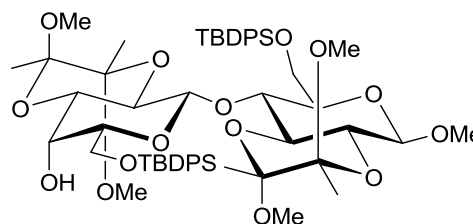
C₅₇H₈₀O₁₅Si₂ (1061.41 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.76 (PE/EE = 1/1)

[α]_D²⁰ = -45° (c = 1.0, CHCl₃)

Smp.: 104 °C



257 mg (440 μmol) **68** wurden mit 248 μL (967 μmol) *tert*-Butyldiphenylchlorosilan und 132 mg (1.93 mmol) Imidazol in 10 mL THF gelöst und 120 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der sich abscheidende Niederschlag wurde filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EE = 4/1) gereinigt.

Es wurden 457 mg (431 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 98%.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.75-7.59 (m, 8H, *o*-Ph), 7.44-7.31 (m, 12H, *p,m*-Ph), 4.65 (d, 1H, H-1'), 4.37 (d, 1H, H-1), 4.15 (dd, 1H, H-6a), 4.10 (dd, 1H, H-4'), 4.00-3.88 (m, 2H, H-6b, H-6'a), 3.78 (dd, 1H, H-3), 3.71-3.64 (m, 3H, H-2', H-4, H-6'b), 3.62-3.45 (m, 7H, H-2, H-3', H-5, H-5', OMe an C-1), 3.27, 3.24, 3.06, 2.71 ($4 \times \text{s}$, $4 \times 3\text{H}$, $4 \times \text{OMe}$), 1.28, 1.25, 1.06 ($3 \times \text{s}$, 12H, CH_3), 1.03- 1.00 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 9\text{H}$, $2 \times \text{'Bu}$) ppm.

$^3J_{1,2} = 7.8$, $^3J_{2,3} = 9.5$, $^3J_{3,4} = 9.5$, $^3J_{5,6a} < 0.5$, $^2J_{6a/b} = 11.0$ $^3J_{1',2'} = 7.7$, $^3J_{3',4'} = 2.7$, $^3J_{4',5'} = 7.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 135.7, 135.6, 135.4 6 ($8 \times \text{o-Ph}$), 133.0, 132.7 ($4 \times \text{q. Ph}$), 129.8, 129.5 ($4 \times \text{p-Ph}$), 127.7, 127.6, 127.5 ($8 \times \text{m-Ph}$), 102.2 (C-1'), 101.2 (C-1), 100.0, 99.5 ($2 \times \text{C}''(\text{OMe})\text{CH}_3$), 99.2, 99.1 ($2 \times \text{C}''(\text{OMe})\text{CH}_3$), 76.4 (C-4, C-5'), 75.1 (C-5), 72.3 (C-3), 70.4 (C-3'), 69.5 (C-2), 67.6 (C-2'), 66.6 (C-4'), 63.5 (C-6'), 61.5 (C-6), 56.5 (OMe an C-1), 48.0, 47.9, 47.7 ($4 \times \text{OMe}$), 26.8, 26.6 ($2 \times \text{'Bu}$), 17.7, 17.6, 17.4 ($4 \times \text{CH}_3$) ppm.

$\text{C}_{57}\text{H}_{80}\text{O}_{15}\text{Si}_2$ (1061.41) FAB-MS: $m/z = 1083.7 [\text{M}+\text{Na}]^+$, 1099.6 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

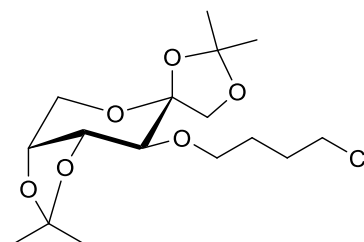
3-O-(4'-Chlorbutyl)-1,2:4,5-di-O-isopropyliden- α -D-fructopyranose (79)

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClO}_6$ (350.83 g/mol)

Farbloser Sirup

$R_f = 0.43$ (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = -107.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



Nach AAV 1 wurden 5.005 g (19.23 mmol) 1,2:4,5-Di-O-isopropyliden- α -D-fructopyranose (**43**) in 17 mL DMSO mit 1.7 mL 50%iger NaOH-Lsg. und 3.3 mL (28 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 2/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 4/1 $\rightarrow$ 1/1) gereinigt.

Es wurden 3.967 g (11.34 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 59%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.24 (dd, 1H, H-4), 4.18 (ddd, 1H, H-5), 4.11 (dd, 1H, H-6a), 4.07 (d, 1H, H-1a), 3.97 (d, 1H, H-6b), 3.96-3.89 (m, 2H, H-1b, H-1'a), 3.57 (t, 2H, H-4'), 3.54-3.49 (m, 1H, H-1'b), 3.34 (d, 1H, H-3), 1.93-1.82 (m, 2H, H-3'), 1.78-1.69 (m, 2H, H-2'), 1.53, 1.49, 1.39, 1.36 ($4 \times \text{s}$, $4 \times 3\text{H}$, $4 \times \text{CH}_3$) ppm.

$^2J_{1a/b} = 8.4$, $^3J_{3,4} = 7.3$, $^3J_{4,5} = 5.7$, $^3J_{5,6a} = 2.6$, $^2J_{6a/b} = 13.4$, $^3J_{3',4'} = 6.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 112.2, 108.9 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.5 (C-2), 77.6 (C-3), 77.3 (C-4), 73.8 (C-5), 71.9 (C-1), 71.2 (C-1'), 60.2 (C-6), 44.9 (C-4'), 29.5 (C-3'), 28.2 ($1 \times \text{CH}_3$), 27.5 (C-2'), 26.9, 26.2, 26.0 ($3 \times \text{CH}_3$) ppm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClO}_6$ (350.83) FAB-MS: $m/z = 351.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

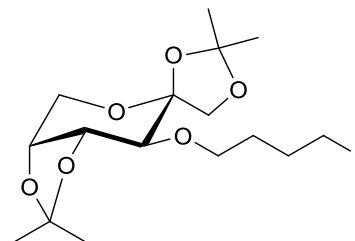
3-O-(4'-Iodbutyl)-1,2:4,5-di-O-isopropyliden- α -D-fructopyranose (80)

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{IO}_6$ (442.29 g/mol)

gelber Sirup

$R_f = 0.82$ (PE/EE = 3/2)

$[\alpha]_D^{20} = -73.2^\circ$ ($c = 1.2$, Aceton)



Nach AAV 2 wurden 3.827 g (10.93 mmol) **79** mit 1.744 g (11.64 mmol) NaI in 50 mL Aceton zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 9/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurde 4.040 g (9.134 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 84%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 4.24 (ddd, 1H, H-5), 4.18 (dd, 1H, H-4), 4.11-4.05 (m, 2H, H-6a, H-1a), 3.97-3.88 (m, 2H, H-6b, H-1'a), 3.84 (d, 1H, H-1b), 3.70-3.59 (m, 1H, H-1'b), 3.40 (d, 1H, H-3), 3.35 (t, 2H, H-4'), 2.01-1.92 (m, 2H, H-3'), 1.78-1.65 (m, 2H, H-2'), 1.49, 1.44, 1.35, 1.32 ($4 \times \text{s}$, $4 \times 3\text{H}$, $4 \times \text{CH}_3$) ppm.

$^2J_{1a/b} = 8.4$, $^3J_{3,4} = 7.4$, $^3J_{4,5} = 6.0$, $^3J_{5,6a} = 2.3$, $^3J_{5,6b} = 1.8$, $^3J_{3',4'} = 7.0$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6): δ = 113.5, 110.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 106.6 (C-2), 79.5 (C-4), 79.2 (C-3), 75.7 (C-5), 73.5 (C-1), 72.3 (C-1'), 61.9 (C-6), 32.7 (C-3'), 32.5 (C-2'), 29.5, 28.2, 27.5, 27.5 ($4 \times \text{CH}_3$), 8.7 (C-4') ppm.

C₁₆H₂₇IO₆ (442.29 g/mol) MALDI-TOF-MS: $m/z = 466.7 [M+Na]^+$.

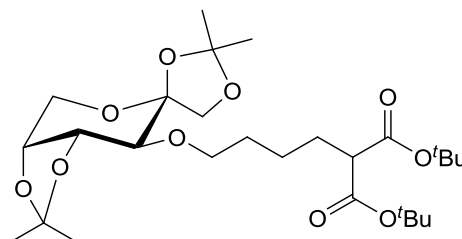
3-O-(5',5'-Di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-1,2:4,5-di-O-isopropyliden- α -D-fructopyranose (81**)**

C₂₇H₄₆O₁₀ (530.65 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.24 (PE/EE: 4/1)

$[\alpha]_D^{20} = -32.0^\circ$, ($c = 1.42$, CHCl₃)



Nach AAV 3 wurden 3.931 g (8.933 mmol) 3-O-(4'-Iodbutyl)-1,2:4,5-di-O-isopropyliden- α -D-fructopyranose (**80**) mit einer Lösung aus 1.006 g (8.996 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und 2.5 mL (11 mmol) Di-*tert*-butylmalonat in 95 mL THF durch Erwärmen für 12 Stunden zur Reaktion gebracht. Die Reinigung des Produktes erfolgte säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1).

Es wurden 2.861 g (5.395 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 60%.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.24$ (dd, 1H, H-4), 4.17 (ddd, 1H, H-5), 4.11 (dd, 1H, H-6a), 4.07 (d, 1H, H-1a), 3.97 (dd, 1H, H-6b), 3.93 (d, 1H, H-1b), 3.90-3.84 (m, 2H, H-1'a), 3.51-3.44 (m, 1H, H-1'b), 3.33 (d, 1H, H-3), 3.10 (t, 1H, H-5'), 1.85-1.77 (m, 2H, H-4'), 1.65-1.58 (m, 2H, H-2'), 1.53, 1.49, (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃), 1.45 (s, 18H, 2 $\times$ *t*Bu), 1.43-1.38 (m, 2H, H-3'), 1.39, 1.36 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

$^2J_{1a/b} = 8.3$, $^3J_{2,3} < 0.5$, $^3J_{3,4} = 7.3$, $^3J_{4,5} = 7.1$, $^3J_{5,6a} = 2.7$, $^3J_{5,6b} = 6.3$, $^2J_{6a/b} = 13.4$, $^3J_{4',5'} = 7.5$ Hz.

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.9$ (2 $\times$ C=O), 112.1, 108.9 (2 $\times$ C(CH₃)₂), 104.2 (C-2), 81.2 (2 $\times$ C(CH₃)₃), 77.6 (C-4), 77.2 (C-3), 73.8 (C-5), 71.9 (C-1), 71.8 (C-1'), 60.2 (C-6), 54.0 (C-5'), 29.9 (C-2'), 28.4 (C-4'), 28.2 (CH₃), 27.9 (2 $\times$ C(CH₃)₃), 27.0, 26.2, 26.0 (3 $\times$ CH₃), 23.9 (C-3') ppm.

C₂₇H₄₆O₁₀ (530.65) MALDI-TOF-MS: $m/z = 552.3 [M+Na]^+$, 568.3 $[M+K]^+$.

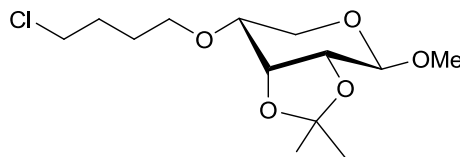
Methyl-4-O-(4'-chlorbutyl)-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosid (82)

C₁₃H₂₃ClO₅ (294.77 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.47 (PE/EE = 1/1)

[α]_D²⁰ = -43.2° (c = 1.1, CHCl₃)



Nach AAV 1 wurden 300 mg (1.47 mmol) Methyl-2,3-isopropyliden-α-D-ribofuranosid (**46**) in 1.8 mL DMSO mit 180 μL 50%ige NaOH-Lsg. und 0.25 mL (0.38 g, 2.2 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 1/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 4/1 → 1/1) gereinigt.

Es wurden 161 mg (0.546 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 37%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.47 (dd, 1H, H-3), 4.33 (d, 1H, H-1), 3.91 (dd, 1H, H-2), 3.80-3.73 (m, 2H, H-4, H-5a), 3.63-3.55 (m, 2H, H-5b, H-1'a), 3.53-3.47 (m, 3H, H-1'b, H-4'), 3.41 (s, 3H, OMe), 1.84-1.76 (m, 2H, H-2'), 1.74-1.65 (m, 2H, H-3'), 1.48, 1.31 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 4.6, ³J_{2,3} = 5.8, ³J_{3,4} = 3.1 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 110.6 (C(CH₃)₂), 101.9 (C-1), 76.2 (C-2), 72.5 (C-3), 72.1 (C-4), 69.2 (C-1'), 61.0 (C-5), 56.5 (OMe), 44.8 (C-4'), 29.2 (C-2'), 27.4 (CH₃), 27.2 (C-3'), 25.7 (CH₃) ppm.

C₁₃H₂₃ClO₅ (294.77) FAB-MS: m/z = 295.9 [M+H]⁺.

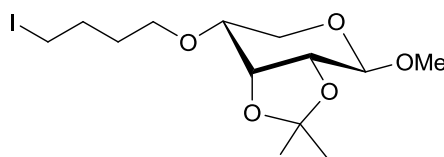
Methyl-4-O-(4'-iodbutyl)-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosid (83)

C₁₃H₂₃IO₅ (386.06 g/mol)

Gelber Sirup

R_f = 0.53 (PE/EE = 1/1)

[α]_D²⁰ = -27.1° (c = 1.0, Aceton)



Nach AAV 2 wurden 155 mg (525 μ mol) Methyl-5-(4'-chlorbutyl)-2,3-isopropyliden- α -D-ribofuranosid (**82**) mit 114 mg (759 μ mol) NaI in 2 mL Aceton zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 9/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurde 198 mg (513 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 98%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.47 (dd, 1H, H-3), 4.33 (d, 1H, H-1), 3.91 (dd, 1H, H-2), 3.79-3.73 (m, 2H, H-4, H-5a), 3.63-3.55 (m, 2H, H-5b, H-1'a), 3.52-3.46 (m, 1H, H-1'b), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.15 (t, 1H, H-4'), 1.88-1.81 (m, 2H, H-3'), 1.68-1.62 (m, 2H, H-2'), 1.49, 1.32 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, $2 \times$ CH_3) ppm.

$^3J_{1,2} = 4.4$, $^3J_{2,3} = 6.0$, $^3J_{3,4} = 3.2$, $^3J_{3',4'} = 7.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 110.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 101.9 (C-1), 76.2 (C-2), 72.5 (C-3), 72.1 (C-4), 68.8 (C-1'), 61.0 (C-5), 56.5 (OMe), 30.7 (C-2'), 30.1 (C-3'), 27.4, 25.7 ($2 \times$ CH_3) 6.4 (C-4') ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{IO}_5$ (386.06) MALDI-TOF-MS: m/z = 409.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 425.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

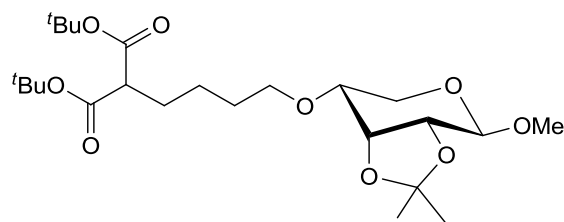
Methyl-4-O-(5',5'-di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (**84**)

$\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_9$ (474.58 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.49 (PE/EE = 1/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.8^\circ$ (c = 0.5, CHCl_3)



Nach AAV 3 wurden 148 μ L (142 mg, 657 μ mol) Di-*tert*-butylmalonat und 59.0 mg (52.6 μ mol) Kalium-*tert*-butanolat in 5 mL abs. THF mit 200 mg (526 μ mol) Methyl-5-O-(4'-iodbutyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosid (**83**) unter Rückfluss zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurden 207 mg (436 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 83%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.52 (dd, 1H, H-3), 4.39 (d, 1H, H-1), 3.97 (dd, 1H, H-2), 3.86-3.79 (m, 2H, H-4, H-5a), 3.68-3.60 (m, 2H, H-5b, H-1'a), 3.56-3.49 (m, 1H, H-1'b), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.11 (t, 1H, H-5'), 1.84-1.77 (m, 2H, H-4'), 1.68-1.60 (m, 2H, H-2'), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.48, 1.45 (2 × s, 2 × 9H, 2 × ^tBu), 1.39-1.35 (m, 5H, H-3', CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 4.6, ³J_{2,3} = 5.9, ³J_{3,4} = 3.1, ³J_{4',5'} = 7.3 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.8, 166.1 (2 × C=O), 110.5 (C(CH₃)₂), 101.9 (C-1), 81.2 (2 × C(CH₃)₃), 76.2 (C-2), 72.6 (C-3), 72.0 (C-4), 69.8 (C-1'), 61.1 (C-5), 56.5 (OMe), 53.9 (C-5'), 29.5 (C-2'), 28.3 (C-4'), 27.9 (2 × C(CH₃)₃), 27.3, 25.7 (2 × CH₃), 23.7 (C-3') ppm.

C₂₄H₄₂O₉ (474.58) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 497.2 [M+Na]⁺, 513.2 [M+K]⁺.

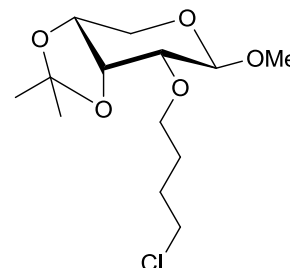
Methyl-2-O-(4'-chlorbutyl)-3,4-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosid (85)

C₁₃H₂₃ClO₅ (294.77 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.45 (PE/EE = 1/1)

[α]_D²⁰ = -125.3° (c = 0.4, CHCl₃)



Nach AAV 1 wurden 200 mg (979 μmol) Methyl-3,4-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosid (47) in 0.8 mL DMSO mit 80 μL 50%ige NaOH-Lsg. und 169 μL (257 mg, 1.49 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 1/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 4/1 → 1/1) gereinigt.

Es wurden 123 mg (417 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 43%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.59 (d, 1H, H-1), 4.50 (dd, 1H, H-3), 4.91 (ddd, 1H, H-4), 3.64-3.56 (m, 3H, H-1', H-5a), 3.53-3.48 (m, 3H, H-4', H-5b), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.24 (dd, 1H, H-2), 1.85-1.77 (m, 2H, H-2'), 1.74-1.66 (m, 2H, H-3'), 1.46, 1.29 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

$^3J_{1,2} = 6.4$, $^3J_{2,3} = 3.1$, $^3J_{3,4} = 7.4$, $^3J_{4,5a} = 2.0$, $^3J_{4,5b} = 4.32$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 110.2$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 101.1 (C-1), 76.8 (C-2), 73.9 (C-4), 72.6 (C-3), 70.5 (C-1'), 62.5 (C-5), 55.5 (OMe), 44.9 (C-4'), 29.3 (C-2'), 27.1 (C-3'), 26.5, 25.7 (2 $\times$ CH_3) ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$ (294.77) MALDI-TOF-MS: $m/z = 316.9$ $[\text{M}+\text{Na}]$

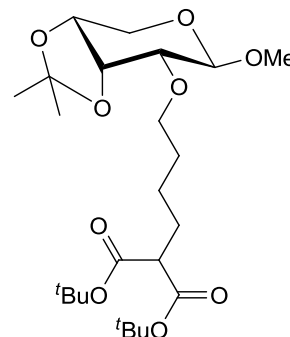
Methyl-2-O-(5',5'-di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-3,4-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (87**)**

$\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_9$ (474.58 g/mol)

Farbloser Sirup

$R_f = 0.44$ (PE/EE = 1/1)

$[\alpha]_D^{20} = -76.2^\circ$ ($c = 0.2$, CHCl_3)



Zunächst wurde nach AAV 2 wurden 123 mg (417 μmol) aus **85** mit 90.6 mg (601 μmol) NaI in 1.6 mL Aceton Methyl-2-O-(4'-iodbutyl)-3,4-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (**86**) dargestellt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 9/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

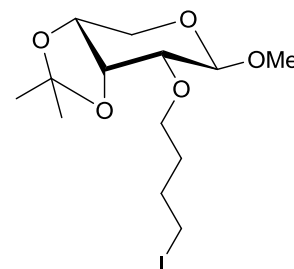
Es wurden 136 mg (352 μmol) **86** erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 84%.

Methyl-2-O-(4'-iodbutyl)-3,4-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (**86**)

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{IO}_5$ (386.22 g/mol)

Gelber Sirup

$R_f = 0.44$ (PE/EE = 1/1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.58$ (d, 1H, H-1), 4.50 (dd, 1H, H-3), 4.29 (ddd, 1H, H-4), 3.64-3.56 (m, 3H, H-1', H-5a), 3.51 (dd, 1H, H-5b), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.23 (dd, 1H, H-2),

3.16 (t, 2H, H-4'), 1.92-1.81 (m, 2H, H-3'), 1.72-1.62 (m, 2H, H-2'), 1.45, 1.29 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

$^3J_{1,2} = 6.4$, $^3J_{2,3} = 3.1$, $^3J_{3,4} = 7.4$, $^3J_{4,5a} = 2.0$, $^3J_{4,5b} = 5.3$, $^2J_{5a/b} = 13.2$, $^3J_{3',4'} = 7.1$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 110.6 (C(CH₃)₂), 101.1 (C-1), 76.8 (C-2), 73.9 (C-4), 72.6 (C-3), 70.1 (C-1'), 62.5 (C-5), 55.5 (OMe), 30.6 (C-2'), 30.2 (C-3'), 26.5, 25.3 (2 × CH₃), 6.7 (C-4') ppm.

Anschließend wurden 120 mg (311 μmol) **86** nach AAV 3 mit 89 μL (85.4 mg, 395 μmol) Di-*tert*-butylmalonat und 35.4 mg (316 μmol) Kalium-*tert*-butanolat in 3 mL abs. THF unter Rückfluss zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurden 140 mg (295 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 95%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.64 (d, 1H, H-1), 4.55 (dd, 1H, H-3), 4.25 (ddd, 1H, H-4), 3.70-3.54 (m, 4H, H-1'a/b, H-5a/b), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.30 (dd, 1H, H-2), 3.11 (t, 1H, H-5'), 1.78-1.70 (m, 2H, H-4'), 1.63-1.53 (m, 2H, H-2'), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 18H, 2 × ^tBu), 1.36-1.30 (m, 2H, H-3'), 1.28 (s, 3H, CH₃) ppm.

$^3J_{1,2} = 6.1$, $^3J_{2,3} = 3.1$, $^3J_{3,4} = 7.1$, $^3J_{4,5a} = 2.3$, $^3J_{4,5b} = 6.7$, $^3J_{4',5'} = 7.6$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.9 (2 × C=O), 110.8 (C(CH₃)₂), 101.2 (C-1), 76.7 (C-2), 73.9 (C-4), 72.7 (C-3), 69.8 (C-1'), 61.1 (C-5), 55.4 (OMe), 53.9 (C-5'), 29.4 (C-2'), 28.3 (C-4'), 27.0 (2 × (C(CH₃)₃)), 26.5, 25.2 (2 × CH₃), 23.7 (C-3') ppm.

C₂₄H₄₂O₉ (474.58) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 496.8 [M+Na]⁺, 513.8 [M+K]⁺.

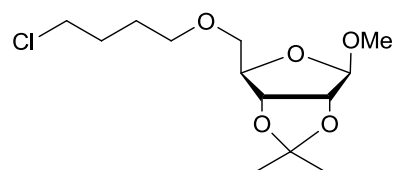
Methyl-5-O-(4'-chlorbutyl)-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosid (**88**)

C₁₃H₂₃ClO₅ (294.77 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.47 (PE/EE = 1/1)

[α]_D²⁰ = -42.3° (c = 0.104, CHCl₃)



Nach AAV 1 wurden 8.565 g (41.94 mmol) Methyl-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (**49**) in 36 mL DMSO mit 3.6 mL 50%iger NaOH-Lsg. und 7.2 mL (11 g, 63 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 2/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 4/1 $\rightarrow$ 1/1) gereinigt.

Es wurden 7.277 g (24.69 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 59%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.89 (d, 1H, H-1), 4.58 (dd, 1H, H-3), 4.51 (dd, 1H, H-2), 4.24 (ddd, 1H, H-4), 3.50 (t, 2H, H-4'), 3.48-3.30 (m, 4H, H-1', H-5a/b), 3.25 (s, 3H, OMe), 1.84-1.76 (m, 2H, H-3'), 1.70-1.62 (m, 2H, H-2'), 1.41, 1.25 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH_3) ppm.

$^3J_{1,2} < 0.5$, $^3J_{2,3} = 6.1$, $^3J_{3,4} = 5.9$, $^3J_{4,5a} = 2.2$, $^3J_{4,5b} = 2.8$, $^3J_{3',4'} = 6.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 112.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.3 (C-1), 85.2 (C-4), 85.1 (C-3), 82.2 (C-2), 71.8 (C-5), 70.4 (C-1'), 54.8 (OMe), 44.9 (C-4'), 29.4 (C-3'), 28.3 (C-2'), 26.5, 25.0 (2 $\times$ CH_3) ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$ (294.77) MALDI-TOF-MS: m/z = 317.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 333.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

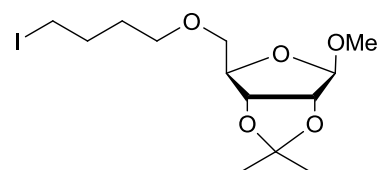
Methyl-5-O-(4'-iodbutyl)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (**89**)

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{IO}_5$ (386.22 g/mol)

Gelber Sirup

R_f = 0.23 (PE/EE = 10/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44^\circ$ (c = 0.4, Aceton)



Nach AAV 2 wurden 5.72 g (19.4 mmol) Methyl-5-O-(4'-chlorbutyl)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (**88**) mit 2.91 g (19.4 mmol) NaI in 120 mL Aceton zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 9/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurde 5.75 g (14.9 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 74%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.89 (d, 1H, H-1), 4.58 (dd, 1H, H-3), 4.51 (dd, 1H, H-2), 4.24 (ddd, 1H, H-4), 3.48-3.30 (m, 4H, H-1', H-5a/b), 3.28 (t, 2H, H-4'), 3.25 (s, 3H, OMe), 1.84-1.76 (m, 2H, H-3'), 1.70-1.62 (m, 2H, H-2'), 1.41, 1.29 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} < 0.5, ³J_{2,3} = 6.0, ³J_{3,4} = 5.9, ³J_{4,5a} = 2.4, ³J_{4,5b} = 2.8, ³J_{3',4'} = 6.7 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 112.8 (C(CH₃)₂), 108.9 (C-1), 85.2 (C-4), 85.1 (C-3), 82.4 (C-2), 71.2 (C-5), 70.1 (C-1'), 54.8 (OMe), 29.0 (C-3'), 28.3 (C-2'), 26.3, 25.6 (2 × CH₃), 6.8 (C-4') ppm.

C₁₃H₂₃IO₅ (386.06) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 407.5 [M+Na]⁺, 425.5 [M+K]⁺.

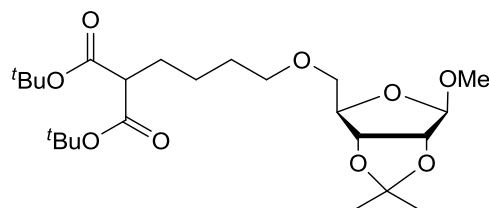
Methyl-5-O-(5',5'-di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosid (90)

C₂₄H₄₂O₉ (474.58 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.06 (PE/EE = 9/1)

[α]_D²⁰ = -37.1° (c = 1.27, CHCl₃)



Nach AAV 3 wurden 4.2 mL (4.1 g, 19 mmol) Di-*tert*-butylmalonat wurden in 140 mL abs. THF mit 1.673 g (14.91 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und 5.670 g (14.68 mmol) Methyl-5-O-(4'-iodbutyl)-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosid (**89**) zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1 → 6/1) gereinigt.

Es wurden 3.493 g (7.360 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 50%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.94 (d, 1H, H-1), 4.64 (d, 1H, H-3), 4.55 (dd, 1H, H-2), 4.28 (dd, 1H, H-4), 3.49-3.34 (m, 4H, H-5a/b, H-1'), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.10 (t, 1H, H-5'), 1.84-1.76 (m, 2H, H-4'), 1.64-1.55 (m, 2H, H-2'), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 18H, 2 × ^tBu), 1.42-1.34 (m, 2H, H-3'), 1.31 (s, 3H, CH₃) ppm.

³J_{1,2} < 0.5, ³J_{2,3} = 6.0, ³J_{4,5a} = 6.5, ³J_{4,5b} = 7.9, ³J_{4',5'} = 7.5 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (2 × C=O), 112.3 (C(CH₃)₂), 109.2 (C-1), 85.2 (C-4), 85.1 (C-2), 82.2 (C-3), 81.2 (2 × C(CH₃)₃), 71.7 (C-1'), 71.0 (C-5), 54.7 (OMe), 53.9 (C-5'), 29.3 (C-2'), 28.4 (C-4'), 27.9 (2 × C(CH₃)₃), 26.5, 25.0 (2 × CH₃), 23.8 (C-3') ppm.

$C_{24}H_{42}O_9$ (474.58) MALDI-TOF-MS: $m/z = 496.1 [M+Na]^+$, $512.0 [M+K]^+$.

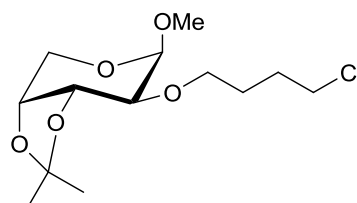
Methyl-2-O-(4'-chlorbutyl)-3,4-O-isopropyliden- β -D-arabinopyranosid (91)

$C_{13}H_{23}ClO_5$ (294.77 g/mol)

Farbloser Sirup

$R_f = 0.27$ (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = -48.7^\circ$ ($c = 0.80$, $CHCl_3$)



Nach AAV 1 wurden 3.289 g (16.11 mmol) **51** in 22 mL DMSO mit 2.2 mL 50%iger NaOH-Lsg. und 2.75 mL 1-Brom-4-chlorbutan zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 2/1) und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 3/1) gereinigt.

