Synthese und Charakterisierung fluorierter Ketoheptosen mit potentieller diabetogener Aktivität

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
am Department Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Daniel Waschke
aus Hamburg

Hamburg
2010

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Thiem

2. Gutachter: Prof. Dr. C. Meier

Datum der Disputation: 10.12.2010

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2008 bis Oktober 2010 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. J. Thiem möchte ich nicht nur für die interessante Aufgabenstellung und die freundliche Betreuung im Verlauf dieser Arbeit, sondern auch für den wissenschaftlichen Freiraum bei der Gestaltung der Arbeit danken.

Für meine Mutter

Fry: "Hey, wait! I'm having one of those things...

You know, a headache with pictures."

Leela: "An idea?"

aus: ***Futurama***

Danksagung

Herrn Prof. Dr. J. Thiem möchte ich für die sehr interessante Themenstellung, die hervorragenden experimentellen Bedingungen zur Durchführung dieser Arbeit, für die ausgezeichnete Betreuung und für die zahlreichen Anregungen danken.

Mein Dank gilt weiter dem Team um Herrn Dr. V. Sinnwell und später Herrn Dr. Hackl im Institut für Organische Chemie für die Messung der NMR-Spektren. Für die Messung der ^{19}F-NMR-Spektren danke ich dem Team um Herrn Dr. E. Haupt aus dem Institut für Anorganische Chemie.

Beim MS-Service um Herrn Dr. S. Franke bedanke ich mich für die zügige Vermessung der zahlreichen ESI-Proben.

Frau Isabelle Nevoigt danke ich für die Vermessung und Bestimmung der Kristallstrukturen.

Für die Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeiten einiger synthetisierter Verbindungen danke ich Herrn Prof. Dr. U. Himmelreich (Universität Leuven), sowie für die Durchführung der Toxizitätstests Frau Charis Schlundt (CAN GmbH, Hamburg).

Des Weiteren danke ich dem gesamten Arbeitskreis um Herrn Prof. Dr. J. Thiem, bestehend aus Janina, Janna, Jessica, Julian, Kirsten, Lilia, Maike, Martin, Sebastian K., Sebastian M., Stefanie und Yevgeniy für die Hilfsbereitschaft und das gute Arbeitsklima. Im Einzelnen bedanken möchte ich mich bei...

...Janina für das üppige Catering zu festlichen Anlässen.

...Julian (Jürgen), dessen Hilfsbereitschaft in Form zahlreicher Ideen und Vorschläge ich bis zum heutigen Tage konsequent ignoriert habe.

...Kirsten und Lilia für die vielen Filterpapiere, die ich ungestraft entwenden durfte.

...Maike für die Instandhaltung meiner (inzwischen verlassenen) Farm und nicht weniger auch für das Catering zu diversen Anlässen.

...Martin für das gemeinsame Überstehen der Schreibphase.

...Sebastian M. für die hilfreichen Tipps und vielen fachlichen Gespräche.

Meinem ehemaligen Laborkollegen Sebastian K. bin ich äußerst dankbar für den vielen Glasbruch, den wir gemeinsam erleben durften („Kaputtski“), die damit verbundenen vergossenen Tränen und die leider viel zu seltenen gemeinsamen Mittagspausen („Kumpirski“).

Nicht weniger dankbar bin ich natürlich allen Praktikanten und Modulanten aus OC-F, ISP, etc. denen ich wahrscheinlich durch die Bank weg zu viel abverlangt habe. In diesem Zusammenhang danke ich auch Anna, die im Rahmen ihrer Bachelor-Arbeit einen großen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Meiner Mutter danke ich dafür, dass sie immer für mich da war und immer an mich geglaubt hat.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2FG	2-Desoxy-2-fluor-D-glucose
2FM	2-Desoxy-2-fluor-D-mannose
6FG	6-Desoxy-6-fluor-D-glucose
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	acetyl
Acyl-CoA	Acyl-Coenzym A
ADP	Adenosindiphosphat
arom	aromatisch
ATP	Adenosintriphosphat
ax	axial
BADMA	Benzaldehyddimethylacetal
Bn	benzyl
Boc	*tert*-butyloxycarbonyl
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cat	katalytisch
COSY	*correlated spectroscopy*
Cp	cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DM	Diabetes mellitus
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	*desoxyribonucleic acid*
DSC	*N*,*N*'-Disuccinimidylcarbonat
DTBZ	Dihydrotetrabenazin
EE	Ethylacetat
eq	Äquivalente, äquatorial

ESI	*electrospray ionization*
Et	ethyl
G6P	D-Glucose-6-phosphat
GK	Glucokinase
GKA	Glucokinase Aktivator
GKRP	Glucokinase-Regulator-Protein
GLUT	Glucosetransporter
HMBC	*heteronuclear multiple bond coherence*
HSQC	*heteronuclear single quantum coherence*
IDDM	*insulin-dependent diabetes mellitus*
IFG	*impaired fasting glucose*
IGT	*impaired glucose tolerance*
ITF	Intrinsische Tryptophan-Fluoreszenz
LDH	Lactatdehydrogenase
LIST	*ligand-induced slow transaction model*
Lit.	Literatur
MALDI	*matrix assisted laser desorption/ionization*
MCPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Me	methyl
MODY2	*maturity onset diabetes of the young*
MRI	*magnetic resonance imaging*
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NBS	*N*-Bromsuccinimid
NEFA	*non-esterified fatty acid*
NHS	*N*-Hydroxysuccinimid
NIDDM	*non-insulin-dependent diabetes mellitus*
NIS	*N*-Iodsuccinimid
NMR	*nuclear magnetic resonance*
NOESY	*nuclear overhauser enhancement spectroscopy*
PCC	Pyridinium-chlorochromat
PE	Petrolether 50-70
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PFPE	Perfluor-Polyethylen
Ph	phenyl
PHHI	*persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infants*
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PNDM	*permanent neonatal diabetes mellitus*
RNA	*ribonucleic acid*
RP	*reversed-phase*
STZ	Streptozotocin
SUR	Sulfonylharnstoff-Rezeptor
TA	Transaldolase
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl
*t*Bu	*tert*-Butyl
Tf	triflyl
THF	Tetrahydrofuran
TOF	*time of flight*
Tol	Toluol
UDP	Uridindiphosphat
VMAT	vesikulärer Monoamintransporter

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

Kohlenhydrate 1

Diabetes mellitus 5

Beta-Zellen 12

Glucokinase 18

Ketopheptosen 27

2. KENNTNISSTAND 35

Literaturbekannte Synthesen von Ketoheptosen 35

Nicht invasive Bildgebung 37

Metabolismus fluorierter Monosaccharide 42

3. ZIELSETZUNG 45

4. SYNTHETISCHE ARBEITEN UND RESULTATE 46

Teil I: Synthese unmodifizierter Ketoheptosen 46

Teil II: Synthese modifizierter Derivate 57

Teil III: Untersuchungen zur Synthese eines STZ-abgeleiteten Derivates 87

Teil IV: Weitere Untersuchungen zur Synthese und Integration fluorierter Spacersysteme 92

5. ZUSAMMENFASSUNG 100

6. SUMMARY 102

7. EXPERIMENTELLER TEIL 104

Allgemeine Arbeitsmethoden 104

Allgemeine Arbeitsvorschriften 107

Spezielle Arbeitsvorschriften 111

8. ANHANG 199

Sicherheitshinweise 199

Kristalldaten 202

Toxikologiedaten 231

Literaturverzeichnis 234

1. *EINLEITUNG*

Kohlenhydrate

Kohlenhydrate sind neben den Proteinen, Nucleinsäuren und Lipiden eine der vier bedeutendsten Klassen von Naturstoffen. Sie machen wegen ihrer substantiellen Bedeutung in allen Lebensformen den größten Anteil der organischen Materie auf der Erde aus. Alleine durch die Photosynthese werden weltweit pro Jahr rund 200 Milliarden Tonnen Kohlenhydrate neu gebildet.[1,2,3]

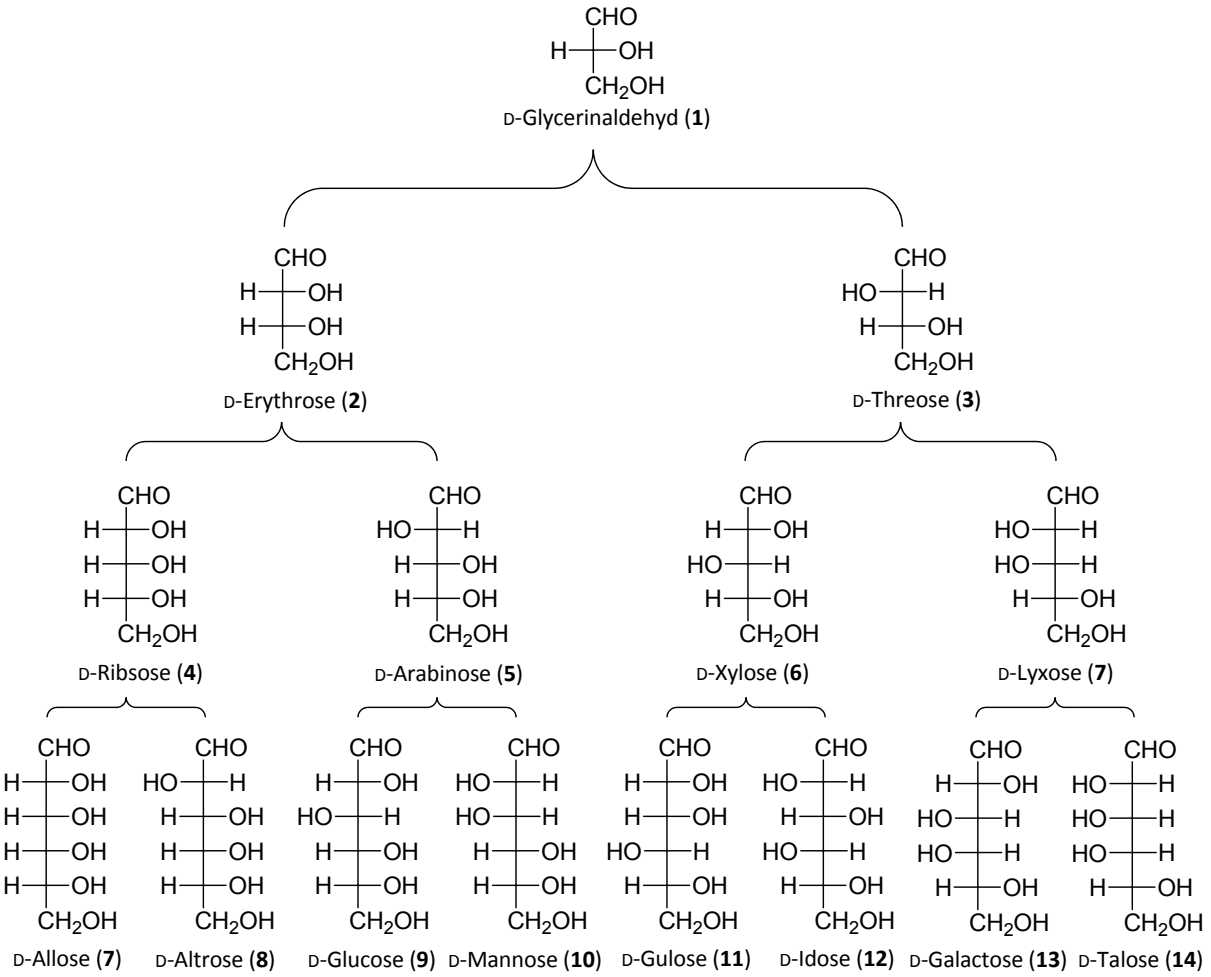


Abbildung 1: Stammbaum der D-Aldosen in der Fischer-Projektion.

Der hohe Stellenwert der Kohlenhydrate zeigt sich durch ihre Ubiquität:

So sind sie von entscheidender Bedeutung als ...

... Energiespeicher, Brennstoff und metabolische Intermediate.

... Gerüststruktur der RNA und DNA in der Form von D-Ribose (**4**, Abbildung 1).

... Baustoff für die Zellwände von Bakterien und Pflanzen.

... Mediator für die Zell-Zell-Erkennung oder Zelladhäsion in Form von Glycoproteinen oder Glycolipiden.[1,2,3]

Definitionsgemäß handelt es sich bei Kohlenhydraten um partiell oxidierte, mehrwertige Alkohole mit der allgemeinen Summenformel $C_n(H_2O)_n$. Dabei wird zwischen Aldosen und Ketosen unterschieden, die je nach Kettenlänge unterteilt werden in Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen und so weiter (siehe Abbildung 1). Die dort gezeigten Monosaccharide lassen sich alle ausgehend von D-Glycerinaldehyd (**1**) darstellen. Die schrittweise Verlängerung der Kohlenhydrate erzeugt bei jeder Einführung eines weiteren Kohlenstoffatoms zwei Produkte. So entstehen bei der dreimaligen Kettenverlängerung von D-Glycerinaldehyd (**1**) acht unterschiedliche Hexosen (Abbildung 1). Besonders hervorzuheben aus den gezeigten Monosacchariden sind die D-Ribose (**4**) und die D-Glucose (**9**).[1,2,4]

Monosaccharide liegen in Lösung größtenteils als reaktives Halbacetal vor und reagieren leicht mit Alkoholen unter Bildung von Glycosiden. Handelt es sich bei diesen Alkoholen um weitere Zucker, kommt es zur Entstehung von Oligo- und Polysacchariden. Durch die hohe Funktionalität der einzelnen Monosaccharide sind diverse Möglichkeiten der Verknüpfung realisierbar und es entsteht eine große Vielfalt an unterschiedlichen Oligo- und Polysacchariden. Daher werden strukturell verschlüsselte Oligo- und Polysaccharide von der Natur unter anderem als Informationsspeicher genutzt. Durch die Bildung von Glycokonjugaten (komplexe Kohlenhydrate gebunden an Proteine oder Lipide) lässt sich dieses Informationsspektrum nochmals potenzieren. Die Erfassung dieser Informationen erfolgt durch spezialisierte Proteine (Lektine) und bestimmt wichtige biochemische Vorgänge, wie die Zell-Zell-Erkennung oder die Zelladhäsion.[1,3]

Die Nutzung der D-Glucose (**9**) als Brennstoff, Energiespeicher und biologisches Baumaterial ist für alle Lebensformen auf der Erde lebensnotwendig. Gebildet durch die Photosynthese und verknüpft zu unverzweigten Polysacchariden dient sie in Form von Cellulose als Gerüstmaterial pflanzlicher Zellwände. Cellulose ist die mengenmäßig häufigste organische Verbindung und das häufigste Polysaccharid. Speichern können Pflanzen Energie in Form von

Stärke (verzweigte Polysaccharide). Je nach Art der Verzweigung werden zwei Formen der Stärke unterschieden, Amylose und Amylopektin.[1,2]

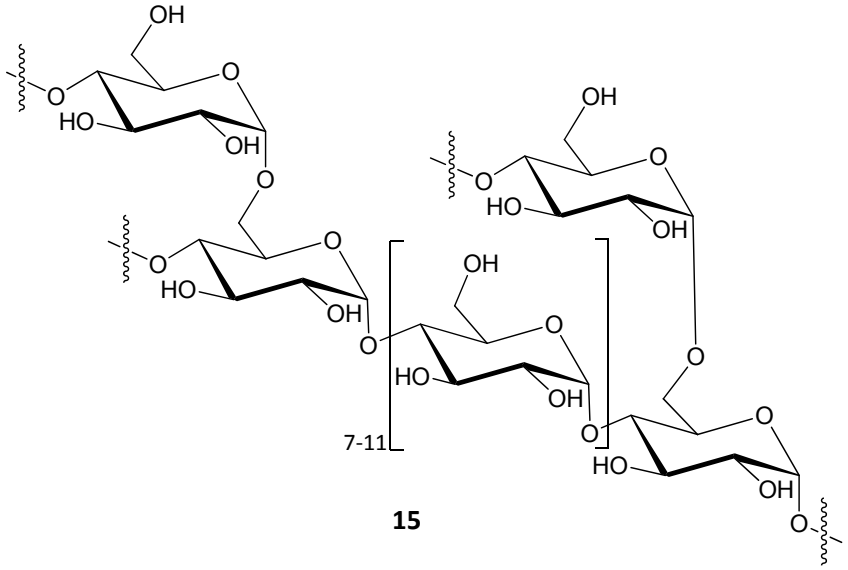


Abbildung 2: Tierisches Glycogen (15).

Die Aufnahme von D-Glucose (**9**) über die Nahrung, die Umwandlung in Energie oder die Speicherung in Form von Glycogen (**15**, Abbildung 2) wäre nicht möglich ohne die Beteiligung unzähliger Enzyme und die Überführung der D-Glucose (**9**) in diverse metabolische Intermediate. Der erste Schritt der Energiegewinnung aus D-Glucose (**9**) ist die Phosphorylierung zu D-Glucose-6-phosphat (**16**) durch verschiedene Hexokinasen. In phosphorylierter Form ist das anionische Phosphat **16** darüber hinaus nicht mehr in der Lage die Zellmembran zu überwinden und die Zelle zu verlassen.[1]

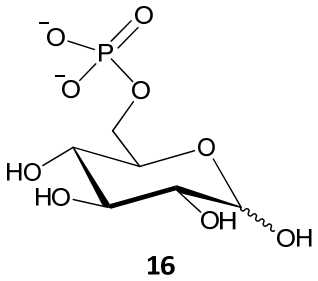
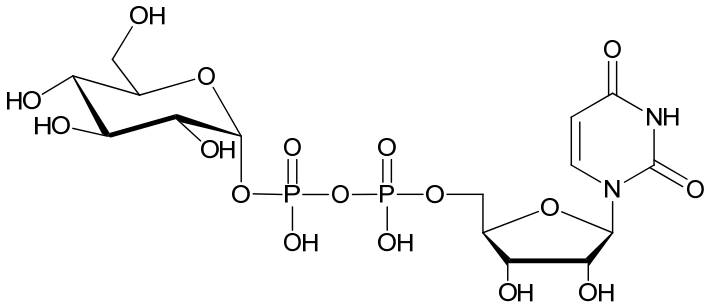


Abbildung 3: D-Glucose-6-phosphat (16).

Als Substrat für die Glycolyse oder den Pentosephosphatweg kann **16** sowohl für die Energiegewinnung, als auch für die Synthese von verschiedenen Pentosen und NADPH herangezogen werden.[1]

Durch bestimmte Enzyme kann **16** aber auch in ein aktiviertes Zuckernucleotid überführt werden. Ausgehend von UDP-α-D-Glucose (**17**) kann die Speicherung von D-Glucose (**9**) in Form von Glycogen (**15**) erfolgen. Die Kettenverlängerung wird katalysiert von einer bestimmten Klasse Enzymen, den Glycosyltransferasen.[1]



17

Abbildung 4: UDP-α-D-Glucose (17).

All diese hochsensiblen Mechanismen sind nötig um eine bestimmte Blutglucosekonzentration zu stabilisieren und damit die korrekte Versorgung aller Organe mit D-Glucose (**9**) zu gewährleisten. Selbst leichte Störungen dieses Apparates können schwere Folgeschäden verursachen.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) ist die Bezeichnung für eine Gruppe von Krankheitsbildern, die durch gravierende Beeinträchtigungen der Glucose-Homöostase gekennzeichnet sind. Typischerweise ist DM verbunden mit einer drastischen Erhöhung des Blutzuckers (Hyperglycämie) bedingt durch starke Einschränkungen in der Insulinproduktion, einem Rückgang der Insulinwirkung (Insulinresistenz) oder sogar beidem. Ebenso ist aber auch das Absinken des Blutzuckers (Hypoglycämie) ein weiteres Krankheitsbild. Bei unbehandelter DM sind schwerste Komplikationen, bis zum vorzeitigen Tode, nicht selten. Häufig auftretende Begleit- und Folgeerkrankungen sind außerdem Blindheit, chronisches Nierenversagen, Herz-Kreislauferkrankungen oder Atherosklerose. Jedoch ist es möglich die Krankheit zu kontrollieren und so die Risiken zu senken. Das Krankheitsbild bei einem Typ-II-Diabetes lässt sich häufig durch gesunde Ernährung, spezielle Trainingsprogramme, dem Verlust überschüssigen Gewichts oder oraler Medikation verbessern. Bei einem Typ-I-Diabetes ist eine lebenslange Insulinmedikation essentiell.[5,6]

In den USA war Diabetes im Jahre 2006 die siebt-häufigste Todesursache und die gesamten Kosten für das Gesundheitssystem beliefen sich im Jahre 2007 auf 174 Milliarden US$.[5,6]

Die Anzahl der dokumentierten Diabetesfälle nimmt seit Jahren rasant zu, weshalb inzwischen von einer regelrechten „Diabetes-Epidemie“ gesprochen wird. Waren es im Jahre 2000 noch 171 Millionen Diabetesfälle, so sind es 2010 bereits 285 Millionen. Berechnungen zu Folge werden es im Jahre 2030 weltweit mindestens 438 Millionen Fälle sein.[6,7]

Dem voll entwickelten DM geht meist ein Zustand voraus, der als Prädiabetes bezeichnet wird. Dieser Zustand ist gekennzeichnet durch einen leicht erhöhten Blutzucker, jedoch nicht hoch genug um diesen als DM zu klassifizieren. Ein abnorm erhöhter Nüchternblutzucker (*impaired fasting glucose*, IFG) ist eine Form der Prädiabetes. Die zweite Form zeigt sich durch eine gestörte Glucosetoleranz (*impaired glucose tolerance*, IGT).[5,6]

Die Betroffenen dieser leichten Störungen der Glucose-Homöostase haben ein stark erhöhtes Risiko einen Typ-II-Diabetes zu entwickeln.[5]

Die Aufrechterhaltung der Glucose-Homöostase erfolgt durch verschiedene Feedback-Mechanismen, die speziell darauf optimiert wurden eine Blutglucosekonzentration von 5 mM zu stabilisieren. Eine wesentliche Rolle in diesen Prozessen spielen zwei Hormone:

Das Insulin und das Glucagon. Des Weiteren erforderlich sind spezielle Gewebetypen, die in der Lage sind Glucose zu speichern und bei Bedarf wieder freizusetzen. Realisiert wird dies von der Leber, der Skelettmuskulatur und dem Herzmuskel in Form von Glycogen (**15**, Abbildung 2). Überschreitet die Blutglucosekonzentration den Schwellenwert von 5 mM, so kommt es zur Ausschüttung von Insulin in den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse. Das freigesetzte Insulin regt die Speicherung der D-Glucose (**9**) in Form von Glycogen (**15**) an und bewirkt somit eine Senkung des Blutzuckers. Bei einer Unterschreitung des Schwellenwertes beginnen die α-Zellen der Bauchspeicheldrüse mit der Ausschüttung von Glucagon, welches wiederum einen Glycogenabbau bewirkt um die Blutglucosekonzentration wieder auf 5 mM zu erhöhen.[8]

Leichte, temporäre Störungen dieser Mechanismen sind allerdings keine Seltenheit. So bilden sich während der Pubertät,[9] der Schwangerschaft[10] und im fortschreitenden Alter[11] leichte Insulinresistenzen aus.

Die Diagnose erfolgt durch die Bestimmung der Blutglucosekonzentration. Liegt der Nüchternblutzucker bei ≥ 7 mM, sowie der Blutzucker nach einem oralen Glucose-Toleranztest (zwei Stunden nach der Gabe von 75 g Glucose oder zu einem zufälligen Zeitpunkt) bei ≥ 11.2 mM, dann sind die Kriterien für DM erfüllt. Je nach Symptomatik und Entstehung werden verschiedene Typen von DM unterschieden.

Typ-I-Diabetes:

Früher auch als insulinabhängiger Diabetes mellitus (*insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM) bezeichnet, ist der Typ-I-Diabetes für etwa 5-10% aller Fälle verantwortlich. Für diese Art der DM gibt es keine bekannte Prävention. Typischerweise entsteht der Typ-I-Diabetes bereits im frühen Kindesalter oder bei jungen Erwachsenen.[5,6]

Bei dem Typ-I-Diabetes handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung. Häufig kommt es bereits in den ersten Lebensjahren zu einem Angriff des Immunsystems auf die Langerhans-Inseln.[12]

Während der Autoimmunreaktion dringen Lymphocyten in die Langerhans-Inseln ein und führen letztendlich zur nahezu vollständigen Zerstörung aller β-Zellen. Der genaue Mechanismus und die hohe Selektivität für die β-Zellen sind bisher nicht geklärt.[13] Alle anderen Zelltypen überstehen die Immunreaktion unbeschadet.[14]

Durch die indirekte Diagnose über den oralen Glucose-Toleranztest lässt sich der DM erst erkennen, wenn bereits ein Großteil der β-Zellen zerstört ist und somit der resultierende Insulinmangel in der Entwicklung einer ausgereiften Hyperglycämie gipfelt. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist meist bereits 90% der β-Zell-Masse zerstört.[12,15]

Dies zeigt, dass diese indirekte Diagnosemethode mit Problemen behaftet ist und ein rechtzeitiges Einschreiten so unmöglich macht. An dieser Stelle wäre ein nichtinvasives Bildgebungsverfahren sehr sinnvoll, um auch während der Entwicklung der DM Informationen über den Zustand der β-Zellen zu erhalten. Leider existiert bis zum heutigen Zeitpunkt kein Verfahren, welches die klinische Reife erlangt hat.[10,12,16]

Die Therapie des Typ-I-Diabetes erfolgt in der Regel durch eine lebenslange, regelmäßige Injektion von Insulin, sowie eine ständige Kontrolle des Blutzuckers.[5,17]

In einigen Fällen ist es darüber hinaus möglich wieder eine Insulinunabhängigkeit durch die Transplantation von β-Zelle-Masse zu erlangen. Diese Behandlungsmethode ist allerdings weder gängig noch unproblematisch und meist nur von vorübergehendem Erfolg[17,18]

Typ-I-Diabetes ist also ein durch die Zerstörung der β-Zellen charakterisierter, absoluter Insulinmangel. In der Regel ist dieser nur über die lebenslange Verabreichung von Insulin behandelbar.

Typ-II-Diabetes:

Früher auch als nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (*non-insulin-dependent diabetes mellitus*, NIDDM) bezeichnet, ist der Typ-II-Diabetes für etwa 90-95% aller Fälle verantwortlich. Die Entstehung von Typ-II-Diabetes beginnt mit einer Insulinresistenz durch zunehmender Dysfunktion der β-Zellen. Die Leber-, Muskelzellen und die Adipocyten sind nicht mehr in der Lage Insulin richtig zu verwenden. Infolgedessen steigt der Bedarf der Zellen für Insulin und die Bauchspeicheldrüse ist gezwungen ihre Funktion zu erhöhen. Durch diese Last verlieren die β-Zellen letztendlich langsam die Fähigkeit Insulin zu produzieren. Nicht selten ist der Typ-II-Diabetes begleitet von fortgeschrittenem Alter, Adipositas, einer familiären Diabetes-Vorgeschichte, vorhergegangener Gestationsdiabetes, gestörtem Glucosemetabolismus und Bewegungsarmut.[5,6,17]

Der Typ-II-Diabetes ist also definiert als das Unvermögen der β-Zellen sich der steigenden Insulinnachfrage durch die periphere Insulinresistenz anzupassen.