Es wurden 3.152 g (10.69 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 66%.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.74$ (d, 1H, H-1), 4.24-4.18 (m, 2H, H-3, H-4), 3.94 (dd, 1H, H-5a), 3.88 (dd, 1H, H-5b), 3.75-3.68 (m, 1H, H-1'a), 3.66-3.60 (m, 1H, H-1'b), 3.56 (t, 2H, H-4'), 3.42 (dd, 1H, H-2), 3.40 (s, 3H, OMe), 1.92-1.84 (m, 2H, H-3'), 1.79-1.71 (m, 2H, H-2'), 1.53, 1.33 ($2 \times s$, $2 \times 3H$, $2 \times CH_3$), ppm.

$^3J_{1,2} = 3.3$, $^3J_{2,3} = 7.4$, $^3J_{4,5a} < 0.5$, $^3J_{4,5b} = 2.3$, $^2J_{5a/b} = 13.3$, $^3J_{3',4'} = 6.4$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 108.8$ ($C(CH_3)_2$), 98.2 (C-1), 78.2 (C-2), 75.5 (C-4), 73.5 (C-3), 70.1 (C-1'), 58.6 (C-5), 55.6 (OMe), 44.9 (C-4'), 29.3 (C-3'), 28.3 (CH_3), 27.2 (C-2'), 26.3 ($2 \times CH_3$) ppm.

$C_{13}H_{23}ClO_5$ (294.77) MALDI-TOF-MS: $m/z = 317.8 [M+Na]^+$, $333.8 [M+K]^+$.

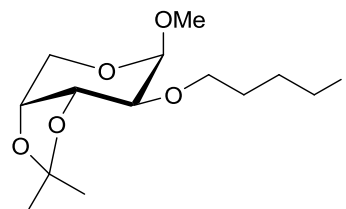
Methyl-2-O-(4'-iodbutyl)-3,4-O-isopropyliden-β-D-arabinopyranosid (92)

C₁₃H₂₃IO₅ (368.22 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.68 (PE/EE = 3/2)

[α]_D²⁰ = −108° (c = 0.79, Aceton)



2.394 g (8.123 mmol) **91** wurden nach AAV 2 in 31 mL Aceton mit 1.217 g (8.123 mmol) Natriumiodid zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 9/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurden 2.833 g (7.33 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 90%.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.73 (d, 1H, H-1), 4.20 (ddd, 1H, H-4), 3.99 (dd, 1H, H-3), 3.85-3.69 (m, 2H, H-5a/b), 3.59-3.52 (m, 2H, H-1'a/b), 3.33-3.29 (m, 3H, H-2, H-4'), 3.28 (s, 3H, OMe), 1.88-1.77 (m, 2H, H-3'), 1.63-1.51 (m, 2H, H-2'), 1.43, 1.26 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.3, ³J_{2,3} = 7.8, ³J_{3,4} = 5.9, ³J_{4,5a} = 2.2, ³J_{4,5b} = 5.3 Hz.

¹³C-NMR: (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 107.7 (C(CH₃)₂), 98.5 (C-1), 75.5 (C-2), 74.4 (C-3), 72.7 (C-4), 68.2 (C-1'), 57.7 (C-5), 54.8 (OMe), 30.2, 29.7 (2 × CH₃), 28.0 (C-3'), 26.1 (C-2'), 8.6 (C-4') ppm.

C₁₃H₂₃IO₅ (368.22) MALDI-TOF-MS: m/z = 391.2 [M+Na]⁺, 407.2 [M+K]⁺.

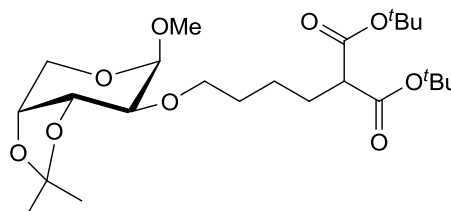
Methyl-2-O-(5',5'-di-tert-butyloxycarbonylpentyl)-3,4-O-isopropyliden-β-D-arabinopyranosid (93)

C₂₄H₄₂O₉ (474.58 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.70 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = −93.9° (c = 1.0, CHCl₃)



Nach AAV 3 wurden 833 mg (7.42 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und 2.0 mL (8.9 mmol) Di-*tert*-butylmalonat in 52 mL THF mit 2.833 g (7.334 mmol) **92** zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurden 1.922 g (4.049 mmol) Produkt erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 55%.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.73 (d, 1H, H-1), 4.24-4.18 (m, 2H, H-3, H-4), 3.97-3.89 (m, 2H, H5a/b), 3.77-3.68 (m, 2H, H-1'), 3.43 (dd, 1H, H-2), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.11 (t, 1H, H-5'), 1.85-1.76 (m, 2H, H-4'), 1.69-1.59 (m, 2H, H-2'), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 18H, 2 × ^tBu), 1.42-1.36 (m, 2H, H-3'), 1.35 (s, 3H, CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.4, ³J_{2,3} = 7.3, ³J_{4',5'} = 7.5 Hz.

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.9 (2 × C=O), 108.8 (C(CH₃)₂), 98.3 (C-1), 81.2 (2 × C(CH₃)₃), 78.2 (C-2), 75.6, 73.5 (C-3, C-4), 70.8 (C-1'), 58.7 (C-5), 55.6 (OMe), 53.9 (C-5'), 29.6 (C-2'), 28.4 (C-4'), 28.3 (CH₃), 27.9 (2 × C(CH₃)₃), 26.3 (CH₃), 23.7 (C-3') ppm.

C₂₄H₄₂O₉ (474.58) FAB-MS: *m/z* = 475.4 [M+H]⁺, 497.4 [M+Na]⁺.

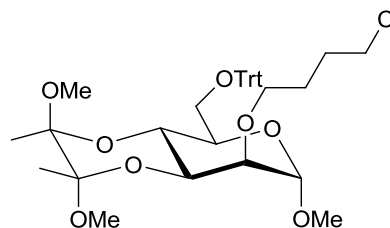
(2'S,3'S)-Methyl-2-O-(4'chlorbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-6-O-trityl- α -D-mannopyranosid (94)

C₃₆H₄₅ClO₈ (641.19 g/mol)

Amorpher Feststoff

R_f = 0.63 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = +89.9° (c = 1.7, Aceton)



Nach AAV 1 wurden 2.707 g (4.902 mmol) (2'S,3'S)-Methyl-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-6-O-trityl- α -D-mannopyranosid (**56**) in 13 mL DMSO mit 0.67 mL 50%iger Natriumhydroxid-Lsg. und 0.85 mL (7.4 mmol) 1-Brom-4-Chlorbutan zur Reaktion gebracht. Es wurde für 50 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Produktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE = 2/1).

Es wurden 1.500 g (2.342 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 48%.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.36-7.17 (m, 15 H, H_{ar}), 4.80 (d, 1H, H-1), 3.99 (dd, 1H, H-4), 3.78 (dd, 1H, H-3), 3.75-3.65 (m, 3H, H-4', H-1'a), 3.64-3.57 (m, 2H, H-1'b, H-5), 3.52 (dd, 1H, H-2), 3.40 (OMe an C-1), 3.29 (dd, 1H, H-6a), 3.12 (s, 3H, OMe), 2.95 (dd, 1H, H-6b), 2.87 (s, 3H, OMe), 1.97-1.80 (m, 2H, H-3'), 1.70-1.60 (m, 2H, H-2'), 1.17, 0.98 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 1.0, ³J_{2,3} = 2.8, ³J_{3,4} = 10.0, ³J_{4,5} = 10.0, ³J_{5,6a} = 1.5, ³J_{5,6b} = 4.8, ³J_{6a/b} = 10.3 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 147.7, 143.7 (3 × q.C_{ar}), 128.2, 127.7, 127.5, 127.0 (15 × C_{ar}), 99.3 (C-1), 99.2, 98.8 (2 × q.C), 85.6 (qC, Tr), 76.0 (C-2), 69.7 (C-5), 69.5 (C-1'), 68.2 (C-3), 63.0 (C-4), 61.8 (C-6), 54.1 (OMe an C-1), 47.3, 47.2 (2 × OMe), 45.2 (C-4'), 29.02 (C-3'), 26.78 (C-2'), 17.5, 17.4 (2 × CH₃) ppm.

C₃₆H₄₅ClO₈ (641.19) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 662.5 [M+Na]⁺, 678.5 [M+K]⁺.

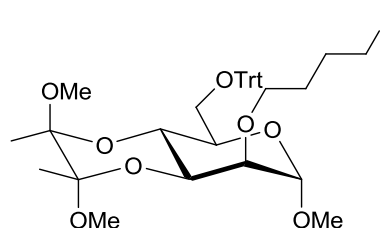
(2'S,3'S)-Methyl-2-O-(4'-iodbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-6-O-trityl-α-D-mannopyranosid (95)

C₃₆H₄₅IO₈ (732.64 g/mol)

Amorpher Feststoff

R_f = 0.62 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = +104° (c = 1.1, Aceton)



Nach AAV 2 wurden 661 mg (1.03 mmol) (2'S,3'S)-Methyl-2-O-(4'chlorbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-6-O-trityl-α-D-mannopyranosid (**94**) mit 155 mg (1.03 mmol) NaI in 7 mL Aceton zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 9/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurde 665 mg (908 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 88%.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.56-7.51 (m, 6H, o-Ph), 7.37-7.30 (m, 6H, m-Ph), 7.29-7.23 (m, 3H, p-Ph), 4.80 (d, 1H, H-1), 4.07 (dd, 1H, H-4), 3.91 (dd, 1H, H-3), 3.86-3.78 (m, 1H, H-1'a), 3.72 (ddd, 1H, H-5), 3.69-3.63 (m, 1H, H-1'b), 3.55 (dd, 1H, H-2), 3.50-3.39 (m, 5H, OMe an C-1, C-4'), 3.38 (dd, 1H, H-6a), 3.20 (s, 3H, OMe), 3.11 (dd, 1H, H-6b),

2.98 (s, 3H, OMe), 2.15-1.95 (m, 2H, H-3'), 1.78-1.68 (m, 2H, H-2'), 1.24, 1.05 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

$^3J_{1,2} = 1.3$, $^3J_{2,3} = 2.9$, $^3J_{3,4} = 10.2$, $^3J_{4,5} = 10.1$, $^3J_{5,6a} = 2.0$, $^3J_{5,6b} = 4.9$, $^3J_{6a/b} = 9.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 146.2$ (3 × q. Ph), 130.7 (6 × o-Ph), 129.5 (6 × m-Ph), 128.8 (3 × p-Ph), 102.3 (C-1), 101.1 (2 × q.C), 86.7 (q.C, Trt), 78.7 (C-2), 72.5 (C-5), 71.6 (C-1'), 70.9 (C-3), 65.5 (C-4), 64.4 (C-6), 55.9 (OMe an C-1), 49.2, 48.9 (2 × OMe), 32.3 (C-2'), 32.2 (C-3'), 19.3, 19.0 (2 × CH₃), 9.4 (C-4') ppm.

C₃₆H₄₅IO₈ (732.64) MALDI-TOF-MS: $m/z = 754.7$ [M+Na]⁺, 770.7, [M+K]⁺.

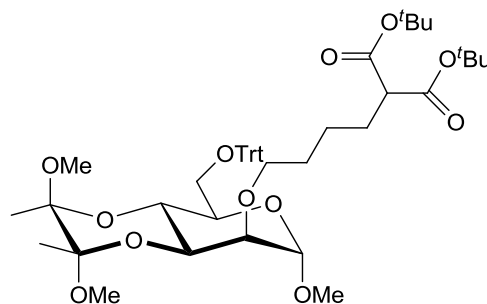
(2'S,3'S)-Methyl-2-O-(5',5'-di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-6-O-trityl- α -D-mannopyranosid (96)

C₄₇H₆₄O₁₂ (821.00 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.92 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +73.9^\circ$ (c = 1.02, CHCl₃)



Nach AAV3 wurden 288 μmol (277 mg, 1.28 mmol) Di-*tert*-butylmalonat und 116 mg (1.03 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 4 mL THF mit 600 mg (819 μmol) Methyl-2-O-(4'-iodbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-6-O-trityl- α -D-mannopyranosid (**95**) zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1) gereinigt.

Es wurden 196 mg (238 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 29%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34$ -7.27 (m, 15H, H_{ar}), 4.67 (d, 1H, H-1), 4.05 (dd, 1H, H-4), 3.98 (dd, 1H, H-3), 3.85-3.75 (m, 3H, H-1'a, H-6a/b), 3.71 (ddd, 1H, H-5), 3.57-3.51 (m, 2H, H-2, H-1'b), 3.34 (s, 3H, OMe an C-1), 3.26, 3.24 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OMe), 3.13 (t, 1H, H-5'), 1.86-1.78 (m, 2H, H-4'), 1.69-1.55 (m, 2H, H-2'), 1.46 (s, 18H, 2 × ^tBu), 1.44-1.38 (m, 2H, H-3'), 1.27, 1.26 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

$^3J_{1,2} = 1.5$, $^3J_{2,3} = 2.7$, $^3J_{3,4} = 10.3$, $^3J_{4,5} = 9.4$, $^3J_{5,6a} = 3.3$, $^3J_{5,6b} = 5.5$, $^3J_{4',5'} = 7.6$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.8, 166.1 ($2 \times \text{C}=\text{O}$), 144.1 ($3 \times \text{q.C}_{\text{ar}}$), 127.9, 127.2 ($15 \times \text{C}_{\text{ar}}$) 100.7 (C-1), 99.7, 99.3 ($2 \times \text{q.C}$), 85.6 (q.C, Trt), 76.8 (C-2), 71.4 (C-1'), 70.9 (C-5), 68.6 (C-3), 63.9 (C-4), 61.9 (C-6), 54.6 (OMe an C-1), 54.0 (C-5'), 47.9, 47.7 ($2 \times \text{OMe}$), 29.6 (C-2'), 28.4 (C-4'), 27.9 ($6 \times \text{CH}_3$, ^tBu), 23.7 (C-3'), 17.8 ($2 \times \text{CH}_3$) ppm.

$\text{C}_{47}\text{H}_{64}\text{O}_{12}$ (821.00) MALDI-TOF-MS: m/z = 843.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 859.4 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

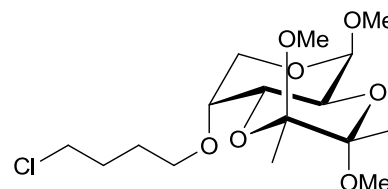
(2'S,3'S)-Methyl-4-O-(4''-chlorbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- β -D-arabinopyranosid (97)

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{ClO}_7$ (368.85 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.53 (PE/EE = 3/2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +29.8° (c = 0.89, CHCl_3)



Nach AAV 1 wurden 0.633 g (2.27 mmol) (2'S,3'S)-Methyl-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- β -D-arabinopyranosid (**57**) in 4.2 mL Dimethylsulfoxid mit 330 μL einer 50%igen Natriumhydroxidlösung und 410 μL (2.3 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 4/1 $\rightarrow$ 2/1).

Es konnten 424 mg (1.15 mmol) des Produkts isoliert werden. Dies entsprach einer Ausbeute von 50%.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.69 (d, 1H, H-1), 4.12 (dd, 1H, H-2), 4.00 (dd, 1H, H-3), 3.75-3.71 (m, 1H, H-1''a), 3.68 (dd, 1H, H-5a), 3.62 (dd, 1H, H-5b), 3.60-3.53 (m, 3H, H-1''b, H-4''), 3.48 (ddd, 1H, H-4), 3.33 (s, 3H, OMe an C-1), 3.19, 3.16 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{OMe}$), 1.92-1.80 (m, 2H, H-3''), 1.72-1.61 (m, 2H, H-2''), 1.23, 1.21 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{CH}_3$) ppm.

$^3J_{1,2}$ = 3.5, $^3J_{2,3}$ = 11.1, $^3J_{3,4}$ = 3.0, $^3J_{4,5a}$ = 1.9, $^3J_{4,5b}$ = 1.4, $^2J_{5a/b}$ = 12.6 Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 99.6 ($2 \times \text{C}(\text{OMe})\text{CH}_3$), 98.7 (C-1), 75.6 (C-4), 70.2 (C-1''), 66.6 (C-3), 65.7 (C-2), 62.2 (C-5), 55.2 (OMe an C-1), 47.8, 47.7 ($2 \times \text{OMe}$), 45.2 (C-4''), 29.5 (C-3''), 27.1 (C-2''), 17.8, 17.7 ($2 \times \text{CH}_3$) ppm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{ClO}_7$ (368.85) MALDI-TOF-MS: m/z = 391.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 407.2 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

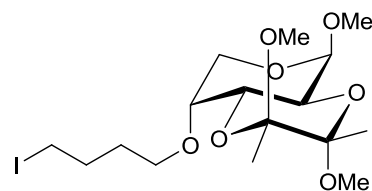
(2'S,3'S)-Methyl-4-O-(4''-iodbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-β-D-arabinopyranosid (98)

C₁₆H₂₉IO₇ (460.30 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.74 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = +19.2° (c = 1.08, Aceton)



Nach AAV 2 wurden 414 mg (1.12 mmol) (2'S,3'S)-Methyl-4-O-(4''-chlorbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-β-D-arabinopyranosid (**97**) in 8.5 mL Aceton mit 177 mg (1.18 mmol) Natriumiodid umgesetzt.

Es konnten 537 mg (1.12 mmol) des Produkts isoliert werden. Dies entsprach einer quantitativen Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.75 (d, 1H, H-1), 4.19 (dd, 1H, H-2), 4.06 (dd, 1H, H-3), 3.75-3.82 (m, 2H, H-5a/b), 3.57-3.71 (m, 4H, H-1'', H-4''), 3.55 (s, 1H, H-4), 3.39 (s, 3H, OMe an C-1), 3.25 (s, 6H, 2 × OMe), 2.05-1.82 (m, 2H, H-3''), 1.80-1.68 (m, 2H, H-2''), 1.31, 1.27 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 2.8, ³J_{2,3} = 8.4, ³J_{3,4} = 2.4 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 106.6 (2 × C(OMe)CH₃), 99.6 (C-1), 75.5 (C-4), 70.1 (C-1''), 66.8 (C-3), 65.6 (C-2), 62.2 (C-5), 55.2 (OMe an C-1), 47.8 (2 × OMe), 29.5 (C-3''), 27.2 (C-2''), 17.8 (2 × CH₃), 7.8 (C-4'') ppm.

C₁₆H₂₉IO₇ (460.30) MALDI-TOF-MS: m/z = 483.2 [M+K]⁺, 499.1 [M+K]⁺.

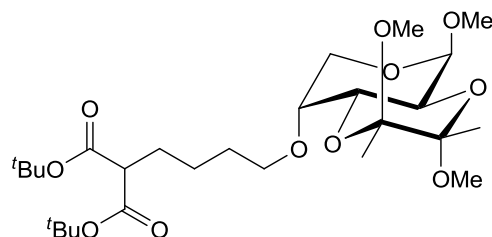
Methyl-4-O-(5'',5''-di-tert-butyloxycarbonylpentyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-β-D-arabinopyranosid (99)

C₂₇H₄₈O₁₁ (548.66 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.55 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = +11.5° (c = 0.53, CHCl₃)



Nach AAV 3 wurden 351 μL (2.50 mmol, 338 mg) Di-*tert*-butylmalonat und mit 142 mg (1.26 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 9 mL THF mit 460 mg (1.00 mmol) **98** in 3.5 mL THF unter Rückfluss zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 19/1 $\rightarrow$ 6/1) gereinigt.

Es wurden 187 mg (341 μmol) sauberes Produkt erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 34%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.75 (d, 1H, H-1), 4.20 (dd, 1H, H-2), 4.05 (dd, 1H, H-3), 3.82-3.75 (m, 1H, H-1''a), 3.73 (dd, 1H, H-5a), 3.64 (dd, 1H, H-5b), 3.57-3.53 (m, 1H, H-1''b), 3.52 (ddd, 1H, H-4), 3.50 (s, 3H, OMe an C-1), 3.27, 3.24 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, $2 \times$ OMe), 3.13, (t, 1H, H-5''), 1.84-1.78 (m, 2H, H-4''), 1.66-1.60 (m, 2H, H-2''), 1.45 (s, 18H, $2 \times$ ^tBu), 1.43-1.37 (m, 2H, H-3''), 1.31, 1.30 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, $2 \times$ CH_3) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.5$, $^3J_{2,3} = 10.6$, $^3J_{3,4} = 2.9$, $^3J_{4,5a} = 2.9$, $^3J_{4,5b} = 1.8$, $^2J_{5a/b} = 12.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.0, 168.9 ($2 \times$ C=O), 99.8, 99.6 ($2 \times$ C(OMe) CH_3) 98.6 (C-1), 74.6 (C-4), 70.8 (C-1''), 66.6 (C-3), 65.6 (C-2), 62.3 (C-5), 56.5 (OMe an C-1), 54.0 (C-5''), 47.9, 47.8 ($2 \times$ OMe), 29.7 (C-4''), 28.4 (C-2''), 27.9 ($2 \times$ ^tBu), 28.7 (C-3''), 17.8, 17.7 ($2 \times$ CH_3) ppm.

$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_{11}$ (548.66) MALDI-TOF-MS: m/z = 571.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 587.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

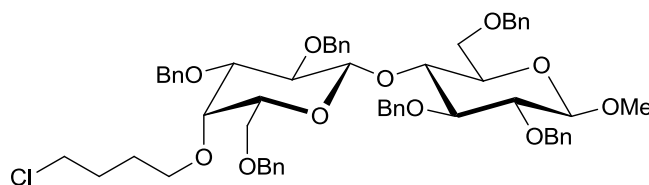
Methyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-(2',3',6'-tri-*O*-benzyl-4'-*O*-(4''-chlorbutyl)- β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (100**)**

$\text{C}_{59}\text{H}_{67}\text{ClO}_{11}$ (987.61 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.43 (PE/EE = 4/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.8^\circ$ (c = 0.42, CHCl_3)



150 mg (168 μmol) **72** wurde nach AAV 1 mit 27.1 μL , (235 μmol) 1-Brom-4-chlorbutan, 7.2 μL 50%iger Natriumhydroxidlösung in 3 mL DMSO umgesetzt.

Das Produkt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE = 4/1 als Laufmittel gereinigt.

Es konnten 41 mg (42 μmol) eines farblosen Öls erhalten werden. Dies entsprach einer Ausbeute von 25%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39-7.07 (m, 30H, H_{ar}), 4.97-4.56 (m, 9H, $9 \times \text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.53-4.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.35-4.17 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, H-1, H-1'), 3.92-3.77 (m, 4H, H-3, H-3', H-1''a), 3.74-3.60 (m, 5H, H-6a/b, H-1'', H-4''), 3.57-3.40 (m, 7H, H-2', H-4, H-6'a/b, -OMe), 3.37-3.19 (m, 3H, H-2, H-5', H-4'), 3.11-3.00 (m, 1H, H-5), 1.92-1.80 (m, 2H, H-3''), 1.72-1.61 (m, 2H, H-2''), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 128.5, 128.3, 128.0, 127.8, 127.5 (C_{ar}), 104.7 (C-1), 102.6 (C-1'), 82.7 (C-4), 81.8 (C-5), 79.2 (C-2'), 76.9 (C-3), 75.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.3 (C-4'), 75.1, 75.0, 74.8, 73.2, 72.2 ($5 \times \text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.9 (C-5'), 70.2 (C-1''), 68.2 (C-6), 67.2 (C-3'), 62.3 (C-6'), 57.0 (-OMe) 45.3 (C-4''), 29.7 (C-3''), 27.3 (C-2'') ppm.

$\text{C}_{59}\text{H}_{67}\text{ClO}_{11}$ (987.61) MALDI-TOF-MS: m/z = 988.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1010.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

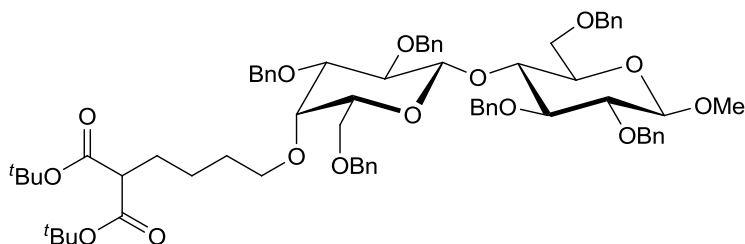
Methyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-(2',3',6'-tri-*O*-benzyl-4'-*O*-(5'',5-di-*tert*-butyloxycarbonyl-pentyl)- β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (102**)**

$\text{C}_{70}\text{H}_{86}\text{O}_{15}$ (1167.42 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.41 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.4^\circ$ (c = 0.57, CHCl_3)



Zunächst wurde nach AAV 2 40 mg (41 mmol) **100** mit 6.2 mg (41 mmol) NaI in 1 mL Aceton zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 9/1) verfolgt und das Produkt **101** säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

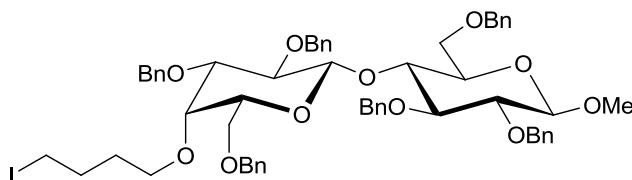
Es wurde 36 mg (33 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 80%.

Methyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-(2',3',6'-tri-*O*-benzyl-4'-*O*-(4''-iodbutyl)- β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (**101**)

$\text{C}_{59}\text{H}_{67}\text{IO}_{11}$ (1079.06 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.45 (PE/EE = 2/1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.13 (m, 30H, H_{ar}), 4.98-4.59 (m, 9H, 9 × CH₂-Ph), 4.54-4.44 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.36-4.19 (m, 3H, CH₂-Ph, H-1, H-1'), 3.90-3.75 (m, 4H, H-3, H-3', H-1''a), 3.73-3.66 (m, 4H, H-6a/b, H-1''b), 3.60-3.42 (m, 9H, H-2', H-4, H-6'a/b, -OMe, H-4''), 3.39-3.19 (m, 3H, H-2, H-5', H-4'), 3.14-3.02 (m, 1H, H-5), 1.90-1.80 (m, 2H, H-3''), 1.73-1.63 (m, 2H, H-2'') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 129.1, 128.8, 128.4, 127.9, 127.5 (C_{ar}), 103.9 (C-1), 101.2 (C-1'), 82.5 (C-4), 81.6 (C-5), 80.9 (C-3), 79.8 (C-2'), 75.5 (CH₂-Ph), 75.2 (C-4'), 75.1, 74.9, 74.7, 73.2, 72.2 (5 × CH₂-Ph), 73.9 (C-5'), 70.2 (C-1''), 67.8 (C-6), 67.2 (C-3'), 62.5 (C-6'), 55.4 (-OMe), 28.7 (C-3''), 27.8 (C-2''), 7.4 (C-4'') ppm.

C₅₉H₆₇IO₁₁ (1079.06) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 1102.4 [M+Na]⁺.

Anschließend wurde nach AAV 3 3.6 mg (32 μmol) Kalium-*tert*-butanolat und 8.7 μL (39 μmol) Di-*tert*-butylmalonat in 1 mL abs. THF mit 35 mg (32 μmol) **101** zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurden 16 mg (14 μmol) Produkt erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 45%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.13 (m, 30H, H_{ar}), 4.98-4.59 (m, 9H, 9 × CH₂-Ph), 4.54-4.44 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.36-4.19 (m, 3H, H-Ph, H-1, H-1'), 3.90-3.75 (m, 4H, H-3, H-3', H-1''a), 3.73-3.66 (m, 4H, H-6a/b, H-1''), 3.60-3.42 (m, 7H, H-2', H-4, H-6'a/b, -OMe), 3.39-3.19 (m, 3H, H-2, H-5', H-4'), 3.14-3.02 (m, 2H, H-5, H-5''), 1.90-1.80 (m, 2H, H-4''), 1.73-1.63 (m, 2H, H-3''), 1.54-1.46 (m, 2H, H-2'') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 128.5, 128.3, 128.0, 127.8, 127.5 (C_{ar}), 104.7 (C-1), 102.6 (C-1'), 82.7 (C-4), 81.8 (C-5), 79.2 (C-2'), 76.9 (C-3), 75.5 (CH₂-Ph), 75.3 (C-4'), 75.1 (C-2), 75.3 (CH₂-Ph), 74.8 (CH₂-Ph), 73.2 (CH₂-Ph), 72.2 (CH₂-Ph), 73.9 (C-5'), 70.2 (C-1''), 68.2 (C-6), 67.2 (C-3'), 62.3 (C-6'), 57.0 (-OMe), 29.7 (C-3''), 27.3 (C-2''), 7.4 (C-4'') ppm.

C₇₀H₈₆O₁₅ (1167.42) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 571.4 [M+Na]⁺, 587.3 [M+K]⁺.

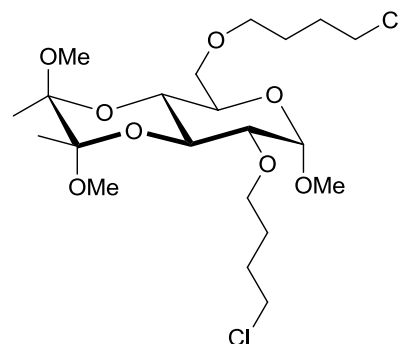
(2'S,3'S)-Methyl-2,6-di-O-(4''-chlorbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (103)

C₂₁H₃₈O₈Cl₂ (489.43 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.24 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = +156° (c = 1.0, CHCl₃)



- a) Nach AAV 1 wurden 1.440 g (4.669 mmol) (2'S,3'S)-Methyl-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**59**) in 12 mL DMSO mit 410 μ L (15.5 mmol) 50%ige wässrige Natriumhydroxidlg. und 1.6 mL (14 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Laufmittel: PE/EE = 2/1) gereinigt.

Es wurden 978 mg (2.00 mmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 43%. Außerdem wurden 518 mg (1.30 mmol) eines Gemisches aus (2'S,3'S)-Methyl-2-O-(4''-chlorbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**104**) und (2'S,3'S)-Methyl-6-O-(4''-chlorbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**105**) erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 28%.

- b) Nach AAV 1 wurden 2.72 g (8.82 mmol) **59** in 23 mL DMSO mit 1.1 mL (42 mmol) 50%ige wässrige Natriumhydroxidlg. und 3.0 mL (26 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Laufmittel: PE/EE = 2/1) gereinigt.

Es wurden 1.23 g (2.52 mmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 29%. Außerdem wurden 1.65 g (4.14 mmol) **104** erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 47%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.81 (d, 1H, H-1), 4.06 (dd, 1H, H-3), 3.82 (dd, 1H, H-6a), 3.72-3.44 (m, 12H, H-2, H-4, H-5, H-6b, 2 $\times$ H-1'', 2 $\times$ H-4''), 3.39 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29, 3.26 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 1.90-1.81 (m, 4H, 2 $\times$ H-3''), 1.76-1.70 (m, 4H, 2 $\times$ H-2''), 1.31, 1.30 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.8, ³J_{2,3} = 10.2, ³J_{3,4} = 9.2, ³J_{5,6a} = 2.9, ²J_{6a/b} = 13.2 Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 99.6, 99.5 ($2 \times \text{C(OMe)CH}_3$), 98.6 (C-1), 77.4 (C-2), 70.9, 70.8 ($2 \times \text{C-1''}$), 69.5 (C-4), 68.8 (C-6), 68.7 (C-3), 66.3 (C-5), 55.0 (OMe an C-1), 48.0, 47.9 ($2 \times \text{OMe}$), 44.9, 44.8 ($2 \times \text{C-4''}$), 29.5, 29.4 ($2 \times \text{C-3''}$), 27.2, 27.1 ($2 \times \text{C-2''}$), 17.8, 17.7 ($2 \times \text{CH}_3$) ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{Cl}_2$ (489.43) MALDI-TOF-MS: m/z = 511.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 527.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(2'S,3'S)-Methyl-2-O-(4''-chlorbutan)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (104)

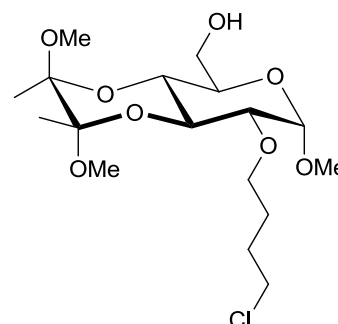
$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{Cl}$ (398.87 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.11 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +197° (c = 1.0, CHCl_3)

Smp.: 106.3 °C



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.79 (d, 1H, H-1), 4.08 (dd, 1H, H-3), 3.82 (dd, 1H, H-6a), 3.79-3.66 (m, 5H, H-4, H-5, H-6b, H-1''a/b), 3.58 (t, 2H, H-4''), 3.44 (dd, 1H, H-2), 3.40 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29, 3.27 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, $2 \times$ OMe), 1.93-1.83 (m, 2H, H-3''), 1.78-1.68 (m, 2H, H-2''), 1.31, 1.30 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, $2 \times \text{CH}_3$) ppm.

$^3J_{1,2}$ = 3.5, $^3J_{2,3}$ = 9.8, $^3J_{3,4}$ = 9.8, $^3J_{5,6a}$ = 2.9, $^2J_{6a/b}$ = 11.7, $^3J_{3'',4''}$ = 6.7 Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 99.6, 99.5 ($2 \times \text{C(OMe)CH}_3$), 98.6 (C-1), 77.5 (C-2), 71.0 (C-1''), 69.3 (C-5), 69.1 (C-3), 66.5 (C-4), 61.3 (C-6), 55.1 (OMe an C-1), 48.0, 47.9 ($2 \times \text{OMe}$), 44.8 (C-4''), 29.4 (C-3''), 27.2 ($2 \times \text{C-2''}$), 17.8, 17.6 ($2 \times \text{CH}_3$) ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{Cl}_2$ (398.87) MALDI-TOF-MS: m/z = 421.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 437.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

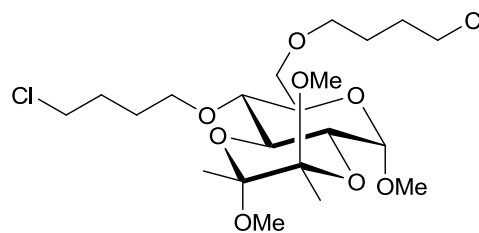
(2'R,3'R)-Methyl-4,6-di-O-(4''-chlorbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (106)

C₂₁H₂₈Cl₂O₈ (489.43 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.30 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = -19.3° (c = 1.0, CHCl₃)



- a) Nach AAV 1 wurden 711 mg (2.31 mmol) (2'R,3'R)-Methyl-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**60**) in 8 mL DMSO mit 210 μ L (7.93 mmol) 50%ige wässrige Natriumhydroxidlg. und 800 μ L (6.90 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Laufmittel: PE/EE = 2/1) gereinigt.

Es wurden 545 mg (1.11 mmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 48%. Außerdem wurden 318 mg (800 μ mol) eines Gemisches aus (2'R,3'R)-Methyl-4-O-(4''-chlorbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**107**) und (2'R,3'R)-Methyl-6-O-(4''-chlorbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**108**) isoliert. Das entsprach einer Ausbeute von 35%.

- b) Nach AAV1 wurden 3.61 g (11.7 mmol) **60** in 30 mL DMSO mit 1.5 mL (29 mmol) 50%ige wässrige Natriumhydroxidlg. und 4.0 mL (70 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Laufmittel: PE/EE = 2/1) gereinigt.

Es wurden 2.71 g (5.53 mmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 48%. Außerdem wurden 803 mg (2.02 mmol) eines Gemisches aus **107** und **108** sowie 1.58 g (3.97 mmol) des 6-OH-freien Derivates **107** erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 50% an monoalkylierten Produkten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.75 (d, 1H, H-1), 4.03 (dd, 1H, H-3), 3.87 (d, 2H, H-6a), 3.75 (dd, 1H, H-2), 3.67-3.41 (m, 11H, H-4, H-5, H-6b, 2 $\times$ H-1'', 2 $\times$ H-4''), 3.39 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29, 3.26 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 1.98-1.80 (m, 4 H, 2 $\times$ H-3''), 1.78-1.63 (m, 4H, 2 $\times$ H-2''), 1.34, 1.31 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.6, ³J_{2,3} = 10.2, ³J_{3,4} = 9.2, ³J_{5,6a} = 3.6, ²J_{6a/b} = 11.7 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 99.9, 99.3 (2 $\times$ C(OMe)CH₃), 97.9 (C-1), 75.7 (C-4), 70.9 (2 $\times$ C-1''), 70.8 (C-2), 70.3 (C-3), 69.4 (C-6), 68.4 (C-5), 54.9 (OMe an C-1), 48.0, 47.8 (2 $\times$

OMe), 44.9, 44.8 (2 × C-4''), 29.5, 29.4 (2 × C-3''), 27.7, 27.1 (2 × C-2''), 17.9, 17.7 (2 CH₃) ppm.

C₂₁H₂₈Cl₂O₈ (489.43) MALDI-TOF-MS: m/z = 512.7 [M+Na]⁺, 528.7 [M+K]⁺.

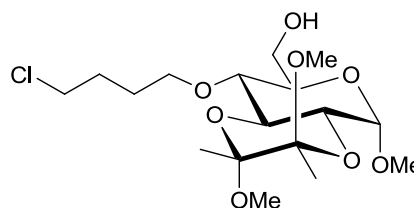
(2'R;3'R)-Methyl-4-O-(4''-chlorbutan)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-α-D-glucopyranosid (102)

C₁₇H₃₁O₈Cl (398.87 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.11 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = -19.6° (c = 1.6, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.71 (d, 1H, H-1), 4.10 (dd, 1H, H-3), 3.94-3.87 (m, 1H, H-1''a), 3.82 (dd, 1H, H-6a), 3.76-3.68 (m, 2H, H-2, H-6b), 3.67-3.57 (m, 2H, H-1''b, H-5), 3.55 (t, 1H, H-4''), 3.45 (dd, 1H, H-4), 3.39 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29, 3.27 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OMe), 1.90-1.81 (m, 2H, H-3''), 1.73-1.65 (m, 2H, H-2''), 1.34, 1.30 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.5, ³J_{2,3} = 9.0, ³J_{3,4} = 9.4, ³J_{4,5} = 9.4, ³J_{5,6a} = 2.9, ²J_{6a/b} = 11.7, ³J_{3'',4''} = 6.8 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 99.9, 99.3 (2 × C(OMe)CH₃), 97.9 (C-1), 75.4 (C-4), 71.8 (C-1''), 71.2 (C-2), 70.1 (C-3), 68.5 (C-5), 62.0 (C-6), 55.0 (OMe an C-1), 48.0, 47.8 (2 × OMe), 44.8 (C-4''), 29.4 (C-3''), 27.7 (2 × C-2''), 17.9, 17.7 (2 × CH₃) ppm.

C₂₁H₂₈Cl₂O₈ (398.87) MALDI-TOF-MS: m/z = 421.3 [M+Na]⁺, 437.3 [M+K]⁺.

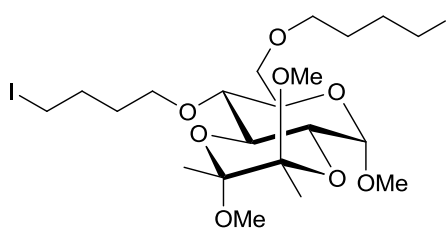
(2'R,3'R)-Methyl-4,6-di-O-(4''-iodbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (109)

C₂₁H₃₈O₈I₂ (672.33 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.56 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = -8.9° (c = 2.0, CHCl₃)



Nach AAV 2 wurden 605 mg **106** (898 μ mol) in 6 mL Aceton mit 270 mg (1.80 mmol) Natriumiodid zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch PE/EE = 9/1 gereinigt.

Es wurden 566 mg (841 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 94%.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.65 (d, 1H, H-1), 3.82 (dd, 1H, H-3), 3.76-3.70 (m, 1H, H-1''a), 3.56-3.44 (m, 7H, H-2, H-5, H-6a/b, H-1''b/c/d), 3.43-3.28 (m, 5H, H-4, 2 $\times$ H-4''), 3.27 (s, 3H, OMe an C-1), 3.17, 3.15 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 1.86-1.76 (m, 4 H, 2 $\times$ H-3''), 1.64-1.54 (m, 4H, H-2''), 1.19, 1.17 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

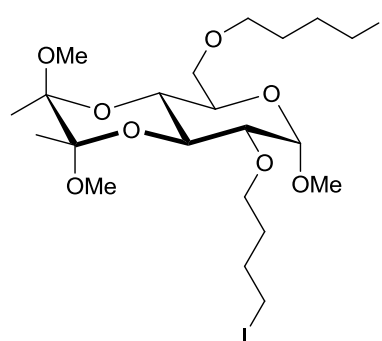
³J_{1,2} = 3.3, ³J_{2,3} = 9.7, ³J_{3,4} = 9.7 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 98.9, 98.6 (2 $\times$ C(OMe)CH₃), 96.9 (C-1), 74.8 (C-4), 70.9, 70.5 (2 $\times$ C-1''), 70.3 (C-2), 69.4 (C-3), 69.0 (C-6), 67.7 (C-5), 54.1 (OMe an C-1), 47.2, 47.1 (2 $\times$ OMe), 30.6 (2 $\times$ C-3''), 30.0, 29.9 (2 $\times$ C-2''), 17.3 (2 $\times$ CH₃), 8.7, 8.4 (2 $\times$ C-4'') ppm.

C₂₁H₃₈O₈I₂ (672.33) MALDI-TOF-MS: m/z = 695.2 [M+Na]⁺, 711.2 [M+K]⁺.

(2'S,3'S)-Methyl-2,6-di-O-(4''-iodbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (110)C₂₁H₃₈O₈I₂ (672.33 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.56 (PE/EE = 2/1)[α]_D²⁰ = +124° (c = 1.0, CHCl₃)

473 mg (966 μ mol) (2'S,3'S)-Methyl-2,6-di-O-(4''-chlorbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**103**) wurden in 10 mL Aceton gelöst und 290 mg (1.93 mmol) Natriumiodid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 21 Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend das entstandene Natriumchlorid abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und erneut filtriert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel: PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurden 469 mg (748 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 77%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.81 (d, 1H, H-1), 4.06 (dd, 1H, H-3), 3.82 (dd, 1H, H-6a), 3.72-3.43 (m, 12H, H-2, H-4, H-5, H-6b, 2 $\times$ H-1'', 2 $\times$ H-4''), 3.30 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29, 3.25 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 1.96-1.80 (m, 4H, 2 $\times$ H-3''), 1.76-1.65 (m, 4H, 2 $\times$ H-2''), 1.31, 1.29 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.5, ³J_{2,3} = 10.1, ³J_{3,4} = 9.8, ³J_{5,6a} = 8.9, ²J_{6a/b} = 13.2 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 99.6, 99.5 (2 $\times$ C(OMe)CH₃), 98.5 (C-1), 77.3 (C-2), 70.9, 70.8 (2 $\times$ C-1''), 69.5 (C-4), 68.7 (C-6), 68.6 (C-3), 66.2 (C-5), 55.0 (OMe an C-1), 48.0, 47.9 (2 $\times$ OMe), 29.5, 29.4 (2 $\times$ C-3''), 27.2, 27.1 (2 $\times$ C-2''), 17.8, 17.7 (2 $\times$ CH₃), 6.7 (2 $\times$ C-4'') ppm.

C₂₁H₃₈O₈I₂ (672.33) MALDI-TOF-MS: m/z = 695.1 [M+Na]⁺, 711.2 [M+Na]⁺.

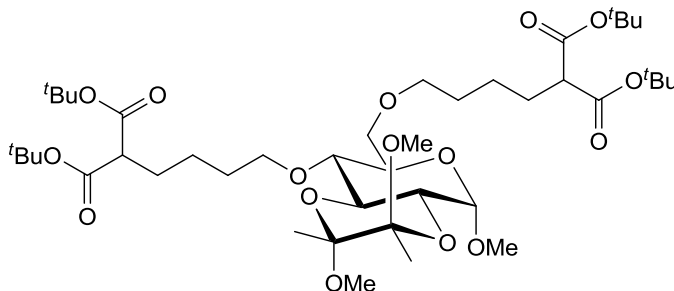
(2'R,3'R)-Methyl-4,6-di-O-(5'',5''di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (111)

C₄₃H₇₆O₁₆ (849.05 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.72 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = -12.2° (c = 1.59, CHCl₃)



Zu einer Lösung aus 404 μ L (1.96 mmol) Di-*tert*-butylmalonat in 10 mL THF wurden 162 mg (1.44 mmol) Kalium-*tert*-butanolat gegeben und die Reaktionslösung unter Rückfluss gerührt bis eine klare Lösung entstanden war. Es wurden 482 mg (717 μ mol) **109** zugegeben und unter Rückfluss 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und zweimal mit 5%iger Essigsäure und einmal mit dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 7/1) gereinigt.

Es wurden 147 g (173 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 24%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (d, 1H, H-1), 4.06 (dd, 1H, H-3), 3.89-3.82 (m, 1H, H-1''a), 3.73 (dd, 1H, H-2), 3.65-3.57 (m, 3H, H-5, H-6a/b), 3.57-3.39 (m, 4H, H-1''b/c/d, H-4), 3.38 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29, 3.24 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 3.14-3.06 (m, 2H, H-5''), 1.85-1.77 (m, 4H, 2 $\times$ H-4''), 1.66-1.52 (m, 4H, 2 $\times$ H-2''), 1.45, 1.44 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 18H, 4 $\times$ ^tBu), 1.41-1.34 (m, 4H, 2 $\times$ H-3''), 1.33, 1.29 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.4, ³J_{2,3} = 10.8, ³J_{3,4} = 9.6 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.9 (4 $\times$ C=O), 99.2 (2 $\times$ C(OMe)CH₃), 97.8 (C-1), 75.1 (C-4), 72.4 (C-1''a/b), 71.4 (C-1''c/d), 70.7 (C-5), 70.3 (C-3), 69.3 (C-6), 68.3 (C-2), 54.9 (OMe an C-1), 53.9, 53.9 (2 $\times$ C-5''), 47.9, 47.7 (2 $\times$ OMe), 30.1, 29.4 (2 $\times$ C-2''), 28.5 28.4 (2 $\times$ C-4''), 27.9 (4 $\times$ ^tBu), 24.0, 23.9 (2 $\times$ C-3''), 17.9, 17.7 (2 $\times$ CH₃) ppm.

C₄₃H₇₆O₁₆ (849.05) MALDI-TOF-MS: m/z = 871.4 [M+Na]⁺, 887.3 [M+Na]⁺.

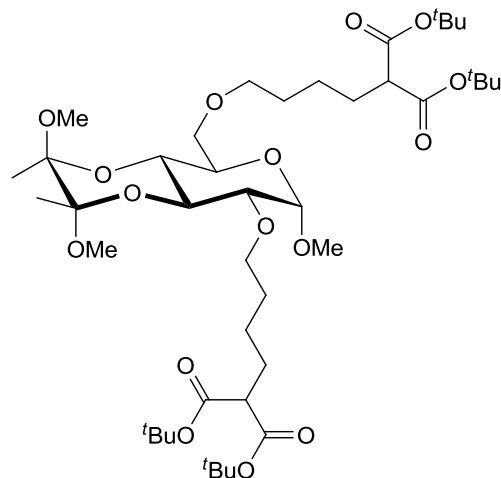
(2'S,3'S)-Methyl-2,6-di-O-(5'',5''di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (112)

C₄₃H₇₆O₁₆ (849.05 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.41 (PE/EE = 6/1)

[α]_D²⁰ = +95.8° (c = 0.88, CHCl₃)



730 μ L (700 mg, 3.25 mmol) Di-*tert*-butylmalonat wurden in 25 mL abs. THF gelöst und 292 mg (2.60 mmol) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluss gerührt, bis sich eine klare Lösung bildete. Anschließend wurden 871 mg (1.39 mmol) (2'S,3'S)-Methyl-2,6-di-O-(4''-iodbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**110**) zugegeben und unter Rückfluss 26 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 30 mL DCM aufgenommen und zweimal mit 5%iger Essigsäure und einmal mit dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (Laufmittel PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurden 703 mg (828 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 60%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (d, 1H, H-1), 4.06 (dd, 1H, H-3), 3.89 (m, 1H, H-1''a), 3.73 (dd, 1H, H-2), 3.65-3.57 (m, 3H, H-5, H-6a/b), 3.57-3.39 (m, 4H, H-1''b/c/d, H-4), 3.38 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29 3.24 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 3.14-3.06 (m, 2 H, 2 $\times$ H-5''), 1.85-1.77 (m, 4H, 2 $\times$ H-4''), 1.66-1.52 (m, 4H, 2 $\times$ H-2''), 1.45, 1.44 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 18H, 4 $\times$ ^tBu), 1.41-1.34 (m, 4H, 2 $\times$ H-3''), 1.33, 1.29 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.4, ³J_{2,3} = 10.8, ³J_{3,4} = 9.6 13.2 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.9 (4 $\times$ C=O), 99.2 (2 $\times$ C(OMe)CH₃), 97.8 (C-1), 75.1 (C-4), 72.4 (C-1''a/b), 71.4 (C-1''c/d), 70.7 (C-5), 70.3 (C-3), 69.3 (C-6), 68.3 (C-2), 54.9

(OMe an C-1), 53.9, 53.8 (2 × C-5''), 47.9, 47.7 (2 × OMe), 30.1, 29.4 (2 × C-2''), 28.5, 28.4 (2 × C-4''), 27.9 (4 × ^tBu), 24.0, 23.9 (2 × C-3''), 17.9, 17.7 (2 × CH₃) ppm.

C₄₃H₇₆O₁₆ (849.05) MALDI-TOF-MS: m/z = 871.5 [M+Na]⁺.

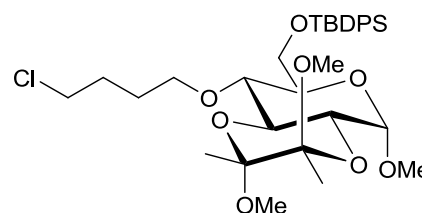
(2'R,3'R)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-4-O-(4''-chlorbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (113)

C₃₃H₄₉ClO₈Si (637.28 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.90 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20}$ = -19.2° (c = 1.1, CHCl₃)



Zu einer Lösung aus 1.30 g (3.26 mmol) eines Gemisches aus **107** und **108** in 39 mL THF wurden 397 mg (5.83 mmol) Imidazol und 933 μ L (3.59 mmol) TBDPSCl gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei RT gerührt und nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle (PE/EE = 1/1) wurde anschließend der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1 → EE) gereinigt.

Es wurden 852 mg (1.34 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 41%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73-7.71 (m, 4H, *o*-Ph), 7.42-7.37 (m, 6H, *m*, *p*-Ph), 4.74 (d, 1H, H-1), 4.13 (dd, 1H, H-3), 3.92-3.86 (m, 1H, H-1''a), 3.85-3.83 (m, 2H, H-6a/b), 3.75 (dd, 1H, H-2), 3.61 (ddd, 1H, H-5), 3.56-3.51 (m, 1H, H-1''b), 3.49-3.44 (m, 3H, H-4, H-4''), 3.39 (s, 3H, OMe an C-1), 1.78-1.71 (m, 2H, H-3''), 1.65-1.59 (m, 2H, H-2''), 1.36, 1.32 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃), 1.06 (s, 9H, ^tBu) ppm.

³J_{1,2} = 3.6, ³J_{2,3} = 10.3, ³J_{3,4} = 9.4, ³J_{4,5} = 9.8, ³J_{5,6a} = 3.1, ³J_{5,6b} = 6.1 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.8, 135.6 (4 × *o*-Ph), 135.2 (2 × *q*-Ph), 129.6, 129.5 (2 × *p*-Ph), 127.6, 127.5 (4 × *m*-Ph), 97.6 (C-1), 75.2 (C-4), 72.1 (C-5), 71.7 (C-1''), 70.5 (C-2), 68.6 (C-3), 63.0 (C-6), 48.0 (OMe an C-1), 47.7 (2 × OMe), 44.8 (C-4''), 26.8 (C(CH₃)₃), 19.0 (2 × CH₃), 18.0 (C-2''), 17.7 (C-3'') ppm.

SiC(CH₃)₃ wurde nicht detektiert.

$C_{33}H_{49}ClO_8Si$ (637.28) MALDI-TOF-MS: $m/z = 659.3 [M+Na]^+$, $675.3 [M+K]^+$.

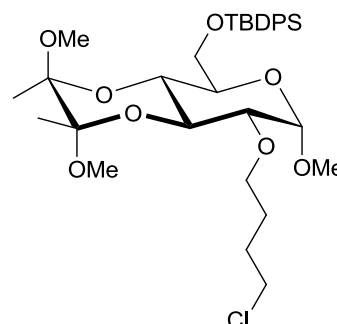
(2'S,3'S)-Methyl-6-O-tert-butyldiphenylsilyl-2-O-(4''-chlorbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (114)

$C_{33}H_{49}ClO_8Si$ (637.28 g/mol)

Farbloser Sirup

$R_f = 0.25$ (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = +79.1^\circ$ (c = 1.2, $CHCl_3$)



1.002 g (2.512 mmol) eines Gemisches aus (2'S,3'S)-Methyl-2-O-(4''-chlorbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**104**) und (2'S,3'S)-Methyl-6-O-(4''-chlorbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (**105**) wurden in 30 mL THF gelöst und mit 306 mg (3.55 mmol) Imidazol sowie 718 μ L (761 mg, 2.769 mmol) TBDPSCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 2/1) verfolgt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1 $\rightarrow$ EE) gereinigt.

Es wurden 1.065 g (1.672 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 67%.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.79$ - 7.69 (m, 4H, *o*-Ph), 7.43 - 7.35 (m, 6H, *p,m*-Ph), 4.80 (d, 1H, H-1), 4.10 (dd, 1H, H-3), 3.89 - 3.85 (m, 2H, H-6a/b), 3.81 - 3.70 (m, 4H, H-1'', H-4, H-5), 3.59 (t, 2H, H-4''), 3.46 (dd, 1H, H-2), 3.38 (s, 3H, OMe an C-1), 3.30 , 3.18 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, $2 \times$ OMe), 1.95 - 1.84 (m, 2H, H-3''), 1.80 - 1.69 (m, 2H, H-2''), 1.32 , 1.28 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, $2 \times$ CH_3), 1.07 (s, 9H, tBu) ppm

$^3J_{1,2} = 3.7$, $^3J_{2,3} = 10.2$, $^3J_{3,4} = 10.4$, $^3J_{3',4'} = 6.7$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 135.9$, 135.6 ($4 \times$ *o*-Ph), 133.9 ($2 \times$ *q*.Ph), 129.6 , 125.6 ($2 \times$ *p*-Ph), 127.7 , 127.6 ($4 \times$ *m*-Ph), 99.5 ($2 \times$ C(OMe)(CH_3)), 98.3 (C-1), 77.6 (C-2), 70.9 (C-1''), 70.1 (C-4), 69.6 (C-3), 66.3 (C-5), 62.7 (C-6), 54.7 (OMe an C-1), 48.0 , 47.9 ($2 \times$ OMe), 44.9 (C-4''), 29.5 (C-3''), 27.3 (C-2''), 26.8 (C(CH_3) $_3$), 18.8 (SiC(CH_3) $_3$) 17.9 , 17.7 ($2 \times$ CH_3) ppm.

$C_{33}H_{49}ClO_8Si$ (637.28) MALDI-TOF-MS: $m/z = 659.3 [M+Na]^+$, $675.3 [M+K]^+$.

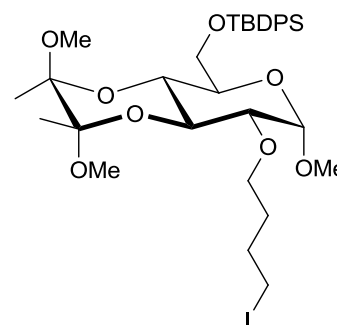
(2'S,3'S)-Methyl-6-O-tert-butyldiphenylsilyl-2-O-(4''-iodbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (115)

$C_{33}H_{49}IO_8Si$ (728.73 g/mol)

Farbloser Sirup

$R_f = 0.92$ (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = +76.9^\circ$ (c = 2.1, Aceton)



Nach AAV 2 wurden 1.270 g (1.992 mmol) **114** mit 298.6 mg (1.992 mmol) Natriumiodid in 6 mL Aceton umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 7/1) gereinigt.

Es wurden 1.076 g (1.477 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 74%.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.71$ -7.63 (m, 4H, *o*-Ph), 7.49-7.35 (m, 6H, *p,m*-Ph), 4.86 (d, 1H, H-1), 3.84-3.77 (m, 3H, H-3, H-6a/b), 3.65-3.51 (m, 4H, H-1'', H-4, H-5), 3.36-3.31 (m, 3H, H-2, H-4''), 3.30 (s, 3H, OMe an C-1), 3.16, 3.07 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 1.90-1.81 (m, 2H, H-3''), 1.59-1.51 (m, 2H, H-2''), 1.20, 1.14 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃), 0.95 (s, 9H, *t*Bu) ppm

$^3J_{1,2} = 3.6$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 135.1$, 134.9 (4 $\times$ *o*-Ph), 130.0 (2 $\times$ *q*.Ph), 129.7, 129.0 (2 $\times$ *p*-Ph), 127.7, 127.6 (4 $\times$ *m*-Ph), 98.8 (2 $\times$ C(OMe)(CH₃)), 97.5 (C-1), 76.3 (C-2), 69.4 (C-4), 68.8 (C-1''), 68.6 (C-3), 65.6 (C-5), 62.0 (C-6), 54.2 (OMe an C-1), 47.2, 47.1 (2 $\times$ OMe), 30.2 (C-3''), 30.1 (C-2''), 26.4 (C(CH₃)₃), 18.8 (SiC(CH₃)₃) 17.5, 17.3 (2 $\times$ CH₃), 8.6 (C-4'') ppm.

$C_{33}H_{49}IO_8Si$ (728.73) MALDI-TOF-MS: $m/z = 751.1 [M+Na]^+$, $767.1 [M+K]^+$.

(2'S,3'S)-Methyl-2-O-(4''-iodbutyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (116)

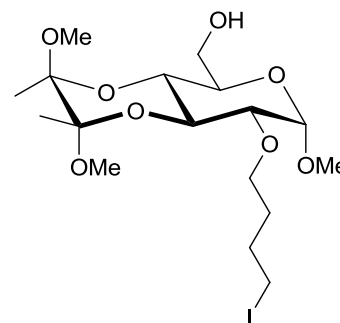
C₁₇H₃₁IO₈ (490.33 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.15 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = +156° (c = 1.2, Aceton)

Smp.: 92.7 °C



Nach AAV 2 wurden 1.668 g (4.190 mmol) **104** mit 662 mg (4.42 mmol) Natriumiodid in 32 mL Aceton umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 7/1) gereinigt.

Es wurden 1.869 g (3.813 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 91%.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.78 (d, 1H, H-1), 3.78 (dd, 1H, H-3), 3.64-3.52 (m, 3H, H-6a, H-1''a/b), 3.47-3.40 (m, 3H, H-4, H-5, H-6b), 3.36-3.26 (m, 7H, H-2, OMe an C-1, H-4''), 3.15, 3.13 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 1.89-1.81 (m, 2H, H-3''), 1.60-1.50 (m, 2H, H-2''), 1.19, 1.16 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.7, ³J_{2,3} = 10.2, ³J_{3,4} = 10.4 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 98.7 (2 $\times$ C(OMe)CH₃), 97.4 (C-1), 76.2 (C-2), 69.8 (C-4), 69.3 (C-1''), 68.7 (C-3), 65.7 (C-5), 59.4 (C-6), 54.2 (OMe an C-1), 47.1, 47.0 (2 $\times$ OMe), 26.0 (C-3''), 25.1 (C-2''), 17.6, 17.4 (2 $\times$ CH₃), 8.6 (C-4'') ppm.