Neben der glucosestimulierten Insulinsekretion vermögen auch alternative Sekretagoga Insulin freizusetzen. Allerdings sind diese bei einer Typ-II-Diabetes auch nicht in der Lage eine normale Insulinsekretion herbeizuführen.[19]

Die steigende Nüchternglucosekonzentration, verbunden mit der gestörten Aufnahmefähigkeit der Leber- und Muskelzellen, lässt die Krankheit weiter fortschreiten. Dies äußert sich in der Generierung von Radikalen in der β-Zelle, die schließlich zur Apoptose führen. Dies wird auch als *Glucotoxizität* beizeichnet.[19]

So kommt es, dass zum Zeitpunkt der Diagnose meist etwa 50% der β-Zell-Masse bereits zerstört ist.[10,19]

Der Verlust der β-Zell-Masse ist jedoch nicht alleine verantwortlich für die Sekretionsstörung, da diese zum Zeitpunkt der Diagnose oftmals nur noch bei circa 25% liegt. Sehr häufig ist Typ-II-Diabetes assoziiert mit Adipositas. Fettgewebe setzt sehr große Mengen nicht veresterte Fettsäuren (*non-esterified fatty acids*, NEFAs; wirken als Insulin-Sekretagogum), Glycerin, Hormone (Leptin und Adiponectin) und entzündungsfördernde Cytokine frei. Insbesondere heben sich hier die NEFAs hervor. Sie sind der kritischste Faktor in der Modulation der Insulinempfindlichkeit durch Adipocyten. Eine drastische Steigerung der Insulinresistenz lässt sich bereits einige Stunden nach einem Anstieg von NEFAs im Blut nachweisen.[19,20,21]

Obwohl NEFAs in geringer Konzentration essentiell für die Funktion der β-Zellen sind,[22] führt eine langfristige Exposition der β-Zellen gegenüber einer stark erhöhten Blutkonzentration zu einem fortschreitenden Verlust ihrer Funktion. Dies wird auch als *Lipotoxizität* bezeichnet. In Kombination mit einer Hyperglycämie potenziert sich die Wirkung noch, so dass von einer *Glucolipotoxizität* gesprochen werden kann. Dies erklärt in vielen Fällen die unerwartet hohe Insulinresistenz bei nur mittelschwerem Verlust von β-Zell-Masse.[19]

Ein weiteres wesentliches Merkmal der Adipocyten und Muskelzellen bei einer Typ-II-Diabetes ist das um bis zu 50% reduzierte Vermögen Glucose aufzunehmen. Der Glucosetransport in der Skelettmuskulatur und im Fettgewebe wird von den Glucosetransportern 3 und 4 (GLUT 3, 4) katalysiert. GLUT4 katalysiert circa 90% des Glucosetransports in diesen Gewebetypen.[23,24]

Unter normalen Bedingungen ist der GLUT4 nicht membrangebunden, sondern befindet sich im intrazellulären Medium. Eine Stimulation durch Insulin oder körperliches Training bewirkt die Steigerung der Expression sowie eine Migration des Enzyms in die Plasmamembran und erhöht so deutlich den aktiven Glucosetransport. Daher bewirkt eine ausgeprägte Insulinresistenz, sowie der Rückgang der Insulinausschüttung und Bewegungsarmut auch eine erhebliche Abnahme der Menge verfügbaren Transporterproteins und erklärt damit die niedrigeren Transportraten als Begleiterscheinung einer Typ-II-Diabetes. Mit einer Insulintherapie oder körperlichem Training lässt sich also nicht nur die Biosynthese, sondern auch der Glucosetransport wieder deutlich verbessern.[23,24]

Eine begleitende orale Medikation ist bei Typ-II-Diabetes häufig ebenfalls angebracht. Hierbei gibt es verschiedene Wirkstoffe: Es gibt Präparate, die durch die Hemmung der α-Glucosidase die Aufnahme von Glucose im Darm verlangsamen, Sulfonylharnstoffe regen die Insulinsekretion an (Insulin-Sekretagogum), Biguanide hemmen die Gluconeogenese, Glinide (Abbildung 22) bewirken eine Insulinausschüttung und Glitazone (verabreicht in racemischer Form, Abbildung 5) erhöhen die Insulinempfindlichkeit der Zellen (meist durch Anregung der Expression des GLUT4).[25]

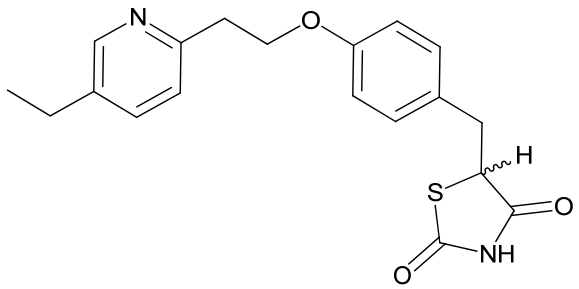


Abbildung 5: Struktur des Pioglitazons (Racemat).

Im Entwicklungsstadium befindet sich derzeit noch eine weitere Klasse potentieller Therapeutika für Typ-II-Diabetes, die Glucokinase-Aktivatoren (GKAs). Die Glucokinase ist für die Glucose-Homöostase verantwortlich und ist daraufhin optimiert eine Blutglucosekonzentration von genau 5 mM zu stabilisieren. Auf Grund dieser wichtigen Funktion innerhalb der β-Zelle wird die Glucokinase auch als Glucose-Sensor der β-Zelle bezeichnet.[8,26]

Neben einer Substratbindungsstelle besitzt die Glucokinase noch eine Bindungstasche für einen allosterischen Aktivator.[8,17,27,28]

Bei GKAs handelt es sich meist um kleine, aromatische Verbindungen (Abbildung 11), deren Bindung an die Glucokinase einen großen Einfluss auf ihre Katalyseeigenschaften hat. So verbessert sich häufig die glucosestimulierte Insulinausschüttung und die Glycogensynthese. Im Gegenzug wird die Gluconeogenese reduziert und der Blutzucker gesenkt.[8,17,29]
Bisher ist kein GKA als Medikament zugelassen, es befinden sich aber einige Kandidaten in den klinischen Testphasen.[30]

Typ-III-Diabetes:

Die Aktivität der Glucokinase lässt sich nicht nur durch die Bindung eines Aktivatormoleküls beeinflussen, sondern auch durch Punktmutationen im codierenden Gen der Glucokinase. Die Auswirkungen können eine Aktivitätssteigerung oder eine Aktivitätssenkung zur Folge haben. Die daraus resultierenden Symptome sind entweder eine Hyperglycämie oder eine Hypoglycämie und ähneln daher denen der bisher beschriebenen Formen der DM. Der normale Schwellenwert der Blutglucosekonzentration von 5 mM kann im Extremfall Werte von 1-50 mM annehmen.[8,17,30] Insgesamt beläuft sich der Anteil der Typ-III-Diabetes auf 1-5% aller Fälle von DM.[5,6]
Bisher wurden über 250 solcher Mutationen im Gen der Glucokinase charakterisiert. Im Einzelnen kann es sich dabei um „missense“-, „nonsense“- und „splice-site“-Mutationen mit verschiedenen Auswirkungen handeln.[8,17,30,31]
Inaktivierende Mutationen in einem oder beiden Allelen führen zu einer reduzierten Aktivität der Glucokinase und damit einer Hyperglycämie. Im Allgemeinen wird diese Form der DM als *maturity onset diabetes of the young* (MODY2) bezeichnet. Charakteristisch für diesen Typ-III-Diabetes sind leicht erhöhte Nüchternglucosekonzentrationen und eine milde Hyperglycämie, die meist über Jahre einen stabilen Wert besitzt. Begleitet werden diese Symptome zumeist auch noch von einem leicht beeinträchtigten Leberstoffwechsel und gestörter Funktion der β-Zellen. Die absolute Glycogensynthese beträgt beispielsweise nach jeder Mahlzeit nur etwa 50% des Normalwertes. Die Diagnose einer MODY2 erfolgt in den meisten Fällen vor dem 25. Lebensjahr.[30,31]
Die Behandlung einer MODY2 verläuft in den meisten Fällen analog zu einer Typ-II-Diabetes. Mitunter ist keine spezielle Medikation nötig, da der Körper die Krankheit auch ohne Medikation tolerieren kann.[17]

Ebenfalls inaktivierende Mutationen führen zur Ausbildung der *permanent neonatal diabetes mellitus* (PNDM). Die Auswirkungen dieser Form der DM sind eine schwerwiegende Hyperglycämie mit stark erhöhten Blutglucosekonzentrationen. Die Diagnose erfolgt schon im Säuglingsalter und eine lebenslange Insulintherapie ist unausweichlich.[8,17,30,31]

Aktivierende Mutationen hingegen führen zu einer permanenten Hypoglycämie mit erniedrigten Blutglucosekonzentration von etwa 1.5-3.5 mM. Diese Form der Typ-III-Diabetes wird auch als *persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infants* (PHHI) bezeichnet. Verschiedene „missense"-Mutationen führen zu einer Affinitätssteigerung der Glucokinase für D-Glucose (**9**) und einer Erhöhung der Wechselzahl des Enzyms.[8,30,31]

Die aktivierenden Mutationen liegen für gewöhnlich genau in der allosterischen Bindungstasche für die GKAs. Daraus resultiert die gesteigerte Aktivität des Enzyms.[28]

Eine PHHI lässt sich üblicherweise durch die Verabreichung von Inhibitoren der Insulinsekretion behandeln.[17]

Typ-IV-Diabetes:

Sind während einer Schwangerschaft mehrere Risikofaktoren, wie etwa Übergewicht, Fälle von Typ-II-Diabetes in der Familie, ein mütterliches Alter von über 30 Jahren oder eine gestörte Glucosetoleranz während der Schwangerschaft gegeben, kann die vorübergehende Insulinresistenz in eine Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes) übergehen. Sie ist eine der häufigsten schwangerschaftsbegleitenden Krankheiten. In den meisten Fällen lässt sich das Krankheitsbild durch die Umstellung der Ernährung verbessern. Im Einzelfall kann auch eine Insulintherapie nötig sein.[5]

Es besteht die Möglichkeit, dass die Gestationsdiabetes direkt nach der Schwangerschaft in einen Typ-II-Diabetes übergeht (geschieht in etwa 5-10% aller Fälle). Des Weiteren ist es möglich, dass sich in den folgenden 5-10 Jahren nach der Schwangerschaft ein Typ-II-Diabetes entwickelt (40-60% der Fälle).[5]

Beta-Zellen

Innerhalb der Langerhans-Inseln auf der Bauchspeicheldrüse befinden sich die β-Zellen und sind dort verantwortlich für die Produktion und Sekretion von Insulin (Abbildung 6). Darüber hinaus verteilen sich auf die Inselzellen noch die α-Zellen (verantwortlich für die Produktion und Sekretion von Glucagon), die δ-Zellen (Somatostatin) und die ε-Zellen (Ghrelin). Entdeckt wurden die Inselzellen 1869 durch den Mediziner Paul Langerhans und werden daher auch Langerhans-Inseln genannt.

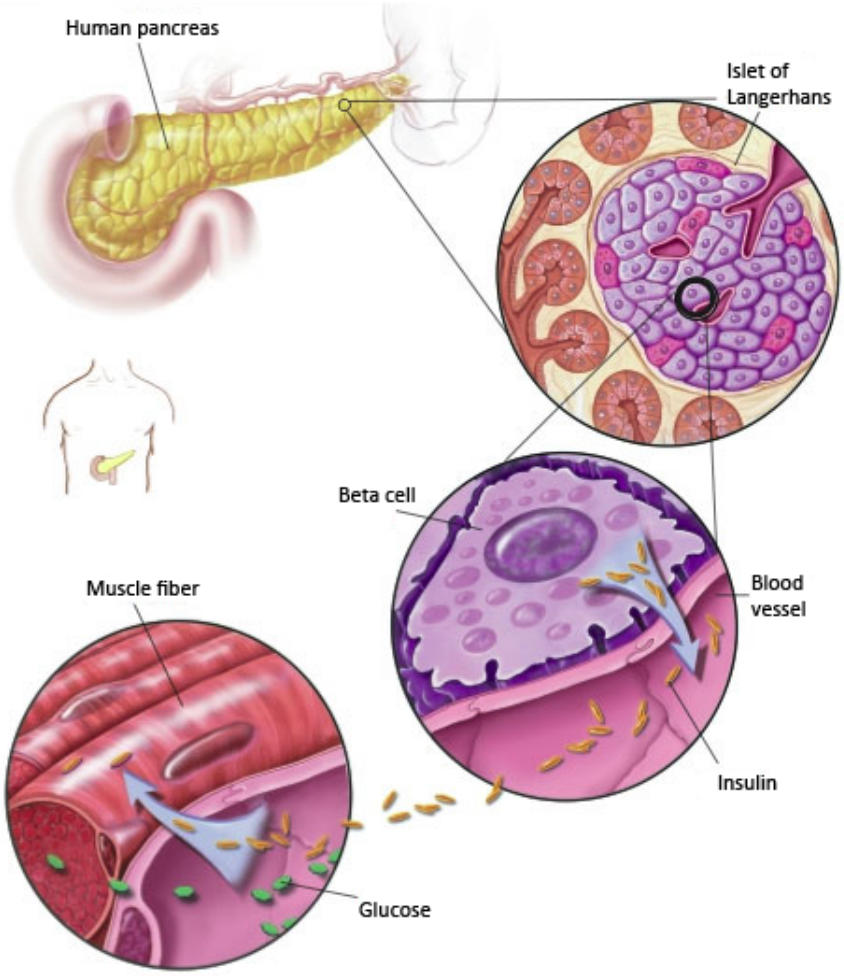


Abbildung 6: Anatomie und Funktion der β-Zellen innerhalb der Langerhans-Inseln.[32]

Der Anteil Inselzellen an der gesamten Masse der Bauchspeicheldrüse beträgt nur rund 1.5%.[33] Die Inselzellen wiederum setzen sich zusammen aus etwa 65-80% β-Zellen, 15-20% α-Zellen, 3-10% δ-Zellen und einem wesentlich kleineren Anteil ε-Zellen.[34]

Dies berücksichtigend machen die β-Zellen also nur annähernd 1% der Masse der Bauchspeicheldrüse aus (entspricht etwa einer Million Zellen).[16,33]

Die Verteilung der β-Zellen innerhalb der Langerhans-Inseln, sowie deren Anzahl und sogar ihre Funktionalität ist nicht konstant. Selbst im Normalzustand unterliegt die β-Zell-Masse einer kontinuierlichen, dynamischen Remodellierung.[10,19]

Modifikationen der β-Zell-Masse spielen eine wichtige Rolle in der Anpassung der Inselzellen an Änderungen des peripheren Insulinbedarfs.[35] Neben Schwankungen in der β-Zell-Masse sind auch Veränderungen der Funktionalität individueller β-Zellen möglich. Somit ist es unmöglich über die anatomische β-Zell-Masse eine akkurate Aussage bezüglich der funktionellen Kapazität der Inselzellen zu treffen. Eine Zunahme der β-Zell-Masse ermöglicht die vorübergehende und deutliche Steigerung der Insulinsekretion und Funktionalität individueller β-Zellen. Im Laufe des Lebens werden meist mehrere solcher Phasen[9,10,11] problemlos durchlaufen. Verlaufen diese Zustände allerdings über einen zu langen Zeitraum, oder wird der Insulinbedarf zu hoch, dann kann sich langsam eine Insulinresistenz ausbilden und in einen Typ-II-Diabetes übergehen. Die daraus resultierende Hyperglycämie führt letzten Endes zur Zerstörung der β-Zellen durch die zuvor beschriebene *Glucotoxizität*.[19]

Eine ausgeprägte Hyperglycämie verhindert zudem auch noch eine Regeneration von Masse und Funktionalität der β-Zellen.[10]

<u>Insulinsekretion:</u>

Die Hauptfunktion der β-Zelle ist die Insulinsekretion (Abbildung 7). Dies geschieht über mehrere Pfade, wobei der glucoseabhängige Pfad der wichtigste ist (Abbildung 7, Pfad a). D-Glucose (**9**) wird im ersten Schritt durch einen Glucosetransporter (GLUT2) in die β-Zelle transportiert. Im zweiten Schritt erfolgt die Phosphorylierung der D-Glucose (**9**) zu D-Glucose-6-phosphat (**16**) durch das Enzym Glucokinase. Die Bildung von D-Glucose-6-phosphat (**16**) markiert den Start der Glycolyse und trägt durch die Erzeugung von Pyruvat und ATP zu einem deutlichen Anstieg des Verhältnisses von ATP/ADP bei. Aus diesem Anstieg resultiert eine Schließung von ATP-sensitiven K^+-Ionenkanälen. Da β-Zellen elektrochemisch aktive Zellen sind, führt die Schließung der K^+-Ionenkanäle zu einer Depolarisation der Zellmembran, welches in einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration durch die Öffnung spannungsgesteuerter Ca^{2+}-Ionenkanäle resultiert. Die erhöhte Calcium-

konzentration aktiviert die Proteinkinasen A und C (PKA, PKC) und leitet damit die Exocytose von Insulin ein.[8,19,26]

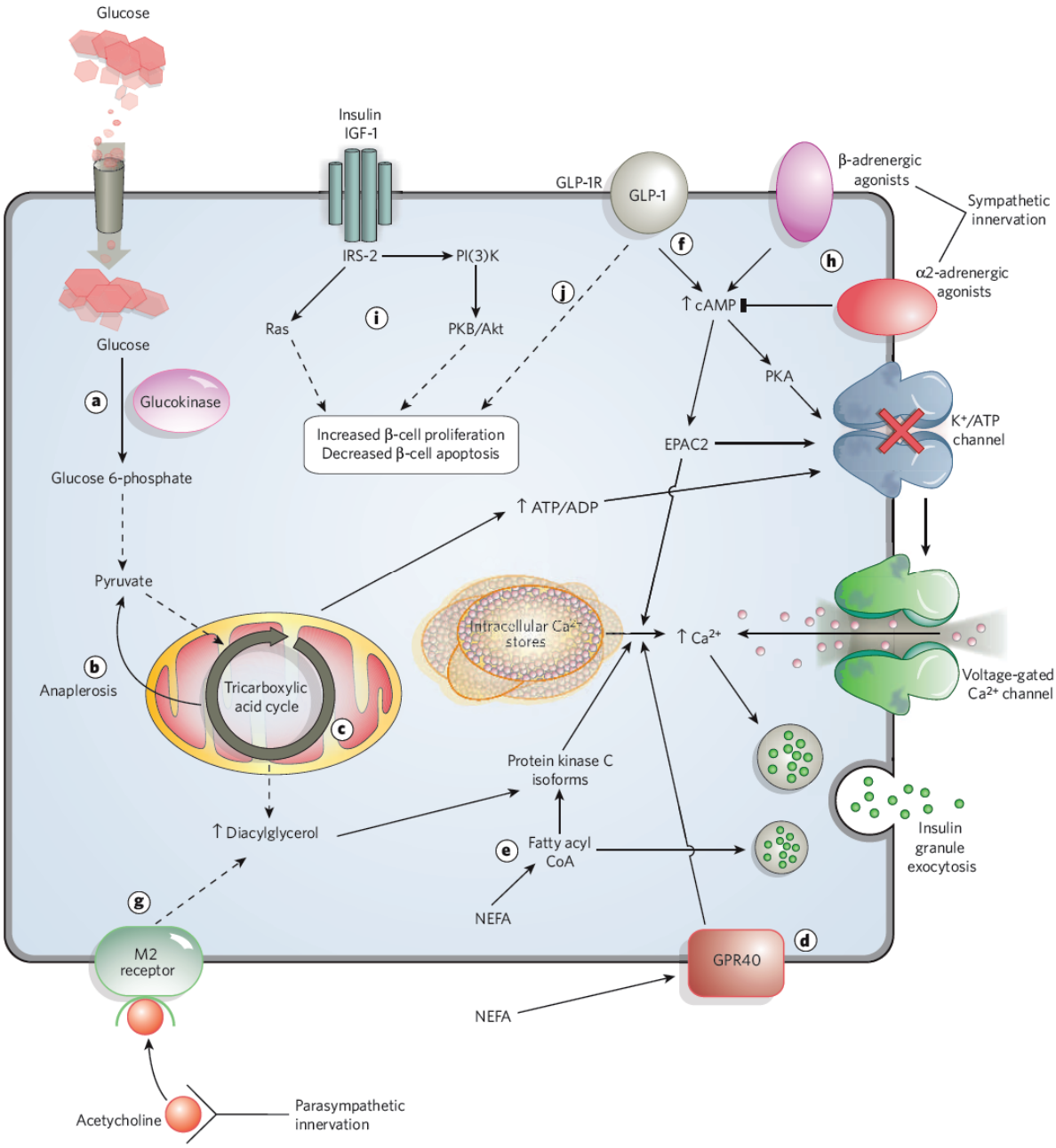


Abbildung 7: Die Insulinsekretion.[19]

Wie Abbildung 7 zeigt, können auch Fettsäuren als Sekretagogum eine Insulinsekretion erzwingen und somit neben erhöhten Blutglucosekonzentrationen (Hyperglycämie) verantwortlich für eine adaptive Steigerung der Insulinsekretion als Antwort auf eine erhöhte Insulinresistenz sein. Eine direkte Wechselwirkung der NEFAs mit dem membrangebundenen GPR40 (*G-protein-coupled receptor* 40; Abbildung 7, Pfad d) führt zu einer unvermittelten

Insulinsekretion und zeigt so, warum dauerhaft zu hohe Blutkonzentrationen der NEFAs leicht zur Ausbildung einer Insulinresistenz führen können.[19]

Hohe intrazelluläre Konzentrationen an NEFAs können über Acyl-Coenzym A (Acyl-CoA; Abbildung 7, Pfad e) in einem PKC abhängigen Mechanismus Insulin freisetzen.[19]

Glucosetransporter:

Für die Phosphorylierung der D-Glucose (**9**) zum D-Glucose-6-phosphat (**16**) durch die GK ist neben dem Substrat und ATP auch der Transport des Substrates durch die Zellmembran in das intrazelluläre Medium entscheidend. Die Konzentration von Magnesium-ATP ist üblicherweise nahe der Sättigungsgrenze[17] und daher nicht geschwindigkeitsbestimmend. Auf den β-Zellen und den Hepatocyten wird hauptsächlich der GLUT2 als Transporterprotein exprimiert. Dieser Transporter ist nahezu komplett durchlässig für D-Glucose (**9**), eine Inhibition des Transports durch Phloridzin[36] (Abbildung 8) oder durch 3-*O*-Methyl-D-glucose[37] konnte nicht nachgewiesen werden.[38] Aus diesem Grund entspricht die intrazelluläre Glucosekonzentration zumeist der extrazellulären und der Glucosetransport ist somit auch nicht geschwindigkeitsbestimmend.[17,26,39,38]

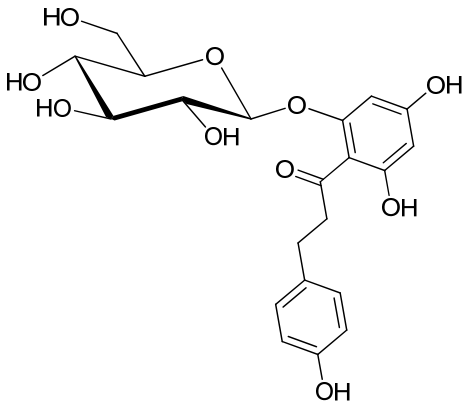


Abbildung 8: Struktur des Phloridzins.

Demzufolge ist die Phosphorylierung durch die GK der einzige geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Glycolyse. Dies verdeutlicht erneut die Bedeutung der GK in der Regulierung der Glucose-Homöostase als Glucose-Sensor der β-Zellen und als Mediator der Speicherung von D-Glucose (**9**) in der Leber.

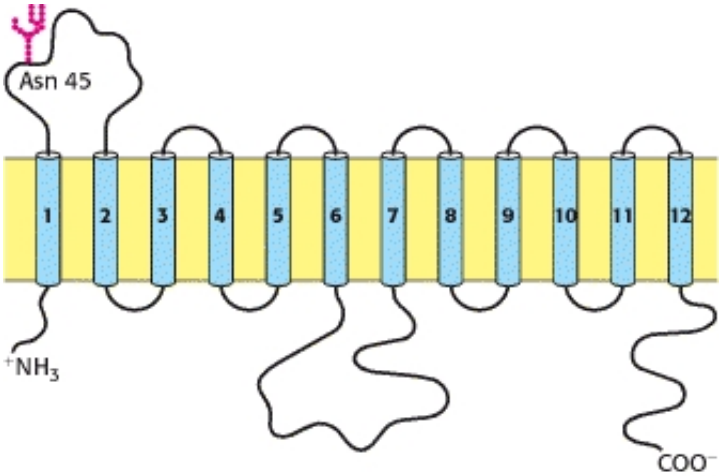


Abbildung 9: Schema eines Glucosetransporters.[40]

Die bisher erwähnten Transportproteine GLUT4 und GLUT2 sind allerdings nicht die Einzigen. Der unterschiedliche Glucosebedarf der verschiedenen Zelltypen wird durch eine Reihe von Transportproteinen gestillt, die in praktisch allen Zelltypen präsent sind. Allerdings exprimieren bestimmte Zelltypen nur bestimmte Transporterproteine um ihre individuellen Bedürfnisse zu decken. Die verschiedenen Transporter besitzen weitgehend homologe Strukturen mit im Allgemeinen 12 Transmembransegmenten (Abbildung 9).[23,41]

Der Glucosetransporter 1 (GLUT1), auch erythrocytischer Transporter, befindet sich hauptsächlich auf den Erythrocyten, in einigen Zelltypen des Gehirns, den Nieren und dem Colon. In geringen Mengen befindet er sich aber auch auf allen anderen Zelltypen des Körpers. Das Protein ist aufgebaut aus 492 Aminosäuren und hat eine Struktur wie in Abbildung 9 gezeigt. Dabei befinden sich C- und N-Terminus im intrazellulären Medium.[23,41]

Der GLUT2 wird im Wesentlichen in der Leber und der Bauchspeicheldrüse exprimiert. Seine hohe Permeabilität ermöglicht einen schnellen Glucosestoffwechsel. Aufgebaut ist der GLUT2 aus 524 Aminosäuren und ist dabei 55.5% identisch mit GLUT1.[23,41]

Ähnlich wie GLUT1 wird GLUT3 in beinahe allen Zelltypen exprimiert. Doch im Gegensatz zu GLUT1 ist der GLUT3 dabei niemals die Hauptkomponente des Glucosetransports. Bestehend aus 496 Aminosäuren weist der GLUT3 eine Sequenz auf, die zu 64% mit der von GLUT1, respektive 52% mit der von GLUT2 identisch ist.[23,41]

Hauptverantwortlich für den Glucosetransport in den Zellen der Skelettmuskulatur ist der GLUT4. Dieser Transporter ist insulinabhängig. In der Anwesenheit von Insulin steigt der katalysierte Transport von Glucose durch die Zellmembran um den Faktor 20-30. Dies geschieht durch eine Wanderung des GLUT4 aus dem Cytosol in die Zellmembran, welche

durch Insulin hervorgerufen wird. Die Insulinabhängigkeit ist besonders wichtig, da nach der Glucoseaufnahme durch die Nahrung annähernd 90% der D-Glucose (**9**) von den Muskelzellen verarbeitet werden. Der Transporter ist aufgebaut aus 509 Aminosäuren (65%, 54%, 58% identisch mit GLUT1, 2, 3). Insgesamt 90% des aktiven Glucosetransports der Muskelzellen durch die Zellmembran wird von GLUT4 katalysiert.[23,24,41]

Bei dem Transportprotein GLUT5 handelt es sich um einen Fructosetransporter. Er befindet sich hauptsächlich im Dünndarm und katalysiert ausschließlich den Transport von Fructose. Der GLUT5 ist aufgebaut aus 509 Aminosäuren (42%, 40%, 39%, 72% identisch mit GLUT1, 2, 3, 4).[23,41]

Glucokinase

Die Glucokinase (ATP:D-Hexose-6-phosphat-transferase, EC 2.7.1.1, Hexokinase D, IV) katalysiert die Phosphorylierung von D-Glucose (**9**) zu D-Glucose-6-phosphat (**16**), dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Glycolyse.[26,39,42] Neben der Glucokinase (GK) existieren noch drei weitere Hexokinasen (I-III). Zwischen den Hexokinasen I-III und der GK bestehen einige wesentliche Unterschiede. Die Hexokinasen I-III besitzen jeweils eine Masse von etwa 100 kDa und sind gekennzeichnet durch eine starke Feedback-Inhibition durch das Katalyseprodukt (D-Glucose-6-phosphat, **16**) mit einer Affinität (K_i) von 0.1-0.2 mM.[39] Die GK hingegen hat eine Masse von nur 50 kDa und zeigt keinerlei Feedback-Inhibition.[26]

Sehr große Unterschiede existieren auch in den Substrataffinitäten. Während die Hexokinasen I-III sehr hohe Affinitäten für ihre Substrate zeigen (K_m=20-150 µM[39,42]), phosphoryliert die GK mit deutlich niedrigeren Substrataffinitäten (Tabelle 1).[17] Die Phosphorylierung verschiedener Hexosen durch die GK läuft in folgender Reihenfolge[42] ab:

D-Mannose (**10**) ≥ D-Glucose (**9**) ≥ 2-Desoxy-D-glucose (**34**) ≥ D-Fructose.