C₁₇H₃₁O₈I (490.33) MALDI-TOF-MS: m/z = 513.1 [M+Na]⁺, 529.2 [M+K]⁺.

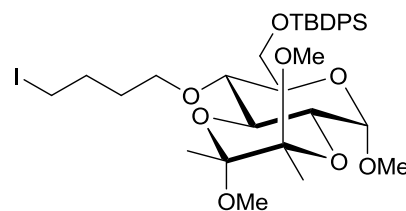
(2'R,3'R)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-4-O-(4''-iodbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (117)

C₃₃H₄₉IO₈Si (728.73 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.54 (PE/EE = 4/1)

$[\alpha]_D^{20} = -4.35^\circ$ (c = 1.0, Aceton)



Nach AAV 2 wurden 865 mg (1.36 mmol) **113** mit 203 mg (1.35 mmol) Natriumiodid in 4 mL Aceton umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt. Es wurden 530 g (727 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 53%.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.75-7.68 (m, 4H, *o*-Ph, 7.64-7.53 (m, 6H, *m*-, *p*-Ph), 4.74 (d, 1H, H-1), 4.10 (dd, 1H, H-3), 3.92-3.82 (m, 3H, H-6a/b, H-1''a), 3.75 (dd, 1H, H-2), 3.61 (dd, 1H, H-5), 3.56-3.43 (m, 2H, H-4, H-1''b), 3.39 (s, 3H, OMe an C-1), 3.30, 3.29 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe), 3.12 (t, 2H, H-4''), 1.86-1.72 (m, 2H, H-3''), 1.63-1.51 (m, 2H, H-2''), 1.35, 1.32 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃), 1.06 (s, 9H, ^tBu) ppm.

³J_{1,2} = 3.6, ³J_{2,3} = 10.3, ³J_{3,4} = 9.7, ³J_{4,5} = 9.4, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 3.2, ³J_{3',4'} = 7.0 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 135.8, 135.6 (*o*-Ph), 135.2 (ar. q. C), 127.6, 127.5 (*m*-, *p*-Ph), 97.6 (C-1), 75.2 (C-4), 72.1 (C-5), 71.5 (C-1''), 70.4 (C-3), 68.6 (C-2), 63.0 (C-6), 54.7 (OMe an C-1), 47.9 (2 $\times$ OMe), 30.9 (C-2''), 30.1 (C-3''), 26.8 (C(CH₃)₃), 6.6 (C-4'') ppm.

C₃₃H₄₉IO₈Si (728.73) MALDI-TOF-MS: m/z = 751.3 [M+Na]⁺.

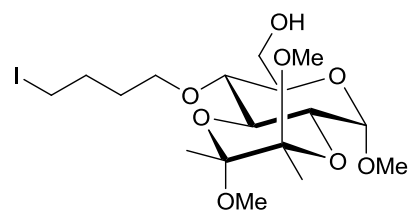
(2'R,3'R)-Methyl-4-O-(4''-iodbutyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (118)

C₁₇H₃₁IO₈ (490.32 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.16 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = -16.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)



Nach AAV 3 wurden 1.582 g (3.966 mmol) **107** in 25 mL Aceton mit 594 g (3.962 mmol) umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 5/1) gereinigt und 1.511 g (3.081 mmol) eines farblosen Feststoffs erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 78%.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 4.63 (d, 1H, H-1), 3.98 (dd, 1H, H-3), 3.92-3.84 (m, 1H, H-1''a), 3.74 (dd, 1H, H-6a), 3.71-3.56 (m, 3H, H-2, H-6b, H-1''b), 3.49 (ddd, 1H, H-5), 3.37 (dd, 1H, H-4), 3.33 (s, 3H, OMe an C-1), 3.31 (t, 2H, H-4''), 3.26, 3.20 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OMe), 1.97-1.85 (m, 2H, H-3''), 1.72-1.60 (m, 2H, H-2''), 1.25, 1.23 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.5, ³J_{2,3} = 9.7 = ³J_{3,4}, ³J_{4,5} = 9.4, ³J_{5,6a} = 2.9, ³J_{5,6b} = 4.5, ²J_{6a/b} = 11.7, ³J_{3'',4''} = 6.8 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ = 101.3, 101.0 (2 × C(OMe)CH₃), 99.8 (C-1), 77.2 (C-4), 74.2 (C-5), 72.9 (C-1''), 71.9 (C-3), 70.3 (C-2); 62.9 (C-6), 56.0 (OMe an C-1), 49.0, 48.9 (2 × OMe), 32.9 (C-2''), 32.4 (C-3''), 19.3, 19.0 (2 × CH₃), 8.6 (C-4'') ppm.

C₁₇H₃₁IO₈ (490.32) MALDI-TOF-MS: m/z = 513.3 [M+Na]⁺, 529.2 [M+K]⁺.

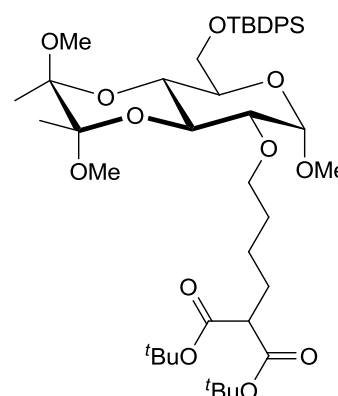
(2'S,3'S)-Methyl-6-O-tert-butyldiphenylsilyl-2-O-(5'',5''-di-tert-butoxycarbonylpentyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-α-D-glucopyranosid (119)

C₄₄H₆₈O₁₂Si (817.09 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.23 (PE/EE = 6/1)

[α]_D²⁰ = +102.3° (c = 1.2, CHCl₃)



Nach AAV 3 wurden 1.022 g (1.402 mmol) **115** mit 382 µL (1.75 mmol) Di-tert-butylmalonat und 158 mg (1.40 mmol) Kalium-tert-butanolat in 9 mL THF zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt. Es konnten 267 mg (327 µmol) des Produkts erhalten werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 23%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73-7.69 (m, 4H, *o*-Ph), 7.44-7.33 (m, 6H, *m,p*-Ph), 4.78 (d, 1H, H-1), 4.08 (dd, 1H, H-3), 3.88-3.84 (m, 2H, H-6a/b), 3.79-3.70 (m, 3H, H-1''a, H-4, H-5), 3.69-3.60 (m, 1H, H-1''b), 3.45 (dd, 1H, H-2), 3.36 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29, 3.18 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OMe), 3.09 (t, 1H, H-5''), 1.84-1.77 (m, 2H, H-4''), 1.67-1.58 (m, 2H, H-2''); 1.45 (s, 18H, 2 × ^tBu), 1.42-1.34 (m, 2H, H-3''), 1.31, 1.27 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.7, ³J_{2,3} = 10.1, ³J_{3,4} = 9.6, ³J_{4'',5''} = 7.6 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.9, 135.6 (4 × *o*-Ph), 129.5 (2 × *p*-Ph), 127.6, 127.5 (4 × *m*-Ph), 99.5, 99.4 (2 × C(OMe)CH₃), 98.5 (C-1), 77.4 (C-2), 71.8 (C-1''), 70.0 (C-4), 69.9 (C-3), 66.3 (C-5), 62.2 (C-6), 54.7 (OMe an C-1), 54.0 (C-5''), 48.0, 47.9 (2 × OMe), 29.8 (C-2''), 28.4 (C-4''), 27.9 (2 × C(CH₃)₃), 23.7 (C-3''), 17.9, 17.7 (2 × CH₃) ppm.

C₄₄H₆₈O₁₂Si (817.09) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 839.3 [M+Na]⁺, 856.3 [M+K]⁺.

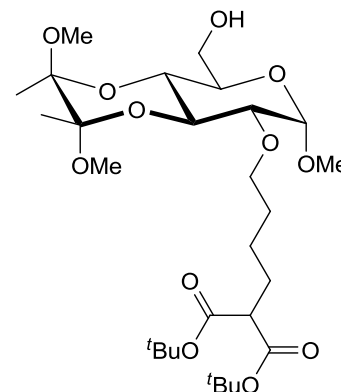
(2'S,3'S)-Methyl-2-O-(5'',5''-di-*tert*-butoxycarbonylpentyl)-3,4-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-α-D-glucopyranosid (120)

C₂₈H₅₀O₁₂ (578.69 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.18 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = +88.0° (c = 0.25, CHCl₃)



- 266 mg (326 μmol) **119** wurde in 2 mL 1M TBAF-Lösung in THF gelöst und bei RT sechs Stunden gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 2/1) verfolgt und nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 4/1) gereinigt. Es wurden 151 mg (261 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 80%.
- Nach AAV 3 wurden 1.870 g (3.814 mmol) **116** mit 1.4 mL (6.2 mmol) Di-*tert*-butylmalonat und 546 mg (4.87 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 13 mL abs. THF zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 6/1 → 1/1) gereinigt und 1.777 g (3.070 mmol) erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 80%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.77 (d, 1H, H-1), 4.08 (dd, 1H, H-3), 3.81 (dd, 1H, H-6a), 3.78-3.66 (m, 4H, H-4, H-5, H-6b, H-1''a), 3.65-3.59 (m, 1H, H-1''b), 3.43 (dd, 1H, H-2), 3.37 (s, 3H, OMe an C-1), 3.29, 3.27 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OMe), 3.09 (t, 1H, H-5''), 1.83-1.77 (m, 2H, H-4''), 1.64-1.57 (m, 2H, H-2''), 1.45 (s, 18 H, 2 × ^tBu), 1.41-1.34 (m, 2H, H-3''), 1.31, 1.29 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.6, ³J_{2,3} = 10.1, ³J_{3,4} = 9.7, ³J_{5,6a} = 2.5, ²J_{6a/b} = 11.2, ³J_{4'',5''} = 7.5 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.9 (2 × C=O), 99.6, 99.5 (2 × C(OMe)CH₃), 98.9 (C-1), 81.6, 81.2 (2 × C(CH₃)₃), 77.3 (C-2), 71.8 (C-1''), 69.5 (C-3), 69.0 (C-4), 66.5 (C-5), 61.3 (C-6), 55.1 (OMe an C-1), 53.9 (C-5''), 48.0, 47.9 (2 × OMe), 29.7 (C-2''), 28.4 (C-4''), 27.9 (2 × ^tBu), 23.7 (C-3''), 17.9, 17.6 (2 × CH₃) ppm.

C₂₈H₅₀O₁₂ (578.69) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 601.3 [M+Na]⁺, 617.3 [M+K]⁺.

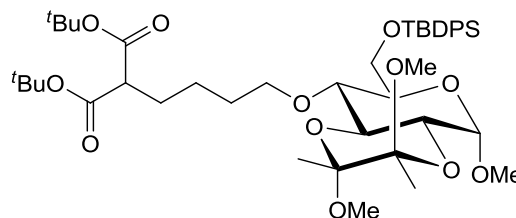
(2'R,3'R)-Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-4-O-(5'',5''-di-*tert*-butoxycarbonylpentyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)-α-D-glucopyranosid (121)

C₄₄H₆₈O₁₂Si (817.09 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.14 (PE/EE = 4/1)

[α]_D²⁰ = -13.2° (c = 1.0, CHCl₃)



Nach AAV 3 wurden 464 mg (637 μmol) **117** mit 174 μL (168 mg, 776 μmol) Di-*tert*-butylmalonat und 72 mg (641 μmol) Kalium-*tert*-butanolat in 4 mL THF umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt. Es konnten 133 mg (163 μmol) Produkt erhalten werden. Dies entsprach einer Ausbeute von 26%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74-7.67 (m, 4H, *o*-Ph), 7.44-7.34 (m, 6H, *m*-, *p*-Ph), 4.73 (d, 1H, H-1), 4.09 (dd, 1H, H-3), 3.89-3.80 (m, 3H, H-6a/b, H-1''a), 3.74 (dd, 1H, H-2), 3.60 (ddd, 1H, H-5), 3.54-3.42 (m, 2H, H-4, H-1''b), 3.38 (s, 3H, OMe an C-1), 3.28 (s, 6H, 2 × OMe), 3.05 (t, 1H, H-5''), 1.81-1.72 (m, 2H, H-4''), 1.54-1.47 (m, 2H, H-2''), 1.44 (s, 18H, 2 × ^tBu), 1.36-1.24 (m, 8H, H-3'', 2 × CH₃), 1.05 (s, 9H, Si^tBu) ppm.

³J_{1,2} = 3.5, ³J_{2,3} = 10.3, ³J_{3,4} = 9.8, ³J_{4,5} = 9.5, ³J_{5,6a} = 2.5, ³J_{5,6b} = 6.0, ³J_{4'',5''} = 7.6 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.1 ($2 \times \text{C=O}$), 135.8, 135.6 (*o*-Ph), 129.5, 127.6, 127.5 (*m*-, *p*-Ph), 99.8, 99.3 ($2 \times \text{C(OMe)CH}_3$, $2 \times \text{C(CH}_3)_3$), 97.6 (C-1), 75.1 (C-2), 72.5 (C-1''), 72.2 (C-5), 72.0 ($2 \times \text{ar. q. C}$), 70.5 (C-3), 68.6 (C-4), 63.0 (C-6), 54.7 (OMe an C-1), 53.9 (C-5''), 48.0, 47.7 ($2 \times \text{OMe}$), 30.1 (C-3''), 28.4 (C-4''), 27.9 ($2 \times \text{C(CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{SiC(CH}_3)_3$), 23.9 (C-2''), 18.0, 17.7 ($2 \times \text{CH}_3$) ppm.

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_{12}$ (817.09) MALDI-TOF-MS: m/z = 839.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 856.5 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

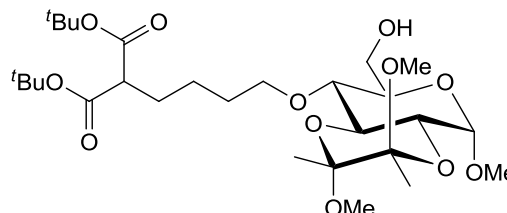
(2'R,3'R)-Methyl-4-O-(5'',5''-di-*tert*-butoxycarbonylpentyl)-2,3-O-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α -D-glucopyranosid (122)

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_{12}$ (578.69 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.20 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = -8.44^\circ$ (c = 0.81, CHCl_3)



- 120 mg (165 μmol) **121** wurden in 1.2 mL einer 1 molaren TBAF-Lösung in THF bei Raumtemperatur sechs Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1) gereinigt. Es konnten 71 mg (122 μmol) des Produkts erhalten werden. Dies entsprach einer Ausbeute von 74%.
- 1.51 g (3.08 mmol) **118** wurden nach AAV 3 mit 1.1 mL (4.9 mmol) Di-*tert*-butylmalonat und 441 mg (3.93 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 15 mL THF umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 7/1) gereinigt. Es konnten 1.18 g (2.03 mmol) des Produkts erhalten werden. Dies entsprach einer Ausbeute von 66%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.70 (d, 1H, H-1), 4.10 (dd, 1H, H-3), 3.93-3.85 (m, 1H, H-1''a), 3.80 (dd, 1H, H-6a), 3.76-3.68 (m, 2H, H-2, H-6b), 3.63-3.55 (m, 2H, H-5, H-1''b), 3.44 (dd, 1H, H-4), 3.38 (s, 3H, OMe an C-1), 3.28, 3.25 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{OMe}$), 3.08 (t, 1H, H-5''), 1.83-1.75 (m, 2H, H-4''), 1.61-1.52 (m, 2H, H-2''), 1.44 (s, 18 H, $2 \times \text{'Bu}$), 1.40-1.34 (m, 2H, H-3''), 1.33, 1.29 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{CH}_3$) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.5$, $^3J_{2,3} = 8.8$, $^3J_{3,4} = 9.3$, $^3J_{5,6a} = 3.0$, $^2J_{6a/b} = 11.6$, $^3J_{4'',5''} = 7.5$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.9, 168.8 ($2 \times \text{C=O}$), 99.8, 99.3 ($2 \times \text{C(OMe)CH}_3$), 97.9 (C-1), 81.3 (C-1''), 75.2 (C-4), 71.2 (C-2), 68.5 (C-3), 68.4 (C-5), 62.0 (C-6), 55.0 (OMe an C-1), 53.9, 53.8 ($2 \times \text{OMe}$), 47.9 (C-5''), 30.0 (C-4''), 28.3 (C-3''), 28.0 (^tBu), 27.9 (C-2''), 27.8 (^tBu), 1.33, 1.29 ($2 \times \text{CH}_3$) ppm.

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_{12}$ (578.69) MALDI-TOF-MS: m/z = 601.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 617.4 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

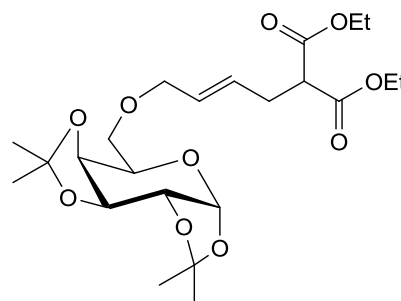
(2'E)-6-O-(5',5'-Diethoxycarbonylpent-2'-enyl)-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose (129)

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$ (472.53 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.74 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.5^\circ$ (c = 0.23, CHCl_3)



126 mg (420 μmol) **126** wurde mit 788 μL (3.99 mmol) 2-Allyl-diethylmalonat (**128**) in 120 mL abs. DCM gelöst. Es wurden 41 mg (65 μmol) Hoveyda-Grubbs Katalysator der zweiten Generation (**125**) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das DCM wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1) getrennt.

Es wurden 140 mg (296 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 70%.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.68-5.64 (m, 2H, H-2', H-3'), 5.53 (d, 1H, H-1), 4.59 (dd, 1H, H-3), 4.30 (dd, 1H, H-2), 4.24 (dd, 1H, H-4), 4.22-4.10 (m, 5H, H-1'a, $2 \times \text{CH}_2(\text{Et})$), 3.99-3.91 (m, 2H, H-5, H-1'b), 3.60 (dd, 1H, H-6a), 3.53 (dd, 1H, H-6b), 3.40 (t, 1H, H-5'), 2.68-2.60 (m, 2H, H-4'), 1.53, 1.44, 1.34, 1.32 ($4 \times \text{s}$, $4 \times 3\text{H}$, $4 \times \text{CH}_3$), 1.10 (t, 6H, $2 \times \text{CH}_3(\text{Et})$) ppm.

$^3J_{1,2} = 5.0$, $^3J_{2,3} = 2.3$, $^3J_{3,4} = 7.9$, $^3J_{4,5} = 1.9$, $^3J_{5,6a} = 5.8$, $^3J_{5,6b} = 6.8$, $^2J_{6a/b} = 10.1$, $^3J_{4',5'} = 7.5$, $^3J_{\text{Et}} = 7.1$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.9 (C=O), 129.6, 129.2 (C-2', C-3'), 109.2 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 96.4 (C-1), 71.5 (C-1'), 70.7 (C-3), 70.6 (C-2, C-4), 70.5 (C-5), 68.6 (C-6), 60.3 ($2 \times \text{CH}_2(\text{Et})$), 51.7 (C-5'), 31.4 (C-4'), 26.0, 24.8, 24.7 ($4 \times \text{CH}_3$), 15.7 ($2 \times \text{CH}_3(\text{Et})$) ppm.

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_{12}$ (472.53) MALDI-TOF-MS: m/z = 495.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 511.2 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

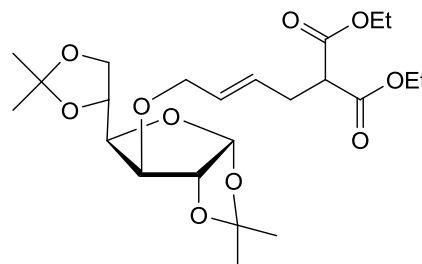
(2'E)-3-O-(5',5'-Diethoxycarbonylpent-2'-enyl)-1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose (130)

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$ (472.53 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.58 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = -89.2^\circ$ (c = 0.35, CHCl_3)



216 mg (720 μmol) **127** wurde mit 900 μL (4.56 mmol) 2-Allyl-diethylmalonat (**128**) in 180 mL abs. DCM gelöst. Es wurden 35 mg (55 μmol) Hoveyda-Grubbs Katalysator der zweiten Generation (**125**) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das DCM wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1) getrennt.

Es wurden 81.7 mg (173 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 24%.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.90 (d, 1H, H-1), 5.68-5.64 (m, 2H, H-2', H-3'), 4.55 (d, 1H, H-2), 4.22-4.16 (m, 1H, H-1'a), 4.12 (dd, 1H, H-4), 4.23-3.95 (m, 6H, H-5, H-1'b, $2 \times \text{CH}_2(\text{Et})$), 3.91 (d, 1H, H-3), 3.84 (dd, 1H, H-6a), 3.74 (d, 1H, H-6b), 3.40 (t, 1H, H-5'), 2.68-2.60 (m, 2H, H-4'), 1.53, 1.44, 1.34, 1.32 ($4 \times \text{s}$, $4 \times 3\text{H}$, $4 \times \text{CH}_3$), 1.12 (t, 6H, $2 \times \text{CH}_3(\text{Et})$) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.8$, $^3J_{3,4} = 3.3$, $^3J_{4,5} = 9.1$, $^3J_{5,6a} = 3.5$, $^3J_{5,6b} = 5.3$, $^2J_{6a/b} = 11.3$, $^3J_{\text{Et}} = 7.6$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.9 (C=O), 129.6, 129.2 (C-2', C-3'), 111.8 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 105.1 (C-1), 71.5 (C-1'), 83.0 (C-3), 82.0 (C-2), 79.8 (C-4), 69.3 (C-5), 64.4 (C-6), 60.3 ($2 \times \text{CH}_2(\text{Et})$), 51.7 (C-5'), 31.4 (C-4'), 26.0, 24.8, 24.7 ($4 \times \text{CH}_3$), 15.3 ($2 \times \text{CH}_3(\text{Et})$) ppm.

$C_{28}H_{50}O_{12}$ (472.53) FAB-MS: $m/z = 494.8 [M+Na]^+$.

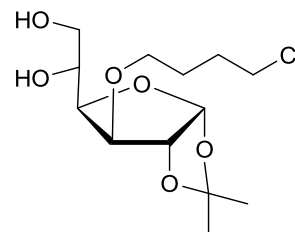
3-O-(4'-Chlorbutyl)-1,2-O-isopropyliden- β -D-glucofuranose (133)

$C_{13}H_{23}ClO_6$ (310.77 g/mol)

Farbloser Sirup

$R_f = 0.10$ (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = -28.0^\circ$ ($c=1.3$, $CHCl_3$)



8.749 g (24.94 mmol) 3-O-(4'-Chlorbutyl)-1,2:5,6-di-O-isopropyliden- β -D-glucofuranose (**73**) wurden in 46 mL Methanol suspendiert und mit 48 mL 0.8%iger wässriger Schwefelsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde neun Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 2/1) verfolgt. Anschließend wurde mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EE aufgenommen und der zurückbleibende Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1 $\rightarrow$ 1/4) gereinigt.

Es wurden 5.440 g (17.50 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 70%.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.90$ (d, 1H, H-1), 4.55 (d, 1H, H-2), 4.12 (dd, 1H, H-4), 4.00 (ddd, 1H, H-5), 3.91 (d, 1H, H-3), 3.84 (dd, 1H, H-6a), 3.74 (d, 1H, H-6b), 3.71-3.65 (m, 1H, H-1'a), 3.60-3.52 (m, 3H, H-1'b, H-4'), 1.90-1.81 (m, 2H, H-3'), 1.79-1.71 (m, 2H, H-2') 1.49, 1.32, ($2 \times s$, $2 \times 3H$, $2 \times CH_3$) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.8$, $^3J_{3,4} = 3.3$, $^3J_{4,5} = 9.1$, $^3J_{5,6a} = 3.5$, $^3J_{5,6b} = 5.3$, $^2J_{6a/b} = 11.3$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 111.8$ ($C(CH_3)_2$), 105.1 (C-1), 83.0 (C-3), 82.0 (C-2), 79.8 (C-4), 69.6 (C-1'), 69.3 (C-5), 64.4 (C-6), 44.7 (C-4'), 29.3 (C-3'), 27.0 (C-2'), 26.7, 26.2 ($2 \times CH_3$) ppm.

$C_{13}H_{23}ClO_6$ (310.77) FAB-MS: $m/z = 311.6 [M+H]^+$, 333.6 $[M+Na]^+$.

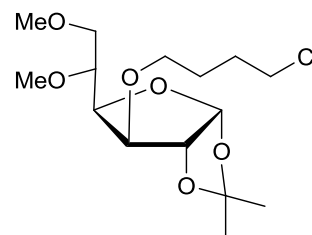
3-O-(4'-Chlorbutyl)-1,2-O-isopropyliden-5,6-di-O-methyl-β-D-glucofuranose (134)

C₁₅H₂₇ClO₆ (338.82 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.45 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = −35.0° (c=2.2, CHCl₃)



Nach AAV 1 wurde 5.360 g (17.25 mmol) 3-O-(4'-Chlorbutyl)-1,2-O-isopropyliden-β-D-glucofuranose (**133**) in 18 mL DMSO mit 1.76 mL 50%iger NaOH-Lsg. (2 Äq.) und 3.2 mL (7.3 g, 5.2 mmol) Methyljodid zur Reaktion gebracht.

Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 6/1) gereinigt.

Es wurden 1.820 g (5.371 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 31%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (d, 1H, H-1), 4.50 (d, 1H, H-2), 4.12 (dd, 1H, H-4), 3.84 (d, 1H, H-3), 3.74 (dd, 1H, H-6a), 3.67-3.62 (m, 1H, H-1'a), 3.59 (ddd, 1H, H-5), 3.54 (t, 2H, H-4'), 3.50-3.46 (m, 2H, H-6b, H-1'b), 3.42, 3.37 (2 × s, 2 ×, 3H, 2 × OMe), 1.88-1.80 (m, 2H, H-3'), 1.75-1.68 (m, 2H, H-2'), 1.46, 1.28 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.7, ³J_{3,4} = 3.0, ³J_{4,5} = 9.3, ³J_{5,6a} = 2.1, ³J_{5,6b} = 5.0, ²J_{6a/b} = 10.7, ³J_{3',4'} = 6.6 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 111.7 (C(CH₃)₂), 105.0 (C-1), 82.1 (C-3), 81.9 (C-2), 78.6 (C-4), 76.6 (C-5), 72.2 (C-6), 69.3 (C-1'), 59.4, 57.9 (2 × OMe), 44.7 (C-4'), 29.5 (C-2'), 27.3 (C-3'), 27.3, 26.8 (2 × CH₃) ppm.

C₁₅H₂₇ClO₆ (338.82) FAB-MS: m/z = 337.1 [M-H]⁺, 339.1 [M+H]⁺.

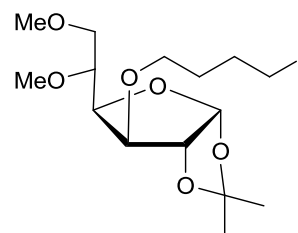
3-O-(4'-Iodobutyl)-1,2-O-isopropyliden-5,6-di-O-methyl-β-D-glucofuranose (135)

C₁₅H₂₇IO₆ (430.28 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.43 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = −24.0° (c = 2.2, Aceton)



Nach AAV 2 wurden 887 mg (2.62 mmol) 3-*O*-(4'-Chlorbutyl)-1,2-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-methyl- β -D-glucofuranose (**134**) in 19 mL Aceton mit 393 mg (2.62 mmol) Natriumiodid zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 2/1) verfolgt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 9/1) gereinigt.

Es wurden 765 mg (1.78 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 68%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.79 (d, 1H, H-1), 4.61 (d, 1H, H-2), 3.93 (dd, 1H, H-4), 3.76-3.72 (m, 1H, H-3), 3.68 - 3.59 (m, 3H, H-6a, H-1'a, H-5), 3.51-3.43 (m, 2H, H-4'), 3.45-3.26 (m, 8H, H-6b, H-1'b, 2 $\times$ OMe), 1.90-1.74 (m, 2H, H-3'), 1.66-1.56 (m, 2H, H-2'), 1.36, 1.24 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH_3) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.8$, $^3J_{3,4} = 3.3$, $^3J_{4,5} = 6.4$, $^3J_{3',4'} = 9.0$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 110.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.4 (C-1), 81.3 (C-3), 81.0 (C-2), 78.1 (C-4), 76.1 (C-5), 72.1 (C-6), 68.4 (C-1'), 58.6, 57.4 (2 $\times$ OMe), 29.9 (C-2'), 26.7 (C-3'), 26.6, 26.1 (2 $\times$ CH_3), 8.7 (C-4') ppm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{IO}_6$ (430.28) FAB-MS: $m/z = 429.1$ $[\text{M-H}]^+$.

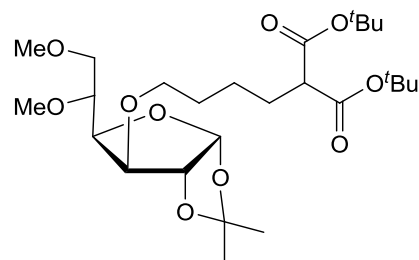
3-*O*-(5',5'-Di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-1,2-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-methyl- β -D-glucofuranose (**136**)

$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_{10}$ (518.64 g/mol)

Farbloser Sirup

$R_f = 0.85$ (DCM/MeOH = 5/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



Zu einer Lösung aus 423 μL (1.92 mmol) Di-*tert*-butylmalonat in 10 mL THF wurden 173 mg (1.54 mmol) Kalium-*tert*-butanolat gegeben und die Reaktionslösung gerührt bis der Feststoff sich gelöst hatte. Anschließend wurden 663 g (1.541 mmol) 3-*O*-(4'-Iodbutyl)-1,2-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-methyl- β -D-glucofuranose (**135**) zugegeben und das Reaktionsgemisch 48 Stunden gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE = 4/1) verfolgt und nach beendeter Reaktion das THF entfernt. Der Rückstand wurde in 10 mL DCM aufgenommen und zweimal mit 5%iger Essigsäure und einmal mit dest.

Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 19/1 → 6/1) gereinigt.

Es wurden 523 mg (1.01 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 66%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.84 (d, 1H, H-1), 4.51 (d, 1H, H-2), 4.12 (dd, 1H, H-4), 3.84 (d, 1H, H-3), 3.73 (dd, 1H, H-6a), 3.64-3.58 (m, 2H, H-5, H-1'a), 3.52-3.46 (m, 2H, H-6b, H-1'b), 3.43, 3.38 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OMe), 3.10 (t, 1H, H-5'), 1.90-1.80 (m, 2H, H-4'), 1.64-1.56 (m, 2H, H-2'), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 18 H, 2 × ^tBu), 1.42-1.34 (m, 2H, H-3'), 1.30 (s, 3H, CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.8, ³J_{3,4} = 3.3, ³J_{4,5} = 6.3, ³J_{5,6a} = 6.3, ²J_{6a/b} = 10.7, ³J_{4',5'} = 7.5 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (2 × C=O), 111.7 (C(CH₃)₂), 105.1 (C-1), 82.1 (C-3), 78.7 (C-2), 76.7 (C-4), 76.6 (C-5), 72.3 (C-6), 69.8 (C-1'), 59.4, 58.0 (2 × OMe), 53.8 (C-5'), 29.6 (C-2'), 28.3 (C-4'), 27.9 (2 × C(CH₃)₃), 26.8, 26.3 (2 × CH₃), 24.3 (C-3') ppm.

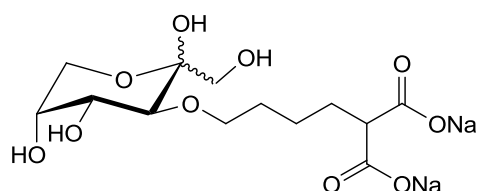
C₂₈H₅₀O₁₂ (518.64) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 541.2 [M+Na]⁺, 557.2 [M+K]⁺.

3-O-(5',5'-Dinatriumcarboxypentyl)-D-fructose (140)

C₁₃H₂₀Na₂O₁₀ (382.27 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.38 (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)



1.728 g (3.258 mmol) 3-O-(4'-(2''-Di-*tert*-butylmalonat)-butyl)-1,2:4,5-di-*O*-isopropyliden- α -D-fructopyranose (**81**) wurde in 30 mL DCM und 10 mL TFA fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (DCM/MeOH = 5/1) verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in dest. Wasser aufgenommen. Es wurde dreimal mit Diethylether gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Anschließend wurde mit 1 molarer NaOH-Lsg. neutralisiert und das Produkt über eine Biogelsäule gereinigt.

Es wurden 837 mg (2.19 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 67%.

In den NMR-Spektren konnten hier neben den beiden Pyranosen ebenfalls die beiden Furanose-Formen der Fructose nachgewiesen werden. Deshalb war eine eindeutige Zuordnung der Signale nicht möglich und es wurden nur die signifikanten Gruppen des Butylspacers ausgewertet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 3.04 (t, 1H, H-5'), 1.74-1.64 (m, 2H, H-4'), 1.61-1.47 (m, 2H, H-2'), 1.33-1.19 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{4',5'} = 7.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ = 56.5 (C-5'), 28.9 (C-2'), 28.1 (C-4'), 23.4 (C-3') ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Na}_2\text{O}_{10}$ (382.27) MALDI-TOF-MS: m/z = 405.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Methyl-4-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- β -D-ribopyranosid (141)

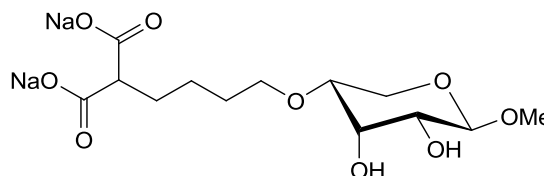
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Na}_2\text{O}_9$ (366.27 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.48 (BuOH/AcOH/ H_2O = 5/2/2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.2^\circ$ (c = 1.0, H_2O)

Smp.: 101.2 $^\circ\text{C}$



200 mg (421 μmol) Methyl-5-O-(4'-(2''-di-*tert*-butylmalonat)-butyl)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribopyranosid (**84**) wurden in 8 mL einer Lösung aus DCM und Trifluoressigsäure 3:1 gelöst und bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether gewaschen und mit 1 mol/L NaOH-Lösung neutralisiert. Das Produkt wurde anschließend über eine Biogelsäule gereinigt und gefriergetrocknet.

Es wurden 83.1 mg (226 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 54%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.53 (d, 1H, H-1), 4.07 (dd, 1H, H-3), 3.90 (dd, 1H, H-5a), 3.72 (dd, 1H, H-5b), 3.58 (ddd, 1H, H-4), 3.54-3.48 (m, 2H, H-1'), 3.42 (dd, 1H, H-2), 3.38

(s, 3H, OMe), 2.71 (t, 1H, H-5'), 1.68-1.60 (m, 2H, H-2'), 1.56-1.48 (m, 2H, H-4'), 1.27-1.18 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 5.9$, $^3J_{2,3} = 3.1$, $^3J_{3,4} = 3.1$, $^3J_{4,5a} = 3.8$, $^3J_{4,5b} = 7.4$, $^3J_{5a/b} = 11.7$, $^3J_{4',5'} = 7.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 168.3$ ($2 \times \text{C=O}$), 101.5 (C-1), 75.0 (C-4), 70.2 (C-2), 69.5 (C-1'), 66.8 (C-3), 60.7 (C-5), 56.3 (OMe), 57.3 (C-5'), 29.8 (C-2'), 28.8 (C-4'), 23.9 (C-3') ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Na}_2\text{O}_9$ (366.27) MALDI-TOF-MS: $m/z = 366.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl-2-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- β -D-ribopyranosid (142)

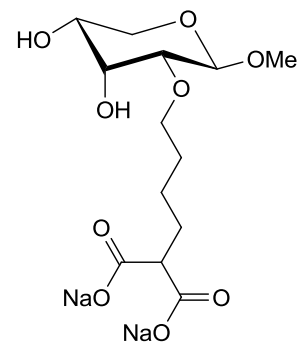
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Na}_2\text{O}_9$ (366.27 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.56$ (BuOH/AcOH/ $\text{H}_2\text{O} = 5/2/2$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102^\circ$ ($c = 0.98$, H_2O)

Smp.: 93.6°C



110 mg (232 μmol) Methyl-4-O-(5',5'-di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribopyranosid (**87**) wurden in 2 mL einer Lösung aus DCM und Trifluoressigsäure 3:1 gelöst und bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether gewaschen und mit 1 mol/L NaOH-Lösung neutralisiert. Das Produkt wurde anschließend über eine Biogelsäule gereinigt und gefriergetrocknet.

Es wurden 53.5 mg (146 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 63%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = (4.64$, 1H, H-1), 4.08 (dd, 1H, H-3), 3.77-3.69 (m, 2H, H-4, H-5b), 3.63-3.50 (m, 3H, H-1', H-5b), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (dd, 1H, H-2), 3.04 (t, 1H, H-5'), 1.72-1.64 (m, 2H, H-4'), 1.58-1.50 (m, 2H, H-2'), 1.30-1.20 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 5.7$, $^3J_{2,3} = 3.2$, $^3J_{3,4} = 3.5$, $^3J_{4',5'} = 7.3$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ = 179.1 (2 x C=O), 99.6 (C-1), 77.7 (C-2), 70.3 (C-1'), 67.5 (C-4), 66.4 (C-3), 63.0 (C-5), 56.1 (OCH_3), 39.3 (C-5'), 29.7 (C-4'), 28.7 (C-2'), 23.7 (C-3') ppm.

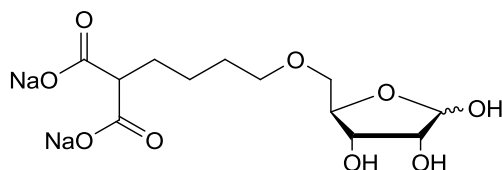
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Na}_2\text{O}_9$ (366.27) MALDI-TOF-MS: m/z = 389.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5-O-(5',5'-Dinatriumcarboxylpentyl)- α/β -D-ribofuranose (143)

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Na}_2\text{O}_9$ (352.25 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.43 (BuOH/AcOH/ H_2O = 5/2/2)



1.400 g (2.950 mmol) Methyl-5-O-(4'-(2'',-di-*tert*-butylmalonat)-butyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosid **90** wurden in 25 mL einer Lösung aus DCM und Trifluoressigsäure 3:1 gelöst und bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Zur Reaktionslösung wurde Wasser gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan gewaschen und mit 1 mol/L NaOH-Lösung neutralisiert. Das Produkt wurde anschließend über eine Biogelsäule gereinigt und gefriergetrocknet.

Es wurden 200 mg (546 μmol) des Produkts in einem von α/β -Verhältnis von 5 zu 8 erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 19%.

α -Anomer:

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ = 5.36 (d, 1H, H-1), 4.18 (ddd, 1H, H-4), 4.12-4.08 (m, 2H, H-2, H-3), 3.68 (dd, 1H, H-5a), 3.64-3.52 (m, 3H, H-5b, H-1'), 3.06 (t, 1H, H-5'), 1.76-1.68 (m, 2H, H-4'), 1.67-1.57 (m, 2H, H-2'), 1.37-1.27 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2}$ = 4.0, $^3J_{3,4}$ = 6.8, $^3J_{4,5a}$ = 3.3, $^3J_{4,5b}$ = 6.2, $^2J_{5a/b}$ = 11.5, $^3J_{4',5'}$ = 7.8 Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ = 169.3 (2 x C=O), 96.8 (C-1), 81.7 (C-4), 71.2 (C-5), 70.8 (C-2), 70.7 (C-3), 70.0 (C-1'), 65.8 (H-5'), 39.6 (C-4'), 28.1 (C-2'), 24.5 (C-3') ppm.

β -Anomer:

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ = 5.23 (d, 1H, H-1), 4.19 (dd, 1H, H-3), 4.04 (ddd, 1H, H-4), 3.98 (dd, 1H, H-2), 3.73 (dd, 1H, H-5a), 3.64-3.52 (m, 3H, H-5b, H-1'), 3.06 (t, 1H, H-5'), 1.76-1.68 (m, 2H, 2 H-4'), 1.67-1.57 (m, 2H, H-2'), 1.37-1.27 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 1.8$, $^3J_{2,3} = 4.8$, $^3J_{3,4} = 6.8$, $^3J_{4,5a} = 3.0$, $^3J_{4,5b} = 6.2$, $^2J_{5a/b} = 11.3$, $^3J_{4',5'} = 7.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 169.1$ ($2 \times \text{C=O}$), 102.3 (C-1), 80.5 (C-4), 75.3 (C-2), 71.4 (C-5), 71.8 (C-1'), 70.4 (C-3), 65.3 (C-5'), 28.4 (C-4'), 27.8 (C-2'), 23.5 (C-3') ppm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Na}_2\text{O}_9$ (352.25) MALDI-TOF-MS: $m/z = 375.0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Methyl-2-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- β -D-arabinopyranosid (144)

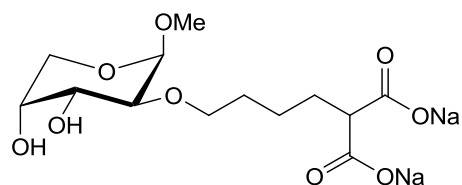
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Na}_2\text{O}_9$ (366.27 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.64$ (BuOH/AcOH/ $\text{H}_2\text{O} = 5/2/2$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -79.9^\circ$ ($c = 1.03$, H_2O)

Smp.: 86.6°C



1.890 g (3.984 mmol) **93** wurden in 30 mL DCM gelöst und mit 10 mL Trifluoressigsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es wurde zweimal mit Diethylether gewaschen, die wässrige Phase mit 1 molarer Natriumhydroxidlösung neutralisiert und eingengt. Anschließend wurde das Produkt über eine Biogelsäule gereinigt.

Es wurden 1.162 g (3.173 mmol) Produkt erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 80%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 4.93$ (d, 1H, H-1), 3.90 (ddd, 1H, H-4), 3.79-3.73 (m, 2H, H-3, H-5a), 3.62-3.52 (m, 4H, H-2, H-5b, H-1'), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.03 (t, 1H, H-5'), 1.70-1.64 (m, 2H, H-4'), 1.57-1.51 (m, 2H, H-2'), 1.28-1.21 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 3.3$, $^3J_{3,4} =$, $^3J_{4,5a} =$, $^3J_{4,5b} =$, $^3J_{4',5'} = 7.6$ Hz.

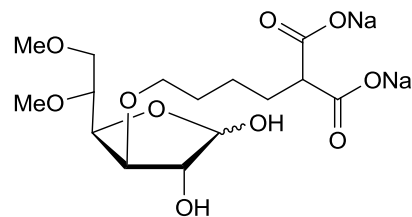
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 98.0$ (C-1), 76.2 (C-2), 70.8 (C-1'), 69.0 (C-4), 68.1 (C-3), 62.3 (C-5), 57.7 (C-5'), 55.2 (OMe), 30.0 (C-4'), 29.0 (C-2'), 23.9 (C-3') ppm.

Carbonyl-Kohlenstoffe wurden nicht detektiert.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Na}_2\text{O}_9$ (366.27) MALDI-TOF-MS: $m/z = 366.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5,6-O-Dimethyl-4-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- α/β -D-glucopyranose (147) $C_{15}H_{24}Na_2O_{10}$ (410.32 g/mol)

Farbloser Feststoff

 $R_f = 0.37$ (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

Es wurden 590 mg (1.14 mmol) **136** in 22 mL Dichlormethan gelöst und 7.5 mL (97 mmol) Trifluoressigsäure zu der Lösung gegeben. Die bräunliche Reaktionslösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion nach DC-Kontrolle beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1) gereinigt.

Es wurden 199 mg (0.543 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 47%.

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ = 5.40 (d, 1H, H-1 α), 5.17 (d, 1H, H-1 β), 4.22-4.16 (m, 1H, H-2 α/β), 3.92-3.81 (m, 2H, H-3 β , H-6 β a), 3.80-3.67 (m, 5H, H-4 α , H-5 β , H-6 β b, H-1' α/β a), 3.64-3.50 (m, 7H, H-3 α , H-4 β , H-5 α , H-6 α a/b, H-1' α/β b), 3.43, 3.39 (2 $\times$ s, 4 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe α/β), 3.15 (t, 2H, H-5' α/β), 1.76-1.68 (m, 2H, H-4' α/β), 1.66-1.57 (m, 4H, H-2' α/β), 1.36-1.25 (m, 4H, H-3' α/β) ppm.

$^3J_{1\alpha,2\alpha} = 4.1$, $^3J_{1\beta,2\beta} < 0.5$, $^3J_{4',5'} = 8.8$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 167.7 (4 $\times$ C=O), 102.3 (C-1 β), 96.8 (C-1 α), 83.5 (C-4 α), 82.6 (C-2 β), 77.7 (C-4 β), 77.4 (C-3 α , C-5 α), 77.2 (C-5 β), 76.3 (C-3 β), 73.6 (C-2 α), 70.9 (C-6 α), 70.6 (C-1' α/β), 70.5 (C-6 β), 58.7 (H-5' α/β), 57.4, 57.2 (4 $\times$ OMe α/β), 29.6 (C-4' α/β), 28.9 (C-2' α/β), 25.3 (C-3' α/β) ppm.

$C_{15}H_{24}Na_2O_{10}$ (410.32) MALDI-TOF-MS: m/z = 411.1 [M+H]⁺, 433.1 [M+Na]⁺.

Methyl-2-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- α -D-mannopyranosid (148)

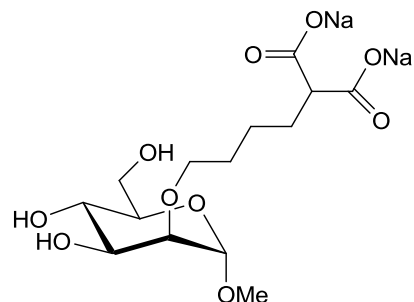
C₁₄H₂₂Na₂O₁₀ (396.30 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.38 (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

[α]_D²⁰ = +19.4° (c = 0.86, H₂O)

Smp.: 173.3 °C (Zers.)



114 mg (172 μ mol) **96** wurden in 4 mL Wasser suspendiert und 1 mL TFA zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei RT 18 Stunden gerührt. Es wurde anschließend Diethylether zugegeben und die wässrige Phase dreimal extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann mit 1 M NaOH-Lsg. neutralisiert und eingengt. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt.

Es wurden 37 mg (93 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 54%.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.79 (d, 1H, H-1), 3.81 (dd, 1H, H-6a), 3.71-3.61 (m, 2H, H-3, H-6b), 3.60-3.48 (m, 5H, H-2, H-4, H-5, H-1'), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 2.99 (t, 1H, H-5), 1.68-1.61 (m, 2H, H-4'), 1.58-1.48 (m, 2H, H-2'), 1.27-1.17 (m, 2H, H-3') ppm.

³J_{1,2} = 1.3, ³J_{5,6a} = 1.6, ²J_{6a/b} = 12.4, ³J_{4',5'} = 7.6 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 179.8 (2 x C=O), 98.6 (C-1), 78.2 (C-2), 72.5 (C-4), 72.0 (C-1'), 70.5 (C-3), 67.2 (C-5), 61.1 (C-6), 58.3 (C-5'), 54.8 (OCH₃), 30.0 (C-4'), 29.9 (C-2') 23.9 (C-3') ppm.

C₁₄H₂₂Na₂O₁₀ (396.30) MALDI-TOF-MS: m/z = 397.2 [M+H]⁺.

Methyl-4-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- β -D-arabinopyranosid (149)

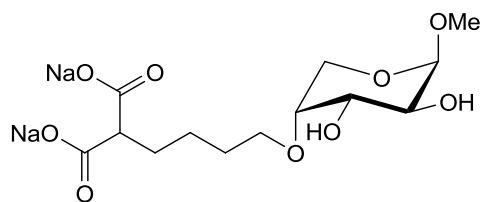
C₁₃H₂₀Na₂O₉ (366.27 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.52 (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

[α]_D²⁰ = -120.8° (c = 1.50, H₂O)

Smp.: 136.7 °C



300 mg (547 μmol) Methyl-4-*O*-(5'',5''-di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-2,3-*O*-(2',3'-dimethoxybutan-2',3'-diyl)- α/β -D-arabinopyranosid (**99**) wurden in 3 mL DCM gelöst und mit 1 mL TFA versetzt. Die Lösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in dest. Wasser aufgenommen und es wurde dreimal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 1M NaOH-Lösung neutralisiert und das Produkt über eine Biogelsäule gereinigt und lyophilisiert.

Es wurden 88 mg (240 μmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 44%.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_2O): δ = 4.69 (d, 1H, H-1), 3.85-3.75 (m, 3H, H-2, H-5a/b), 3.74-3.68 (m, 2H, H-3, H-4), 3.67-3.60 (m, 1H, H-1'a), 3.57-3.49 (m, 1H, H-1'b) 3.37 (s, 3H, OMe), 3.06 (t, 1H, H-5'), 1.76-1.67 (m, 2H, H-4'), 1.65-1.54 (m, 2H, H-2'), 1.35-1.24 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 3.5$, $^3J_{4',5'} = 7.0$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, D_2O): δ = 177.6 (2 $\times$ C=O), 99.8 (C-1), 76.1 (C-3), 72.2 (C-4), 69.9 (C-1'), 68.6 (C-2), 59.7 (C-5), 57.0 (OMe), 53.8 (C-5'), 29.4 (C-4'), 28.7 (C-2'), 23.3 (C-3') ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Na}_2\text{O}_9$ (366.27) MALDI-TOF-MS: m/z = 383.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 405.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Na}_2\text{O}_9$ (366.27) ESI-HRMS(+): m/z = gef. 367.0977, 389.0791, ber. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.0975, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.0800.

Methyl-2-*O*-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- α -D-glucopyranosid (**150**)

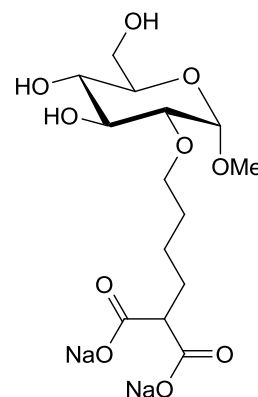
$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{Na}_2\text{O}_{10}$ (396.30 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.37 (BuOH/AcOH/ H_2O = 5/2/2)

$[\alpha]_D^{20} = +53.5^\circ$ (c = 0.27, H_2O)

Smp.: 218.6 $^\circ\text{C}$ (Zers.)



151 mg (261 μmol) **120** wurden in 0.75 mL und 0.25 mL TFA gelöst. und die Reaktionslösung 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde

dünnschichtchromatographisch (DCM/MeOH = 5/1) verfolgt und nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in dest. Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1M NaOH-Lösung neutralisiert und lyophilisiert. Anschließend wurde das Produkt über eine Biogelsäule gereinigt und erneut lyophilisiert.

Es wurden 97 mg (245 μ mol) Produkt erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 94%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.93 (d, 1H, H-1), 3.80 (dd, 1H, H-6a), 3.68 (dd, 1H, H-6b), 3.65-3.53 (m, 4H, H-3, H-5, H-1'), 3.38-3.34 (m, 4H, H-4, OMe), 3.29 (dd, 1H, H-2), 3.00 (t, 1H, H-5'), 1.71-1.62 (m, 2H, H-4'), 1.60-1.51 (m, 2H, H-2'), 1.31-1.21 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2}$ = 3.6, $^3J_{2,3}$ = 9.8, $^3J_{5,6a}$ = 2.2, $^3J_{5,6b}$ = 5.5, $^2J_{6a/b}$ = 12.3, $^3J_{4',5'}$ = 7.7 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ = 180.0 (2 $\times$ C=O), 97.4 (C-1), 79.2 (C-2), 72.4 (C-3), 71.4 (C-5), 71.0 (C-1'), 69.7 (C-4), 60.7 (C-6), 58.7 (C-5'), 55.0 (OMe), 30.1 (C-4'), 29.0 (C-2'), 24.0 (C-3') ppm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{Na}_2\text{O}_{10}$ (396.30) MALDI-TOF-MS: m/z = 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl-4-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- α -D-glucopyranosid (151)

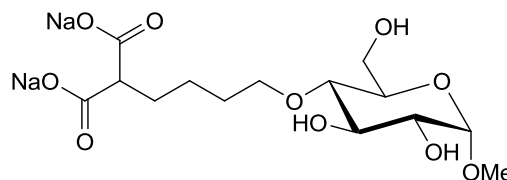
$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{Na}_2\text{O}_{10}$ (396.30 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.53 (BuOH/AcOH/ H_2O = 5/2/2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +6.81° (c = 0.24, CHCl_3)

Smp.: 202.3 °C (Zers.)



275 mg (475 μ mol) **122** wurden in 12 mL DCM gelöst und mit 3 mL TFA versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei verminderten Druck entfernt und der Rückstand in dest. Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether ausgeschüttelt, mit 1 molarer NaOH-Lösung neutralisiert und lyophilisiert. Das Produkt wurde über Biogel gereinigt.

Es konnten 156 mg (394 μ mol) des Produkts erhalten werden. Das entsprach einer Ausbeute von 83%.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.82 (d, 1H, H-1), 3.93-3.83 (m, 2H, H-6a, H-1'a), 3.82-3.73 (m, 2H, H-6b, H-3), 3.72-3.65 (m, 2H, H-5, H-1'b), 3.59 (dd, 1H, H-2), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.31 (dd, 1H, H-4), 3.12 (t, 1H, H-5'), 1.80-1.73 (m, 2H, H-4'), 1.68-1.59 (m, 2H, H-2'), 1.41-1.31 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 3.6$, $^3J_{2,3} = 9.8$, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 9.6$, $^3J_{4',5'} = 7.5$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 99.2 (C-1), 77.9 (C-4), 73.0 (C-3), 72.9 (C-1'), 71.4 (C-2), 70.8 (C-5), 60.4 (C-6), 55.1 (OMe), 52.1 (C-5'), 29.9 (C-4'), 29.3 (C-2'), 24.0 (C-3') ppm.

Carbonylkohlenstoffe wurden nicht detektiert.

C₁₄H₂₂Na₂O₁₀ (396.30) MALDI-TOF-MS: m/z = 397.5 [M+H]⁺, 419.5 [M+Na]⁺.

Methyl-4,6-di-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- α -D-glucopyranosid (152)

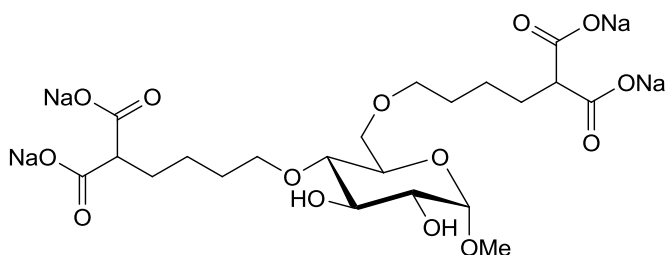
C₂₁H₃₀Na₄O₁₄ (598.41 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.31 (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

$[\alpha]_D^{20} = +50.3^\circ$ (c = 0.18, CHCl₃)

Smp.: 223.2 °C



Zu einer Lösung von 146 mg (173 μ mol) **111** in 0.75 mL DCM wurden 0.25 mL TFA gegeben und die Reaktionslösung 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (DCM/MeOH = 5/1) verfolgt und nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in dest. Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1M Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert und lyophilisiert. Anschließend wurde das Produkt über eine Biogelsäule gereinigt und erneut lyophilisiert.

Es wurden 97 mg (162 μ mol) Produkt erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 94%

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.71 (d, 1H, H-1), 3.76-3.57 (m, 6H, H-3, H-5, H-6a/b, H-1'a/b), 3.56-3.46 (m, 3H, H-2, H-1'c/d), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.22 (dd, 1H, H-4), 3.01 (t, 2H, H-5'), 1.72-1.63 (m, 4H, H-4'), 1.62-1.52 (m, 4H, H-2'), 1.32-1.22 (m, 4H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 3.7$, $^3J_{3,4} = 9.5$, $^3J_{4,5} = 9.4$, $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ = 179.8 ($4 \times \text{C}=\text{O}$), 99.1 (C-1), 78.2 (C-4), 73.1 (C-1'c/d), 72.9 (C-3), 71.4 (C-1'a/b), 71.3 (C-2), 69.5 (C-5), 68.9 (C-6), 58.4 (C-5'), 55.1 (OMe), 30.1, 30.0 (C-4'), 29.3, 28.7 (C-2'), 24.1 (C-3') ppm.

Methyl-2,6-di-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- α -D-glucopyranosid (153)

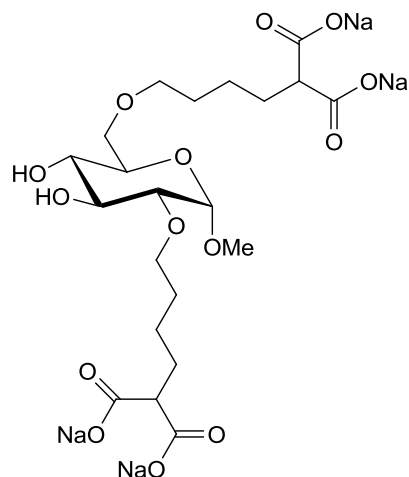
$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Na}_4\text{O}_{14}$ (598.41 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.31 (BuOH/AcOH/ H_2O = 5/2/2)

$[\alpha]_D^{20}$ = -21.7° (c = 0.1, H_2O)

Smp.: 217.1°C



594 mg (670 μmol) **112** wurden in 16 mL DCM gelöst und 4 mL TFA zugegeben. Die Reaktionslösung wurde sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in dest. Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1M NaOH-Lösung neutralisiert und lyophilisiert. Anschließend wurde das Produkt über eine Biogelsäule gereinigt und erneut lyophilisiert.

Es wurden 341 mg (570 μmol) Produkt erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 85%

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.88 (d, 1H, H-1), 3.68-3.59 (m, 4H, H-6a/b, H-1'a/b), 3.57-3.48 (m, 4H, H-3, H-5, H-1'c/d), 3.36-3.30 (m, 4H, H-4, OMe), 3.29 (dd, 1H, H-2), 3.10 (t, 2H, H-5'), 1.74-1.66 (m, 4H, H-4'), 1.60-1.53 (m, 4H, H-2'), 1.34-1.24 (m, 4H, H-3') ppm.
 $^3J_{1,2}$ = 3.6, $^3J_{2,3}$ = 9.4, $^3J_{4',5'}$ = 7.7 Hz.

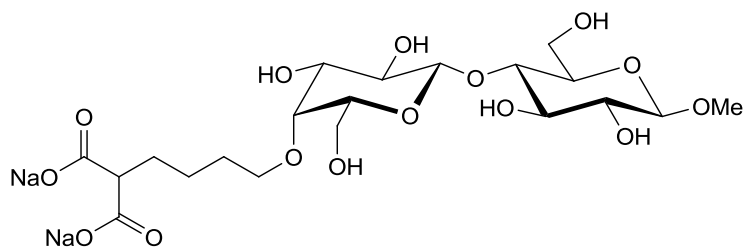
^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ = 180.3 ($4 \times \text{C}=\text{O}$), 97.1 (C-1), 78.1 (C-2), 73.1 (C-1'c/d), 72.5 (C-3), 71.6 (C-1'a/b), 70.3 (C-4), 69.5 (C-5), 68.4 (C-6), 58.6 ($2 \times \text{C-5'}$), 55.3 (OMe), 30.3, 30.1 (C-4'), 29.4, 28.7 (C-2'), 24.3 ($2 \times \text{C-3'}$) ppm.