Obwohl die Orientierung der Hydroxylgruppe an Position 2 scheinbar keine Rolle spielt (D-Mannose (**10**) und D-Glucose (**9**) sind beide exzellente Substrate), ist die Orientierung der restlichen Hydroxylgruppen entscheidend für die Substrataffinität (D-Galactose (**13**) und D-Allose (**7**) sind beide keine Substrate der GK). Für die Substrate der GK wurden die Bindungsaffinitäten bestimmt und mittels *molecular modelling* die Bindungsenergien errechnet:[42]

Tabelle 1: Substrataffinitäten und errechnete Bindungsenergien der GK.[42]

Substrat	K_m (mM)	Energie (kcal/mol)
D-Mannose (**10**)	4.35	-75.46
D-Glucose(**9**)	6.03	-76.05
2-Desoxy-D-glucose (**34**)	18	-62.73
D-Fructose	240	-45.57

Trotz der leicht erhöhten Affinität der GK zu D-Mannose (**10**) verläuft ihre Phosphorylierung mit nur 20-25% der Geschwindigkeit der Umsetzung von D-Glucose (**9**). Dies stimmt mit Beobachtungen überein, die zeigen, dass die durch D-Mannose (**10**) induzierte Insulinsekretion um mehrere Größenordnungen kleiner ist, als die durch D-Glucose (**9**) induzierte.[39]

Neben der absoluten Konfiguration des Substrates spielt die Konfiguration des anomeren Zentrums ebenfalls eine maßgebliche Rolle bei der Phosphorylierung. Bei der Phosphorylierung von D-Glucose besteht eine deutlich größere Affinität zu dem α-Anomer, jedoch scheint dafür die Phosphorylierung des β-Anomers kinetisch begünstigt zu sein. Unter physiologischen Bedingungen (Blutglucosekonzentration 4-8 mM[17]) erfolgt nahezu ausschließlich die Phosphorylierung des α-Anomers. Eine Bevorzugung des β-Anomers wird erst bei Konzentrationen >20 mM beobachtet.[39,43]

Neben den bisher beschriebenen Selektivitäten der GK zeigt sie auch noch eine Enantioselektivität. So ist L-Glucose kein Substrat der GK.[39]

Katalysemechanismus:

Obwohl es sich bei der GK um ein monomeres Enzym handelt, zeigt ihre katalytische Aktivität eine sigmoidale Abhängigkeit von der Glucosekonzentration im Konzentrationsbereich von 5-10 mM und eine mittlere Aktivität ($S_{0.5}$) bei 7.45 mM.[8,17,28,39,43] Die Hexokinasen I-III zeigen alle eine hyperbolische Abhängigkeit von der Glucosekonzentration, entsprechend der Michaelis-Menten-Theorie.[44]

Die sigmoidale Konzentrationsabhängigkeit der GK-Katalyse lässt auf einen kooperativen Mechanismus schließen. Es handelt sich bei der GK allerdings um ein monomeres Enzym, was einen klassischen kooperativen Effekt unter Beteiligung mehrerer Subdomänen ausschließt. Für die beobachtete Kooperativität (Hill-Koeffizient: n_H=1.7[17,28]) bei der Katalyse wurden daher anderen Mechanismen zur Erklärung herangezogen. So existiert die GK in verschiedenen Konformationen, die jeweils unterschiedlich hohe Affinitäten zur D-Glucose (**9**) zeigen.[17,26,27,28,30]

Für die Deutung dieses Phänomens wurden zwei fast identische Modelle herangezogen:

Das *mnemonic*-Modell[45] und das LIST-Modell[46] (*ligand-induced slow transaction model)*:

Nach diesen Modellen existiert die GK in einem Gleichgewicht zweier Konformationen mit stark voneinander abweichenden Substrataffinitäten. In Abwesenheit des Substrates dominiert die Konformation mit niedriger Affinität (*super-open*-Form; Abbildung 10, links)

deutlich. In Gegenwart des Substrates liegt die GK im substratgebundenen Zustand (*closed*-Form; Abbildung 10, rechts) vor und weist eine wesentlich höhere Bindungsaffinität auf. Zwischen beiden Konformationen ist ein langsamer Übergang möglich. Die Katalyse findet ausschließlich in der *closed*-Form statt und der Katalysezyklus ist schneller als die Umwandlung der beiden Konformationen ineinander. Ist die Substratkonzentration hoch genug, wird der Katalysezyklus als mehrmals durchlaufen, bevor die GK wieder in die thermodynamisch stabilere *super-open*-Form relaxiert. Die Verteilung zwischen den beiden Zuständen wird alleine durch die Substratkonzentration bestimmt.[17,26,28,30,45]

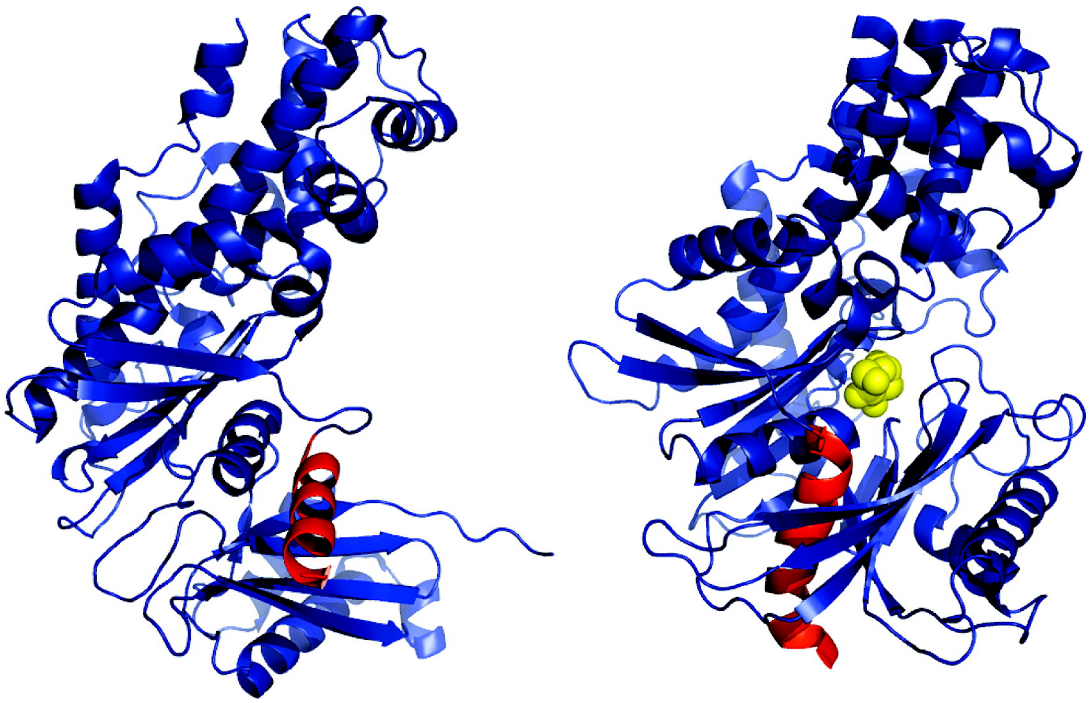
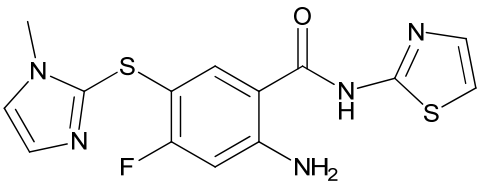


Abbildung 10: Kristallstruktur der Glucokinase in der *super-open*-Form (links) und der *closed*-Form (rechts). In gelb hervorgehoben ist das Substrat D-Glucose (9) und in rot die α-Helix 13.[27,28]

Die Kristallisation hepatocytischer Glucokinase in ihrer *super-open*- und *open*-Form gelang erstmals 2004. Die Kristallisation der *closed*-Form gelang unter Zuhilfenahme des Glucokinase-Aktivators (GKA) **18** (Abbildung 11).[28]



18

Abbildung 11: Für die erfolgreiche Kristallisation der GK verwendeter GKA.[28]

Durch die Kristallstrukturen war es möglich das konformative Gleichgewicht genauer zu untersuchen. Bei der Bindung von D-Glucose (**9**) und dem GKA **18** vollzieht die C-terminale Domäne eine Rotation in Richtung der stationären N-terminalen Domäne in die erheblich kompaktere *closed*-Form (Abbildung 10). Hervorzuheben ist hierbei die C-terminale α-Helix 13 (Abbildung 10, rot), welche von einem solvatisierten Zustand in außen liegender Orientierung, zu einer internen, unsolvatisierten Position in der *closed*-Form rotiert.[27,28]
Nach Durchlaufen des Katalysezyklus verlässt D-Glucose-6-phosphat (**16**) die Bindungstasche, und eine sofortige Relaxation in die *super-open*-Form ist durch die Orientierung der α-Helix 13 im Inneren des Enzyms durch eine geringe Energiebarriere behindert. Eine hohe Glucosekonzentration ermöglicht so das erneute Durchlaufen des Katalysezyklus ohne vorheriges Relaxieren in die *super-open*-Form (*mnemonic*- und LIST-Modell).[27,28] Neue *molecular modelling* Berechnungen bestätigen, dass die Freisetzung der α-Helix 13 tatsächlich den letzten Schritt beim Übergang in die *super-open*-Form darstellt.[47]
Das Entfernen der α-Helix 13 hat den kompletten Verlust der Kooperativität zur Folge (Abbildung 12). Zusätzlich verringert sich die Wechselzahl des Enzyms durch die Mutation um den Faktor 160 (Wildtyp: 29 s^{-1}, Mutant: 0.18 s^{-1}).[27]

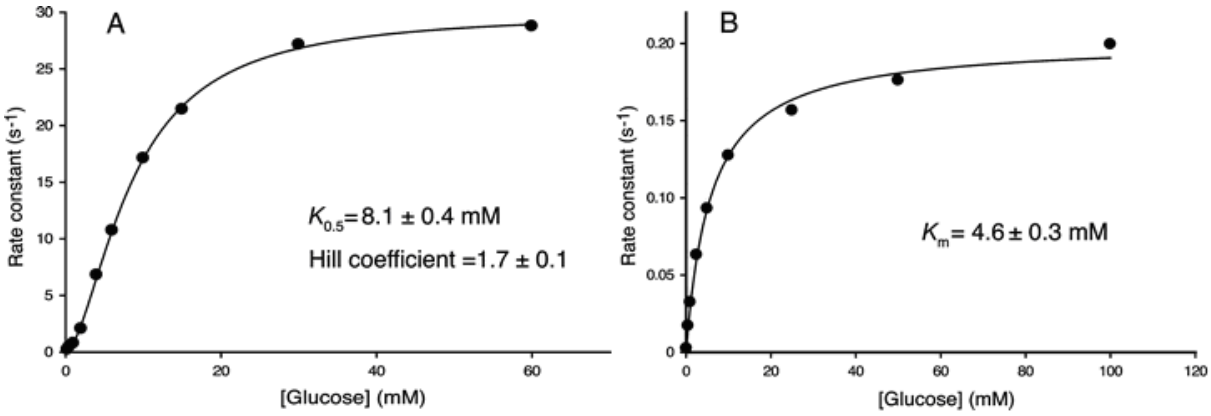


Abbildung 12: Kinetik der GK, mit Kooperativität (Wildtyp, n_H=1.7; A) und ohne Kooperativität (α-Helix 13 fehlt, n_H=0.9; B).[27]

Obwohl bisher nur die *super-open*- und die *closed*-Form kristallisiert wurden, ist es wahrscheinlich, dass die GK noch in einer *open*-Form existieren kann. Diese Konformation wurde bei der homologen Hexokinase I beobachtet. Durch die Annahme, dass die GK während des Katalysezyklus drei Konformationen annehmen kann, lässt sich die beobachtete Kooperativität sehr gut erklären.[28]

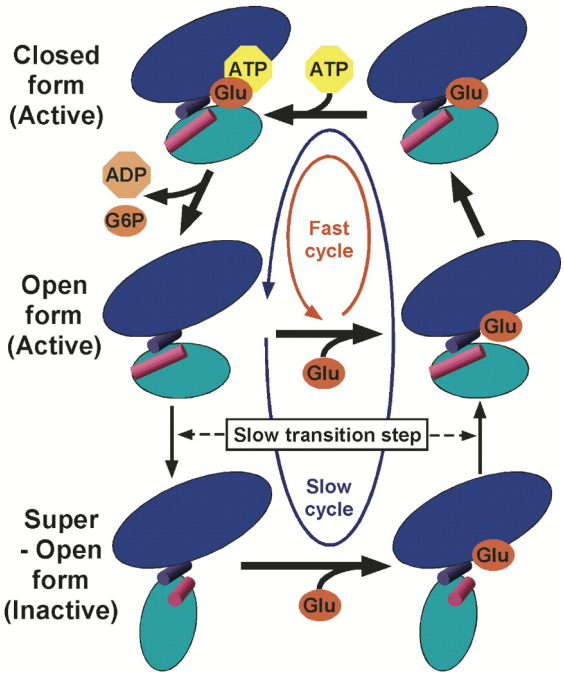


Abbildung 13: Katalytisches Modell der GK.[28]

In Abbildung 13 ist das katalytische Modell der Phosphorylierung durch die GK schematisiert. Es herrscht ein Gleichgewicht zwischen den drei gezeigten Konformationen, wobei im Zuge der Phosphorylierung der Übergang zwischen der *open*- und *super-open*-Form langsamer verläuft als der Übergang zwischen der *closed*- und *open*-Form. Bei sehr niedrigen Glucosekonzentrationen (<2.5 mM[26]) dominiert die thermodynamisch günstigste *super-open*-Form. Bei der Bindung von D-Glucose (**9**) erfolgt der Übergang zwischen *super-open*- und *closed*-Form, wobei der Konformationswechsel länger dauert als der Katalysezyklus. In Gegenwart von ATP erfolgt nun die Bildung von D-Glucose-6-phosphat (**16**) und ADP. Nach beendeter Katalyse werden die Reaktionsprodukte freigesetzt und das Enzym geht über in die *open*-Form. Auf Grund des langsamen, kinetisch gehinderten Übergangs der *open*-Form in die *super-open*-Form verweilt vorerst ein Großteil des Enzyms in der *open*-Form. Ist die Glucosekonzentration hoch genug (> 5mM[26]), dann bindet erneut D-Glucose (**9**) in die *open*-Form und der Katalysezyklus wird erneut durchlaufen. Bei einer niedrigen Glucosekonzentration relaxiert das Enzym zurück in die *super-open*-Form. Es existieren also zwei Katalysezyklen: Ein schneller (*fast*) und eine langsamer (*slow*) Zyklus (Abbildung 13). Der langsame Zyklus wird lediglich bei niedrigen Glucosekonzentrationen und mit niedriger Affinität durchlaufen. Der schnelle Zyklus hingegen katalysiert die Phosphorylierung bei hoher Konzentration und mit hoher Affinität. Im Einklang mit dem *mnemonic*-Modell erklärt dies den sigmoidalen Verlauf, sowie die Fähigkeit die Blutglucosekonzentration *in vivo* zu regulieren.[28]

Die zuvor erwähnte Hexokinase I zeigt trotz ihrer GK-ähnlichen Struktur einen hyperbolischen Verlauf bei der Phosphorylierung. Dies liegt daran, dass die Hexokinasen I-III keine *super-open*-Form bilden können und damit zu jedem Zeitpunkt den schnellen Zyklus der Katalyse durchlaufen.[28]

Neuere Untersuchungen schlagen vor, dass die GK nicht nur in einer *super-open*-Form existiert, sondern, dass es auch im substratfreien Zustand ein Gleichgewicht aus mehreren Konformationen gibt.[48]

Isoformen der Glucokinase:

Insgesamt existieren im menschlichen Körper drei Isoformen der GK. Die Isoform 1 befindet sich in den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse und im zentralen Nervensystem.[17,43] Es gab bereits früh Hinweise auf die GK in den β-Zellen in Form einer Hexokinase mit niedriger Substrataffinität.[49] Die Isolierung aus der Bauchspeicheldrüse von Ratten erfolgte allerdings erst 1983.[50]

Die Isoformen 2 und 3 werden beide in der Leber exprimiert.[17,26,43,51] Die Unterschiede zwischen der hepatocytischen und der GK aus β-Zellen sind gering. Beide Isoformen werden durch das gleiche Gen codiert. Allerdings wird die Expression durch zwei verschiedene rund 30 kbp voneinander entfernt liegende Promoter gestartet. Der Upstream-Promoter (auch neuroendokriner Promoter) reguliert die Expression der GK der β-Zellen, wird durch hohe Glucosekonzentrationen stimuliert und durch cAMP (Glucagon) inhibiert. Der Downstream-Promoter (auch hepatocytischer Promoter) reguliert die Expression der hepatocytischen GK und wird durch Insulin stimuliert.[8,17,26,30]

Die unterschiedliche Regulation der Genexpression hat zur Folge, dass die mRNA der hepatocytischen GK etwas kürzer ist als die der β-Zellen. Durch anschließendes alternatives Spleißen sind die beiden GKs bis auf elf der letzten fünfzehn N-terminalen Aminosäuren identisch. Auf ihre Katalyseeigenschaften hat dies jedoch keinen Einfluss.[26]

Insgesamt existiert vermutlich ein komplexes Netzwerk aus GK-haltigen Zellen, die verschiedene Einflüsse auf die neuroendokrine Instandhaltung der Glucose-Homöostase ausüben. Vieles davon ist bisher noch nicht genau untersucht.[17,30]

In den Hepatocyten katalysiert die GK ebenfalls die Phosphorylierung von D-Glucose (**9**) zu D-Glucose-6-phosphat (**16**), welches Substrat für die Glycogensynthese, die Glycolyse, die Synthese von Fettsäuren oder den Pentosephosphatweg sein kann.[17,26,52]

Neben der Möglichkeit die Blutglucosekonzentration durch die Speicherung oder den Abbau von D-Glucose (**9**) zu senken, kann diese durch die Gluconeogenese oder dem Abbau von Glycogen (**15**) erhöht werden.[26]

Im Gegensatz zu der GK der β-Zellen befindet sich die hepatocytische GK normalerweise nicht im intrazellulären Medium. Bei einer normalen Nüchternglucosekonzentration ist die hepatocytische GK überwiegend im Zellkern lokalisiert (Abbildung 14, links). Der Grund hierfür liegt in einer Protein-Protein-Wechselwirkung mit dem Glucokinase-Regulator-Protein (GKRP). Das GKRP bindet an die *super-open*-Form der GK und führt zu einer Migration des Komplexes in den Zellkern.[8,17,26,30]

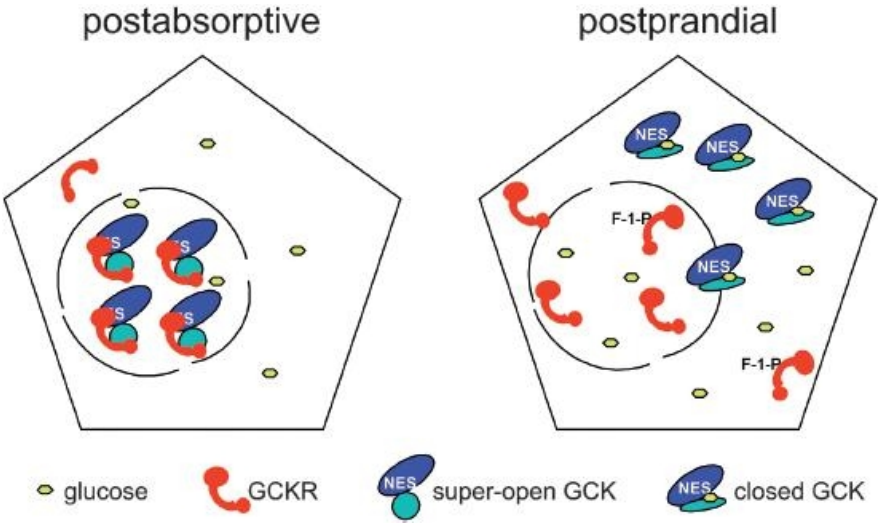


Abbildung 14: Regulation der hepatocytischen GK, gebunden im Zellkern (postabsorptive) und frei im intrazellulären Medium (postprandial).[30]

Die Verweilung im Zellkern führt dazu, dass die GK gegen den Abbau durch Proteasen geschützt ist. Tatsächlich führt der Verlust der Fähigkeit der GK in die *super-open*-Form zu relaxieren zu einer Abnahme der hepatocytischen GK. Dies ist der Fall bei der Verwendung von GKAs und bei einigen aktivierenden Mutationen des Glucokinasegens (PHHI). Ebenso wurde dies bei entsprechenden Knockout-Mäusen gezeigt.[30,53]

Das allosterische GKRP besitzt zusätzlich noch eine Bindungsstelle für Zuckerphosphate. Die Inhibition der GK durch das GKRP wird begünstigt durch die Bindung von D-Fructose-6-phosphat (**26**, $S_{0.5}$=10 µM). Hierbei handelt es sich um eine indirekte Feedback-Inhibition, da D-Glucose-6-phosphat (**16**) und D-Fructose-6-phosphat (**26**) durch die Glucose-6-phosphat-Isomerase in einem Gleichgewicht miteinander stehen.[8,17,26,30]

Aufheben lässt sich die Inhibition im einfachsten Fall durch hohe Blutglucosekonzentrationen, da die GK durch die Bindung an D-Glucose (**9**) in die *closed*-Form übergeht, das GKRP so nicht mehr binden kann und die Bindungsaffinität für die *super-open*-Form ohne gebundenes D-Fructose-6-phosphat (**26**) deutlich geringer ist. Außerdem lässt sich die Inhibition der GK durch die Bindung von D-Fructose-1-phosphat in die allosterische Bindungstasche des GKRP aufheben. Eine vermehrte Aufnahme von D-Fructose durch die Nahrung und die Phosphorylierung durch die Ketohexokinase führen zur Bildung von D-Fructose-1-phosphat. In weitaus geringerem Maße ist auch anorganisches Phosphat in der Lage die Inhibition aufzuheben. So sind zu jedem Zeitpunkt maximal 70% der gesamten GK inhibiert, da anorganisches Phosphat praktisch ubiquitär ist.[8,17,26,30]

Die Interaktion der GK mit dem GKRP ist beschränkt auf die Leber. In keinem anderen GK-haltigen Zellsystem wurde diese Wechselwirkung beobachtet. Des Weiteren ist die Inhibition durch das GKRP exklusiv auf die GK beschränkt. Die Hexokinasen I-III werden nicht durch das GKRP inhibiert, da ihnen die Fähigkeit fehlt eine *super-open*-Konformation zu bilden.[26]

Glucokinase-Aktivatoren:

Als mögliches Therapeutikum für den Typ-II-Diabetes werden die GKAs diskutiert. Eine Allosterie der GK wurde Mitte der 1990er Jahre entdeckt, als intensive Screenings der hepatocytischen GK in Anwesenheit des GKRP und D-Fructose-6-phosphat (**26**) mit verschiedensten Stoffbibliotheken durchgeführt wurden. Einige dieser Verbindungen führten überraschenderweise zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung der GK und der Veränderung ihrer katalytischen Eigenschaften. Diese Veränderungen betrafen häufig eine Erhöhung der Wechselzahl, eine Senkung der mittleren Aktivität ($S_{0.5}$) oder eine Modifikation des Hill-Koeffizienten. All dies führt zu einer Senkung der Blutglucosekonzentration.[8,54]

Mit der Kristallisation der menschlichen GK wurde diese Bindungsstelle eindeutig identifiziert. Sie liegt etwa 20 Å von der Substratbindungstasche entfernt.[8,28]

In Abbildung 11 ist ein solcher GKA (**18**) dargestellt.