Methyl-β-D-3-O-(4'-O-(5'',5''-dinatriumcarboxypentyl)-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid (154)
C₂₀H₂₃Na₂O₁₅ (558.44 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.23 (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

Smp.: 154.2 °C

[α]_D²⁰ = -6.0° (c = 0.25, H₂O)

51 mg (43 mmol) **97** wurden in 10 mL Methanol suspendiert und katalytische Mengen Palladiumhydroxid auf Kohle (20%) zugegeben. Das Gemisch wurde 60 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und die Lösung mit 1 molarer HCl auf pH = 6 eingestellt. Es wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 1 molarer NaOH-Lsg. neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt über eine Biogelsäule gereinigt. Es konnten 22 mg (40 mmol) **154** erhalten werden. Dies entsprach einer Ausbeute von 93%.

¹H-NMR: (400 MHz, MeOD): δ = 4.32 (d, 1H, H-1), 4.16 (d, 1H, H-1'), 3.92-3.85 (m, 1H, H-6'a, H-1''a), 3.81 (dd, 1H, H-6'b), 3.77-3.59 (m, 3H, H-4, H-6a, H-1''b), 3.65 (dd, 1H, H-6b), 3.55-3.54 (m, 1H, H-5), 3.53-3.52 (m, 1H, H-4'), 3.51-3.50 (m, 1H, H-2), 3.49-3.46 (m, 4H, H-3', OMe), 3.44 (dd, 1H, H-3), 3.38 – 3.34 (m, 1H, H-5'), 3.18 (dd, 1H, H-2'), 3.10 (t, 1H, H-5''), 1.82-1.75 (m, 2H, H-4''), 1.68-1.57 (m, 2H, H-2''), 1.43-1.30 (m, 2H, H-3'') ppm.

³J_{1,2} = 7.6, ³J_{2,3} = 9.7, ³J_{3,4} = 3.2, ³J_{5,6b} = 4.2, ²J_{6a/b} = 11.6, ³J_{1',2'} = 7.8, ³J_{2',3'} = 8.2, ³J_{5',6'b} = 2.6, ²J_{6'a/b} = 12.3, ³J_{4'',5''} = 7.7 Hz.

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ = 105.3 (C-1'), 105.2 (C-1), 80.7 (C-4'), 77.1 (C-5), 76.5 (C-5'), 76.5 (C-3'), 74.9 (C-3), 74.8 (C-2'), 72.6 (C-2), 70.4 (C-4), 64.2 (C-1''), 62.5 (C-6), 61.9 (C-6'), 57.4 (OMe), 52.1 (C-5''), 29.6 (C-4''), 28.3 (C-2''), 24.3 (C-3'') ppm.

Carbonylkohlenstoffe wurden nicht detektiert.

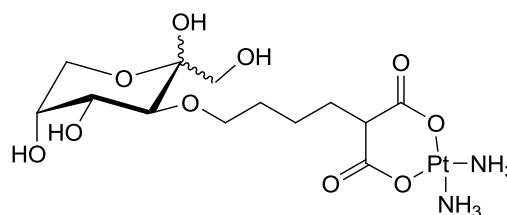
C₂₀H₂₃Na₂O₁₅ (558.44) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 559.4 [M+H]⁺, 581.3 [M+Na]⁺.

D-Fructose-Platin-Komplex (156)

$C_{13}H_{26}N_2O_9Pt$ (565.43 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.16$ (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)



Nach AAV 4 wurden 175 mg (583 μ mol) Cisplatin mit 175 mg (1.03 mmol) Silbernitrat und anschließend mit 100 mg (262 μ mol) 3-O-(5',5'-Dinatriumcarboxypentyl)- α/β -D-fructopyranosid (**140**) in 12 mL bidest. Wasser zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt.

Es wurden 110 mg (201 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 77%.

Im 1H -NMR-Spektrum konnten hier ein Gemisch mehrerer der möglichen isomeren Strukturen nachgewiesen werden. Deshalb war eine eindeutige Zuordnung der Signale nicht möglich und es wurden nur die signifikanten Gruppen des Butylspacers ausgewertet.

1H -NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 3.04$ (t, 1H, H-5'), 1.74-1.64 (m, 2H, H-4'), 1.61-1.47 (m, 2H, H-2'), 1.33-1.19 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{4',5'} = 7.4$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, D₂O): $\delta = 29.6$ (C-2'), 28.8 (C-4'), 24.1 (C-3') ppm

$C_{13}H_{26}N_2O_9Pt$ (565.43) HR-ESI-MS: $m/z = [M+Na]^+$ gef. 588.1130, ber. 588.1133.

Methyl- β -D-ribopyranosid-Platin-Komplex I (159)

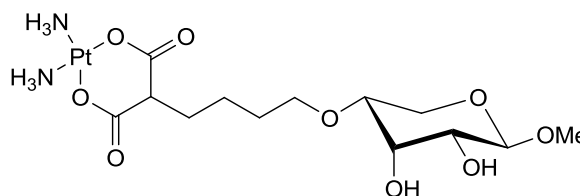
$C_{13}H_{26}N_2O_9Pt$ (549.43 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.31$ (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

$[\alpha]_D^{20} = -67.3^\circ$ (c = 0.2 H₂O)

Smp.: 112.3 $^\circ C$



Nach AAV 4 wurden 91.5 mg (304 μ mol) Cisplatin mit 102.3 mg (602 μ mol) Silbernitrat zu Reaktion gebracht und mit 50.0 mg (136 μ mol) **141** umgesetzt. Das Produkt wurde über Biogel gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 41.3 mg (75.2 μ mol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 55%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.67 (d, 1H, H-1), 4.18 (dd, 1H, H-3), 3.85 (dd, 1H, H-5a), 3.80 (dd, 1H, H-5b), 3.75-3.59 (m, 4H, H-4, H-1', H-5'), 3.56 (dd, 1H, H-2), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 2.58-2.41 (m, 2H, H-4'), 1.76-1.66 (m, 2H, H-2'), 1.54-1.45 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 5.4$, $^3J_{2,3} = 3.5$, $^3J_{3,4} = 1.9$, $^3J_{4,5a} = 3.8$, $^3J_{4,5b} = 6.9$, $^3J_{5a/b} = 11.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ = 167.2 (2 x C=O), 101.5 (C-1), 75.2 (C-4), 70.2 (C-2) 69.2 (C-1'), 66.7 (C-3), 65.3 (C-5'), 60.5 (C-5), 56.3 (OCH_3), 30.6 (C-2'), 28.4 (C-4'), 23.5 (C-3') ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (549.43) MALDI-TOF-MS: $m/z = 550.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Methyl- β -D-ribopyranosid-Platin-Komplex II (160)

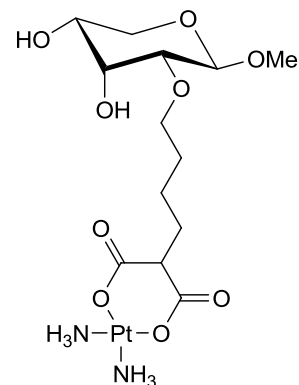
$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (549.43 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.29$ (BuOH/AcOH/ $\text{H}_2\text{O} = 5/2/2$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.2^\circ$ ($c = 0.1$, H_2O)

Smp.: 105.3 $^\circ\text{C}$



Nach AAV 3 wurden 35 mg (0.10 mmol) Cisplatin mit 35 mg (0.20 mmol) Silbernitrat zu Reaktion gebracht und mit 18 mg (50 μ mol) **142** umgesetzt. Das Produkt wurde über Biogel gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 17 mg (31 μ mol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 61%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.68 (d, 1H, H-1), 4.16 (dd, 1H, H-3), 3.89-3.83 (m, 2H, H-4, H-5a), 3.80-3.69 (m, 3H, H-1', H-5b), 3.75-3.59 (m, 2H, H-2 H-5'), 3.55 (s, 3H, OMe), 2.59-2.45 (m, 2H, H-4'), 1.79-1.68 (m, 2H, H-2'), 1.55-1.45 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 5.9$, $^3J_{2,3} = 3.2$, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 169.2$ (2 x C=O), 100.5 (C-1), 76.2 (C-2), 69.1 (C-1'), 68.3 (C-4), 66.6 (C-3), 64.3 (C-5'), 60.2 (C-5), 56.3 (OMe), 30.6 (C-2'), 28.7 (C-4'), 23.6 (C-3') ppm.

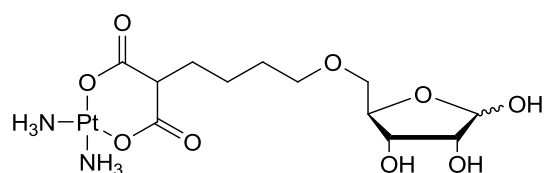
$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (549.43) MALDI-TOF-MS: $m/z = 550.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

α/β -D-Ribofuranose-Platin-Komplex (161)

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (535.41 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.13$ (BuOH/AcOH/ $\text{H}_2\text{O} = 5/2/2$)



Nach AAV 3 wurden 174 mg (569 μmol) Cisplatin mit 206 mg (1.14 mmol) Silbernitrat zu Reaktion gebracht und mit 100 mg (273 μmol) 5-O-(5',5'-Dinatriumcarboxypentyl)- α/β -D-ribofuranose (**143**) umgesetzt. Das Produkt wurde über Biogel gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 42.7 mg (77.7 μmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 28%.

α -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 5.29$ (d, 1H, H-1), 4.13 (ddd, 1H-H-4), 4.05-3.96 (m, 2H, H-2, H-3), 3.63 (dd, 1H, H-5a), 3.60-3.50 (m, 4H, H-5b, H-1', H-5'), 2.50-2.44 (m, 2H, H-4'), 1.67-1.58 (m, 2H, H-2'), 1.44-1.35 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 3.9$, $^3J_{3,4} = 8.0$, $^3J_{4,5a} = 3.0$, $^3J_{4,5b} = 5.1$, $^2J_{5a/b} = 11.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 162.3$ (2 x C=O), 96.2 (C-1), 81.5 (C-4), 71.2 (C-5), 70.8 (C-2), 70.7 (C-3), 70.0 (C-1'), 65.8 (H-5'), 30.6 (C-4'), 28.1 (C-2'), 23.5 (C-3') ppm.

β -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 5.16$ (d, 1H, H-1), 4.10 (dd, 1H-H-2), 3.98 (ddd, 1H, H-4) 3.91 (dd, 1H, H-3), 3.68 (dd, 1H, H-5a), 3.58-3.48 (m, 4H, H-5b, H-1', H-5'), 2.50-2.44 (m, 2H, H-4'), 1.67-1.58 (m, 2H, H-2'), 1.44-1.35 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 1.7$, $^3J_{2,3} = 4.7$, $^3J_{3,4} = 6.8$, $^3J_{4,5a} = 3.0$, $^3J_{4,5b} = 3.7$, $^2J_{5a/b} = 11.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ = 164.1 ($2 \times \text{C=O}$), 101.1 (C-1), 80.7 (C-4), 75.0 (C-2), 71.7 (C-5), 71.1 (C-1'), 70.7 (C-3), 65.8 (C-5'), 30.6 (C-4'), 28.1 (C-2'), 23.5 (C-3') ppm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (535.41) MALDI-TOF-MS: m/z = 535.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 558.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Methyl- β -D-arabinopyranosid-Platin-Komplex I (162)

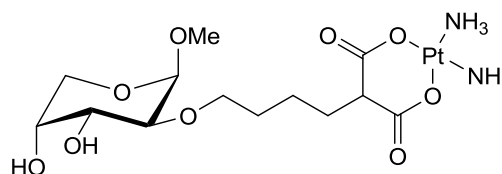
$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (549.43 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.32 (BuOH/AcOH/ H_2O = 5/2/2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.6^\circ$ (c = 0.1, H_2O)

Smp.: 103.9 $^\circ\text{C}$



Nach AAV 3 wurden 35 mg (0.10 mmol) Cisplatin mit 35 mg (0.20 mmol) Silbernitrat zu Reaktion gebracht und mit 100 mg (50 μmol) Methyl-2-O-(5',5'-dinatriumcarboxypentyl)- β -D-arabinopyranosid (**144**) umgesetzt. Das Produkt wurde über Biogel gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 7.5 mg (14 μmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 28%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.99 (d, 1H, H-1), 3.96 (ddd, 1H, H-4), 3.86-3.78 (m, 2H, H-3, H-5a), 3.71-3.49 (m, 5H, H-2, H-5b, H-1', H-5'), 3.37 (s, 3H, OMe), 2.57-2.41 (m, 2H, H-4'), 1.71-1.62 (m, 2H, H-2'), 1.49-1.40 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 3.6$, $^3J_{3,4} = 2.5$, $^3J_{4,5a} = 3.4$, $^3J_{4,5b} = 6.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ = 97.6 (C-1), 76.4 (C-2), 70.6 (C-1'), 68.8 (C-4), 68.0 (C-3), 65.5 (C-5), 57.8 (C-5'), 55.1 (OMe), 30.7 (C-4'), 28.7 (C-2'), 23.7 (C-3') ppm.

Carbonyl-Kohlenstoffe wurden nicht detektiert.

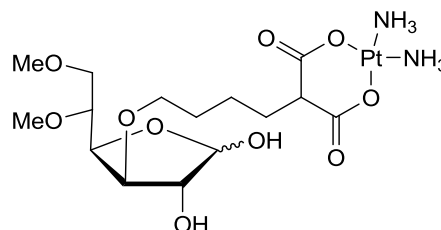
$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (549.43) MALDI-TOF-MS: m/z = 550.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5,6-Dimethyl- α/β -D-glucofuranose-Platin-Komplex (163)

$C_{14}H_{28}N_2O_{10}Pt$ (593.48 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.29$ (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)



Nach AAV 3 wurden 70 mg (0.20 mmol) Cisplatin mit 70 mg (0.40 mmol) Silbernitrat zu Reaktion gebracht und mit 37 mg (0.10 μ mol) **147** umgesetzt. Das Produkt wurde über Biogel gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 22 mg (37 μ mol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 37%.

1H -NMR (400 MHz, D₂O): δ = 5.50 (d, 1H, H-1 α), 5.36 (d, 1H, H-1 β), 4.24-4.20 (m, 1H, H-2 α/β), 3.92-3.81 (m, 2H, H-3 β , H-6 β a), 3.82-3.70 (m, 5H, H-4 α , H-5 β , H-6 β b, H-1' α/β a), 3.68-3.50 (m, 9H, H-3 α , H-4 β , H-5 α , H-6 α a/b, H-1' α/β b, H-5' α/β), 3.46, 3.40 (2 $\times$ s, 4 $\times$ 3H, 2 $\times$ OMe α/β), 2.49-2.41 (m, 2H, H-4' α/β), 1.77-1.70 (m, 4H, H-2' α/β), 1.46-1.35 (m, 4H, H-3' α/β) ppm.

$^3J_{1\alpha,2\alpha} = 4.1$, $^3J_{1\beta,2\beta} < 0.5$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, D₂O): δ = 172.7 (4 $\times$ C=O), 102.5 (C-1 β), 96.9 (C-1 α), 83.5 (C-4 α), 82.4 (C-2 β), 78.5 (C-4 β), 77.4 (C-3 α), 77.3 (C-5 α), 77.2 (C-5 β), 76.1 (C-3 β), 73.3 (C-2 α), 70.4 (C-6 α), 70.5 (C-1' α/β), 70.1 (C-6 β), 57.7 (H-5' α/β), 57.4, 57.2 (4 $\times$ OMe α/β), 30.9 (C-4' α/β), 28.5 (C-2' α/β), 26.1 (C-3' α/β) ppm.

$C_{13}H_{20}Na_2O_{10}$ (382.27) MALDI-TOF-MS: $m/z = 383.1$ [M+H]⁺.

Methyl- α -D-mannopyranosid-Platin-Komplex (164)

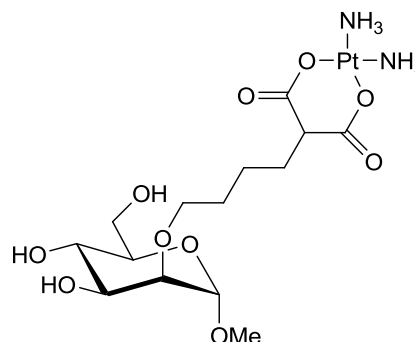
$C_{14}H_{28}N_2O_{10}Pt$ (579.45 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.15$ (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

$[\alpha]_D^{20} = +35.3^\circ$ (c = 0.2, H₂O)

Smp.: 198.2 $^\circ$ C (Zers.)



Nach AAV 3 wurden 70 mg (0.20 mmol) Cisplatin zunächst mit 70 mg (0.40 mmol) Silbernitrat und anschließend mit 40 mg (0.10 mmol) Verbindung **148** umgesetzt. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 36 mg (62 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 62%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.79 (d, 1H, H-1), 3.90 (dd, 1H, H-6a), 3.80 (dd, 1H, H-3), 3.76 (dd, 1H, H-6b), 3.73-3.67 (m, 3H, H-2, H-1'), 3.66-3.57 (m, 3H, H-4, H-5, H-5'), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 2.59-2.48 (m, 2H, H-4'), 1.78-1.66 (m, 2H, H-2'), 1.53-1.43 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 1.0$, $^3J_{2,3} = 3.5$, $^3J_{3,4} = 9.1$, $^3J_{5,6a} = 1.6$, $^3J_{5,6b} = 5.8$, $^2J_{6a/b} = 12.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 98.4 (C-1), 78.1 (C-2), 72.6 (C-5), 71.5 (C-1'), 70.4 (C-3), 67.0 (C-4), 60.8 (C-6), 57.9 (C-5'), 54.7 (OCH_3), 30.4 (C-4'), 28.6 (C-2'), 23.5 (C-3') ppm.

Carbonylkohlenstoffe wurden nicht detektiert.

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Pt}$ (579.45) MALDI-TOF-MS: $m/z = 580.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl- β -D-arabinopyranosid-Platin-Komplex II (165)

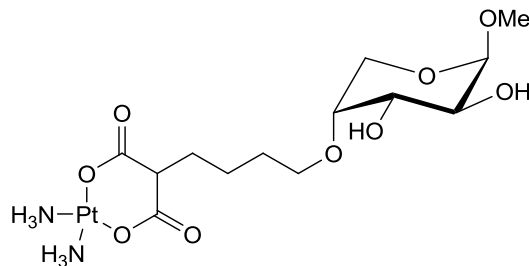
$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (549.43 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.23$ (BuOH/AcOH/ $\text{H}_2\text{O} = 5/2/2$)

$[\alpha]_D^{20} = -89.2^\circ$ ($c = 0.1$, H_2O)

Smp.: 168.2°C



Nach AAV 3 wurden 35 mg (0.10 mmol) Cisplatin zunächst mit 35 mg (0.20 mmol) Silbernitrat und anschließend mit 19 mg (50 μ mol) **149** umgesetzt. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 11 mg (21 μ mol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 42%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.80 (d, 1H, H-1), 3.87-3.79 (m, 3H, H-2, H-5a/b), 3.37-3.66 (m, 3H, H-1'a, H-3, H-4), 3.62-3.56 (m, 2H, H-1'b, H-5'), 3.38 (s, 3H, OMe), 2.56-2.47 (m, 2H, H-4'), 1.75-1.65 (m, 2H, H-2'), 1.52-1.42 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 3.4$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 200.1 ($2 \times \text{C=O}$), 99.8 (C-1), 77.1 (C-3), 70.1 (C-1'), 68.8, 68.6 (C-2, C-4), 59.6 (C-5), 57.9 (C-5'), 55.3 (OMe), 30.7 (C-4'), 28.5 (C-2'), 23.6 (C-3') ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (549.43) MALDI-TOF-MS: m/z = 550.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl- α -D-glucopyranosid-Platin-Komplex I (166)

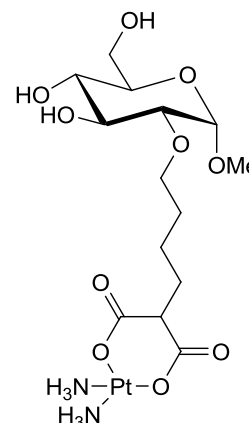
$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Pt}$ (579.46 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.10 (BuOH/AcOH/ H_2O = 5/2/2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +12.2° (c = 0.1, H_2O)

Smp.: 202.3 °C (Zers.)



Nach AAV 3 wurden 35 mg (0.10 mmol) Cisplatin zunächst mit 35 mg (0.20 mmol) Silbernitrat und anschließend mit 20 mg (50 μmol) **150** in 2.4 mL bidest. Wasser umgesetzt. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt und anschließend gefriergetrocknet. Es wurden 17 mg (29.5 μmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 59%.

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ = 4.96 (d, 1H, H-1), 3.82 (dd, 1H, H-6a), 3.71 (dd, 1H, H-6b), 3.70-3.59 (m, 5H, H-3, H-5, H-1'a/b, H-5'), 3.42-3.35 (m, 4H, H-4, OMe), 3.30 (dd, 1H, H-2), 2.58-2.50 (m, 2H, H-4'), 1.75-1.65 (m, 2H, H-2'), 1.52-1.42 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2}$ = 3.6, $^3J_{2,3}$ = 9.8, $^3J_{5,6a}$ = 2.2, $^3J_{5,6b}$ = 5.5, $^2J_{6a/b}$ = 12.3 Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ = 194.0 ($2 \times \text{C=O}$), 97.8 (C-1), 79.8 (C-2), 73.4 (C-3), 71.9 (C-5), 72.4 (C-1'), 69.4 (C-4), 60.8 (C-6), 59.2 (C-5'), 55.0 (OMe), 30.9 (C-4'), 29.7 (C-2'), 26.0 (C-3') ppm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Pt}$ (579.46) MALDI-TOF-MS: m/z = 579.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 602.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Methyl- α -D-glucopyranosid-Platin-Komplex II (167)

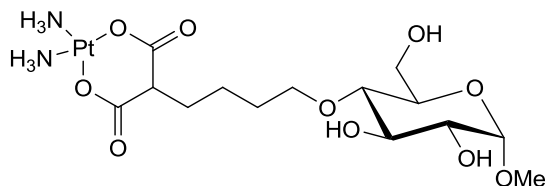
$C_{14}H_{28}N_2O_{10}Pt$ (579.46 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.11$ (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

$[\alpha]_D^{20} = +83.2^\circ$ ($c = 1.2$, H₂O)

Smp.: 160.2°C



Nach AAV 3 wurden 35 mg (0.10 mmol) Cisplatin zunächst mit 35 mg (0.20 mmol) Silbernitrat und anschließend mit 20 mg (50 μ mol) **151** umgesetzt. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 23 mg (40 μ mol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 80%.

1H -NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 4.87$ (d, 1H, H-1), 3.94-3.83 (m, 2H, H-6a, H-1'a), 3.85-3.75 (m, 2H, H-6b, H-3), 3.73-3.63 (m, 3H, H-5, H-1'b, H-5'), 3.63 (dd, 1H, H-2), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.34 (dd, 1H, H-4), 2.50-2.43 (m, 2H, H-4'), 1.76-1.65 (m, 2H, H-2'), 1.54-1.44 (m, 2H, H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 3.7$, $^3J_{2,3} = 9.4$, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 9.3$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, D₂O): $\delta = 199.2$ ($2 \times C=O$), 99.8 (C-1), 77.6 (C-4), 73.4 (C-3), 73.9 (C-1'), 71.9 (C-2), 71.4 (C-5), 60.6 (C-6), 58.2 (C-5'), 54.9 (OMe), 30.9 (C-4'), 29.8 (C-2'), 25.7 (C-3') ppm.

$C_{14}H_{28}N_2O_{10}Pt$ (579.46) MALDI-TOF-MS: $m/z = 580.3$ $[M+H]^+$.

Methyl- β -D-lactosid-Platin-Komplex (168)

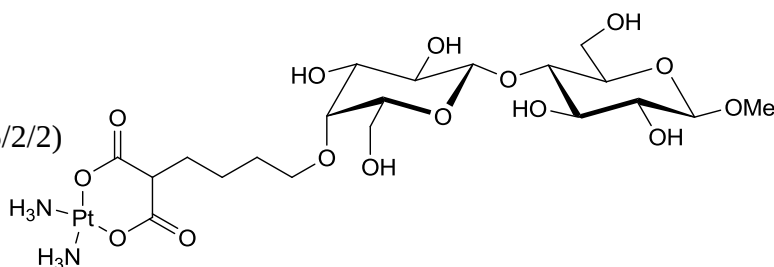
$C_{20}H_{38}N_2O_{16}Pt$ (741.60 g/mol)

Farloser Feststoff

$R_f = 0.45$ (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

Smp.: 126.3 °C

$[\alpha]_D^{20} = -10.0^\circ$ ($c = 0.4$, H₂O)



Nach AAV 3 wurden 35 mg (0.10 mmol) Cisplatin zunächst mit 35 mg (0.20 mmol) Silbernitrat und anschließend mit 15 mg (50 µmol) **154** in 2.4 mL bidest. Wasser umgesetzt. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 17 mg (17.5 µmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 70%.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.32 (d, 1H, H-1), 4.16 (d, 1H, H-1'), 3.92-3.85 (m, 1H, H-6'a, H-1''a), 3.81 (dd, 1H, H-6'b), 3.78-3.62 (m, 3H, H-4, H-6a, H-1''b), 3.65 (dd, 1H, H-6b), 3.55-3.52 (m, 2H, H-4', H-5), 3.50 (d, 1H, H-2), 3.49-3.46 (m, 4H, H-3', OMe), 3.44-3.34 (m, 1H, H-3, H-5', H-5''), 3.18 (dd, 1H, H-2'), 2.52-2.45 (m, 2H, H-4''), 1.83-1.74 (m, 2H, H-2''), 1.46-1.40 (m, 2H, H-3'') ppm.

³J_{1,2} = 7.6, ³J_{2,3} = 9.7, ³J_{3,4} = 3.2, ³J_{5,6b} = 4.6, ²J_{6a/b} = 11.5, ³J_{1',2'} = 7.8, ³J_{2',3'} = 8.2, ³J_{5',6'b} = 2.3, ²J_{6'a/b} = 12.1 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 180.3 (2 × C=O), 104.3 (C-1'), 105.2 (C-1), 80.7 (C-4'), 77.1 (C-5), 76.5 (C-5'), 76.5 (C-3'), 74.9 (C-3), 74.8 (C-2'), 72.6 (C-2), 70.4 (C-4), 64.2 (C-1''), 62.5 (C-6), 61.9 (C-6'), 56.4 (OMe), 54.1 (C-5''), 30.8 (C-4''), 29.3 (C-2''), 25.3 (C-3'') ppm.

Methyl-α-D-glucopyranosid-Bisplatin-Komplex I (169)

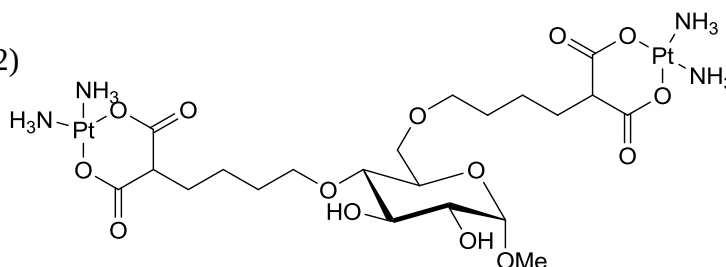
C₂₁H₄₂N₄O₁₄Pt₂ (964.73 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.18 (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

[α]_D²⁰ = +64.9° (c = 0.1, H₂O)

Smp.: 175.6 °C



Nach AAV 3 wurden 35 mg (0.10 mmol) Cisplatin zunächst mit 35 mg (0.20 mmol) Silbernitrat und anschließend mit 15 mg (25 µmol) **152** in 2.4 mL bidest. Wasser umgesetzt. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 17 mg (17.5 µmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 70%.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.98 (d, 1H, H-1), 3.72-3.58 (m, 6H, H-6a/b, H-1'a/b, 2 × H-5'), 3.62-3.51 (m, 4H, H-3, H-5, H-1'c/d), 3.39-3.32 (m, 4H, H-4, OMe), 3.39 (dd, 1H, H-2), 2.53-2.42 (m, 4H, 2 × H-4'), 1.75-1.64 (m, 4H, 2 × H-2'), 1.56-1.44 (m, 4H, 2 × H-3') ppm.

$^3J_{1,2} = 3.6$, $^3J_{2,3} = 9.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 200.3$ ($4 \times \text{C=O}$), 99.1 (C-1), 78.8 (C-2), 73.4 (C-1'c/d), 72.7 (C-3), 71.9 (C-1'a/b), 70.8 (C-4), 69.6 (C-5), 68.4 (C-6), 59.6 ($2 \times \text{C-5'}$), 55.0 (OMe), 30.5, 30.2 ($2 \times \text{C-4'}$), 29.5, 28.7 ($2 \times \text{C-2'}$), 24.7 ($2 \times \text{C-3'}$) ppm.

Methyl- α -D-glucopyranosid-Bisplatin-Komplex II (170)

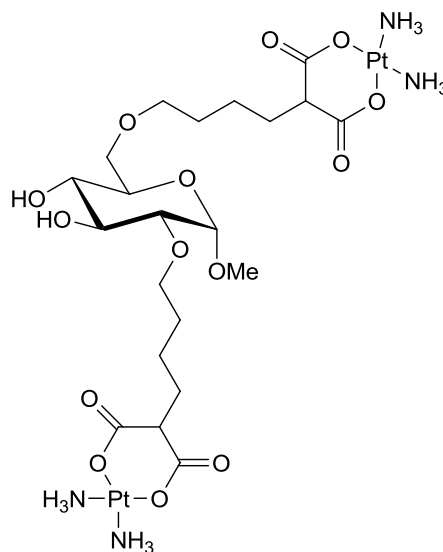
$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{Pt}_2$ (964.73 g/mol)

Farbloser Feststoff

$R_f = 0.25$ (BuOH/AcOH/ $\text{H}_2\text{O} = 5/2/2$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.2^\circ$ ($c = 0.1$, H_2O)

Smp.: 177.2°C



Nach AAV 3 wurden 35 mg (0.10 mmol) Cisplatin zunächst mit 35 mg (0.20 mmol) Silbernitrat und anschließend mit 21 mg (35 μmol) **153** in 2.4 mL bidest. Wasser umgesetzt. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 18.3 mg (19 μmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 54%

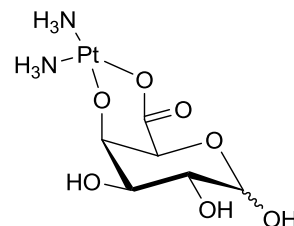
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 4.81$ (d, 1H, H-1), 3.78-3.56 (m, 8H, H-3, H-5, H-6a/b, H-1'a/b, $2 \times \text{H-5'}$), 3.58-3.47 (m, 3H, H-2, H-1'c/d), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.28 (dd, 1H, H-4), 2.53-2.42 (m, 4H, $2 \times \text{H-4'}$), 1.75-1.64 (m, 2H, $2 \times \text{H-2'}$), 1.56-1.44 (m, 2H, $2 \times \text{H-3'}$) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.7$, $^3J_{3,4} = 9.4$, $^3J_{4,5} = 9.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 199.8$ ($4 \times \text{C=O}$), 100.0 (C-1), 78.0 (C-4), 74.1 (C-1'c/d), 72.6 (C-3), 72.7 (C-1'a/b), 71.9 (C-2), 69.7 (C-5), 69.3 (C-6), 58.9 ($2 \times \text{C-5'}$), 55.1 (OMe), 30.6, 30.5 ($2 \times \text{C-4'}$), 29.5, 28.8 ($2 \times \text{C-2'}$), 24.7 ($2 \times \text{C-3'}$) ppm.

Galacturonsäure-Pt-Komplex (172)C₆H₁₄N₂O₇Pt (421.26 g/mol)

Farloser Feststoff

R_f = 0.34 (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

Nach AAV 3 wurden 35 mg (0.10 mmol) Cisplatin zunächst mit 35 mg (0.20 mmol) Silbernitrat und anschließend mit 50 mg (50 µmol) **171** in 2.4 mL bidest. Wasser umgesetzt. Das Produkt wurde über eine Biogelsäule gereinigt und anschließend gefriergetrocknet.

Es wurden 17 mg (17.5 µmol) des Produkts erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 70%.

Es wurde ein α/β-Verhältnis von 0.6 zu 1 erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 5.30(d, 1H, H-1α), 4.76 (d, 1H, H-1β), 3.95-3.80 (m, 4H, H-4α/β, H-5α/β), 3.72-65 (m, 1H, H-3α/β), 3.54-43 (m, 2H, H-2 α/β) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 186.0 (C=O), 100.3 (C-1β), 96.4 (C-1α), 79.8 (C-5 α/β), 78.3 (C-4α/β), 77.3 (C-3α), 77.1 (C-3β), 75.7 (C-2 α), 74.7 (C-2β) ppm.

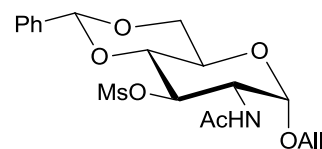
C₆H₁₄N₂O₇Pt (421.26) MALDI-TOF-MS: m/z = 421.9 [M+H]⁺.

Allyl-2-acetamido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-α-D-glucopyranosid (176)C₁₉H₂₅NO₈S (427.47 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.75 (DCM/MeOH = 5/1)

Smp.: 185.5 °C

[α]_D²⁰ = +18° (c = 1.2, MeOH)

8.654 g (24.77 mmol) Verbindung **175** wurden in 80 mL Pyridin gelöst. Die Lösung wurde auf –40 °C gekühlt und 5.0 mL (64 mmol) Mesylchlorid hinzugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei –10 °C gerührt. Im Anschluss wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben,

wobei sich ein Niederschlag bildete, der filtriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurde.

Es wurden 4.66 g (10.9 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 44%.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.16 (d, 1H, NH), 7.47-7.45 (m, 2H, *o*-Ph.), 7.39-7.37 (m, 3H, *p*-, *m*-Ph.), 6.02-5.92 (m, 1H, H-2'), 5.73 (s, 1H, CH-Ph), 5.41 (dd, 1H, H-3'_{trans}), 5.26 (dd, 1H, H-3'_{cis}), 4.84 (d, 1H, H-1), 4.74 (dd, 1H, H-3), 4.31-4.18 (m, 3H, H-1'a, H-2, H-6a), 4.08 (dd, 1H, H-1'b), 3.96 (dd, 1H, H-4), 3.86 (dd, 1H, H-6b), 3.79 (dd, 1H, H-5), 3.11 (s, 3H, CH₃ (Ms)), 1.89 (s, 3H, CH₃ (Ac)).

³J_{1,2} = 3.2, ³J_{2,NH} = 7.4, ³J_{2,3} = 10.0, ³J_{3,4} = 10.0, ³J_{4,5} = 9.4, ³J_{5,6} = 10.0, ³J_{6a/b} = 4.3, ³J_{2',3'cis} = 10.2, ³J_{2',3'trans} = 17.1, ²J_{3'cis/trans} = 1.3, ²J_{1'a/b} = 13.5, ³J_{1'a,2'} = 5.4 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 169.5 (C=O), 137.1 (ar. q. C), 134.1 (=CH), 128.8 (*o*-Ph), 128.0 (*p*-Ph), 125.9 (*m*-Ph), 117.5 (=CH₂), 100.1 (CH-Ph), 97.2 (C-1), 78.5 (C-4), 78.2 (C-3), 68.0 (C-1'), 67.5 (C-6), 62.8 (C-5), 50.9 (C-2), 38.5 (CH₃(Ms)), 22.3 (CH₃ (Ac)) ppm.

C₁₉H₂₅NO₈S (427.47) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 428.1 [M+H]⁺.

Allyl-2-acetamido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-α-D-allopyranosid (177)

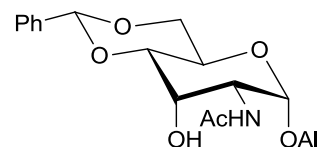
C₁₈H₂₃NO₆ (349.38 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.63 (DCM/MeOH = 5/1)

Smp.: 196.3 °C

[α]_D²⁰ = +44° (c = 2.0, MeOH)



2.11 g (4.94 mmol) Verbindung **176** und 2.38 g (29.0 mmol) Natriumacetat wurden in 30 mL 2-Methoxyethanol und 1 mL dest. Wasser suspendiert und für 114 Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung in Eiswasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die vereinigten Rückstände wurden aus Methanol umkristallisiert.

Es wurden 808 mg (2.31 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 47%.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.65 (d, 1H, NH), 7.47-7.46 (m, 2H, *o*.-Ph), 7.38-7.37 (m, 3H, *p*.-, *m*.-Ph), 5.96-5.86 (m, 1H, H-2'), 5.65 (s, 1H, CH-Ph), 5.32 (dd, 1H, H-3'trans), 5.17 (dd, 1H, H-3'cis), 4.86 (d, 1H, OH), 4.70 (d, 1H, H-1), 4.22 (dd, 1H, H-6a), 4.15-4.05 (m, 3H, H-2, H-5, H-1'a), 3.99-3.93 (m, 2H, H-3, H-1'b), 3.72- 3.66 (m, 2H, H-4, H-6b), 1.90 (s, 3H, CH₃) ppm.

³*J*_{1,2} = 3.6, ³*J*_{3,OH} = 5.2, ³*J*_{5,6a} = 10.0, ³*J*_{6a/b} = 5.2, ³*J*_{2',3'cis} = 10.4, ³*J*_{2',3'trans} = 17.1, ²*J*_{3'cis/trans} = 1.2, ²*J*_{1'a/b} = 13.2, ³*J*_{1'a,2'} = 5.4 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 137.7 (ar. q. C), 134.7 (=CH), 128.7 (*p*-Ph), 127.8 (*o*-Ph), 126.3 (*m*-Ph), 116.7 (=CH₂), 100.6 (CH-Ph), 96.4 (C-1), 78.1 (C-4), 68.1 (C-6), 66.4 (C-3), 57.1 (C-5), 49.5 (C-2), 22.4 (CH₃) ppm.

C₁₈H₂₃NO₆ (349.38) FAB-MS: *m/z* = 349.9 [M+H]⁺.

Allyl-2-acetamido-3-azido-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy-α-D-glucopyranosid (179)

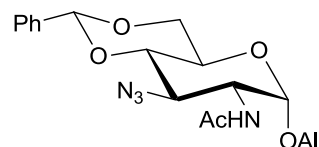
C₁₈H₂₂N₄O₅ (374.39 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.18 (PE/EE = 1/1)

Smp.: 220.1 °C

[α]_D²⁰ = +95.2° (c = 1.0, Aceton)



767 mg (2.20 mmol) Verbindung **177** wurde in 6.5 mL Pyridin gelöst und bei –40 °C mit 598 µL (7.70 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt und bei dieser Temperatur 17 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegeben und die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5%iger wässriger Schwefelsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Das Chloroform wurde im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wurde in 7 mL DMSO gelöst, mit 596 mg (9.20 mmol) Natriumazid versetzt und für eine Stunde auf 150 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in Eiswasser

gegeben. Der sich abscheidende Niederschlag wurde filtriert und dreimal mit dest. Wasser. Das Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Es wurden 603 mg (1.61 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 73%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.27 (d, 1H, NH), 7.45-7.42 (m, 2H, *o*-Ph), 7.42-7.40 (m, 3H, *p*-, *m*-Ph), 5.97-5.89 (m, 1H, H-2'), 5.75 (s, 1H, CH-Ph), 5.40 (dd, 1H, H-3'trans), 5.22 (d, 1H, H-3'cis), 4.80 (d, 1H, H-1), 4.24-4.18 (m, 2H, H-6a, H-2), 4.03 (dd, 1H, H-1'a), 3.93 (dd, 1H, H-1'b), 3.88 (ddd, 1H, H-5), 3.80-3.74 (m, 3H, H-3, H-4, H-6b), 1.89 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.3$, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.4$, $^3J_{4,5} = 10.2$, $^3J_{5,6b} = 8.5$, $^3J_{5,6b} = 5.1$, $^3J_{6a/b} = 8.2$, $^3J_{2',3'\text{cis}} = 10.4$, $^3J_{2',3'\text{trans}} = 17.2$, $^2J_{3'\text{cis/trans}} = 1.2$, $^2J_{1'a/b} = 13.5$, $^3J_{1'a,2'} = 5.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.3 (C=O), 137.3 (ar. q. Ph), 134.2 (=CH), 128.9 (*para*-Ph), 128.2 (*o*-Ph), 128.1 (*m*-Ph), 117.0 (=CH₂), 100.4 (CH-Ph), 96.2 (C-1), 79.5 (C-4), 67.8 (C-6), 67.7 (C-1'), 62.8 (C-5), 60.1 (C-3), 51.6 (C-2), 22.5 (CH_3) ppm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ (374.39) MALDI-TOF-MS: m/z = 375.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 397.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 413.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Allyl-2-acetamido-3-azido-6-*O*-benzyl-2,3-dideoxy- α -D-glucopyranosid (180)

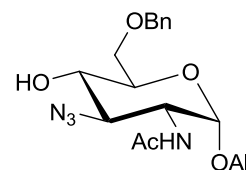
$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ (376.41 g/mol)

Farbloser Feststoff

R_f = 0.21 (PE/EE = 2/1)

Smp.: 210.6 °C

$[\alpha]_D^{20} = +59.3^\circ$ ($c = 2.0$, MeOH)



878 mg (2.34 mmol) **179** wurde in 57 mL THF gelöst. Es wurden 1.22 g (19.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid und eine Spatelspitze Methylorange zugegeben. Anschließend wurde solange eine Lösung aus vier molarer HCl in Dioxan zugetropft, bis sich das Methylorange rosa verfärbte. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle (PE/EE = 2/1) auf Eiswasser gegeben. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit

Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Celite filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1) gereinigt.

Es wurden 490 mg (1.30 mmol) des Produkts erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 56%.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.17 (d, 1H, NH), 7.41-7.24 (m, 5H, Ph), 5.90 (ddd, 1H, H-2'), 5.77 (dd, 1H, OH), 5.33 (dd, 1H, H-3'trans), 5.17 (dd, 1H, H-3'cis), 4.69 (d, 1H, H-1), 4.51 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.12 (dd, 1H, H-1'a), 3.96 (dd, 1H, H-1'b), 3.73-3.56 (m, 5H, H-2, H-3, H-5, H-6a/b), 3.22 (ddd, 1H, H-4), 1.85 (s, 3H, CH₃) ppm.

³J_{1,2} = 3.3, ³J_{2,NH} = 8.4, ³J_{3,4} = 10.2, ³J_{4,5} = 10.2, ³J_{4,OH} = 7.3, ³J_{2',3'cis} = 10.7, ³J_{2',3'trans} = 16.0, ²J_{3'cis/trans} = 1.5, ²J_{1'a/b} = 13.7, ³J_{1',2'} = 5.6 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169.2 (C=O), 138.4 (ar. q. Ph), 134.2 (=CH), 128.1, 127.2 (Ph), 116.7 (=CH₂), 95.4 (C-1), 72.2 (CH₂-Ph), 71.3 (C-5), 69.3 (C-4), 69.0 (C-6), 67.2 (C-1'), 63.8 (C-3), 51.2 (C-2), 22.4 (CH₃) ppm.

C₁₈H₂₄N₄O₅ (376.41) FAB-MS: *m/z* = 377.2 [M+H]⁺, 399.2 [M+Na]⁺.

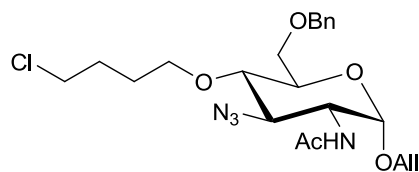
Allyl-2-acetamido-3-azido-6-O-benzyl-4-(4''-chlorbutyl)-2,3-dideoxy-α-D-glucopyranosid (181)

C₂₂H₃₁ClN₄O₅ (466.96 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.13 (PE/EE = 1/1)

[α]_D²⁰ = +78.9° (c = 0.81, Aceton)



Nach AAV 1 wurden 460 mg (1.22 mmol) **180** mit 108 μL 1 molarer NaOH-Lösung und 210 μL (1.82 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan in 2 mL DMSO umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 1/1) gereinigt. Es konnten 103 mg (221 μmol) Produkt isoliert werden. Dies entsprach einer Ausbeute von 18%.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.17 (d, 1H, NH), 7.41-7.27 (m, 5H, Ph), 5.90 (dddd, 1H, H-2'), 5.33 (dd, 1H, H-3'trans), 5.17 (dd, 1H, H-3'cis), 4.69 (d, 1H, H-1), 4.56 (d, 1H,

CH₂-Ph(a)), 4.49 (d, 1H, CH₂-Ph(b)), 4.11 (dd, 1H, H-1'a), 3.96 (dd, 1H, H-1'b), 3.73 (ddd, 1H, H-2), 3.70-3.57 (m, 7H, H-3, H-5, H-6a/b, H-1''a, H-4''), 3.54-3.48 (m, 1H, H-1''b), 3.26 (dd, 1H, H-4), 1.86 (s, 3H, CH₃(Ac)), 1.76-1.66 (m, 2H, H-3''), 1.63-1.55 (m, 2H, H-2'') ppm.
³J_{1,2} = 3.2, ³J_{2,NH} = 8.3, ³J_{2,3} = 11.0, ³J_{3,4} = 10.8, ³J_{4,5} = 10.2, ³J_{2',3'cis} = 10.5, ³J_{2',3'trans} = 17.3, ²J_{3'cis/trans} = 1.6, ²J_{1'a/b} = 13.6, ³J_{1'a,2'} = 4.8, ³J_{1'b,2'} = 5.3, ³J_{CH₂-Ph(a/b)} = 12.1 Hz.
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169.1 (C=O), 134.1 (=CH), 128.1, 127.5, 127.3 (Ph), 116.7 (=CH₂), 95.3 (C-1), 77.0 (C-4), 72.2 (CH₂-Ph), 71.2 (C-1''), 69.9 (C-5), 68.3 (C-6), 67.3 (C-1'), 63.2 (C-3), 51.2 (C-2), 45.1 (C-4''), 28.8 (C-3''), 27.0 (C-2''), 22.3 (CH₃(Ac)) ppm.

C₂₂H₃₁ClN₄O₅ (466.96) MALDI-TOF-MS: *m/z* = 499.1 [M+Na]⁺.

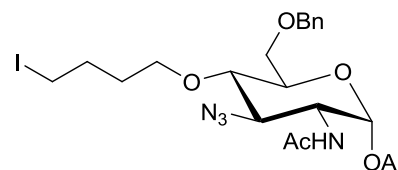
Allyl-2-acetamido-3-azido-6-O-benzyl-2,3-dideoxy-4-(4''-iodbutyl)-α-D-glucopyranosid (182)

C₂₂H₃₁IN₄O₅ (558.41 g/mol)

Gelber Sirup

R_f = 0.15 (PE/EE = 2/1)

[α]_D²⁰ = +72.9° (c = 0.88, Aceton)



Nach AAV2 wurden 210 mg (450 μmol) **181** mit 73 mg Natriumiodid in 2 mL Aceton umgesetzt.

Es konnten 229 mg (410 μmol) des Produkts erhalten werden. Das entsprach einer Ausbeute von 91%.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.18 (d, 1H, NH), 7.39-7.27 (m, 5H, Ph), 5.90 (dddd, 1H, H-2'), 5.33 (dd, 1H, H-3'trans), 5.17 (dd, 1H, H-3'cis), 4.69 (d, 1H, H-1), 4.58-4.46 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.14 (dd, 1H, H-1'a), 3.96 (dd, 1H, H-1'b), 3.73 (ddd, 1H, H-2), 3.69-3.57 (m, 5H, H-3, H-5, H-6a/b, H-1''a), 3.55-3.47 (m, 1H, H-1''b), 3.31 (dd, 1H, H-4), 3.24 (t, 2H, H-4''), 1.86 (s, 3H, CH₃(Ac)), 1.79-1.65 (m, 2H, H-3''), 1.64-1.51 (m, 2H, H-2'') ppm.
³J_{1,2} = 3.5, ³J_{2,NH} = 8.3, ³J_{2,3} = 11.3, ³J_{3,4} = 10.6, ³J_{4,5} = 10.1, ³J_{2',3'cis} = 10.4, ³J_{2',3'trans} = 17.2, ²J_{3'cis/trans} = 1.8, ²J_{1'a/b} = 13.6, ³J_{1'a,2'} = 4.8, ³J_{1'b,2'} = 5.6, ³J_{3'',4''} = 6.6 Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 169.2 (C=O), 134.1 (=CH), 128.1, 127.4, 127.3 (Ph), 116.7 (=CH₂), 95.3 (C-1), 77.0 (C-4), 72.2 (CH₂-Ph), 70.8 (C-1''), 69.9 (C-5), 68.3 (C-3), 67.3 (C-1'), 63.2 (C-6), 51.2 (C-2), 28.8 (C-3''), 26.5 (C-2''), 22.3 (CH₃(Ac)), 8.3 (C-4'') ppm.

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ (558.41) MALDI-TOF-MS: m/z = 559.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 581.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

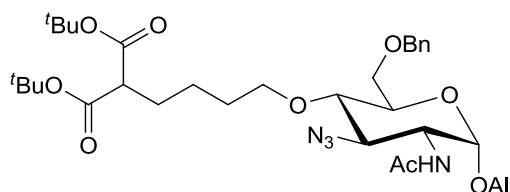
Allyl-2-acetamido-3-azido-6-O-benzyl-4-O-(5'',5''-di-*tert*-butyloxycarbonylpentyl)-2,3-dideoxy- α -D-glucopyranosid (183)

$\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_9$ (646.77 g/mol)

Farbloser Sirup

R_f = 0.10 (PE/EE = 2/1)

$[\alpha]_D^{20}$ = +56.3° (c = 1.2, Aceton)



Nach AAV 3 wurden 200 mg (358 μmol) **182** mit 96 μL (430 μmol) Di-*tert*-butylmalonat und 40 mg (358 μmol) KO^tBu in 4 mL THF umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 2/1) gereinigt.

Es konnten 181 mg (280 μmol) des Produkts erhalten werden. Das entsprach einer Ausbeute von 78%.

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 7.16 (d, 1H, NH), 7.38-7.29 (m, 5H, Ph), 5.91 (dddd, 1H, H-2'), 5.33 (dd, 1H, H-3'trans), 5.16 (dd, 1H, H-3'cis), 4.67 (d, 1H, H-1), 4.57-4.45 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.18 (dd, 1H, H-1'a), 3.96 (dd, 1H, H-1'b), 3.73 (ddd, 1H, H-2), 3.67-3.59 (m, 5H, H-3, H-5, H-6a/b, H-1''a), 3.55-3.47 (m, 1H, H-1''b), 3.34 (dd, 1H, H-4), 3.10 (t, 1H, H-5''), 1.86 (s, 3H, CH₃), 1.85-1.77 (m, 2H, H-4''), 1.65-1.58 (m, 2H, H-2''), 1.46 (s, 18H, 2 $\times$ ^tBu), 1.43-1.38 (m, 2H, H-3'') ppm.

$^3J_{1,2}$ = 3.7, $^3J_{2,\text{NH}}$ = 8.1, $^3J_{2,3}$ = 11.1, $^3J_{3,4}$ = 10.1, $^3J_{4,5}$ = 10.1, $^3J_{2',3'\text{cis}}$ = 10.1, $^3J_{2',3'\text{trans}}$ = 17.3, $^2J_{3'\text{cis/trans}}$ = 1.8, $^2J_{1'\text{a/b}}$ = 13.5, $^3J_{1'\text{a},2'}$ = 4.8, $^3J_{1'\text{b},2'}$ = 5.6, $^3J_{4'',5''}$ = 7.7 Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 170.2 (C=O (Ac)), 168.5, 166.0 (2 $\times$ C=O), 133.7 (=CH), 129.0, 128.4, 127.3 (C_{ar}), 116.7 (=CH₂), 109.3 (C(CH₃)₃), 96.0 (C-1), 76.8 (C-4), 72.5 (CH₂-Ph), 69.9 (C-1''), 69.9 (C-5), 68.3 (C-3), 67.3 (C-1'), 63.2 (C-6), 53.9 (C-5''), 51.2 (C-2), 29.5 (C-2''), 28.3 (C-4''), 27.4 (2 $\times$ (C(CH₃)₃), 23.5 (C-3''), 22.3 (CH₃(Ac)) ppm.

$C_{22}H_{31}IN_4O_5$ (646.77) MALDI-TOF-MS: $m/z = 647.4 [M+H]^+$, 669.4 $[M+Na]^+$, 685.4 $[M+K]^+$.

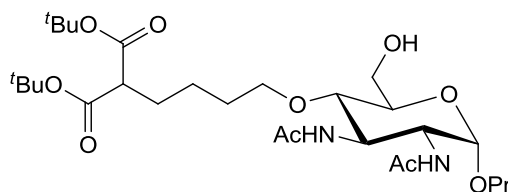
Propyl-2,3-diacetamido-4-O-(5'',5''-dicarboxypentyl)-2,3-dideoxy- α -D-glucopyranosid (184)

$C_{28}H_{50}N_2O_{10}$ (574.34 g/mol) Bild

Farbloser Sirup

$R_f = 0.45$ (DCM/MeOH = 2/1)

$[\alpha]_D^{20} = +77.2^\circ$ (c = 0.2, DMSO)



160 mg (247 μ mol) **183** wurden in 5 mL Methanol nach Zugabe von katalytischen Menge Pd/C unter einer Wasserstoffatmosphäre für acht Stunden gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite entfernt und zur Lösung wurden 1 mL Essigsäureanhydrid gegeben. Dann wurde die Lösung erneut bei Raumtemperatur für drei Stunden gerührt und das Methanol unter vermindertem Druck entfernt.

Das Produkt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH = 5/1) gereinigt. Es konnten 89.4 mg (156 μ mol) erhalten werden. Das entsprach einer Ausbeute von 63%.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.14, 7.10$ (2 $\times$ d, 2 $\times$ 1H, 2 $\times$ NH), 4.77 (d, 1H, H-1), 3.84-3.69 (m, 4H, H-2, H-3, H-1'a, H-6a), 3.71-3.59 (m, 3H, H-5, H-6b, H-1''a), 3.58-3.48 (m, 2H, H-1'b, H-1''b), 3.34 (dd, 1H, H-4), 3.10 (t, 1H, H-5''), 1.89, 1.86 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃(Ac)), 1.84-1.78 (m, 2H, H-4''), 1.66-1.53 (m, 4H, H-2', H-2''), 1.46 (s, 18H, 2 $\times$ tBu), 1.42-1.37 (m, 2H, H-3''), 0.94 (t, 3H, CH₃(Pr)) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.4$, $^3J_{2,NH} = 8.3$, $^3J_{3,NH} = 7.8$, $^3J_{3,4} = 10.2$, $^3J_{4,5} = 10.3$, $^3J_{2',3'} = 7.4$, $^3J_{4'',5''} = 7.5$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 169.2$ (C=O (Ac)), 168.5, 166.3 (2 $\times$ C=O), 109.3 (C(CH₃)₃), 96.0 (C-1), 76.8 (C-4), 69.9 (C-1''), 69.9 (C-5), 68.1 (C-1'), 63.2 (C-6), 53.9 (C-5''), 51.4 (C-3), 51.2 (C-2), 29.5 (C-2''), 28.3 (C-4''), 27.4 (2 $\times$ C(CH₃)₃), 23.7 (CH₃(Ac)), 23.5 (C-3''), 22.3 (C-2'), 10.9 (C-3') ppm.

$C_{28}H_{50}N_2O_{10}$ (574.34) MALDI-TOF-MS: $m/z = 575.3 [M+H]^+$, 598.3 $[M+Na]^+$.

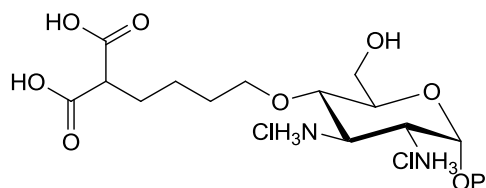
Propyl-2,3-di-aminohydrochlorid-4-(5'',5''-dicarboxypentyl)-2,3-dideoxy- α -D-glucopyranosid (185)

$C_{16}H_{32}Cl_2N_2O_8$ (451.34 g/mol)

Farbloser Sirup

$R_f = 0.43$ (BuOH/AcOH/H₂O = 5/2/2)

$[\alpha]_D^{20} = +102.1^\circ$ (c = 0.1, MeOH)



80 mg (146 μ mol) **184** wurden in 5 mL 2 molarer Salzsäure für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (EE) verfolgt und die Lösung mit einem Gemisch aus Wasser und Ethanol (1 zu 1) codestilliert. Das Produkt wurde über eine Sephadex-LH-20-S in Säule mit Wasser/Methanol (1/1) gereinigt.

Es konnten 36 mg (79 μ mol) des Produkts erhalten werden. Das entsprach einer Ausbeute von 54 %.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D₂O): δ = 4.63 (d, 1H, H-1), 3.89-3.79 (m, 2H, H-1'a, H-6a), 3.71-3.59 (m, 3H, H-5, H-6b, H-1''a), 3.68-3.51 (m, 2H, H-1'b, H-1''b), 3.47-3.30 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 3.15 (t, 1H, H-5''), 1.89, 1.86 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃(Ac)), 1.85-1.77 (m, 2H, H-4''), 1.67-1.54 (m, 4H, H-2', H-2''), 1.43-1.37 (m, 2H, H-3''), 0.98 (t, 3H, CH₃(Pr)) ppm.

$^3J_{1,2} = 3.7$, $^3J_{2,3'} = 7.7$, $^3J_{4'',5''} = 7.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 96.0 (C-1), 76.8 (C-4), 69.9 (C-1''), 68.9 (C-5), 68.3 (C-1'), 63.4 (C-3), 57.4 (C-3), 53.9 (C-5''), 51.2 (C-2), 29.3 (C-2''), 28.5 (C-4''), 23.5 (C-3''), 22.1 (C-2'), 10.7 (C-3') ppm.