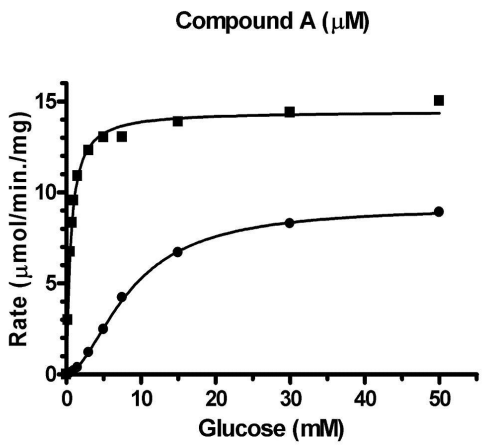


Abbildung 15: Aktivierung der GK durch 30 µM 18 (n_H=1.11, Quadrate) und in Abwesenheit von 18 (n_H=1.78, Kreise).[28]

Die Aktivierung der GK durch **18** führt zum Einbruch ihrer Kooperativität (Abbildung 15). Die maximale Umsatzgeschwindigkeit (v_{max}) erhöht sich um den Faktor 1.6 und die mittlere Aktivität $S_{0.5}$ fällt von 8 mM auf 0.6 mM.[28]

Die Bindung des allosterischen Aktivators inhibiert die Freisetzung der α-Helix 13 (Abbildung 10, rot) und verhindert damit die Bildung der *super-open*-Form. Daher kann die GK nur noch der schnelle Katalysezyklus (Abbildung 13) durchlaufen (wie auch bei den Hexokinasen I-III).[28]

Derzeit befinden sich viele strukturell ähnliche GKAs in der Entwicklung, die alle verschiedenartige Veränderungen an den Katalyseeigenschaften der GK hervorrufen. Einige haben bereits die klinische Testphase erreicht. Allerdings ist die Verwendung von GKAs als Therapeutikum schwierig, da die Folgen aller Wechselwirkungen mit der Glucokinase anderer Zelltypen bisher ungeklärt sind. Durch das Fehlen der *super-open*-Form ist die hepatocytische GK nicht mehr vor dem Abbau durch Proteasen geschützt und ihre Anzahl in der Leber wird messbar reduziert. Ein weiteres Risiko ist die Entwicklung einer Hypoglycämie bei falscher Dosierung. Daher sind hochspezifische GKAs nötig und deren Entwicklung bis zur klinischen Reife wird noch einige Zeit in Anspruch nehmen.[17,27,29,30]

Ketopheptosen

Bei Heptosen handelt es sich um Kohlenhydrate, die aus sieben Kohlenstoffatomen aufgebaut sind, damit also um ein Kohlenstoffatom länger sind als die Hexosen (Abbildung 1, letzte Reihe). Durch einfache Kettenverlängerung der Aldohexosen existieren demnach 32 Aldoheptosen und 16 Ketoheptosen. Die Trivialnamen der Ketoheptosen leiten sich von den entsprechende konfigurierten Aldohexosen ab. Für die korrekte Nomenklatur werden verschiedene Präfixe für die Konfiguration benutzt (Abbildung 16).[55,56,57,58]

Von der D-Mannose (**10**) leitet sich strukturell die Ketoheptose mit dem Trivialnamen D-*Manno*-heptulose (**20**) ab. Durch Verwendung der Präfixe für die Konfiguration lautet der korrekte Name jedoch: D-*Glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulose.

Der Einfachheit halber wird im weiteren Verlauf nur der jeweilige Trivialname, ausgehend von der entsprechenden Aldohexose, verwendet (D-*Glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulose (**20**) wird daher nur noch als D-*Manno*-heptulose (**20**) bezeichnet).

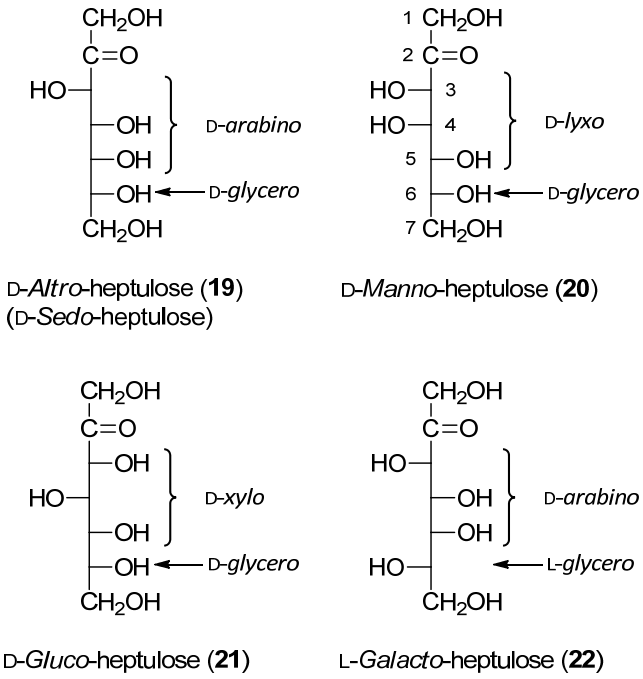


Abbildung 16: Nomenklatur der Ketoheptosen 19-22.

Eine wesentliche Rolle spielen auch die D-*Gluco*-heptulose (D-*Glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulose, **21**) und die L-*Galacto*-heptulose (L-*Glycero*-D-*arabino*-hep-2-ulose, **22**). Auf Grund ihrer bi-

logischen Relevanz sei die D-*Altro*-heptulose (D-*Glycero*-D-*arabino*-hept-2-ulose, **19**), auch D-*Sedo*-heptulose genannt, hier einmal kurz aufgeführt.

Ketoheptosen sind äußerst selten in der Natur zu finden. Einzig in größeren Mengen kommt die D-*Manno*-heptulose (**20**) vor. Die Avocado (*Persea americana*) enthält sie in freier Form. Knapp 10% ihres Trockengewichts entspricht D-*Manno*-heptulose (**20**). Die Isolierung aus der Frucht gelang erstmals La Forge.[59] Nur sehr wenige Monosaccharide kommen in ihrer freien Form vor, meist existieren sie nur als Glycokonjugate, Oligo- oder Polysaccharide oder andere Glycoside. D-*Manno*-heptulose (**20**) war zudem die erste in der Natur gefundene Heptose.[59,60]

Die Isolierung von **20** aus Avocados ist mit einem sehr hohen Aufwand verbunden.[59,60]

In den Blättern der Avocado konnten bis zu 12% D-*Manno*-heptulose-7-phosphat nachgewiesen werden. Die Isolierung des 7-Phosphates aus den Blättern legt eine Bildung durch Photosynthese nahe. Bei eingeschränkter Metabolisierung ist die Anreicherung des Zuckers in der Frucht möglich, was in der Avocado der Fall zu sein scheint. Sehr wahrscheinlich werden alle Heptosen im Zuge der Photosynthese vieler Pflanzen gebildet, eine Isolierung ist in vielen Fällen wegen direkter Metabolisierung aber unmöglich.[61]

Etwas später gelang auch noch die Isolierung von D-*Talo*-heptulose und D-*Allo*-heptulose aus der Avocado.[62]

Die D-*Allo*-heptulose konnte kurze Zeit danach auch noch aus den Wurzeln der Primel (*Primula*) in kristalliner Form erhalten werden.[63]

Die D-*Sedo*-heptulose (**19**) tritt als D-*Sedo*-heptulose-7-phosphat (**23**) intermediär im Pentosephosphatweg auf. Gebildet wird **23** dabei aus D-Ribose-5-phosphat und D-Xylulose-5-phosphat durch die Transketolase. Als Nebenprodukt entsteht hierbei Glycerinaldehyd-3-phosphat (**24**).[64]

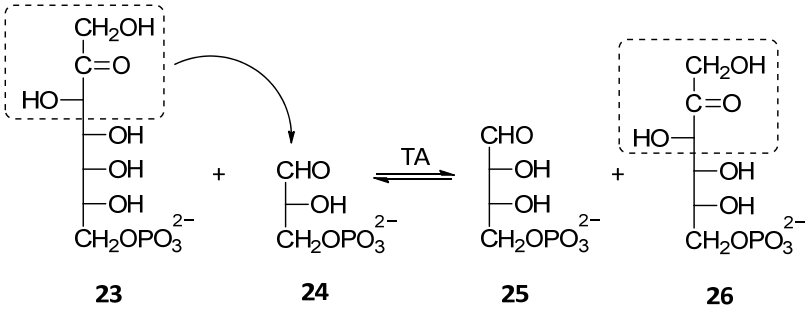


Abbildung 17: Metabolisierung von D-*Sedo*-heptuolse-7-phosphat (23) durch die Transaldolase.[65]

Schließlich erfolgt die von der Transaldolase katalysierte Übertragung eines Dihydroxyacetonrestes von D-*Sedo*-heptulose-7-phosphat (**23**) auf D-Glycerinaldehyd-3-phosphat (**24**). Als Reaktionsprodukte entstehen dabei D-Erythrose-4-phosphat (**25**) und D-Fructose-6-phosphat (**26**).[64,65]

Trotz der allgegenwärtigen Biochemie der D-Glucose (**9**) konnte bisher keine Relevanz der D-*Gluco*-heptulose (**21**) in der Natur beobachtet werden.

Diabetogene Eigenschaften der Ketoheptosen:

In einer Studie mit Kaninchen wurde bereits 1936 beobachtet, dass die Verabreichung von D-*Manno*-heptulose (**20**) zur Erhöhung einer gärfähigen Komponente im Blutzucker führte.[66] Etwa zwanzig Jahre später konnte gezeigt werden, dass es sich bei dieser Komponente um D-Glucose (**9**) handelte.[67] Die diabetogenen Eigenschaften der D-*Manno*-heptulose (**20**) wurden daraufhin nochmals durch das direkte Verfolgen des Insulinpegels im Blut nach ihrer Verabreichung bestätigt.[68] Die einzige andere zum damaligen Zeitpunkt bekannte Heptose, D-*Sedo*-heptulose (**19**), besitzt keine diabetogenen Eigenschaften wie schnell gezeigt wurde.[69]

Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Hemmung der Insulinsekretion durch D-*Manno*-heptulose (**20**), sowohl *in vivo* als auch *in vitro*, durch die Inhibition einer oder mehrerer Hexokinasen in den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse erfolgt.[70]

Daraufhin wurden weitere Ketoheptosen auf ihre diabetogenen Eigenschaften untersucht (Tabelle 2).[71]

Einzig diabetogene Aktivität zeigten D-*Manno*-heptulose (**20**), D-*Gluco*-heptulose (**21**) und L-*Galacto*-heptulose (**22**). Auffällig ist dabei, dass immer nur jeweils ein Enantiomer eine Aktivität aufweist und es sich dabei nicht zwangsläufig um das D- oder L-Enantiomer handelt. Demzufolge muss die Ringform einen Einfluss auf die Bindung der Ketoheptose in die Bindungstasche der Hexokinase und die sich daraus ergebene Bindungsaffinität haben. Der Einfluss der Konfiguration des anomeren Zentrums[39,43] auf die Phosphorylierung der Substrate durch die Hexokinasen wurde bereits diskutiert.[71]

Tabelle 2: Diabetogene Eigenschaften einiger Ketoheptosen.[71]

Ketoheptose	Diabetogene Eigenschaften beobachtet?
D-*Manno*-heptulose (**20**)	Ja
D-*Gluco*-heptulose (**21**)	Ja
L-*Galacto*-heptulose (**22**)	Ja
L-*Manno*-heptulose	Nein
L-*Gluco*-heptulose	Nein
D-*Galacto*-heptulose	Nein
L-*Gulo*-heptulose	Nein
D-*Ido*-heptulose	Nein
D-*Sedo*-heptulose	Nein[69]

Es ist in der Literatur beschrieben, dass D-*Gluco*-heptulose (**21**) und D-*Manno*-heptulose (**20**) keine Mutarotation zeigen und in Lösung bevorzugt als α-Anomer vorliegen.[71]

Neigt eine Ketoheptose, wie die D-*Sedo*-heptulose (**19**), zur Heptulosanbildung, so besitzt sie keine diabetogenen Eigenschaften. Dies betrifft auch D-*Gulo*-heptulose und D-*Ido*-heptulose. Neben einer Verzerrung der Ringform wird hierbei auch die Konfiguration des anomeren Zentrums verändert, was vermutlich die Beobachtungen erklärt.[71]

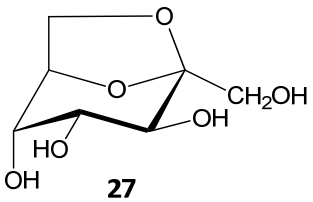


Abbildung 18: D-*Sedo*-heptulosan (27).

Die Fähigkeit die Blutglucosekonzentration durch Inhibierung der Hexokinasen zu beeinflussen verhält sich in folgender Reihenfolge:[71,72]

D-*Manno*-heptulose (**20**) ≥ D-*Gluco*-heptulose (**21**) > L-*Galacto*-heptulose (**22**)

Wie sich herausstellte, handelt es sich bei den aktiven Diabetogenen um Inhibitoren der Glucokinase. Sie verhindern demnach also die Phosphorylierung von D-Glucose (**9**) in den β-Zellen und Hepatocyten. Ihre Inhibition erfolgt nach einem kompetitiven Mechanismus und ist daher bei hohen Glucosekonzentrationen reversibel.[8,38,42]

Eine Infusion von D-*Manno*-heptulose (**20**) vermag auch im Menschen eine Reduzierung der Insulinsekretion und eine Steigerung der Blutglucosekonzentration hervorzurufen. Ein überdurchschnittlich hoher Verzehr von Avocados führt tatsächlich auch zu einer feststellbaren Reduktion des Plasmainsulins.[16]

Eine orale Verabreichung von D-*Manno*-heptulose (**20**) wurde in einem Fall zur Behandlung von leucin-sensitiver Hypoglycämie[73] verwendet.[74]

In Abhängigkeit der D-Glucose- und D-*Manno*-heptulosekonzentration konnte eine Inhibition der GK von 78-90% erreicht werden.[38] Ebenfalls in Abhängigkeit von der D-Glucosekonzentration wurde eine Phosphorylierung der D-*Manno*-heptulose (**20**) durch isolierte Hexokinasen beobachtet. Bei höheren Glucosekonzentrationen verläuft die Phosphorylierung langsamer, was im Einklang mit der kompetitiven Inhibition steht. Die ausbleibende Metabolisierung des D-*Manno*-heptulose-7-phosphats führt womöglich zu seiner Anreicherung in den β-Zellen und Hepatocyten.[75]

Die selektive Inhibierung der GK in den β-Zellen und den Hepatocyten legt einen Transport durch den GLUT2 nahe, da dieser insbesondere auf den β-Zellen und den Hepatocyten exprimiert wird.[16,75]

Erste Aufklärungsversuche des Mechanismus der GK-Inhibition durch D-*Manno*-heptulose (**20**) erfolgten durch Messungen der intrinsischen Tryptophan-Fluoreszenz (ITF)[76] verschiedener Substrate und Inhibitoren der GK, wie auch durch von *molecular modelling* unterstützte Berechnungen. Die Verstärkung der ITF (Tabelle 3) liegt für die Substrate der GK ziemlich genau in der gleichen Größenordnung. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die GK bei der Bindung eine vergleichbare Konformationsänderung vollzieht und damit der gleiche, für D-Glucose (**9**) beschriebene Katalysemechanismus (Abbildung 13)[28] abläuft. Neben D-*Manno*-heptulose (**20**) handelt es sich auch bei *N*-Acetyl-D-glucosamin um einen kompetitiven Inhibitor der GK. Der große Unterschied in der ITF zu D-Glucose (**9**) lässt allerdings auf einen anderen Bindungsmechanismus schließen. Hingegen die D-*Manno*-heptulose (**20**) zeigt eine fast identische Verstärkung der ITF, verglichen mit den Substraten der GK. Damit findet vermutlich eine ähnliche Bindung statt.[42]

Tabelle 3: ITF-Verstärkung einer Substrate und Inhibitoren der GK.[42]

Zucker	ITF-Verstärkung (in %)
D-Glucose (**9**)	131.6
N-Acetyl-D-glucosamin	121.3
D-Mannose (**10**)	132.9
2-Desoxy-D-glucose (**34**)	120.5
D-Glucosamin	35.0
D-Fructose	80.4
D-Galactose (**13**)	90.2
D-*Manno*-heptulose (**20**)	120.0

Mit Hilfe von *molecular modelling* konnte eine Bindungsaffinität von K_i=0.76 mM der GK für die D-*Manno*-heptulose (**20**) berechnet werden (zum Vergleich, *N*-Acetyl-D-glucosamin: K_i=0.2 mM). Die Berechnung der Bindungsenergie war in beiden Fällen ebenfalls möglich (Tabelle 4, vergleiche: Tabelle 1).[42]

Tabelle 4: Substrataffinitäten und errechnete Bindungsenergien der GK für ihre Inhibitoren.[42]

Zucker	Energie (kcal/mol)
N-Acetyl-D-glucosamin	-67.8
D-*Manno*-heptulose (**20**)	-81.9

Da die Bindung der D-*Manno*-heptulose (**20**) vermutlich nach dem gleichen Mechanismus abläuft wie für die Substrate der GK, lässt sich die Inhibition also durch eine stabilere Koordination in die Bindungstasche erklären. Verantwortlich für diese stabilere Bindung ist die zusätzliche Hydroxymethyl-Funktionalität am anomeren Zentrum, welche in der Lage ist zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zu den Aminosäureseitenketten der GK auszubilden.[42]

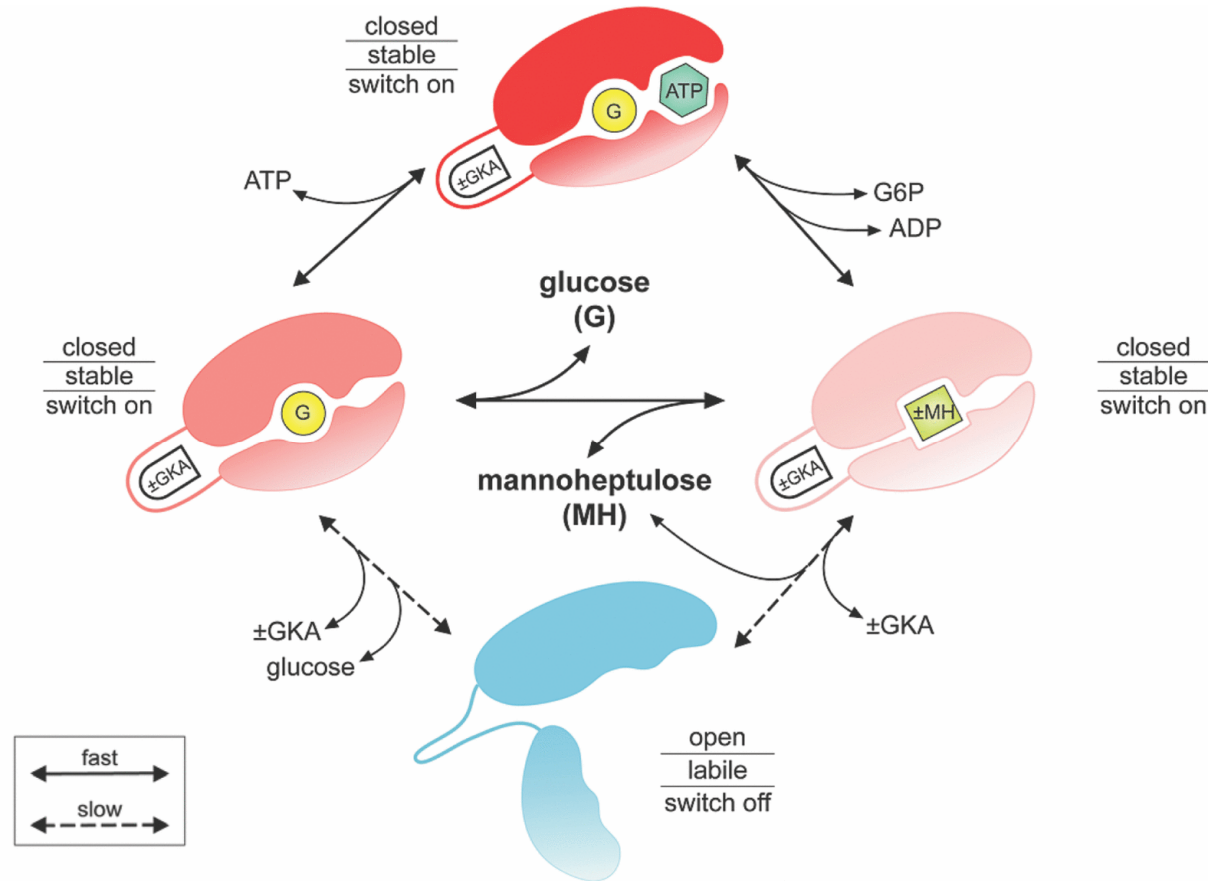


Abbildung 19: Mechanismus der Inhibierung der GK durch D-*Manno*-heptulose (20) und der „Glucokinase switch“.[8]

Auf der Basis des *mnemonic*-Modells,[45] des LIST-Modells[46] und dem postulierten Katalysemechanismus[28] der Phosphorylierung von D-Glucose (**9**) durch die GK (Abbildung 13) wurde ein Mechanismus der Inhibierung der GK durch D-*Manno*-heptulose (**20**) vorgeschlagen. Der Mechanismus ist in Abbildung 19 dargestellt und beinhaltet die Formulierung eines *„Glucokinase switch“*.[8]

Demnach bindet die D-*Manno*-heptulose (**20**) in die *closed*-Form der GK nachdem die Katalyseprodukte [D-Glucose-6-phosphat (**16**) und ADP] die Bindungstasche verlassen haben (*„switched on“*). So wird eine Relaxation in die *super-open*-Form (*„switched-off“*) verhindert. Durch die stärkere Koordination in die Bindungstasche der GK kommt es erst bei hohen Glucosekonzentrationen zu einer erneuten Bindung von D-Glucose (**9**).[8]

Die Auswirkungen einer Injektion von **20** sind demzufolge eine Anhebung der Blutglucosekonzentration, eine Reduzierung der Insulinsekretion und gleichzeitig jedoch eine Stimulation der GK-Expression.[8]

Die Inhibition des Glucose-Metabolismus durch D-*Manno*-heptulose (**20**) konnte ausgenutzt werden um das Tumorwachstum in Versuchstieren zu unterdrücken. Eine 30 mM Konzentration konnte die Glucoseaufnahme von Tumorzellen um bis zu 75% senken. Darüber hinaus vermochte die tägliche Verabreichung von 1.7 mg/g über einen Zeitraum von fünf Tagen das Tumorwachstum um bis zu 79% reduzieren.[77]

2. *KENNTNISSTAND*

Literaturbekannte Synthesen von Ketoheptosen

Nach der Isolierung der D-*Manno*-heptulose (**20**) aus Avocados[59] und der Entdeckung ihrer diabetogenen Eigenschaften[66] war der Bedarf groß und die Verfügbarkeit der D-*Manno*-heptulose (**20**) wegen der aufwendigen Extraktion gering. Somit war die Entwicklung eines synthetischen Zugangs nötig. Da es sich bei der D-*Manno*-heptulose (**20**) um die einzige isolierbare Heptose handelte, konnte der Bedarf nach den anderen Heptosen nur auf synthetischem Wege gedeckt werden.

Erste Synthesen der D-*Manno*-heptulose (**20**) erfolgten über die Lobry-de-Bruyn-Umlagerung[78] von D-*Manno*-heptose,[79] die Kondensation von D-Arabinose (**5**) mit dem Natriumsalz von 2-Nitroethanol und anschließender Hydrolyse[80,81] oder über die Oxidation von Volemitol (D-*Glycero*-D-*talo*-heptitol) durch *Acetobacter suboxydans*.[82,83] Eine Kettenverlängerung durch die Grignard-Reaktion[84] wurde ebenfalls durchgeführt.[85]

Eine erweiterte Synthese für mehrere Heptosen benutzten die Cyanhydrin-Synthese[86,87] zur Kettenverlängerung der entsprechenden Aldose mit anschließender Reduktion und Isomerisierung in gesättigter Calciumhydroxid-Lösung,[71] oder eine simple Aldolkondensation.[88]

Die Ausbeuten dieser Synthesen liegen selten über 25% und werden häufig von einer komplizierten Trennung der Reaktionsprodukte begleitet. Zumeist entsteht ein Gemisch mehrerer Diastereomere, welches nur durch eine aufwendige fraktionierte Kristallisation getrennt werden kann. Die Startmaterialien sind auch nicht immer direkt erhältlich.

Höhere Ausbeuten wurden bei einer Umwandlung von D-*Glycero*-D-*galacto*-heptose mit Dicyclohexylcarbodiimid zu **20** berichtet.[89]

Eine neuere Arbeit konnte D-*Manno*-heptulose (**20**) ausgehend von 2,3,4,5,6-Penta-*O*-benzyl-D-mannose (**27**) in einer dreistufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 40% darstellen. Im ersten Schritt erfolgte eine Wittig-Reaktion[90,91] und die Kettenverlängerung um eine Methylengruppe zur Bildung des Olefins **28**. Im nächsten Schritt wurde das

2-Hydroxyloxiran **29** durch Oxidation mit Kaliumpermanganat in essigsaurer Lösung erzeugt. Durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether konnte nun die D-*Manno*-heptulose (**20**) erhalten werden (Abbildung 20).[92]

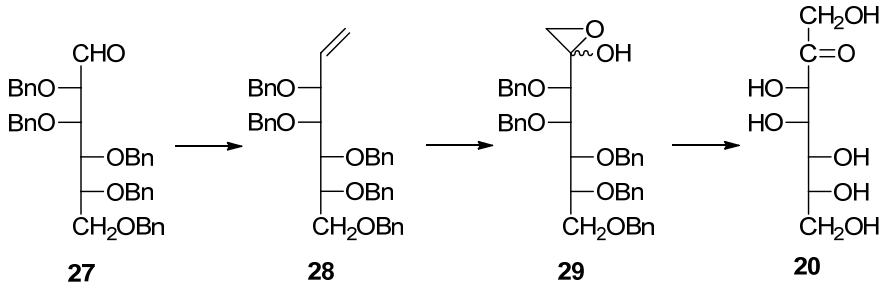


Abbildung 20: Darstellung von D-*Manno*-heptulose (20) ausgehend von 27.[92]

Die Verbindung **27** ist allerdings auch nur durch eine dreistufige Synthese mit einer Ausbeute von 56% zu erhalten.[93] Dies reduziert die Gesamtausbeute nochmals auf 22% und verlängert die Syntheseroute ausgehend von D-Mannose (**10**) auf sechs Stufen.

Nicht invasive Bildgebung

Genaue Details über den Zustand individueller β-Zellen beim Fortschreiten einer Diabetes mellitus sind bisher kaum bekannt. Da es sowohl zu Schwankungen der Funktionalität einzelner β-Zellen neben dem Verlust von β-Zell-Masse kommen kann, geben indirekte Messverfahren wie der Glucose-Toleranztest keine präzisen Auskünfte über ihre tatsächliche Verfassung. Eine endgültige Diagnose einer DM erfolgte daher meist erst bei dem kritischen Verlust von β-Zell-Masse.[10,12,16]

Eine histologische Abschätzung der β-Zell-Masse bei einer DM erfolgte bisher ausschließlich durch Autopsiedaten, da die Bauchspeicheldrüse für eine Biopsie ungeeignet ist.[12,94]

Demzufolge existiert bisher keine Methode um *in vivo* die β-Zell-Masse zu quantifizieren oder gar die Defekte in der Funktionalität und Anatomie der β-Zellen gegeneinander abzuwägen.[10,12,16]

Einen möglichen *in vivo* Zugang zu diesen Informationen könnten nicht invasive Bildgebungsverfahren (*non-invasive imaging*) liefern. Damit sind Messverfahren gemeint, die zu keinerlei Gewebsverletzung führen.

In den letzten zwanzig Jahren wurden viele erfolgsversprechende Ansätze auf diesem Gebiet entwickelt, von denen aber bisher keiner die klinische Reife erreicht hat.[10,12,16,75] Mit Hilfe einer solchen Methode ließe sich möglicherweise eine Bestimmung der β-Zell-Masse während verschiedener Stadien einer DM erreichen. Eine der größten Hürden, die es bei der Entwicklung solcher Abbildungsverfahren zu überwinden gilt, ist der geringe Anteil an β-Zellen in der Bauchspeicheldrüse von nur rund 1%.[16,33]

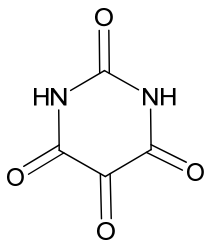
Bisher verfolgte Strategien für die *in vivo* Detektion der β-Zell-Masse umfassen D-*Manno*-heptulose-Analoga, Alloxan, Streptozotocin (und Analoga[95]), Sulfonylharnstoffe und Glinide,[15] β-Zell-spezifische Antikörper,[96] radioaktiv markiertes Dihydrotetrabenazin[12,97] und die Verfolgung der Diffusion von T-Zellen mit MRI.[13,16]

D-*Manno*-heptulose Analoga:

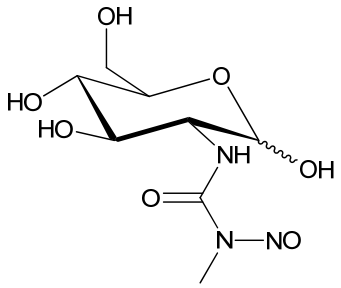
Die hohe Selektivität des GLUT2 für D-*Manno*-heptulose (**20**) und die exklusive Expression auf den β-Zellen und Hepatocyten machen entsprechend markierte Analoga eventuell für die *in vivo* Untersuchung der β-Zell-Masse nutzbar, wie von Malaisse *et al*. vorgeschlugen.[75,98] D-*Manno*-heptulose (**20**) inhibiert den D-Glucose-Metabolismus und wird dabei selbst nicht verstoffwechselt. Die Phosphorylierung von D-*Manno*-heptulose (**20**) durch isolierte Hexokinasen konnte nachgewiesen werden, wenngleich auch nicht klar ist, welche der primären Hydroxylgruppen phosphoryliert wird. Das D-*Manno*-heptulosephosphat ist dann in seiner anionischen Form nicht mehr in der Lage die Zelle durch die Zellmembran zu verlassen. Folglich kann es einige Zeit nach der Verabreichung zu einer Anreicherung in bestimmten Zelltypen kommen. Da die D-*Manno*-heptulose (**20**) ausschließlich durch den GLUT2 transportiert wird und dieser exklusiv auf den β-Zellen und Hepatocyten exprimiert wird, ist so unter Umständen eine Visualisierung der β-Zellen möglich.[75]

Alloxan, Streptozotocin und Analoga:

Bei Alloxan (**30**) und Streptozotocin (**31**, STZ) handelt es sich um diabetogene Verbindungen, die beide selektiv von den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse aufgenommen werden. Beide Substanzen werden verwendet, um einen Typ-I-Diabetes im Tiermodell zu erzeugen.[99,100]



30



31

Abbildung 21: Strukturen von Alloxan (30) und Streptozotocin (31).

Aus der Selektivität von STZ (**31**) für den GLUT2 und die β-Zellen ging die Synthese einiger STZ-Analoga hervor. Mit Hilfe dieser Analoga wurden β-Zellen erfolgreich *in vitro* markiert. Die beiden synthetisierten STZ-Analoga trugen den Fluoreszenzfarbstoff Cy5.5. In einem Fall wurde auf die Nitroso-Funktionalität verzichtet, woraus jedoch kein Verlust an Spezifität für den GLUT2 oder die β-Zellen hervorging. Insgesamt wurden in den Experimenten annähernd

alle β-Zellen markiert und nur 18-33% der Kontrollzellen. Eine Übertragung dieses Systems auf *in vivo* Anwendungen ist wegen der Toxizität des STZ (**31**) allerdings fraglich.[95]

Sulfonylharnstoffe und Glinide:

Die ATP-sensitiven K^+-Ionenkanäle der β-Zellen besitzen neben der einwärts-rektifizierenden Untereinheit zusätzlich noch einen Sulfonylharnstoff-Rezeptor (SUR1, SUR2A, SUR2B). Der Rezeptor SUR2 wird von einer Klasse antidiabetischer Wirkstoffe, den hypoglycämischen Sulfonylharnstoffen, adressiert.[15,101]

In ersten Experimenten konnten radioaktiv markierte Sulfonylharnstoffe keine überzeugenden Ergebnisse liefern, die eine selektive Markierung *in vitro* oder *in vivo* der β-Zellen ermöglichen könnten. Verantwortlich hierfür ist vermutlich das unspezifische Binden der markierten Sulfonylharnstoffe an Proteine des intravaskulären Serums.[16]

Neben den Sulfonylharnstoffen bindet der SUR2 auch einige Glinide. Bei Gliniden handelt es sich um Insulin-Secretagoga, die in ihrer Wirkweise sehr den Sulfonylharnstoffen ähneln. Ein solches Glinid ist in Abbildung 22 gezeigt.

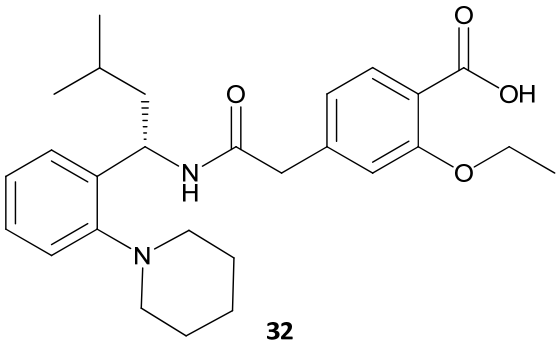


Abbildung 22: Struktur des Repaglinids (32).

Das Repaglinid (**32**) ist der erste Vertreter dieser Gruppe. Seine hohe Selektivität für K^+-Ionenkanäle führte zu einer Verwendung als radioaktiv markierter Ligand für die Detektion solcher Kanäle. Eine Anreicherung von ^{18}F-markiertem **32** in β-Zellen konnte in ersten Tierversuchen mittels PET nachgewiesen werden. Zu einer Quantifizierung der β-Zellen reichte es jedoch nicht.[15]

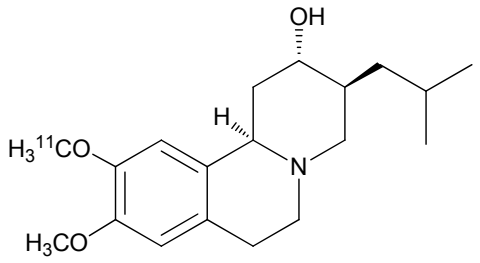
Der Einsatz nicht invasiver PET-Abbildungstechniken zu quantitativen Abschätzungen über die *in vivo* Verteilung radioaktiv markierter Pharmazeutika im Menschen- und Tiermodell ist trotzalledem sehr vielversprechend. Die entsprechenden Pharmazeutika müssen dafür mit

einem radioaktiven, Positron-emittierendem Kern markiert sein. Generell kommen dabei ^{11}C und ^{18}F als Isotopen für eine solche Markierung in Frage.[15,102]

Beide Kerne haben ihre Vor- und Nachteile. So hat ^{11}C eine sehr kurze Halbwertszeit von 20 Minuten, verändert aber die Struktur eines Moleküls nicht. Die Halbwertszeit von ^{18}F ist mit 110 Minuten geringfügig länger, im Gegensatz zu ^{11}C verändert es allerdings die Struktur eines eventuellen Zielmoleküls. Hat diese Modifikation hingegen keinen Einfluss auf die biologische Aktivität, dann ist ^{18}F die bessere Wahl. Außerdem ist die Energie der von ^{18}F emittierten Positronen niedriger, was die Auflösung verbessert.[15,102]

Dihydrotetrabenazin:

Bei Dihydrotetrabenazin (DTBZ) handelt es sich um einen Liganden des vesikulären Monoamintransporters 2 (VMAT2). Dieser Transporter wird exklusiv auf den β-Zellen, nicht aber auf den anderen exokrinen Zelltypen der Bauchspeicheldrüse exprimiert. Die Expression auf anderen Organen ist ebenfalls sehr gering. Daher wurde eine mögliche Anwendung von ^{11}C-markiertem DTBZ (^{11}C-DTBZ, **33**) in Verbindung mit PET als mögliches *in vivo* Abbildungsverfahren diskutiert. Tatsächlich findet ^{11}C-DTBZ (**33**) bereits Anwendung für PET-Studien von Störungen des Zentralen Nervensystems.[12]



33

Abbildung 23: Struktur von ^{11}C-Dihydrotetrabenazin (33).

Die β-Zellen sind reich an Monoaminen wie Epinephrin oder Dopamin, die als Neurotransmitter die Zellfunktion maßgeblich beeinflussen können. Der Transport dieser Amine wird durch den VMAT2 katalysiert. Es konnte gezeigt werden, dass ein Verlust des VMAT2 zu einer Immunreaktion in den Nervensträngen der Bauchspeicheldrüse führt, welche den Beginn einer autoimmunen Diabetes im Rattenmodell markieren kann. Es bleibt zu klären, ob sich die VMAT2-Expression während der Entwicklung einer DM verändert.[12,97]

In Versuchen mit Ratten und **33** wurde die *in vivo* Verteilung mittels PET untersucht. Dabei konnte tatsächlich eine gesteigerte Aufnahme in der Bauchspeicheldrüse (5% der gesamten injizierten Strahlendosis) euglycämischer Ratten festgestellt werden. In diabetischen Ratten wurde die gesteigerte Aufnahme nicht beobachtet, was auf das Fehlen der β-Zellen zurückzuführen ist. Eine genaue Abschätzung der β-Zell-Masse konnte nicht erfolgen.[12]
Eine Wiederholung des Experiments in Pavianen zeigte eine wesentlich breitere Verteilung der Strahlungsdichte. Dies scheint auf Unterschiede in der Expression des VMAT2 zwischen Ratten und Pavianen zurückzuführen zu sein. Eine Selektivität für β-Zellen wurde hier nicht beobachtet.[97]

Diffusion von T-Zellen:

Vor der Entwicklung einer DM kommt es zu einer Ansammlung verschiedener Lymphocyten in den Inselzellen, die Migration von T-Zellen wurde dabei über MRI verfolgt. Hierzu wurden *ex vivo* markierte T-Zellen verwendet, die ^{19}F-Perfluor-Polyethylen (PFPE) dotierte Nanopartikel trugen. Die markierten T-Zellen wurden Versuchstieren injiziert und die Zellmigration über ^{19}F-MRI verfolgt.[13]
Insgesamt konnten 1.5-3.4% der injizierten T-Zellen in den Versuchstieren durch MRI wiedergefunden werden. Zwei Tage nach der Injektion erreichten ungefähr 2% der T-Zellen die Bauchspeicheldrüse.[13]
Neben ^{1}H handelt es sich bei ^{19}F um den zweitempfindlichsten Kern für MRI-Messungen. Die MRI-Bestimmung von ^{1}H liefert Informationen über den Körper, während ^{19}F durch das Nichtvorhandensein im menschlichen Körper ein sehr gutes Signal für die Verfolgung von Pharmazeutika im Körper darstellt. Erreicht wird dies durch die Überlagerung der anatomischen ^{1}H-Bilder und der hoch selektiven ^{19}F-Bilder. Bisher gibt es keine klinische Anwendung von ^{19}F-Markern. Dies ist häufig zurückzuführen auf eine Heterogenität und Instabilität der bisher synthetisierten Label. Die Heterogenität erzeugt eine Aufspaltung des ^{19}F-Signals und mindert daher die gemessene Signalintensität. Nicht unproblematisch ist auch die verhältnismäßig hohe Lipophilie vieler ^{19}F-Label, da diese zu einer Anreicherung in Organen für Monate sorgen kann.[103,104]

Metabolismus fluorierter Monosaccharide

Modifikationen an Monosacchariden verändern unter Umständen ihre biologische Aktivität. So wurde erstmals bei 2-Desoxy-D-glucose (**34**) festgestellt, dass diese zwar durch Hexokinasen phosphoryliert wird, dann aber nicht als Substrat für die Glycolyse dienen kann.[105] Die daraus resultierende Anreicherung in verschiedenen Zelltypen konnte in ersten Studien mit ^{14}C-markierter 2-Desoxy-D-glucose (**34**) nachgewiesen werden.[106] Die gute Einsetzbarkeit von ^{18}F für PET[15] sorgte für die ersten Experimente mit 2-Desoxy-2-^{18}F-glucose (^{18}F-2FG, **35**). Genau wie 2-Desoxy-D-glucose (**34**) wurde das ^{18}F-Derivat nicht metabolisiert und ließ sich mittels PET im Körper verfolgen.[107] Inzwischen ist ^{18}F-2FG (**35**) mit Anwendungen unter anderem in der Molekularen Bildgebung von Prostatakrebs,[108] Ovarialcarcinomen[109] und Brustkrebs[110] die erfolgreichste radioaktiv markierte Verbindung in der PET.[111]

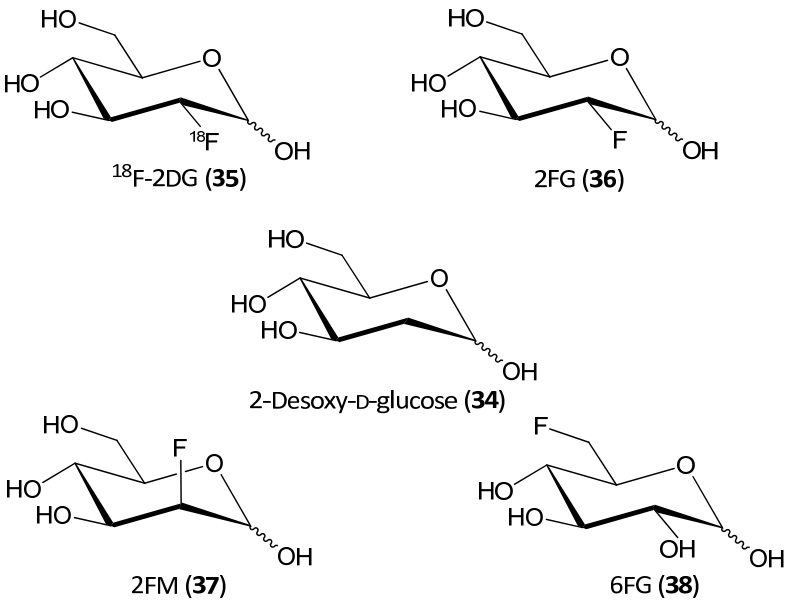


Abbildung 24: Strukturen einiger nicht metabolisierter Monosaccharide.

Die spezifische Veränderung der Moleküleigenschaften durch selektive Einfuhr von Fluoratomen in Naturstoffe ermöglicht ein breites Anwendungsspektrum. Üblich sind dabei der Austausch eines Wasserstoffatoms oder einer Hydroxylgruppe. Fluor und Wasserstoff haben ähnliche Van-der-Waals-Radien, demgegenüber unterscheiden sie sich aber dramatisch in der Polarisation ihrer Bindung zum Kohlenstoff. Die Unterschiede zwischen einem Fluoratom

und einer Hydroxylgruppe sind nicht so schwerwiegend. In ihrer Bindung zum Kohlenstoff zeigen sie ähnliche Bindungslängen und Polarisierungen. Kommt es zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, so kann die Hydroxylgruppe sowohl Donor als auch Akzeptor sein. Das Fluoratom hingegen kann nur als Akzeptor fungieren. Bei der Substitution einzelner Hydroxylgruppen in Monosacchariden resultiert aus der stärkeren Elektronegativität des Fluors eine erhöhte Acidität benachbarter Hydroxylgruppen. Im Falle von Glycosylfluoriden verhindert das Fluoratom auch noch die Ringöffnung und damit die Ausbildung konfomativer Gleichgewichte in Lösung.[112,113,114]

Glycosylfluoride sind hervorragende Substrate für Glycosidasen und Phosphorylasen sowie Glycosyl-Donoren für Transglycosylierungen. In der Regel werden sie problemlos von den Enzymen als Substrat erkannt. Durch weitere Modifikationen am Ring können sie ebenfalls zu Inhibitoren und damit praktischen Werkzeugen für mechanistische Studien werden.[115,116]

Die Darstellung weiterer fluorierter Monosaccharide erfolgte auf der Suche nach Inhibitoren der Hexokinasen I-IV. In einigen Tumoren konnte die gesteigerte Expression einzelner Hexokinasen gezeigt werden. Da es sich bei der Phosphorylierung von D-Glucose (**9**) durch die Hexokinasen um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Glycolyse[26,39,42] handelt, sollte durch die Inhibition der Hexokinasen ein Tumorwachstum gehemmt werden.[117,118]

Eine Verabreichung von 2-Desoxy-2-fluor-D-glucose (2FG, **36**) und 2-Desoxy-2-fluor-D-mannose (2FM, **37**) konnte im Tierversuch mit transplantierten Tumorzellen eine Abnahme der Anzahl Tumorzellen sogar deutlich unter die transplantierte Menge nach bereits fünfzig Stunden bewirken. Die Wirkung von 2FM (**37**) war dabei etwas stärker als die von 2FG (**36**). In der Reihe halogenierter Hexopyranosen zeigten lediglich die Fluorderivate eine Antitumoraktivität.[118]

Im Vergleich von 6-Desoxy-6-fluor-D-glucose (6FG, **38**), 6-Desoxy-6-fluor-D-galactose und entsprechenden Halogeniden ließ sich nur für 6FG (**38**) eine Antitumoraktivität aufweisen. Eine Phosphorylierung von 6FG (**38**) durch die Hexokinasen ist nicht möglich, da die entsprechende Position durch das Fluor blockiert ist. Demnach handelt es sich bei 6FG (**38**) um einen Inhibitior der Hexokinasen. Es ist auch bekannt, dass der Transport von 6FG (**38**) durch die Zellmembran sehr langsam verläuft. Ein möglicher Grund für die Antitumorwirkung könnte also die Inhibition des Glucosetransports in die Tumorzellen sein.[118]

Die Phosphorylierung von 2FG (**36**) und 2FM (**37**) durch isolierte Hexokinase aus Hefe verläuft nahezu unverändert verglichen mit ihren natürlichen Substraten (K_m: **9**, 0.17 mM; **36**, 0.19 mM; **37**, 0.41 mM; v_{max} relativ: **9**, 1.00; **36**, 0.50; **37**, 0.85).[117]

Die beobachtete Antitumoraktivität der D-*Manno*-heptulose[77] (**20**), 2FG (**36**), 2FM (**37**) und 6FG[118] (**38**) macht fluorierte Analoga von **20** ebenfalls zu vielversprechenden Kandidaten für die Hemmung von Tumorwachstum.

3. *ZIELSETZUNG*

Die Bedeutung diabetogener Ketoheptosen und deren Derivate als mögliche diagnostische Instrumente in der Molekularen Bildgebung von β-Zellen und langfristig als mögliche Therapeutika einer Hypoglycämie wurden umfassend erläutert. Ebenso ist eine Antitumoraktivität bestimmter Derivate vorstellbar.
Der synthetische Zugang zu den diabetogenen Ketoheptosen ist jedoch limitiert, und die Synthesen sind häufig mit gravierenden Trennproblemen behaftet.

Das Primärziel dieser Arbeit bestand daher in der Etablierung einer möglichst kurzen, universell anwendbaren Syntheseroute, um den Zugang zu allen Ketoheptosen in hohen Ausbeuten zu gewährleisten. Die Einsetzbarkeit dieses Synthesewegs sollte durch die Darstellung einiger diabetogener Ketoheptosen bestätigt werden.
Unter Zuhilfenahme dieser Syntheseroute sollten schließlich modifizierte Analoga der diabetogenen Ketoheptose D-*Manno*-heptulose dargestellt werden. Der Schwerpunkt sollte dabei auf fluorierten Derivaten der D-*Manno*-heptulose für die Molekulare Bildgebung der β-Zellen liegen. Im Hinblick auf eine Antitumoraktivität der unmodifizierten D-*Manno*-heptulose und der 2-Desoxy-2-fluor-D-mannose ist auch bei entsprechend fluorierten Analoga der D-*Manno*-heptulose eine Antitumoraktivität durchaus denkbar.
In Anlehnung an bisher durchgeführte *in vitro* Studien mit Derivaten des diabetogenen Streptozotocins an isolierten β-Zellen sollte die Synthese eines entsprechenden D-*Manno*-heptulose-Analogons erfolgen, um die Selektivität für β-Zellen bei *in vitro* und *in vivo* Experimenten unter Umständen weiter zu erhöhen.
Eine Kombination beider Konzepte sollte im letzten Teil der Arbeit durch die Synthese eines funktionalisierbaren fluorierten Spacers und die Anbringung an ein Zuckersystem erfolgen. Durch die Verwendung höher fluorierter Systeme ließe sich eine Steigerung der ^{19}F-Signalintensität erreichen. Durch zusätzliche Funktionalisierbarkeit ließen sich weitere Liganden in das System einführen, um möglicherweise ein breiteres Spektrum von Zelltypen anzusteuern oder die Selektivität zu erhöhen. Durch Verwendung von MRI-Methoden könnte eine Verfolgung der Substanzen *in vitro* und *in vivo* möglich sein. Dafür sollte ein Modellsystem entwickelt werden.

4. *SYNTHETISCHE ARBEITEN UND RESULTATE*

Teil I: Synthese unmodifizierter Ketoheptosen

Der synthetische Zugang zu den Ketoheptosen verlangt die Verwendung verschiedener etablierter Schutzgruppen der Kohlenhydratchemie. Ausgegangen wird grundsätzlich von einer Aldohexose (Abbildung 1). Der elementare Schritt aller Synthesen ist die Kettenverlängerung eines Lactons um eine Methyleneinheit zu dem resultierenden exocyclischen Enolether (Abbildung 28). Dieser Enolether ist auf Grund seiner hohen Funktionalisierbarkeit der entscheidende Precursor für die Darstellung der verschiedenen Ketoheptosen und ihrer Derivate.

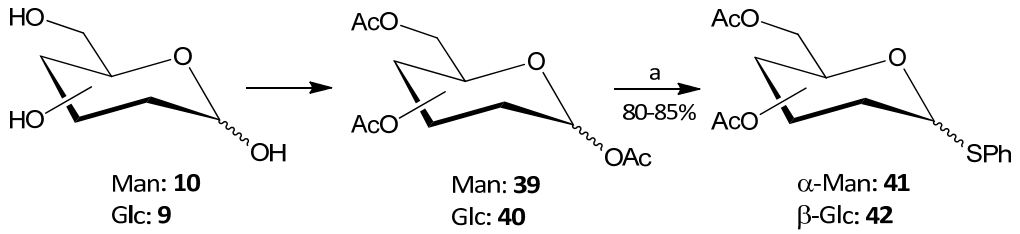


Abbildung 25: Synthese der Thioglycoside 41 und 42. Reaktionsbedingungen: a) 1. Ac_2O, cat. $HClO_4$; 2. $BF_3 \cdot Et_2O$, Thiophenol.

Für die Darstellung der diabetogenen D-*Manno*-heptulose (**20**) und D-*Gluco*-heptulose (**21**) wurde ausgegangen von ihren entsprechenden Aldohexosen **9** und **10** (Abbildung 1). Für eine Verwendung im späteren Verlauf der Syntheseroute ist die Darstellung der Thioglycoside **41** und **42** nötig. Dies erfolgt über die Acetylierung der Hexosen **9** und **10** mit anschließender Lewis-saurer *one-pot*-Glycosylierung. Die Pentaacetate **39** und **40** wurden nicht isoliert, sondern ohne weitere Aufarbeitung für die Glycosylierung eingesetzt. Durch den anchimeren Effekt der Acetyl-Schutzgruppen in Nachbarstellung zum anomeren Zentrum werden die Thioglycoside **41** und **42** anomerenrein erhalten. Dabei wurden das Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-α-D-mannopyranosid (**41**) und das Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-

acetyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (**42**) in Ausbeuten von **41** 80% und **42** 85% erhalten (Abbildung 25).

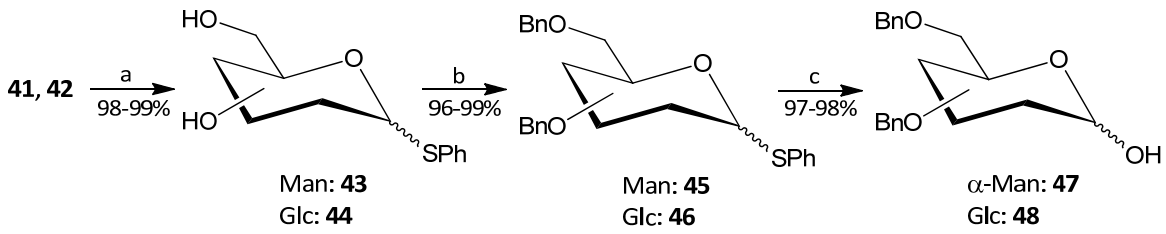


Abbildung 26: Synthese der benzylierten Halbacetale 47 und 48 ausgehend von 41 und 42. Reaktionsbedingungen: a) MeONa, MeOH; b) 1. NaH; 2. BnBr, cat. TBAI; c) NBS, H_2O.

Aus Reaktivitätsgründen bei der Darstellung der Enolether-Precursor **51** und **52** (Abbildung 28) mussten die Acetyl-Schutzgruppen durch Benzylether ersetzt werden. Dies geschah durch eine Deacetylierung unter Zemplén-Bedingungen[119,120] der Thioglycoside **41** und **42** in nahezu quantitativen Ausbeuten. Ohne weitere Reinigung wurden die Thioglycoside **43** und **44** verethert. Hierfür erfolgte eine Deprotonierung der Hydroxylgruppen durch Natriumhydrid und eine anschließende nucleophile Substitution mit Benzylbromid.[121] Auf diesem Wege konnten die benzylierten Thioglycoside **45** und **46** in fast quantitativen Ausbeuten von **45** 99% und **46** 97% erhalten werden. Die hydrolytische Spaltung der Thioglycoside erfolgte in wässriger Lösung mit NBS (Abbildung 27).[122,123]

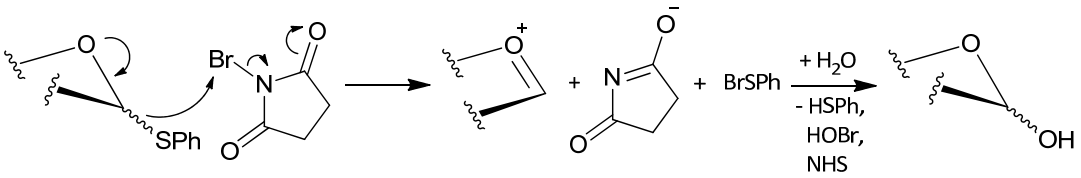


Abbildung 27: Mechanismus der hydrolytischen Spaltung von Thioglycosiden.[122]

Die Spaltung des Thioglycosids erfolgt durch einen nucleophilen Angriff des Schwefels auf das generierte Bromonium-Ion. Dabei entsteht ein Carboxonium-Ion und Phenylsulfenylbromid. Die Hydrolyse beider Spezies führt zur Ausbildung des Halbacetals und Hypobromiger Säure.[122]

Die Halbacetale **47** und **48** konnten so erneut in fast quantitativen Ausbeuten von **47** 98% und **48** 97% erhalten werden (Abbildung 26).