8. Sicherheitshinweise

Substanzname	Gefahren- symbol	R-Sätze	S-Sätze	Carc. Cat.
Aceton	F, Xi	11-36-66-67	26-36/37/39-45	-
Acetonitril	F, Xn	11-20/21/22-36	9-16-26-46	-
2-Allyl-diethylmalonat	Xi	36/37/38	26-36	-
2,3-Butandion	F, Xn	11-20/22-37/38-41	26-39	-
Butan-1-ol	Xn	10-22-37/38-41-67	7/9-13-26-37/39-46	-
1-Brom-4-chlorbutan	-	-	23-24/25	-
<i>tert</i> -Butyldiphenyl-chlorosilan	C, Xi	34-37	26-36/37/39-45	-
Camphersulfonsäure	C	34	26-36/37/39-45	-
Carboplatin	T	45-46-61-20/21/22-42/43	53-22-26-36/37/39-45	1
Chloroform	Xn	63-68-45-22-38-40-48/20/22	36/37	2
Cisplatin	T	45-25-41	53-26-39-45	1
Di- <i>tert</i> -butylmalonat	-	-	-	-
Dichlormethan	Xn	40	23-24/25-36/37	3
Diethylether	F+, Xn	12-19-22-66-67	9-16-29-33	-
2,5-Dihydroxybenzoesäure	Xi	36/37/38	26-36	-
Dimethylsulfoxid	Xi	36/37/38	26-36	-
Essigsäure	C	10-35	23.2-26-45	-
Ethanol	F	11	7-16	-
Ethylacetat	F, Xi	11-36-66-67	16-26-33	-
Imidazol	C, Xn	22-34	26-36/37/39-45	-
Kalium- <i>tert</i> -butanolat	C, F	11-14-35	7/9-16-25-36/37/39-45	-
Kieselgel	Xi	36/37	26-37/39	-
Methanol	F, T	11-23/24/25-39/23/24/25	7-16-36/37-45	-

Sicherheitshinweise

Substanzname	Gefahren- symbol	R-Sätze	S-Sätze	Carc. Cat.
Methyliodid	T	21-23/25-37/38-40	36/37-38-45	3
Natriumacetat	-	-	24/25	-
Natriumazid	T+, N	28-32-50/53	28-45-60-61	-
Natriumcyanoborhydrid	T+, C, F, N	11-15-26/27/28-32-34-50/53	26-28-36/37/39-45-61	-
Natriumhydrogencarbonat	-	-	24/25	-
Natriumhydroxid	C	35	26-37/39-45	-
Natriumiodid	Xi	36/38	26	-
Natriumsulfat	-	-	24/25	-
Palladium auf Aktivkohle	F	11	16-24/25	-
Petrolether 50-70	F, N, Xn	11-38-51/53-65-67	9-16-29-33-61-62	-
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	26-28	-
Salzsäure 37%	C	34-37	26-45	-
Schwefelsäure	C	35	26-30-45	-
Silbernitrat	O, C, N	8-34-50/53	26-36/37/39-45-60-61	-
Tetrabutylammoniumfluorid	Xi	36/38	26-37/39	-
Tetrahydrofuran	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33	-
Toluol	F, Xn	11-38-48/20-63-65-67	36/37-62	-
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	Xi	36/37/38	26-37	-
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45	-
Trifluoressigsäure	C	20-35-52/53	9-26-27-28-45-61	-
Trimethylorthoformiat	F, Xi	11-36	9-16-26-29	-
Triphenylmethylchlorid	C	34	26-36/37/39-45	-
Wasserstoff	F ⁺	12	9-16-33	-

9. Literatur

- 1 L. Stryer, *Biochemie*, 5. Auflage, Spektrumverlag, Heidelberg **2002**, 465-508.
- 2 J. Mann, *Secondary Metabolism*, 2nd ed., Clarendon Press, Oxford **1987**, 6-21.
- 3 J. Lehmann, *Kohlenhydrate: Chemie und Biologie*, 2. Auflage, Georg Thieme, Verlag, Stuttgart, New York **1996**, 1-2, 155-218.
- 4 C.-H. Wong, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 376-385.
- 5 A. Schatz, S.A. Waksman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1944**, 57, 244-248.
- 6 A. Ravina, *La Presse médicale* **1949**, 57, 1179.
- 7 T. Takeuchi, T. Hikiji, K. Nitta, S. Yamazaki, S. Abe, H. Takayama, H. Umezawa, *J. Antibiotics* **1957**, 10, 87-93.
- 8 J. Black, B. Calesnick, D. Williams, M.J. Weinstein, *Anti-microbiol. Agents Chemother.* **1963**, 138-147.
- 9 B.D. Davis, *Asian Med. J.* **1968**, 11, 78-85.
- 10 I. Hillebrand, K. Boehme, G. Frank, H. Fink, P. Berchtold, *Res. Exp. Med.* **1979**, 175, 81-86.
- 11 W. Ostertag, G. Roesler, C.J. Krieg, J. Kind, T. Cole, G. Gaedicke, G. Steinheider, N. Kluge, S. Dube, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, 71, 4980-4985.
- 12 E. de Clercq, J. Descamps, P. de Somer, P.J. Barr, A.-S. Jones, R.T. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, 76, 2947-2951.
- 13 W. Bollac, H.R. Hartmann, *Europ. J. Cancer* **1980**, 16, 427-432.
- 14 J.J. Furth, S.S. Cohen, *Cancer Res.* **1968**, 28, 2061-2067.
- 15 R. Grunewald, J.L. Abruzzese, P. Tarassoff, W. Plunkett, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1991**, 27, 258-262.
- 16 D.A. Carson, D.B. Wasson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, 81, 2232-2236.
- 17 A. Goldhirsch, R.Joss, F. Cavalli, R.W. Sonntag, H.J. Ryssel, K.W. Brunner, *Dtsch. Med. Wiss.* **1981**, 106, 1105-1109.
- 18 B.F. Issell, C. Tihon, M.E. Curry, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1982**, 7, 113-115.
- 19 D.S. Richardson, S.A. Johnson, *Blood Rev.* **1997**, 11, 201-223.
- 20 W.E.G. Mueller, Z.-I. Yamazaki, R.K. Zahn, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1972**, 46, 1667-1673.
- 21 I.M. Murray-Lyon, A.L. Eddleston, R. Williams, M. Brown, B.M. Hogbin, A. Bennett, J.C. Edwards, K.W. Taylor, *Lancet* **1968**, 2, 895-898.
- 22 Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*. 259. Auflage, de Gruyter, Berlin, **2002**.

- 23 Autorenkollektiv, *Krebs in Deutschland, Häufigkeit und Trends*, 4. Auflage, Saarbrücken **2004**, herausgegeben von der Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland.
- 24 F. Largaiader, A. Sturm, O. Wicki, H.-J. Senn, P. Drings, A. Glaus, *Checkliste Onkologie*, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart **2001**.
- 25 W.J. Zeller, H. zu Hansen (Hrsg.), *Onkologie*, Econed, Landsberg **1995**.
- 26 M. Peyrone, *Annalen Chem. Pharm.*, **1844**, 51, 1-4.
- 27 A. Werner, A. Miolati, *Z. Phys. Chem.* **1893**, 12, 35-37.
- 28 L. van Camp, T. Krigas, B. Rosenberg, *Nature* **1965**, 205, 698-699.
- 29 B. Rosenberg, L. van Camp, E.B. Grimley, A.J. Thomson, *J. Biol. Chem.* **1967**, 242, 1347-1352.
- 30 J.E. Troske, V.H. Monsoer, L. van Camp, B. Rosenberg, *Nature* **1969**, 222, 385-386.
- 31 W. Voigt, A. Dietrich, H.-J. Schmoll, *Pharm. unserer Zeit* **2006**, 35, 134-142.
- 32 S.E. Miller, K.J. Gerard, D.A. House, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, 190, 135-144.
- 33 S.E. Miller, D.A. House, *Inorg. Chim. Acta* **1990**, 173, 53-60.
- 34 J.J. Gullo, C.L. Litteest, P.J. Maguire, B.I. Sikic, D.F. Hoth, P.V. Wolley, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1980**, 5, 21-27.
- 35 J.W. Reishus, S.M. Martin Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2457-2467.
- 36 F. Aprile, S.M. Martin Jr., *Inorg. Chem.* **1962**, 1, 551-557.
- 37 G. Speelmans, W.H. Sips, R.J.H. Grisel, R.W. Staffhorst, A.M. Fichtinger-Schepman, J. Reedijk, B. de Kruijff, *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, 1283, 60-66.
- 38 P. Köpf-Maier, S.K. Mühlhausen, *Chem. Biol. Interact.* **1992**, 82, 295-316.
- 39 E.R. Jamieson, S.J. Lippard, *Chem. Rev.* **1999**, 9, 2467-2498.
- 40 J.M. Pascoe, J.J. Roberts, *Biochem. Pharmacol.* **1974**, 23, 1345-1357.
- 41 M. Akaboshi, K.Kawai, H. Maki, K. Akuta, Y. Ujeno, T. Miyahara, *Jpn. J. Cancer Res.* **1992**, 83, 522-526.
- 42 S.J. Berners-Price, K.J. Barnham, U. Frey, P.J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1283-1291.
- 43 M. Crul, J.H.M. Schellens, J.H. Beijnen, M. Maliepaard, *Cancer Treat. Rev.* **1997**, 23, 341-366.
- 44 S.E. Sherman, D. Gibson, A.H. Wang, S.J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7368-7381.
- 45 P.M. Takahara, A.C. Rosenzweig, C.A. Frederick, S.J. Lippard, *Nature* **1995**, 377, 649-652.

- 46 Y. Wu, D. Bhattacharyya, C.L. King, I. Baskerville-Abraham, S.-H. Huh, G. Boysen, J.A. Swenberg, B. Temple, S.L. Campbell, S.G. Chaney, *Biochemistry* **2007**, 46, 6477-6487.
- 47 A. Gelasco, S.J. Lippard, *Biochemistry* **1998**, 37, 9230-9239.
- 48 D. Yang, S.S.G.E. van Boom, J. Reedijk, J.H. Van Boom, A.H.-J. Wang, *Biochemistry* **1995**, 34, 12912-12920.
- 49 J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 198-200, 873-881.
- 50 J.A. Mello, S. Acharya, R. Fishel, J.M. Essigmann, *Chem. & Biol.* **1996**, 3, 579-589.
- 51 D. Duckett, J.T. Drummond, A.I.H. Murchie, J.T. Reardon, A. Sancar, D.M.J. Lilley, P. Modrich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 6443-6447.
- 52 P.M. Pil, S.J. Lippard, *Science* **1992**, 256, 234-237.
- 53 D.K. Treiber, X. Zhai, H.-M. Jantzen, J.M. Essigmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 5672-5676.
- 54 P. Vichi, F. Coin, J.-P. Renaud, W. Vermeulen, J.H.J. Hoeijmakers, D. Moras, J.-M. Egly, *EMBO J.* **1997**, 16, 7444-7456.
- 55 Z.H. Siddik, *Oncogene* **2003**, 22, 7265-7279.
- 56 J.C. Huang, D.B. Zamble, J.T. Reardon, S.J. Lippard, A. Sancar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 10394-10398.
- 57 P.J. Loehrer, L.H. Einhorn, *Ann. Intern. Med.* **1984**, 100, 704-713.
- 58 Q. Chau, D.J. Stewart, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1999**, 44, 193-202.
- 59 S. Komiya, M.C. Gebhardt, D.C. Mangham, A. Inoue, *J. Orthop. Res.* **1998**, 16, 15-22.
- 60 Z. Yang, P.J. Faustino, P.A. Andrews, R. Monastral, A.A. Rasmussen, C.D. Ellison, K.J. Cullen, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, 46, 255-262.
- 61 S.L. Kelley, A. Basu, B.A. Teicher, M.P. Hacker, D.H. Hamer, J.S. Lazo, *Science* **1988**, 241, 1813-1815.
- 62 J.M. Yuhas, F. Culo, *Cancer Treat. Rep.* **1980**, 64, 57-64.
- 63 Y.-E. Kwon, K.-J. Whang, Y.-J. Park, K.H. Kim, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1669-1676.
- 64 H.J. Schmoll, K. Höfken, K. Possinger, *Kompndium Intrinsischer Onkologie*, 3. Auflage, Springer, Heidelberg **1999**.
- 65 N.D. Tinker, H.L. Sharma, C.A. McAuliffe, *Platinum and other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Ed.: M. Nicolini, M. Nijhoff, Boston, MA **1988**, 144-159.

- 66 M.J. Cleare, J.D. Hoeschele, *Bioinorg. Chem.* **1973**, 2, 187-210.
- 67 M.J. Cleare, *Coord. Chem. Rev.* **1974**, 12, 349-405.
- 68 J.D. Ranford, P.J. Sadler, K. Balmanno, D.R. Newell, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 125-129.
- 69 R.J. Knox, F. Friedlos, D.A. Lydall, J.J. Roberts, *Cancer Res.* **1986**, 46, 1972-1979.
- 70 U. Frey, J.D. Ranford, P.J. Sadler, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 1333-134.
- 71 P.J. O'Dwyer, J.P. Stevenson, S.W. Johnson, *Drugs* **2000**, 59, 19-27.
- 72 A. de Graeff, R.J. Slebos, S. Rodenhuis, *Cancer chemother. pharmacol.* **1988**, 22, 325-332.
- 73 T.A. Connors, M. Jones, W.C.J. Ross, P.D. Braddock, A.R. Khokhar, M.L. Tobe, *Chem. Biol. Interactions* **1972**, 5, 415-424.
- 74 J. Malina, O. Novakova, M. Vojtiskova, G. Natile, V. Brabec, *Biophysical J.* **2007**, 93, 3950-3962.
- 75 O. Rixe, W. Ortuzar, M. Alvarez, R. Parker, E. Reed, K. Paull, T. Fojo, *Biochemical Pharmacology.* **1996**, 52, 1855-1865.
- 76 F.A. Levi, R. Zidani, J.-M. Vannetzel, B. Perpoint, C. Focan, R. Faggiuolo, P. Chollet, C. Garufi, M. Itzhaki, L. Dogliotti, S. Lacobelli, R. Adam, F. Kunstlinger, J. Gastiaburu, H. Bismuth, C. Jasmin, J.-L. Misset, *J. Natl. Cancer Inst.* **1994**, 86, 1608-1617.
- 77 T. Totani, K. Aono, M. Komura, Y. Adachi, *Chem. Lett.* **1986**, 429-432.
- 78 M. E. Alberto, M. F. Lucas, M. Pavelka, N. Russo, *J. Phys. Chem.* **2009**, 14473-14479.
- 79 M.A. Jakupiec, M. Galanski, B.K. Keppler, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **2003**, 146, 1-53.
- 80 J. Holford, S.Y. Sharp, B.A. Murrer, M. Abrams, L.R. Kelland, *Br. J. Cancer* **1998**, 77, 366-373.
- 81 M.E. Gore, *Eur. J. Cancer* **2002**, 38, 2416-2420.
- 82 J. Holford, *Anticancer Drug Design* **1998**, 13, 1-18.
- 83 J. Holford, P.J. Beale, F.E. Boxall, S.Y. Sharp, L.R. Kelland, *Eur. J. Cancer* **2000**, 36, 1984-1990.
- 84 J. Treat, *Eur. J. Cancer* **2002**, 38, S13-S18.
- 85 P. Rogers, F.E. Boxall, C.P. Allot, T.C. Stephens, L.R. Kelland, *Eur. J. Cancer* **2002**, 38, 1653-1660.
- 86 P. Beale, *Br. J. Cancer* **2003**, 88, 1128-1134
- 87 L.R. Kelland, *Cancer Res.* **1993**, 53, 2581-2586.

- 88 M.J. McKeage, *Cancer Res.* **1994**, 54, 4118-4122.
- 89 M.J. McKeage, *J. Clin. Oncol.* **1997**, 15, 2691-2700.
- 90 L. Kelland, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**, 9, 1373-1382.
- 91 H. Choy, *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2006**, 6, 973-982.
- 92 N.J. Wheate, S. Walker, G.E. Craig, R. Oun, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8113-8127.
- 93 V. Brabec, *Biochemistry* **1999**, 38, 6781-6790.
- 94 E. Barsanetti, A. Pasini, G. Pezzoni, G. Pratesi, G. Savi, R. Supino, F. Zunino, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, 93, 167-172.
- 95 A. Colombo, R. Di Gioia, A. Pasini, T. Dasdia, F. Zunino, *Inorg. Chim. Acta* **1986**, 125, L1-L3.
- 96 J.J. Criado, M.F. Domínguez, M. Medarde, E.R. Fernández, R.I.R. Macías, J.J.G. Marín, *Bioconjugate Chem.* **2000**, 11, 167-174.
- 97 O. Briz, M. Angeles Serrano, N. Rebollo, B. Hagenbuch, P.J. Meier, H. Koepsell, J.J.G. Marín, *Mol. Pharmacol.* **2002**, 61, 853-860.
- 98 T. Tsubomura, S. Yano, K. Kobayashi, T. Sakurai, S. Yoshikawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 6, 459-460.
- 99 T. Tsubomura, M. Ogawa, S. Yano, K. Kobayashi, T. Sakurai, S. Yoshikawa, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 2622-2626.
- 100 I. Berger, A. A. Nazarov, C. G. Hartinger, M. Groessl, S.-M. Valiahdi, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *ChemMedChem.* **2007**, 2, 505-514.
- 101 S. Hanessian, J.-Y. Gauthier, K. Okamoto, A.L. Beauchamp, T. Theophanides, *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 880-885.
- 102 Y. Mikata, Y. Shinohara, K. Yoneda, Y. Nakamura, K. Esaki, M. Tanahashi, I. Brudzińska, M. Yokoyama, K. Mogami, T. Tanase, T. Kitayama, K. Takashiba, K. Nabeshima, R. Takagi, M. Takatani, T. Okamoto, I. Kinoshita, M. Doe, A. Hamazawa, M. Morita, F. Nishida, T. Sakakibara, C. Orvig, S. Yano, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3783-3789.
- 103 Y. Mikata, Y. Shinohara, K. Yoneda, Y. Nakamura, I. Brudzińska, T. Tanase, T. Kitayama, R. Takagi, T. Okamoto, I. Kinoshita, M. Doe, C. Orvig, S. Yano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 3045-3047.
- 104 Y. Chen, M.J. Heeg, P.G. Braunschweiger, W. Xie, P.G. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1768-1769.
- 105 Y. Chen, A. Janczuk, X. Chen, J. Wang, M. Ksebati, P.G. Wang, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1043-1046.

- 106 A. Appelt, A.C. Willis, S.B. Wild, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1988**, 938-940.
- 107 M.A. Andrews, E.J. Voss, G.L. Gould, W.T. Klooster, T.F. Koetzle, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5730-5740.
- 108 R.A. Tromp, S.S.G.E. van Boom, C.M. Timmers, S. van Zutphen, G.A. van der Marel, H.S. Overkleeft, J.H. van Boom, J. Reedijk, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4273-4276.
- 109 Q. Gao, M.A. Gallop, J.-N. Xiang, *Platinum-containing compounds exhibiting cytostatic activity, synthesis and methodes of use*, WO Patent 2006091790, **2006**; *Chem. Abstr.* 145:283352.
- 110 Y. Ohya, K. Nagatomi, T. Ouchi, *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 927-933.
- 111 C.G. Hartinger, A.A. Nazarov, S.M. Ashraf, P.J. Dyson, B.K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2574-2591.
- 112 L. Kelland, *Nature Reviews* **2007**, 573-584.
- 113 O. Warburg, *Science* **1956**, *123*, 309-314.
- 114 R.A. Gatenby, R.J. Gillies, *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 891-899.
- 115 D.M. Clode, *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 491-513.
- 116 O.T. Schmidt, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 318-325.
- 117 R.F. Brady, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 35-40.
- 118 N.A. Hughes, C.D. Maycock, *Carbohydr. Res.* **1974**, *35*, 247-250.
- 119 C.T. Bishop, F.P. Cooper, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2743-2758.
- 120 L.M. Lerner, *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, 117-185.
- 121 P.L. Barili, G. Berti, G. Catelani, F. Colonna, A. Marra, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *20*, 2307-2310.
- 122 A. Hense, S.V. Ley, H.M.I Osborn, D.R. Owen, J.-F. Poisson, S.L. Warriner, K.E. Wesson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2023-2031.
- 123 J.-L. Montchamp, F. Tian, M.E. Hart, J.W. Frost, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3897-3899.
- 124 S.K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *2*, 95-98.
- 125 S.A. Nepogodiev, S. Dedola, L. Marmuse, M.T. De Oliveira, R.A. Field, *Carbohydr. Res.* **2007**, 529-540.
- 126 S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977.
- 127 P. Grice, S.V. Ley, J. Pietruszka, H.W.M. Priepke, S.L. Warriner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 351-363.
- 128 E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1145-1167.
- 129 K.P. Ravindranathan Kartha, H.J. Jennings, *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 777-81.

- 130 F. Smith, J.W. van Cleve, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1912-1913.
- 131 W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 957-982.
- 132 G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62B, 1613-1614.
- 133 R.S. Bhatt, L. Hough, A.C. Richardson, *Carbohydr. Res.* **1975**, 43, 57-67.
- 134 P.J. Garegg, H. Hultberg, S. Wallin, *Carbohydr. Res.* **1982**, 108, 97-101.
- 135 H. Wang, L. Sun, S. Galzernik, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2953-2956.
- 136 H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1528-1532.
- 137 O. Aronov, A.T. Horowitz, A. Gabizon, D. Gibson, *Bioconjugate Chem.* **2003**, 14, 563-574.
- 138 J. Möker, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4842-4847.
- 139 W.A.P. Black, J.A. Colquhoun, E.T. Dewar, *Carbohydr. Res.* **1967**, 5, 362-365.
- 140 M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2037-2056.
- 141 T.M. Trnka, R.H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18-29.
- 142 N. Calderon, H.Y. Chen, K.W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3327-3329.
- 143 Y. Chauvin, J.L. Herisson, *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161-176.
- 144 R.L. Banks, G.C. Bailey, *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop.* **1964**, 3, 170-173.
- 145 R.R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 98-104.
- 146 G.C. Bazan, J.H. Oskam, H.N. Cho, L.Y. Park, R.R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6899, 6907.
- 147 S.T. Nguyen, L.K. Johnson, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 397-3975.
- 148 E.L. Dias, S.T. Nguyen, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3887-3897.
- 149 M.S. Sanford, J.A. Love, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6543-6554.
- 150 M.S. Sanford, M. Ulman, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 749-750.
- 151 M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953-956.
- 152 S.B. Garber, J.S. Kingsbury, B.L. Gray, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168-8179.
- 153 A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3042.
- 154 G. Descotes, J. Ramja, J.-M. Basset, S. Pagano, E. Gentil, J. Banoub, *Tetrahedr.* **1996**, 52, 10903-10920.
- 155 P.A.V. van Hooft, M.A. Leeuwenburgh, H.S. Overkleeft, G.A. van der Marel, C.A.A. van Boeckel, J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6061-6064.
- 156 A.K. Ghosh, J. Cappiello, D. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4651-4654.
- 157 D.J. Holt, W.D. Barker, P.R. Jenkins, D.L. Davies, S. Garratt, J. Fawcett, D.R.

- Russell, S. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3298.
- 158 A.F. Houry, Z. Xu, D.A. Cogan, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2943.
- 159 C.F. Sturino, J.C.Y. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9623.
- 160 P.A. Evans, V.S. Murthy, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6768.
- 161 D. Calimente, M.H.D. Postema, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1770.
- 162 C.M. Huwe, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1621.
- 163 C.M. Huwe, S. Blechert, *Synthesis* **1997**, 61.
- 164 R. Dominique, S.K. Das, R. Roy, *Chem. Commun.* **1998**, 2437-2438.
- 165 R. Roy, S.K. Das, R. Dominique, M.C. Trono, F. Hernandez-Mateo, F. Santoyo-González, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 565-571.
- 166 Y.-J. Hu, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 3305-3308.
- 167 R. Roy, R. Dominique, S.K. Das, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5408-5412.
- 168 J. Ramja, G. Descotes, J.M. Basset, A. Mutch, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 125.
- 169 D.J. O'Leary, H.E. Blackwell, R.A. Washenfelder, R.H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7427.
- 170 M. Schuster, N. Lucas and S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 823.
- 171 K. Nomura, R.R. Schrock, *Macromolecules* **1996**, 29, 540.
- 172 C. Fraser, R. H. Grubbs, *Macromolecules* **1995**, 28, 7248.
- 173 K.H. Mortell, M. Gingras, L.L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12 053
- 174 M. Kanai, K.H. Mortell, L.L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9931
- 175 R. Roy, S.K. Das, *Chem. Commun.* **2000**, 519-529.
- 176 M. Jørgensen, P. Hadwiger, R. Madsen, A.E. Stütz, T.M. Wrodnigg, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 565-588.
- 177 G.X. Chang, T. Lowary, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4561-4564.
- 178 R. Madsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 399-415.
- 179 C. Mukherjee, A.K. Misra, *J. Carbohydr. Chem.* **2009**, 28, 475-482.
- 180 A.H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, 39, 13.
- 181 V.I. Boyko, R.V. Rodik, I.N. Severenchuk, Z.V. Voitenko, V.I. Kalchenko, *Synthesis*, **2007**, 14, 2095-2096.
- 182 O. Aronov, A.T. Horowitz, A. Gabizon, D. Gibson, *Bioconjugate Chem.* **2003**, 14, 563-574.
- 183 P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübke, T. Tsumaki, *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 503, 84-130.
- 184 M. Calvin, R.H. Bailes, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 949-954.
- 185 G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 2344-2359.

- ¹⁸⁶ S.M. Cohen, Y. Mikata, Q. He, S.J. Lippard, *Biochemistry* **2000**, 39, 11771-11776.
- ¹⁸⁷ W. Meyer zu Reckendorf, *Methods. Carbohydr. Chem.* **1972**, 6, 266-273.
- ¹⁸⁸ C.D. Warren, R.W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **1977**, 53, 67-84.
- ¹⁸⁹ A.V. Demchenko, P. Pornsuryasak, C. de Meo, *J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 782-784.
- ¹⁹⁰ U. Salge, P. Kilian, K. Neumann, H.P. Elsässer, K. Havelmann, H.H. Heidtmann, *Int. J. Cancer* **1990**, 45, 1143-1150.
- ¹⁹¹ P.R. Twentyman, M. Luscombe, *Br. J. Cancer* **1987**, 56, 279-285.
- ¹⁹² H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

Lebenslauf

Janina Margret Möker

geboren am 18.10.1982 in Buxtehude

Schulebildung:

1989-1993	Grundschule Dollern
1993-1995	Orientierungsstufe Horneburg
1995-2002	Gymnasium Athenaeum Stade
	Abschluss: Abitur

Studium:

2002-2007	Chemie (Diplom) Universität Hamburg
August 2004	Vordiplomprüfungen
April 2007	Hauptdiplomprüfungen
Mai – Okt. 2007	Diplomarbeit im Arbeitskreis von Herrn Prof. J. Thiem, Department Chemie, Universität Hamburg mit dem Titel „Synthese und Charakterisierung von glycofunktionalisierten Platin-Komplexe“.
seit Dez. 2007	Dissertation im Arbeitskreis von Herrn Prof. J. Thiem, Department Chemie, Universität Hamburg mit dem Arbeitstitel „Synthese, Charakterisierung und Untersuchung von glycofunktionalisierten Platin-Komplexe“.

Tätigkeiten:

Juli – Oktober 2007	Studentische Hilfskraft im Rahmen des SFB 470 am Department Chemie der Universität Hamburg.
Dez. 07 – März 09	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Rahmen des SFB 470 am Department Chemie der Universität Hamburg.
seit April	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im organisch-chemischen Praktikum für Studierende mit Chemie im Nebenfach an der Universität Hamburg.

Publikationen:

Zeitschriftenbeitrag: „Synthesis of novel *gluco*- and *galacto*-functionalized platinum complexes”, J. Möker, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4842-4847.

Posterpräsentation: „Synthesis of novel glycofunctionalized platinum complexes” (PA 019), J. Möker, J. Thiem, *15th European carbohydrate Symposium* in Wien, 19-24. Juli **2009**.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation „Neuartige glycofunktionalisierte Platin-Komplexe mit potentieller Antitumorwirkung“ selbstständig angefertigt und nur die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem Prüfungsverfahren vorgelegen hat. Es handelt sich hierbei um meinen ersten Promotionsversuch.

Hamburg, 05. Januar 2011

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die irgendwie zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und zwar bei:

- **Herrn Prof. Thiem** (noch einmal), denn ohne seine Betreuung wäre keine der letzten 163 Seite gefüllt worden,
- **Dennis**, denn ohne ihn wäre ich nur ein halber Mensch und hätte aufgegeben bevor es eigentlich begonnen hat,
- meiner Familie, die mir finanziell und seelisch eine große Stütze war,
- meinen drei Laborpartner: **Agnes**, für das Öffnen der Tür zum AK Thiem, **Janna**, für alles was wir geteilt haben und für die Freundschaft, die sie mir entgegen brachte und bringt, **Yevgeniy**, für unser eheähnliches Verhältnis mit viel Schokolade aber ohne Sex,
- **Maik** für diverse Unterhaltungen übers Backen, Fußball und so weiter, aber auch fürs „Protonenzählen“ und dafür das sie immer ein Ohr für meine Probleme hat,
- **Lilia** und **Kirsten**, nicht nur für alle Tipps und Tricks sondern auch für alle Nahrungsmittel (lebenserhaltende Maßnahmen), die besten Tüpfelspitzen der Welt, ärztliche Versorgung usw.
- **Herwig**, dafür dass er oft das größere Mädchen war, um dann zu den richtigen Zeitpunkten den großen Helden zu spielen,
- **Kathrin**, **Ju**, **Ann-Chris** und **Jasmin** mit denen ich während des Studiums viel Spaß hatte und ohne deren Kameradschaft alles noch mal viel schlimmer gewesen wäre,
- dem Rest des AK Thiems, für das bereitwillige Verzehren meines Kuchens, allen Spaß, den wir mit einander hatten und auch dafür, dass ich meine Geduld an ihnen erproben konnte,
- der Belegschaft des OC-Nebenfachpraktikum, besonders bei meinen „Labornachbarn“ Moritz und Kristina mit denen ich so manchen stressigen Tag geteilt habe,
- allen OC-F- und ISP-Praktikanten und Praktikantinnen für die vielen Synthesen und die Ausdauer bei den säulenchromatographischen Trennungen, besonders bei Patrizia, Svenja, Hannes und Corinna,
- dem OC-NMR-Team und der Massenabteilung, für das Messen zahlreicher Spektren

- und bei der heiligen Papierkugel, die eine Ecke verursachte, auf die ein Tor folgte, welches zum Weiterkommen führte.

„Jedem seine fünf Minuten und jedem sein Talent, jedem seinen Strohhalm an dem alle Hoffnung hängt, jedem seine gute Miene zu diesem endlos bösen Spiel, all die zahllosen Bemühungen, die jeder überleben will.

Jedem seine Schönheit und jedem genug Kraft, jedem so viel Hoffnung, dass er es bis zum Ende schafft und jedem seine Nerven und seine Leidenschaft, die wirst du brauchen, das wirst du merken, so was lernst du mit der Zeit.“ (Herrenmagazin, Alle sind so, 2010)