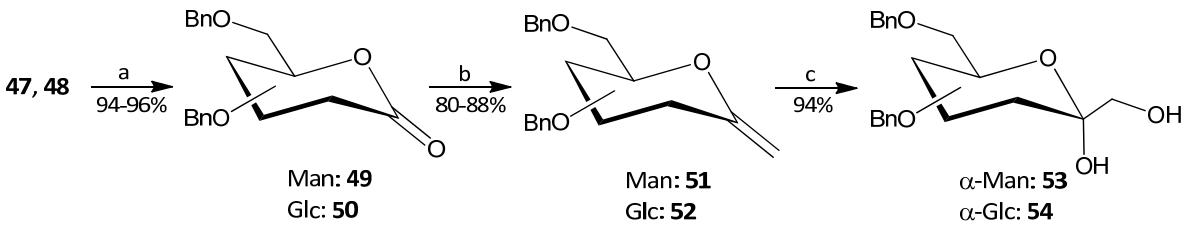


Abbildung 28: Kettenverlängerung durch Methylenierung und anschließender Bishydroxylierung. Reaktionsbedingungen: a) Ac_2O, DMSO; b) Me_2TiCp_2; c) K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, cat. $K_2OsO_2(OH)_4$.

Die Oxidation der Halbacetale zu den korrespondierenden Lactonen **49** und **50** erfolgte nach einer Methode ähnlich der Swern-Oxidation.[124] Mechanistisch verläuft die Oxidation identisch, jedoch wird statt Oxalylchlorid hier Essigsäureanhydrid verwendet. Zusätzlich läuft die Reaktion unter milderen Bedingungen ab und lässt sich einfacher aufarbeiten.[125] Die Lactone konnten durch diese Oxidationsmethode in sehr hohen Ausbeuten von **49** 96% und **50** 94% dargestellt werden.

Die Methylenierung der Lactone **49** und **50** zu den exocyclischen Enolethern **51** und **52** erfolgte mit Dimethyltitanocen (**55**) und stellt den maßgeblichen Schritt in der Synthese der diabetogenen Ketoheptosen dar. Dimethyltitanocen (**55**) ist einfach und in sehr hohen Ausbeuten ausgehend von Dimethyltitanocendichlorid[126] zugänglich und wurde von Petasis *et al.*[127] erstmals für die Methylenierung von Carbonylverbindungen eingesetzt. Alternativen zu diesem Reagenz stellen *Tebbe´*s Reagenz[128] (**56**) und *Grubbs´* Titanacylclobutane[129,130,131] (**57** und **58**) dar. Alle Reagenzien bilden durch α-Eliminierung von Methan (oder Propan im Falle von **58**) den sechzehn Valenzelektronen Schrock-Carben-Komplex **59** (Abbildung 29). Die Annahme einer größeren Nucleophilie des Kohlenstoffs und einer erhöhten Elektrophilie des Titans lässt die Formulierung einer Ylid-Struktur (**59a**) vergeichbar dem Phosphonium-Ylid der Wittig Reaktion[90,91] zu. Die Ähnlichkeit dieser Ylide weist auf die Einsetzbarkeit der Reagenzien **55**-**58** in der Methylenierung von Carbonylverbindungen hin.[132]

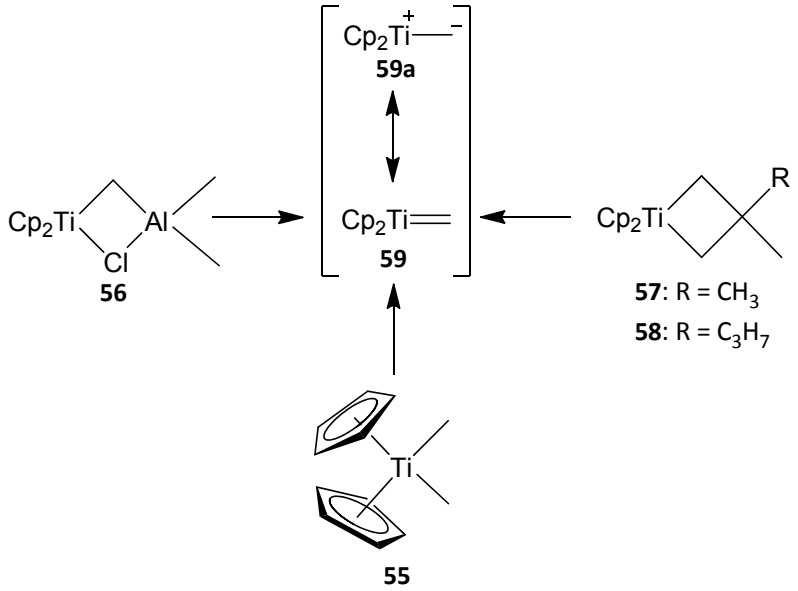


Abbildung 29: Verschiedene Reagenzien zur Erzeugung des Schrock-Carbens 59.

Die Olefinierung von Carbonylverbindungen durch **56**, **57** und **58** ist klassisch beschränkt auf die Methylenierung.[127,132] Die Reaktionsführung mit den Reagenzien **56**, **57** und **58** erfordert sorgfältigsten Ausschluss von Sauerstoff und Luftfeuchtigkeit, sowie sehr tiefe Temperaturen. Die Methylenierung von verschiedenen Aldonolactonen mit diesen beiden Reagenzien[133,134] und auch mit **55**[135,136] sind bereits durchgeführt worden. Die Vorteile von **55** als Methylenierungsreagenz liegen in einer wesentlich höheren Stabilität gegenüber Sauerstoff und Luftfeuchtigkeit. Auch toleriert die Bildung des Carben-Komplexes **59** höhere Reaktionstemperaturen. Nebenbei kann bei seiner Verwendung auf eine wässrige Aufarbeitung verzichtet werden, was bei hydrolyseempfindlichen Substanzen von großer Bedeutung sein kann. Die Methylenierung säureempfindlicher Carbonylverbindungen verläuft mit **55** wegen seine geringeren Acidität ebenfalls deutlich besser als mit **56**.[127,136,137]

Durch den Einsatz von verschiedenen Dialkyltitanocenen lassen sich neben Methylen-, Benzyliden[138]- auch Trimethylsilylmethylenreste[139] einführen.

Der vorgeschlagene Mechanismus für die Methylenierung mit **55** ist in Abbildung 30 gezeigt.

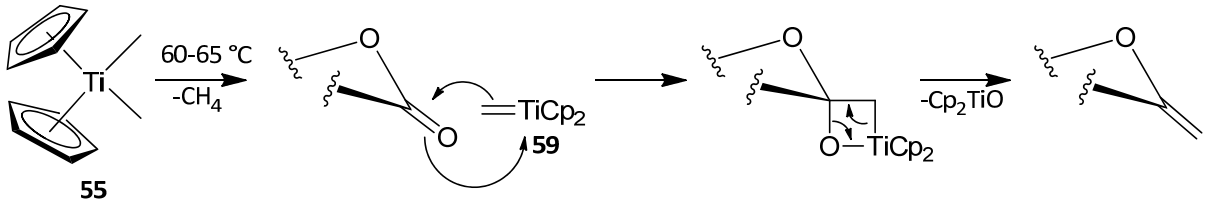


Abbildung 30: Postulierter Mechanismus der Methylenierung mit Dimethyltitanocen (55).[137]

Nach der α-Eliminierung von Methan bildet sich der Carben-Komplex **59** und es kommt zu einer [2+2]-Cycloaddition mit dem Lacton. Die Abspaltung von Titanocenoxid bildet letztendlich den methylenierten Enolether.[137]

Die Enolether **51** und **52** konnten in hohen Ausbeuten von **51** 88% und **52** 80% erhalten werden (Abbildung 28).

Die anschließende Bishydroxylierung unter Sharpless-Bedingungen[143,144,145] verlief in allen Fällen sehr gut. Für den Verzicht auf stöchiometrische Mengen Osmiumtetroxid wurde Kaliumosmat verwendet, welches *in situ* durch Kaliumhexacyanoferrat(III)[145] zu Osmiumtetroxid oxidiert wird, weshalb nur katalytische Mengen Kaliumosmat nötig sind (Abbildung 31). Durch eine [3+2]-Cycloaddition des Osmiumtetroxids an einen exocyclischen Zuckerenolether bildet sich das cyclische Intermediat **60** aus.[140,141] Die Hydrolyse von **60** bildet das Reaktionsprodukt und Kaliumsomat.

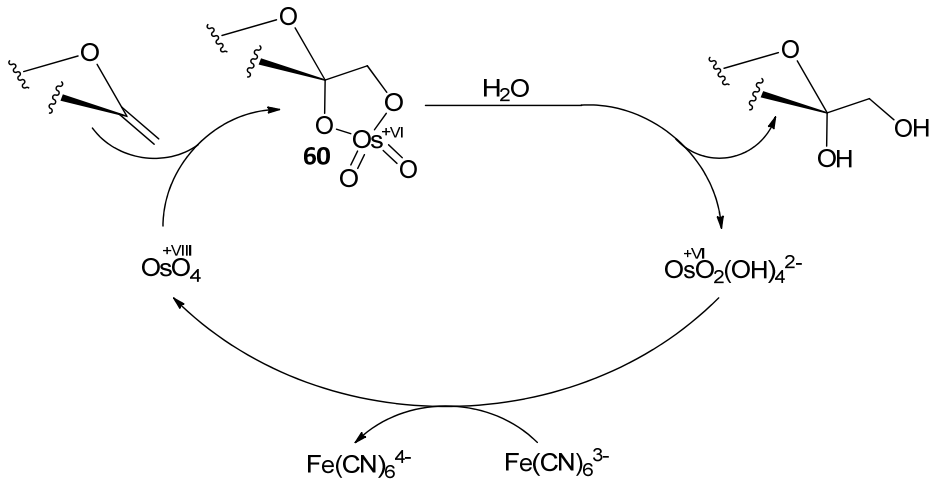


Abbildung 31: Mechanimus der katalytischen Bishydroxylierung am Beispiel eines exocyclischen Zuckerenolethers.

Die Bishydroxylierung der Enolether **51** und **52** lief in sehr hohen Ausbeuten, 3,4,5,7-Tetra-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**53**) 94% und 3,4,5,7-Tetra-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulopyranose (**54**) 94% (Abbildung 28). Selbst ohne chirales Additiv[143,144] wurde während der Reaktion nur das jeweilige α-Anomer gebildet. Bestätigt wurde dies durch NOESY-Experimente (Abbildung 32).

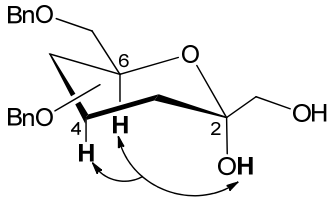


Abbildung 32: NOE-Verstärkungen der Bishydroxylierungsprodukte.

Es konnte die erwartete Signalverstärkung zwischen dem Proton der anomeren Hydroxylgruppe und den Ringprotonen H-4 und H-6 beobachtet werden. Auch in späteren Versuchen mit modifizierten Ketoheptosen wurde grundsätzlich nur das α-Anomer isoliert.

Im letzten Schritt der Syntheseroute erfolgte die hydrogenolytische Spaltung der Benzylether zur Darstellung der jeweiligen Ketoheptose (Abbildung 33).

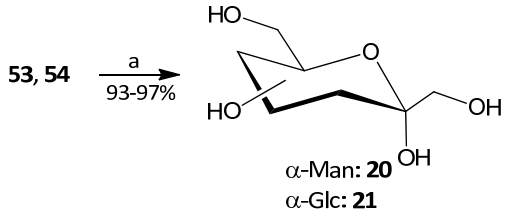


Abbildung 33: Hydrogenolytische Spaltung der Benzylether zur Bildung der Ketoheptosen 20 und 21. Reaktionsbedingungen: a) H_2, Pd/C.

Die α-D-*Glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**20**, D-*Manno*-heptulose) und die α-D-*Glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulopyranose (**21**, D-*Gluco*-heptulose) konnten so in Ausbeuten von **20** 93% und **21** 97% erhalten werden.

Auch in diesem Schritt wurden die Verbindungen anomerenrein isoliert. Dabei handelte es sich erneut um das α-Anomer. Es ist literaturbekannt, dass **20** und **21** keine Mutarotation zeigen.[71] Durch NMR-Experimente in wässriger Lösung konnte dies bestätigt werden.

Obendrein gelang die Synthese der D-*Manno*-heptulose (**20**) in ausreichender Menge, um diese erfolgreich zu kristallisieren und die Kristallstruktur zu bestimmen.

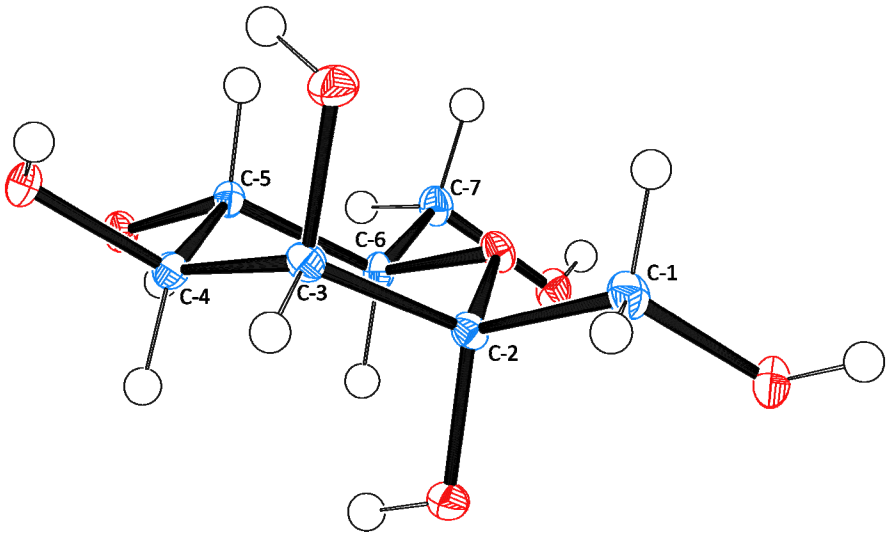


Abbildung 34: Kristallstruktur von 20: hellblau = Kohlenstoff, rot = Sauerstoff, weiß = Wasserstoff.

Aus Abbildung 34 lässt sich die genaue Konfiguration aller Atome von **20** bestimmen. Die Konfiguration des anomeren Zentrums (C-2) zeigt eindeutig eine axiale Stellung der Hydroxylgruppe und damit die α-Konfiguration (Abbildung 34).

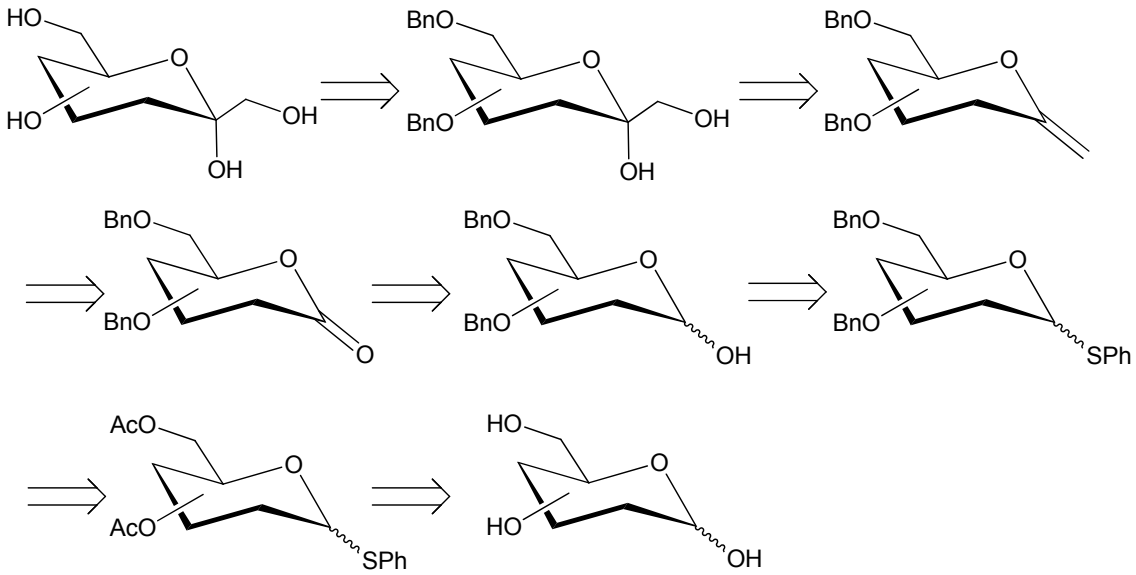


Abbildung 35: Retrosynthetischer Überblick über die Syntheseroute für die Darstellung von Ketoheptosen ausgehend von Aldohexosen.

Retrosynthetisch betrachtet besteht die Synthese der Ketoheptosen aus sieben Schritten (Abbildung 35). Die Ausbeuten der einzelnen Stufen sind zumeist sehr hoch. Über alle Schritte konnten die beiden Ketoheptosen mit einer Gesamtausbeute von **20** 58% und **21** 54% gewonnen werden. Keine der einzelnen Synthesen ist mit größeren Trennproblemen

behaftet, da fast immer mit reinen Anomeren gearbeitet wird, und es in keinem der einzelnen Schritte zu einer hinderlichen Epimerisierung kommt.

Die Überführung der anfänglich eingesetzten Acetyl-Schutzgruppen in Benzylether ist ein nötiger Umweg in der Synthese. Durch die Methylenierung des Lactons in Anwesenheit von Ester-Schutzgruppen käme es zu beachtlichen Nebenreaktionen. Deutliche Ausbeuteverluste bei einer Methylenierung mit dem Petasis-Reagenz[127,136] in Anwesenheit von Acetyl-Schutzgruppen sind bereits verzeichnet[135] worden.

Durch gute Kristallisierbarkeit der ersten Reaktionsprodukte sind diese auch im großen Maßstab einfach darstellbar. Die Methylenierung und anschließende Reaktionen lassen sich ebenfalls reibungslos im Gramm-Maßstab durchführen. Somit ist die Synthese größerer Mengen Ketoheptosen auf diesem Wege kein Problem.

Auf Grund der Möglichkeit D-Mannose (**10**) ein geeignetes Diisopropyliden-Derivat zu bilden, konnte eine weitere Syntheseroute für die Darstellung der D-*Manno*-heptulose (**20**) entwickelt werden. Diese Synthese besteht nur aus insgesamt fünf Stufen und ist damit kürzer als die zuvor gezeigte. Allerdings ist diese nur für die Darstellung von **20** zugänglich.

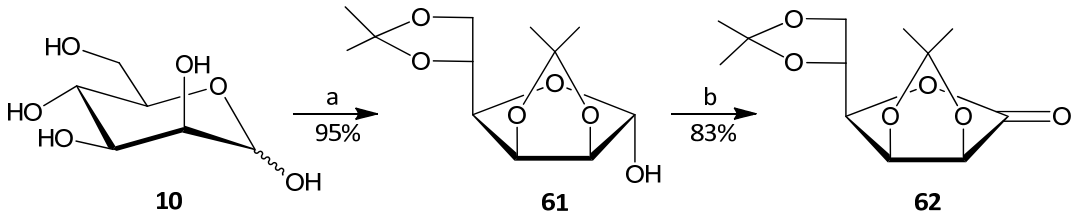


Abbildung 36: Darstellung von 62 ausgehend von 10. Reaktionsbedingungen: a) Aceton, H_2SO_4; b) Ac_2O, DMSO.

Angefangen wurde mit der literaturbekannten[142] Darstellung von 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-α-D-mannofuranose (**61**), welche mit einer Ausbeute von 95% gelang und zur Bildung des reinen α-Anomers führte (Kristallstruktur, Abbildung 37).

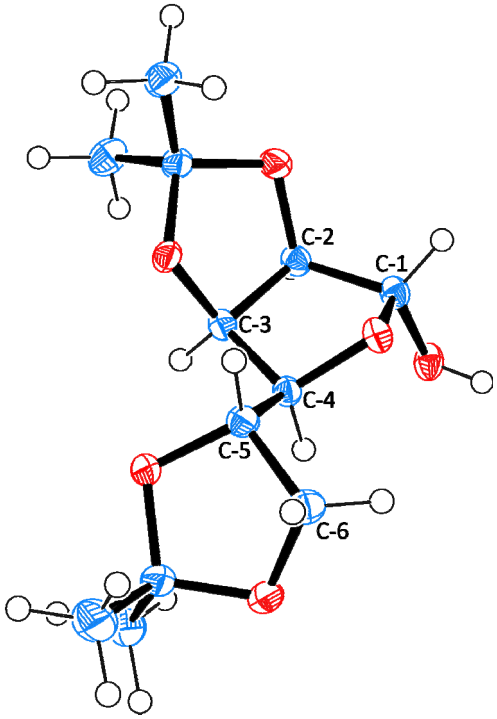


Abbildung 37: Kristallstruktur von 61: hellblau = Kohlenstoff, rot = Sauerstoff, weiß = Wasserstoff.

Die Oxidation von **61** zum 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannono-1,4-lacton (**62**) unter den zuvor beschriebenen Bedingungen[125] verlief mit einer Ausbeute von 83% etwas niedriger als üblich. Der Grund hierfür ist vermutlich die Säurelabilität der Isopropyliden-Schutzgruppen. Während der Reaktion kommt es zur Bildung von Essigsäure, die unter Umständen einen Teil der Schutzgruppen abspaltet. Sowohl **61** als auch **62** ließen sich einfach durch Kristallisation reinigen (Abbildung 36).

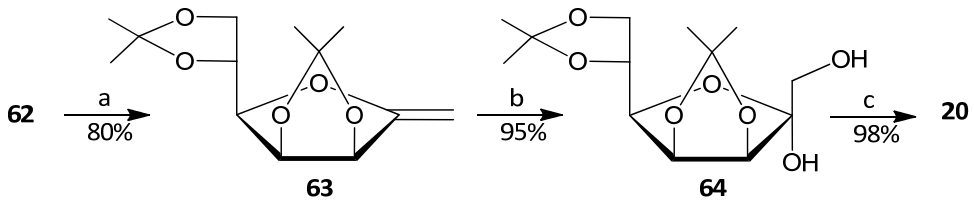
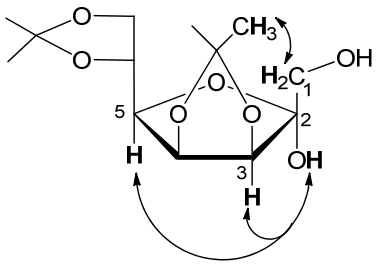


Abbildung 38: Synthese der D-*Manno*-heptulose (20) ausgehend von 62. Reaktionsbedingungen: a) Cp_2TiMe_2; b) K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, cat. $K_2OsO_2(OH)_4$; c) Amberlite® IR-120 H^+, H_2O.

Die Methylenierung[127,136] des Lactons **62** zum 2,5-Anhydro-1-desoxy-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-D-mannohept-1-enitol (**63**) verlief mit einer Ausbeute von 80%. Die anschließende Bishydroxylierung[143,144,145] von **63** zur 3,4:6,7-Di-*O*-isopropyliden-α-D-*glycero*-

D-*lyxo*-hept-2-ulofuranose (**64**) zeigte erneut eine Diastereoselektivität für das α-Anomer, was durch NOESY-Experimente bestätigt wurde (Abbildung 39).

Die zu erwartenden NOE-Signalverstärkungen zwischen dem Proton der anomeren Hydroxyl-Gruppe und den Ringprotonen H-3 und H-5 konnte beobachtet werden. Zusätzlich dazu war noch eine Signalverstärkung der Protonen H-1 mit einer der Methylgruppen des 3,4-Isopropylidenrestes sichtbar.



64

Abbildung 39: Bei 64 beobachtete NOE-Verstärkungen.

Die Entfernung der Isopropyliden-Schutzgruppen durch Hydrolyse im sauren Milieu und eine anschließende Umkristallisation des Rohproduktes aus absolutem Ethanol führte zur Bildung der D-*Manno*-heptulose (**20**) in einer Ausbeute von 98% (Abbildung 38). Nach Kristallisation konnte die Bestimmung einer Kristallstruktur folgen (Abbildung 34).

Diese fünfstufige Synthese der D-*Manno*-heptulose (**20**) verlief mit einer Gesamtausbeute von 59%. Allerdings bedarf diese Syntheseroute nur einer säulenchromatographischen Reinigung (**63**), da alle anderen Stufen einfach kristallisierbar sind. Auch wurde diese Synthese im größerem Maßstab problemlos durchgeführt.

Über eine Epoxidierung von **62** zu **65** und die direkte Öffnung *in situ* ließ 1-*O*-(3-Chlorbenzoyl)-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulofuranose (**66**) mit einer Ausbeute von 81% erhalten.

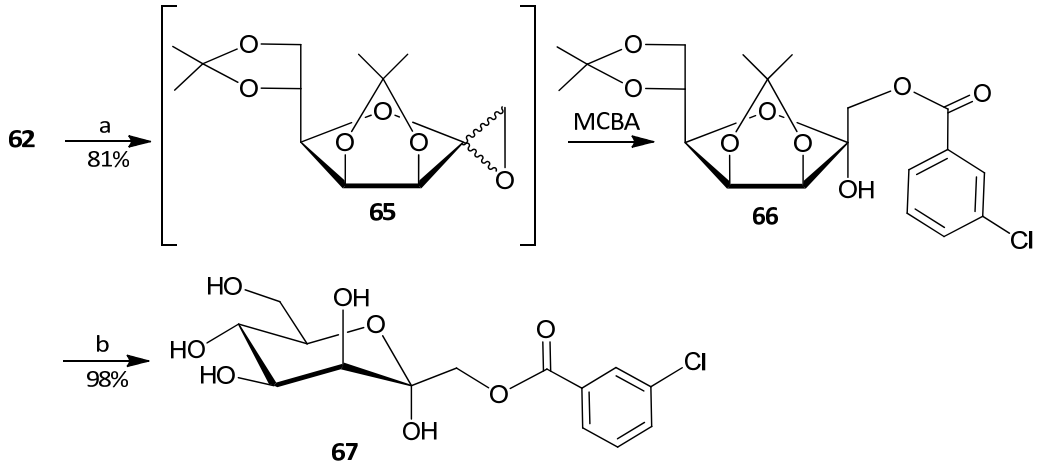


Abbildung 40: Synthese des partiell geschützten D-*Manno*-heptulose-Derivats 67. Reaktionsbedingungen: a) MCPBA; b) Amberlite® IR-120 H^+, H_2O.

Bei **66** werden die identischen NOE-Verstärkungen wie auch im Falle von **64** (Abbildung 39) beobachtet. Somit liegt **66** ebenfalls als reines α-Anomer vor. Die Entfernung der Isopropylidenacetale führt in einer Ausbeute von 98% zur Bildung der 1-*O*-(3-Chlorbenzoyl)-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**67**; Abbildung 40). Bei **67** handelt es sich um ein partiell an der Position 1 verestertes Derivat der D-*Manno*-heptulose (**20**).

Dieses selektiv an der Position 1 geschützte Derivat von **20** könnte sich im Verlauf weiterer synthetischer Modifikationen ausgehen von **67** als nützlich erweisen.

Teil II: Synthese modifizierter Derivate

Die Substrate der Hexokinasen umfassen nicht nur D-Glucose (**9**) und D-Mannose (**10**), sondern auch 2-Desoxy-D-glucose (**34**), wie eingehend schon erläutert wurde.[17,42] Beginnend sollte daher als erste modifizierte Ketoheptulose die 3-Desoxy-α-D-glycero-D-xylohept-2-ulopyranose (**76**) dargestellt werden.

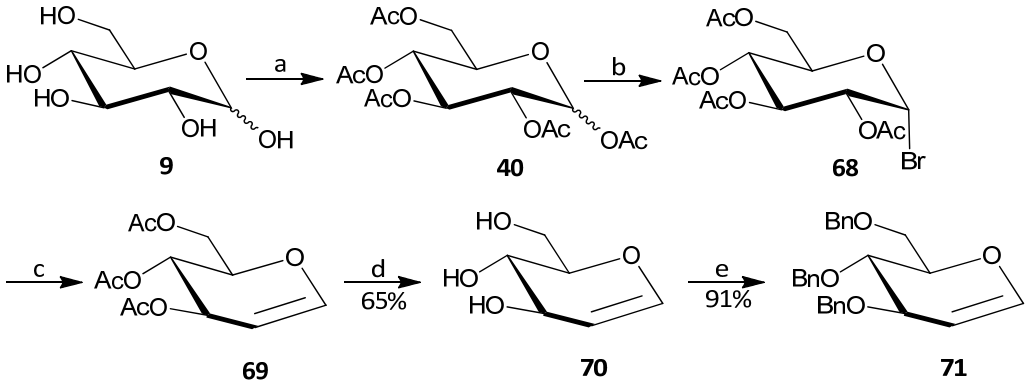


Abbildung 41: Synthese des 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucals (71). Reaktionsbedingungen: a) Ac_2O, cat. $HClO_4$; b) HBr/HOAc; c) Zn, H_2O/HOAc; d) NH_3, MeOH; e) 1. NaH; 2. BnBr, cat. TBAI.

Ausgehend von D-Glucose (**9**) wurde D-Glucal (**70**) in einer *one-pot*-Reaktion[146] mit einer Gesamtausbeute von 65% hergestellt. Durch die Benzylierung[121] von **70** wurde 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucal (**71**) in einer Ausbeute von 91% erhalten (Abbildung 41).

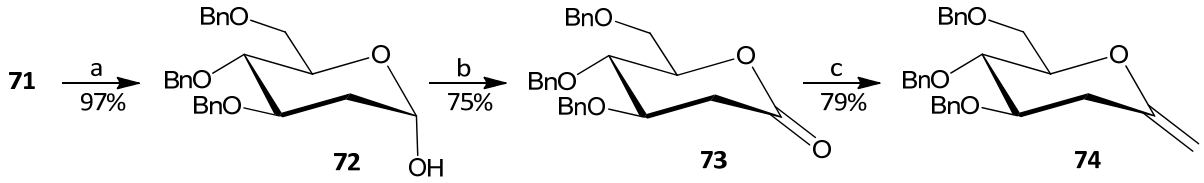


Abbildung 42: Darstellung des Enolethers 74 ausgehend von 71. Reaktionsbedingungen: a) 1. NIS, H_2O; 2. $Na_2S_2O_4$; b) PCC; c) Cp_2TiMe_2.

Die Reduktion des Glucals **71** zur 2-Desoxy-3,4,6-tri-*O*-benzyl-α-D-glucopyranose (**72**) verlief über zwei Stufen, wobei auf eine Aufarbeitung des ersten Zwischenproduktes verzichtet wurde.[147] Im ersten Schritt kommt es zur einer Addition des Iodonium-Ions an die Doppelbindung[148] mit anschließender Hydrolyse. Die Reduktion des Intermediats zu **72** erfolgte durch Natriumdithionit.[147]

Eine Oxidation des Halbacetals **72** zum Lacton **73** durch Essigsäureanhydrid und DMSO[125] konnte nicht vorgenommen werden, da beide Protonen in α-Stellung zum Carboxylkohlenstoff sehr CH-acide sind. Durch das während der Oxidation intermediär gebildete Acetat-Anion würde eine Deprotonierung erfolgen und das entsprechende α,β-ungesättigte Lacton entstehen. Demzufolge wurde die Oxidation mit dem weniger basischen PCC durchgeführt.[149] Das Lacton **73** konnte so mit einer Ausbeute von 75% isoliert werden.

Die Methylenierung[127,136] von **73** zum 2,6-Anhydro-1,3-didesoxy-4,5,7-tri-*O*-benzyl-D-glucohept-1-enitol (**74**) erfolgte mit einer Ausbeute von 79% (Abbildung 42).

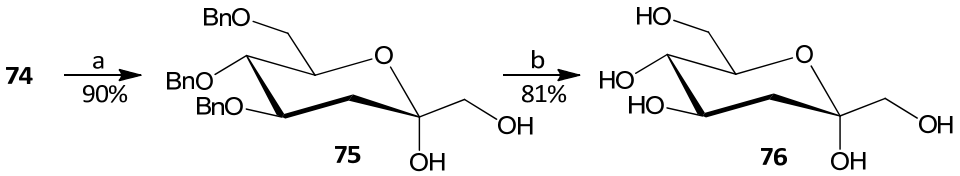


Abbildung 43: Darstellung von 76 ausgehend von 74. Reaktionsbedingungen: a) K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, cat. $K_2OsO_2(OH)_4$; b) H_2, Pd/C.

Anschließend konnte **74** erfolgreich zur 3-Desoxy-4,5,7-tri-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulopyranose (**75**) bishydroxyliert[143,144,145] werden (Ausbeute: 90%). Das Zielprodukt der Syntheseroute 3-Desoxy-α-D-glycero-D-xylohept-2-ulopyranose (**76**) wurde durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether erhalten. Die etwas niedrigere Ausbeute von 81% erklärt sich vermutlich durch ein zu frühes Abbrechen der Reaktion (Abbildung 43).

Bei **76** handelt es sich um den aus dem Pilz *Aspergillus sulphureus* isolierten Naturstoff *Kamusol*.[150,151,152] Isoliert wurde **76** als einer von mehreren Metaboliten des Pilzes.[150,151]

Für diesen Naturstoff existiert bisher eine Synthese in der Literatur.[152] Diese geht aus von 2,3-Di-*O*-formyl-D-erythrose und erreicht **76** nach fünf Stufen und in einer Gesamtausbeute von 10%. Der Reaktionsverlauf erfordert aufwendige Bedingungen, wie eine Reduktion mit DIBAL bei -78 °C und eine Ozonolyse. Im letzten Schritt wird obendrein auch das C-4 Epimer generiert, welches aufwendig abgetrennt werden muss.[152] Die hier vorgestellte Synthese von **76** benötigt ausgehend von **71** ebenfalls fünf Stufen und erreicht das Endprodukt in einer Gesamtausbeute von 42%.

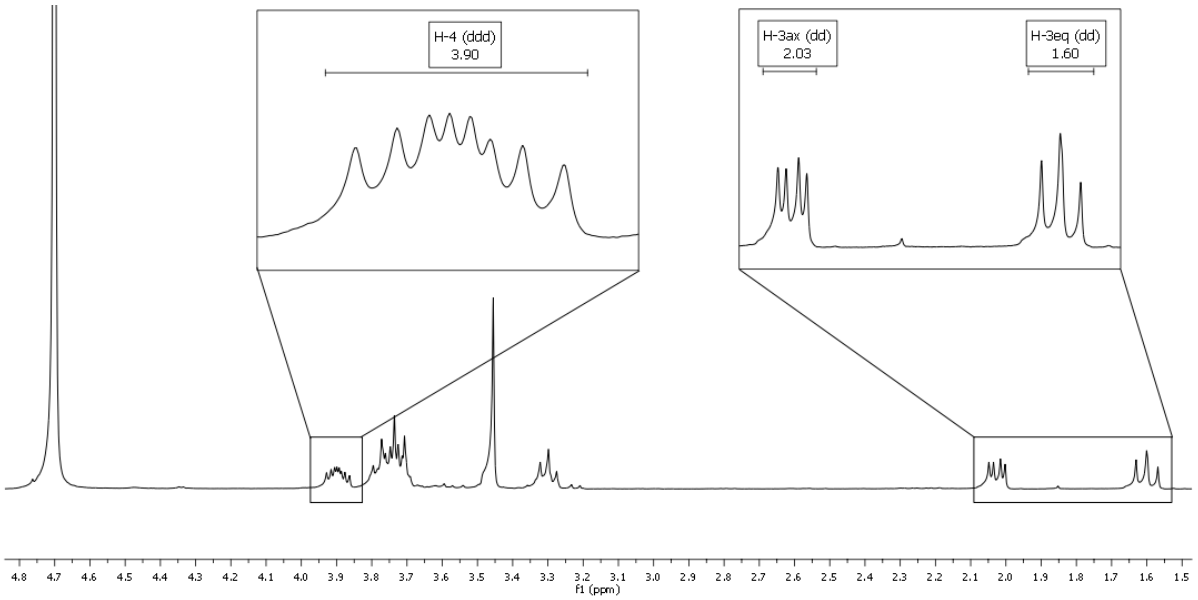


Abbildung 44: ^{1}H-NMR-Spektrum von 76.

Die Abbildung 44 zeigt das Proton-NMR-Spektrum von **76**. Deutlich zu sehen ist die Aufspaltung von H-4 zu einem ddd durch die Kopplung mit den Protonen H-3_{ax}, H-3_{eq} und H-5. Die Protonen H-3 sind beide hochfeldverschoben und zeigen unterschiedliche Kopplungsmuster, da eines äquatorial und das andere axial orientiert ist (Abbildung 44).

Weitere Modifikationen der D-*Manno*-heptulose (**20**) umfassen den Austausch verschiedener Hydroxylgruppen durch Fluor. Die daraus resultierenden Veränderungen der Bindungseigenschaften[112,113,114] und beobachtete Antitumoreigenschaften[117,118] einiger D-Mannose- und D-Glucose-Analoga wurden bereits diskutiert. Auf Grund der Antitumoreigenschaften die **20** in unmodifizierter Form[77] bereits zeigt, ist zu vermuten, dass fluorierte Analoga von **20** diese Wirkung noch verstärken könnten. Durch die ungleichmäßige Verteilung von **20** im Körper angesichts der Selektivität für bestimmte Zelltypen (über den GLUT2)[16,23,75] ist eine Anwendung bei Tumoren in diesem Bereich potentiell interessant.
Darüber hinaus ist bekannt, dass eine Phosphorylierung von **20** durch Hexokinasen stattfindet.[75] Nicht bekannt ist indes, welche der beiden primären Hydroxylgruppen der D-*Manno*-heptulose (**20**) phosphoryliert wird, oder ob sogar beide phosphoryliert werden. Die selektive Fluorierung dieser Positionen könnte daher zur Aufklärung beitragen.
Ferner kann es sich bei den fluorierten D-*Manno*-heptulose-Analoga um potentielle Inhibitoren der Glucokinase handeln. Demzufolge könnten sie diabetogene Eigenschaften besitzen, die vielleicht stärker ausgeprägt sind als bei **20** alleine.[71,72] Dies würde sie als

Therapeutikum einer Hypoglycämie interessant machen. In ihrer unphosphorylierten Form sind sie möglicherweise auch in der Lage die Glucokinase länger zu inhibieren

Nicht zuletzt sollte auch die Phosphorylierung der fluorierten Analoga zu einer Anreicherung in den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse führen, was sie für Molekulare Bildgebungsverfahren zur Erfassung der β-Zell-Masse attraktiv macht.[75,98] Wie bereits erwähnt, existiert bisher kein Verfahren auf diesem Gebiet, was die klinische Reife erlangt hat.[10,12,16,75] Einige *in vivo* Experimente mit ^{19}F-markierten Verbindungen wurden bereits mit Erfolg durchgeführt.[13,153,154,155]

Die Einführung von Fluor kann auf zwei Arten geschehen. Einerseits durch die Addition eines elektrophilen Fluor-Kations an ein Olefin, andererseits durch die nucleophile Substitution einer geeigneten Austrittsgruppe durch ein nucleophiles Fluorid-Anion.[114,156,157]

Ein geeignetes Reagenz für die Generierung eines elektrophilen Fluor-Kations stellt Selectfluor (**77**) dar. Mechanistisch kommt es zu einer *syn*-Addition von **77** an das Olefin (Abbildung 45). Die Hydrolyse des daraus resultierenden Intermediats bildet den entsprechenden fluorierten Zucker in seiner halbacetalischen Form (Abbildung 45).[156]

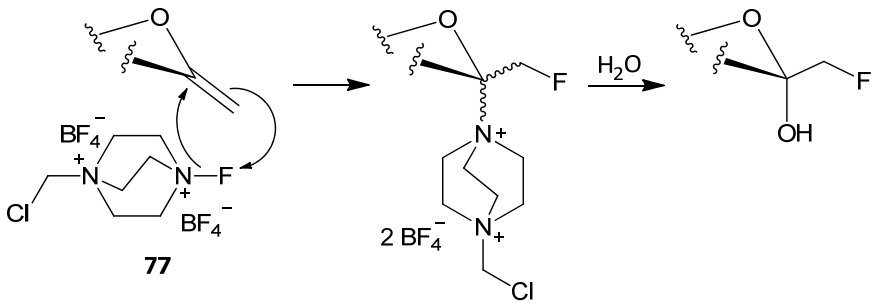


Abbildung 45: Mechanismus der Fluorierung von Olefinen durch Selectfluor (77) am Beispiel eines exo-cyclischen Zuckerenolethers.[156]

Die nucleophile Substitution einer Hydroxylgruppe durch ein nucleophiles Fluorid-Anion lässt sich mit den etablierten Reagenzien DAST[114,158] (**78**) oder Deoxo-Fluor™[159,160] (**79**) erreichen (Abbildung 46).

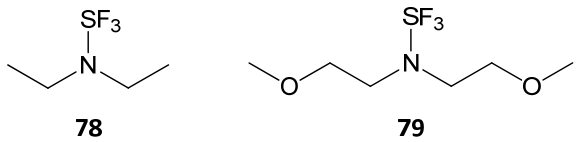
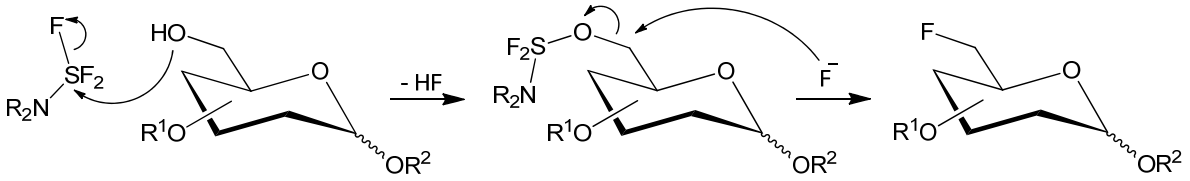


Abbildung 46: Strukturen der Fluorierungsreagenzien DAST (78) und Deoxo-Fluor™ (79).

Die Überführung der Hydroxylgruppe in eine geeignete Austrittsgruppe ist nicht nötig, da dies *in situ* durch **78**/**79** geschieht. Beide Reagenzien tolerieren säurelabile Substrate und reagieren in Abwesenheit von anchimeren Effekten grundsätzlich nach S_N2 (unter Inversion der Konfiguration).[114,160]



78: R = C_2H_5
79: R = $C_2H_4OCH_3$

Abbildung 47: Mechanismus der Fluorierung mit 78/79.[114]

Durch den nucleophilen Angriff der Hydroxylgruppe auf das elektrophile Schwefelatom des Reagenzes entsteht ein Alkoxyaminoschwefeldifluor-Intermediat, welches im Anschluss direkt nucleophil durch ein Fluorid-Anion substituiert wird.[114]
Ein wesentlicher Vorteil von **79** gegenüber **78** ist eine höhere thermische Stabilität, was eine Reaktionsführung bei höherer Temperatur erlaubt (Abbildung 47).[159,160]

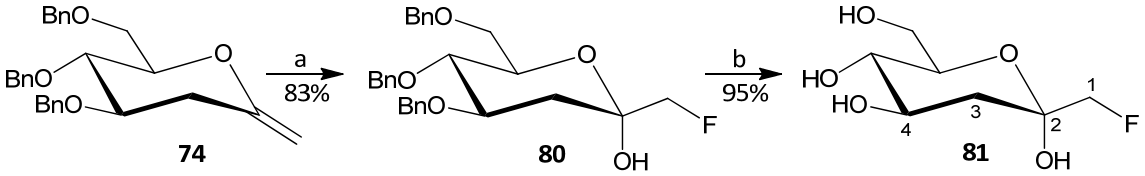


Abbildung 48: Darstellung von 81 ausgehend von 74. Reaktionsbedingungen: a) Selectfluor (**77**), H_2O; b) H_2, Pd/C.

Die Darstellung der 1,3-Didesoxy-1-fluor-α-D-*glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulopyranose (**81**) wurde ausgehend von dem exocyclischen Enolether **74** durchgeführt. Die Fluorierung mit Selectfluor[157] (**77**) zum Fluorid **80** gelang mit einer Ausbeute von 83%. Die anschließende hydrogenolytische Spaltung der Benzylether führte zu **81** in einer Ausbeute von 95% (Abbildung 48).

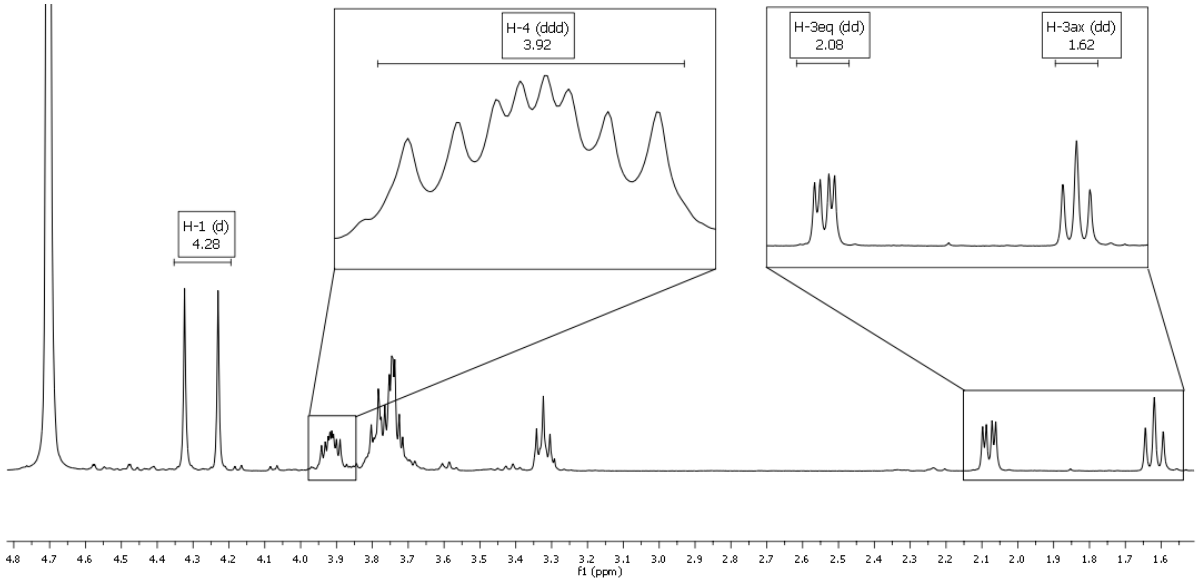


Abbildung 49: ^{1}H-NMR-Spektrum von 81.

Da es sich bei ^{19}F um einen NMR-aktiven Kern handelt, lassen sich Kopplungen zwischen Fluor und benachbarten Protonen registrieren. Typischerweise sind diese erheblich größer als Proton-Proton-Kopplungen. Im Falle von **81** wurde eine geminale Kopplungskonstante von 46.7 Hertz bestimmt (Abbildung 49). Charakteristisch für **81** sind auch die Protonen H-3ax, H-3eq und H-4 (wie schon bei **76** in Abbildung 44 zu sehen).

Auf diesem Wege zugänglich ist auch die 1-Desoxy-1-fluor-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**83**).

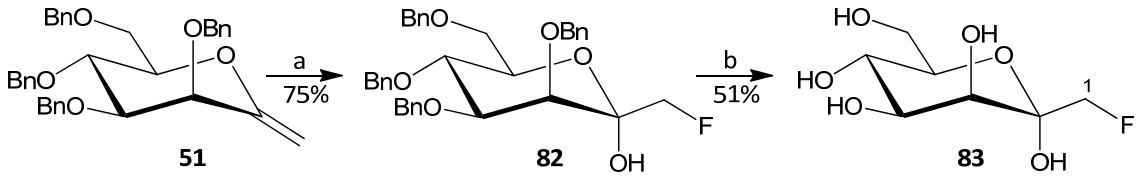


Abbildung 50: Darstellung von 83 ausgehend von 51. Reaktionsbedingungen: a) Selectfluor (**77**), H_2O; b) H_2, Pd/C.

Durch die Fluorierung mit Selectfluor[157] (**77**) konnte **82** mit 75% erhalten werden. Die folgende Hydrierung konnte mit einer Ausbeute von 51% durchgeführt werden. Die geringe Ausbeute im letzten Schritt der Darstellung von **83** erklärt sich vermutlich durch ein verfrühtes Beenden der Reaktion (Abbildung 50).

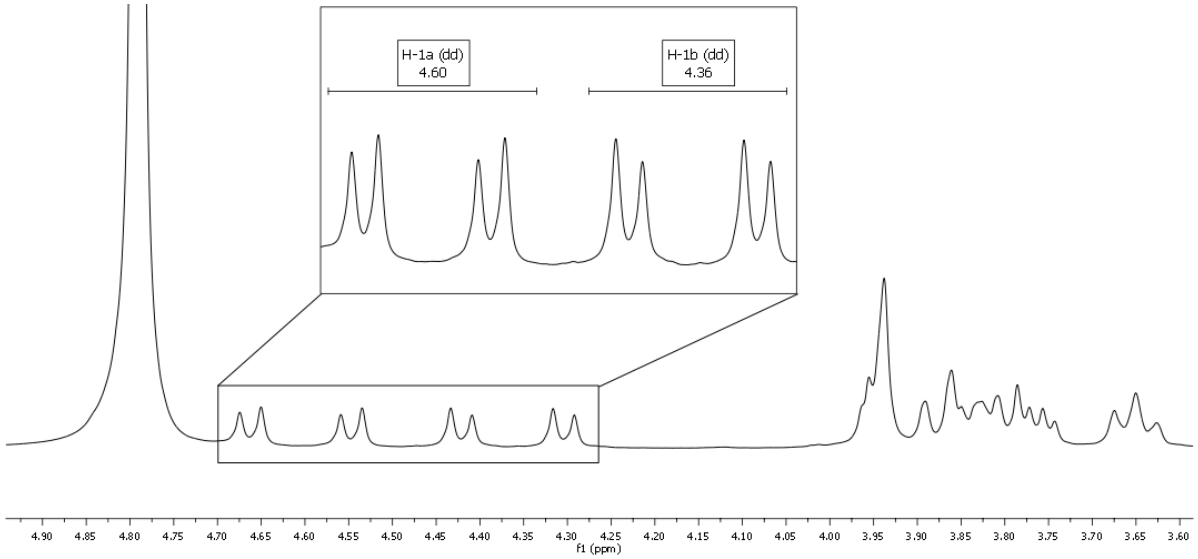


Abbildung 51: ^{1}H-NMR-Spektrum von 83.

Das Proton-NMR-Spektrum von **83** zeigt deutlich die Tieffeldverschiebung der Protonen H-1 und die große geminale Kopplungskonstante von 46.8 Hertz (Abbildung 51).

Die Synthese der 3-Desoxy-3-fluor-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**89**) konnte ausgehend vom 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucal (**71**) erfolgen.

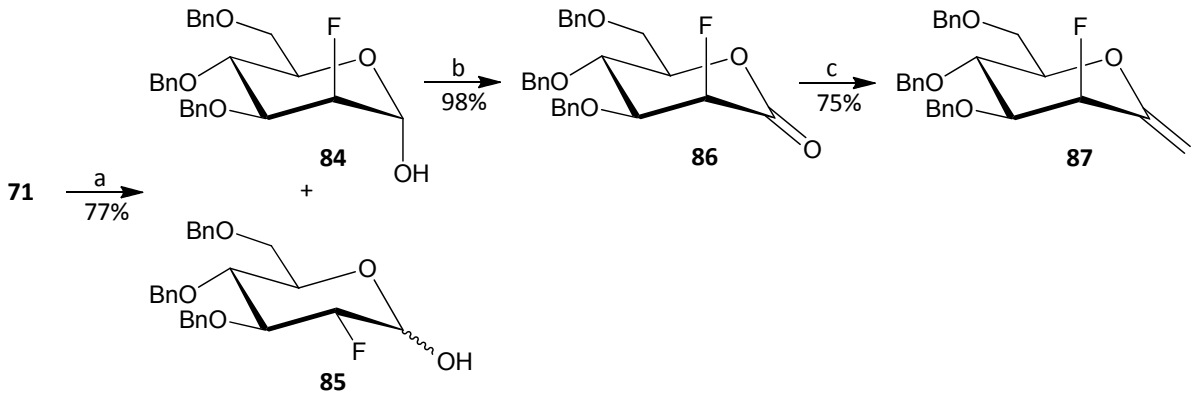


Abbildung 52: Synthese des Lactons 87 aus 71. Reaktionsbedingungen: a) Selectfluor (**77**), H_2O; b) Ac_2O, DMSO; c) Cp_2TiMe_2.

Die Fluorierung von **71** mit Selectfluor[157] (**77**) ergibt ein Gemisch (**84**:**85** 3:4) aus 2-Desoxy-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranose (**84**) und 2-Desoxy-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**85**). Beide Epimere sind leicht durch Säulenchromatographie voneinander zu trennen. Die folgende Oxidation[125] von **84** zum Lacton **86** erfolgte mit einer Ausbeute von 98%. Anschließend wurde die Methylenierung[127,136] von **86** zu dem exocyclischen Enolether **87** mit einer Ausbeute von 75% durchgeführt (Abbildung 52).

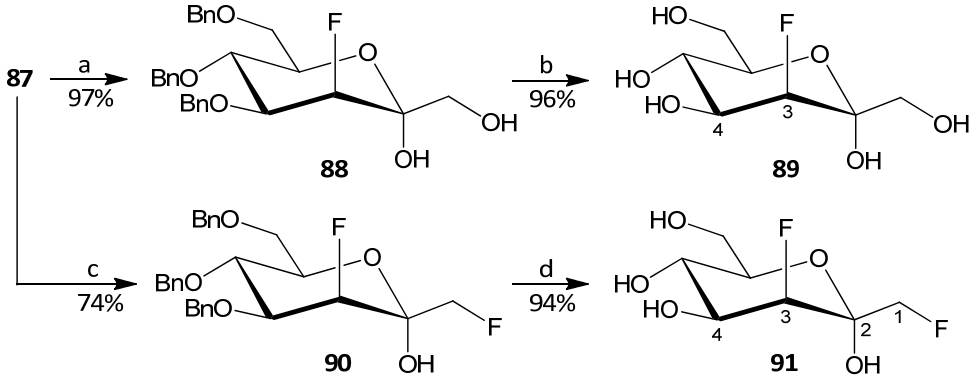


Abbildung 53: Synthese von 89 und 91 ausgehend von 87. Reaktionsbedingungen: a) K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, cat. $K_2OsO_2(OH)_4$; b) H_2, Pd/C; c) Selectfluor (**77**), H_2O; d) H_2, Pd/C.

Der Enolether **87** konnte nun zum einen bishydroxyliert, zum anderen aber auch erneut durch Selectfluor (**77**) fluoriert werden (Abbildung 53). Die Bishydroxylierung[143,144,145] zu Verbindung **88** verlief mit einer sehr hohen Ausbeute von 97%. Durch die hydrogenolytische Spaltung der Benzylether konnte die 1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**89**) in einer Ausbeute von 96% gewonnen werden.

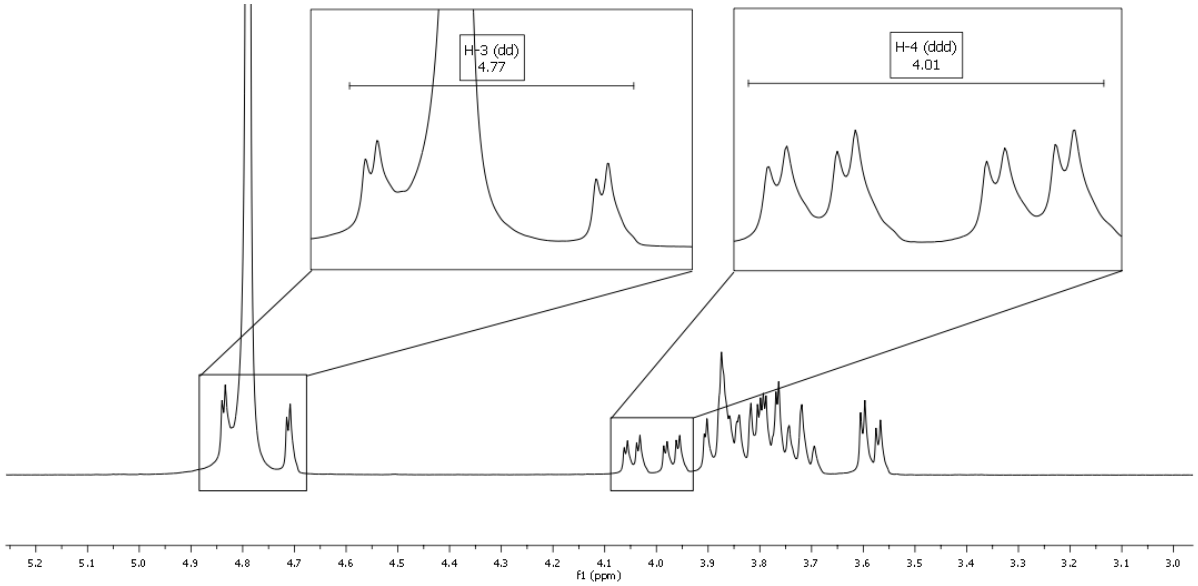


Abbildung 54: ^{1}H-NMR-Spektrum von 89.

In Abbildung 54 ist das Proton-NMR-Spektrum von **89** gezeigt. Deutlich sichtbar ist die starke Tieffeldverschiebung des Ringprotons H-3 und seine große geminale Fluor-Wasserstoff-Kopplung von 50.0 Hertz. Weiterhin auffällig ist auch die große vicinale *trans*-Kopplung des Fluors mit dem Ringproton H-4 von 30.7 Hertz, weshalb H-4 ungewöhnlicherweise zu einem ddd aufspaltet.

Für die Darstellung eines zweifach fluorierten D-*Manno*-heptulose-Analogons kann **87** zusätzlich mit Selectfluor[157] (**77**) umgesetzt werden. So konnte **90** in einer Ausbeute von 74% erhalten werden. Die 1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**91**) wurde durch anschließend Hydrierung von **90** mit einer Ausbeute von 74% dargestellt.

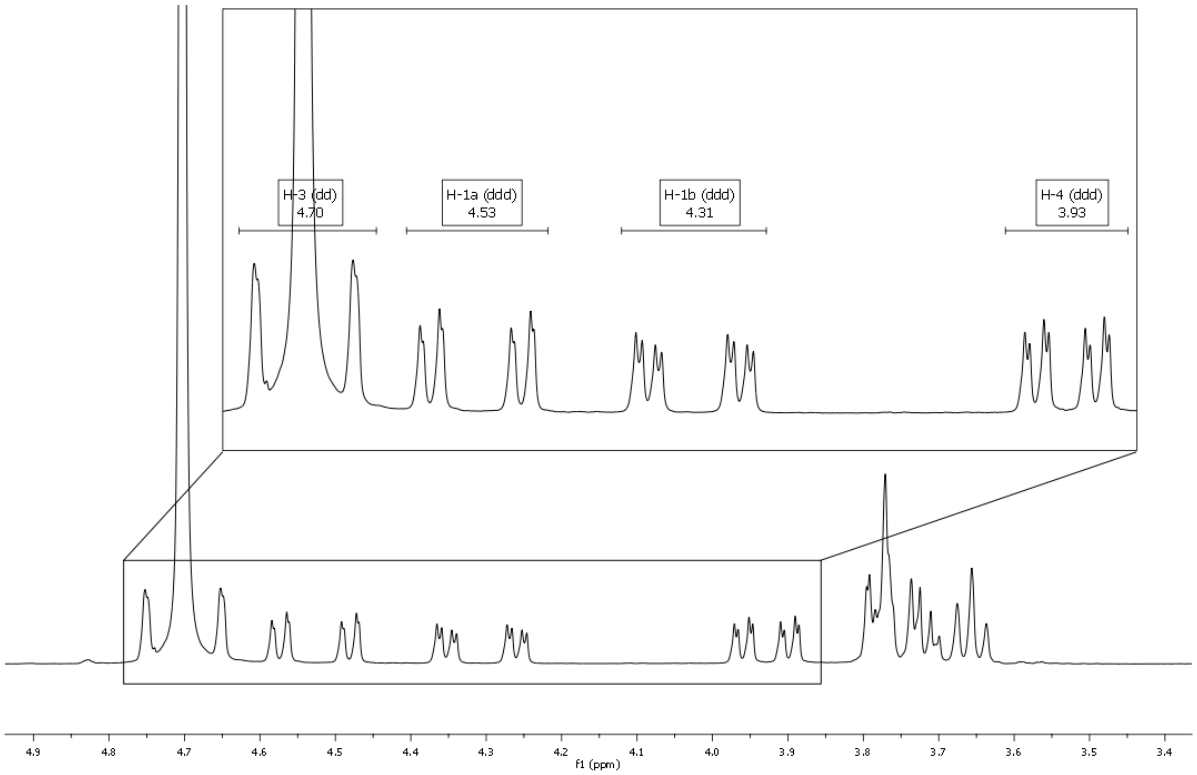


Abbildung 55: ^{1}H-NMR-Spektrum von 91.

Das Proton-NMR-Spektrum von **91** (Abbildung 55) zeigt für die Protonen H-3_{ax}, H-3_{eq} und H-4 ein ähnliches Kopplungsmuster wie bei **89** beobachtet werden konnte. Zusätzlich dazu kommt es zu einer weiteren Aufspaltung und Tieffeldverschiebung von H-1 durch den Austausch der Hydroxylgruppe durch Fluor. Die geminale Kopplungskonstante beträgt in diesem Fall 46.3 Hertz.

Die Glucokinase akzeptiert die beiden C-2-Epimere D-Mannose (**10**) und D-Glucose (**9**) mit ähnlichen Substrataffinitäten und Bindungsenergien (Tabelle 1). Die Koordination der unterschiedlich orientierten Hydroxylgruppe der Position C-2 erfolgt durch zwei verschiedene Reste in der Seitenkette der Glucokinase. Die äquatoriale Hydroxylgruppe wird koordiniert von Glu-256 und die axiale von einer Carbonylgruppe-151 und einem Molekül Wasser.[42]

Diese Wechselwirkungen sollten ausgenutzt werden durch doppelte Fluorierung der Position 2 von D-Glucose (**9**) um so eine stärkere Bindung an die Glucokinase zu erzeugen. Diese doppelte Fluorierung sollte dann übertragen werden auf eine entsprechende Heptose.

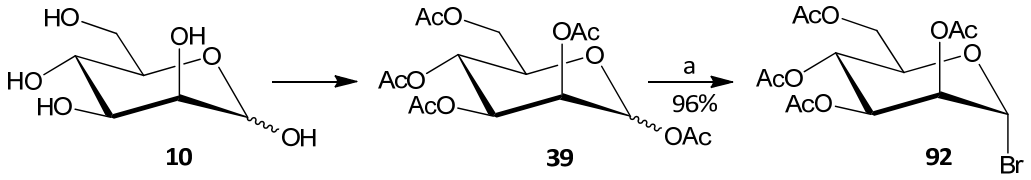


Abbildung 56: Synthese von 92. Reaktionsbedingungen: a) 1. Ac_2O, cat. $HClO_4$; 2. HBr/HOAc.

Die Darstellung des Bromids **92** erfolgte ohne gesonderte Aufarbeitung der Pentaacetyl-D-mannose (**39**) in einer Ausbeute von 96% (Abbildung 56).[161]

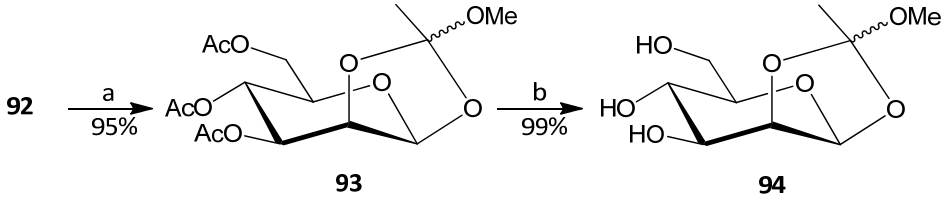


Abbildung 57: Darstellung des Orthoesters 94. Reaktionsbedingungen: a) 2,6-Lutidin, MeOH; b) NH_3, MeOH.

Das Glycosylbromid **92** wurde nun in den Orthoester **93** mit einer Ausbeute von 95% überführt. Die anschließende Deacetylierung konnte wegen der Säurelabilität des Orthoesters nicht nach Zemplén[119,120] durchgeführt werden, da dieser die saure Aufarbeitung nicht überstehen würde. Daher wurde die Deacetylierung in methanolischer Ammoniak-Lösung durchgeführt (Abbildung 57).[161]

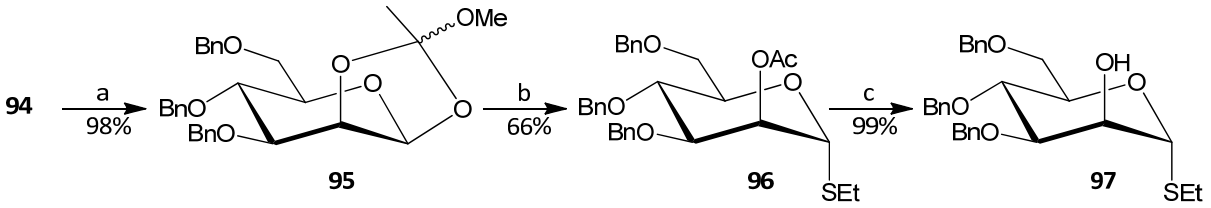


Abbildung 58: Darstellung von 97. Reaktionsbedingungen: a) 1. NaH; 2. BnBr, cat. TBAI; b) cat. $HgBr_2$, EtSH; c) MeONa, MeOH.

Der deacetylierte Orthoester **94** konnte mit einer Ausbeute von 98% in den benzylierten Orthoester **95** überführt werden.[121] Die Lewis-sauer katalysierte Öffnung des Orthoesters

95 zu dem Thioglycosid **96** verlief mit einer Ausbeute von 66%.[162] Durch die Freisetzung von Methanol aus dem Orthoester **95** kam es in einer Konkurrenzreaktion noch zur Bildung des entsprechenden Methylglycosids. Dies erklärt die niedrige Ausbeute von 66%. Die Abspaltung der Acetyl-Gruppe[119,120] führt in einer Ausbeute von 99% zu **97** (Abbildung 58).

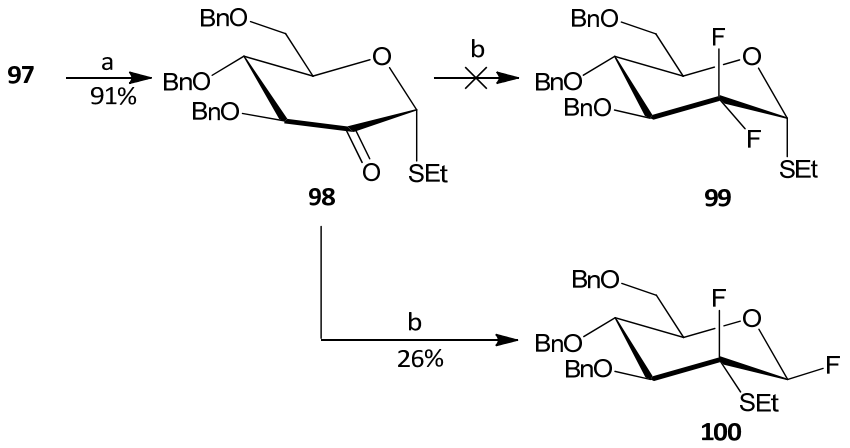


Abbildung 59: Unerwartete Bildung des Migrationsproduktes 100. Reaktionsbedingungen: a) Ac_2O, DMSO; b) Deoxo-Fluor™ (**79**), cat. HF.

Die Oxidation[125] von **97** zu **98** verlief mit einer Ausbeute von 91%. Die zweifache Fluorierung von Carbonylverbindungen in Anwesenheit katalytischer Mengen Fluorwasserstoffs durch Verwendung von Deoxo-Fluor™ (**79**) ist in der Regel gut durchführbar.[159,160] Dies kann bei Raumtemperatur, oder wegen der hohen thermischen Stabilität von Deoxo-Fluor™ (**79**) sogar unter Rückfluss in Dichlormethan geschehen. Allerdings ist sowohl der Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit, sowie der Verzicht auf Glasgeräte notwendig. Isoliert werden konnte dabei nicht das gewünschte geminale Difluorid **99**, sondern das 1,2-Migrationsprodukt **100** (Abbildung 59).

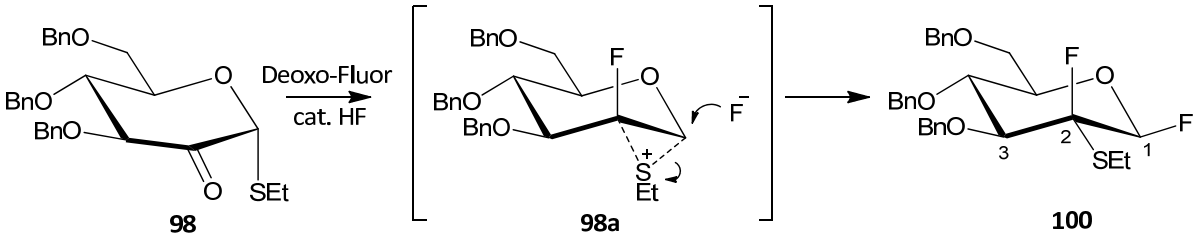


Abbildung 60: Mechanismus der 1,2-Migration zur Bildung von 100.

Im Zuge der Fluorierung von **98** kommt es vermutlich zur Ausbildung des Übergangszustandes **98a** durch einen anchimeren Effekt der anomeren Thioethylgruppe und der nucleophile Angriff eines Fluorid-Anions auf das anomere Zentrum führt zur Bildung von **100** (Abbildung 60). Eine 1,2-Migration bei einfach fluorierten Verbindungen ist bereits 1986 von Nicolaou *et al*. beschrieben und ausgenutzt worden.[163] Kürzlich wurden auch 1,6-Migrationen beobachtet.[164]

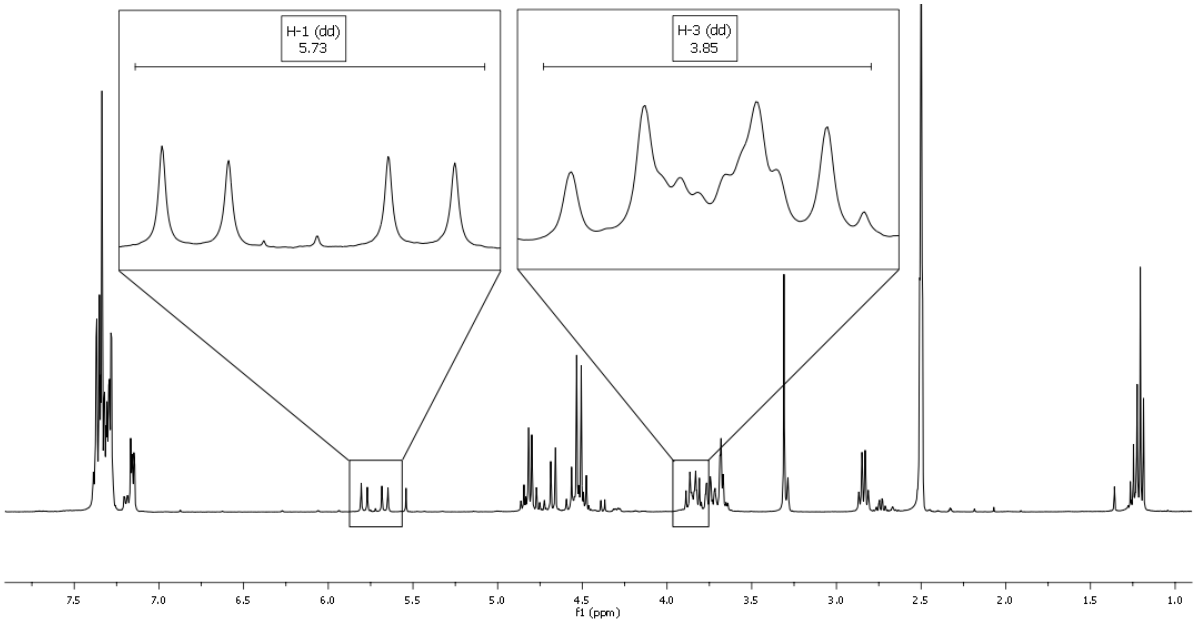


Abbildung 61: ^{1}H-NMR-Spektrum von 100.

Dass es sich bei **100** um ein Glycosylfluorid handelt zeigt die geminale Kopplung zwischen H-1 und dem anomeren Fluor von 48.8 Hertz. Die axiale Stellung des benachbarten Fluoratoms wird durch zwei große vicinale *trans*-Kopplungen mit H-3 (22.8 Hertz) und H-1 (14.3 Hertz) bewiesen. Da H-1 ebenfalls axial orientiert ist, muss es sich daher um das β-konfigurierte Glycosylfluorid **100** handeln (Abbildung 61).

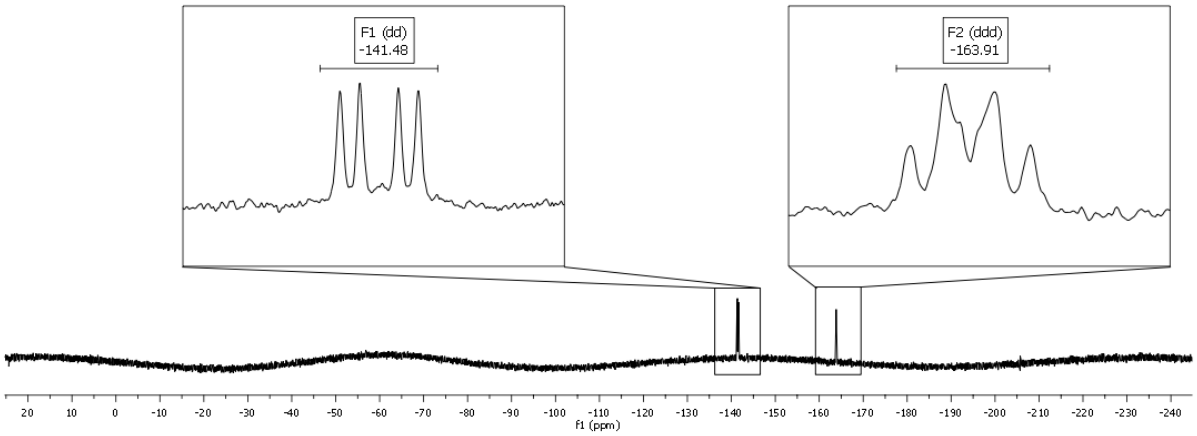


Abbildung 62: ^{19}F-NMR-Spektrum von 100.

Weitere Indizien für eine β-Konfiguration liefert das ^{19}F-NMR-Spektrum. Das Ausbleiben einer geminalen Kopplung der beiden Fluoratome zeigt, dass diese definitiv an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen sitzen. Zwischen beiden Fluoratomen wird eine relativ kleine vicinale *cis*-Kopplung von 16.6 Hertz registriert. Demzufolge können beide Fluoratome keine *trans*-Anordnung besitzen und es muss sich um das β-Anomer **100** handeln (Abbildung 62).
Da die Darstellung des geminalen Difluorids auf diesem Wege nicht möglich war, wurde eine weitere Syntheseroute entwickelt.

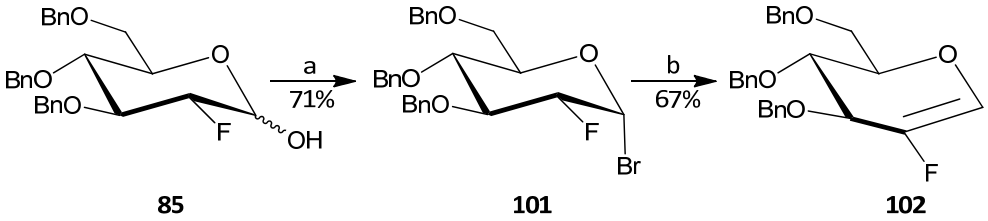


Abbildung 63: Darstellung des fluorierten Glucals 102. Reaktionsbedingungen: a) $C_2O_2Br_2$; b) Et_3N.

Ausgehend von dem Nebenprodukt **85** der Fluorierung von **71** konnte das Glycosylbromid **101** mit Oxalylbromid in einer Ausbeute von 71% erhalten werden. Durch eine einfache Eliminierungsreaktion des Bromids **101** mit Triethylamin ließ sich das fluorierte Glucal **102** in einer Ausbeute von 67% darstellen (Abbildung 63).[165]

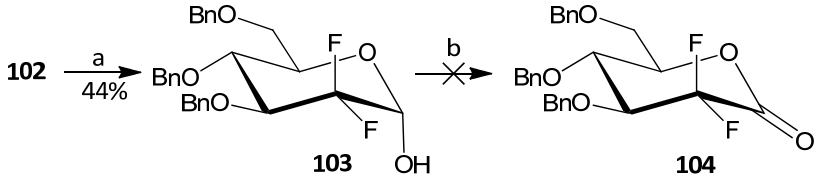


Abbildung 64: Versucht der Darstellung von 104. Reaktionsbedingungen: a) Selectfluor (**77**), H_2O; b) Ac_2O, DMSO.

Die Fluorierung[157] des Glucals **102** gelang mit einer Ausbeute von 44%. Nach der folgenden Oxidation[125] konnte jedoch das gewünschte Produkt **104** nicht isoliert werden (Abbildung 64).

Die hohe Elektronegativität der Fluoratome legt die Vermutung nahe, dass die Oxidation besonders leicht ablaufen sollte, da H-1 eine sehr starke CH-Acidität aufweisen und so die Deprotonierung im letzten Schritt des Oxidationsmechanismus begünstigen müsste. Allerdings bewirkt die hohe Elektronegativität auch eine Steigerung der Acidität[112,113,114] benachbarter Hydroxylguppen. Die gesteigerte Acidität des Protons der anomeren Hydroxylgruppe zeigt sich durch die starke Tieffeldverschiebung im ^{1}H-NMR-Spektrum hin zu 7.62 ppm. Bei Alkoholen verhält sich die Nucleophilie in dem dipolar aprotischen Lösungsmittel DMSO umgekehrt proportional zu einer steigenden Acidität.[166,167,168] Demzufolge ist es durchaus denkbar, dass der nucleophile Angriff auf das aktivierte Sulfonium-Ion gar nicht erst erfolgt (siehe Abbildung 65) und die Oxidation damit nicht ablaufen kann. Eine Acetylierung des anomeren Zentrums durch das Essigsäureanhydrid in einer möglichen Nebenreaktion wurde auch nicht beobachtet.

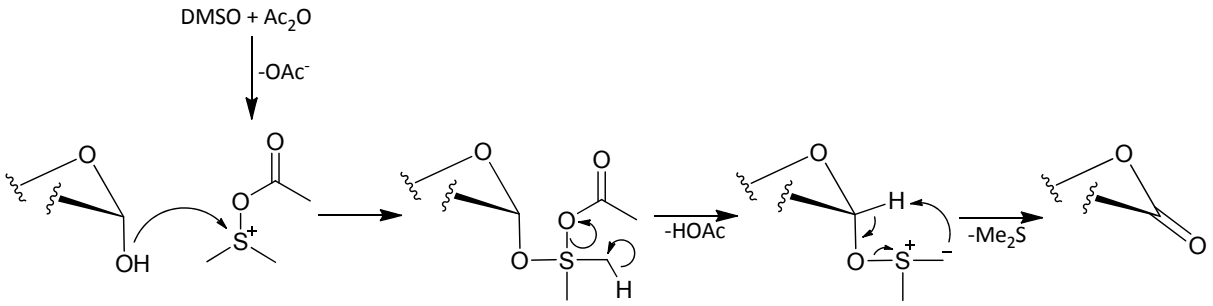


Abbildung 65: Mechanismus der Oxidation mit DMSO und Ac_2O.

Die Substitution der primären Hydroxylgruppe durch ein Fluoratom sollte durch nucleophile Substitution geschehen. Dafür sollten sowohl DAST[113,158] (**78**) als auch Deoxo-Fluor™[159,160] (**79**) Verwendung finden.

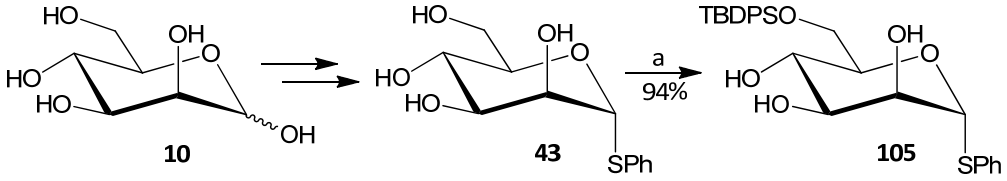


Abbildung 66: Darstellung von 105. Reaktionsbedingungen: a) TBDPSCl, Pyridin.

Ausgehend von **43** (dargestellt aus D-Mannose (**10**), wie zuvor beschrieben) erfolgt die selektive Schützung der primären Hydroxylgruppe mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid in einer Ausbeute von 94% (Abbildung 66).

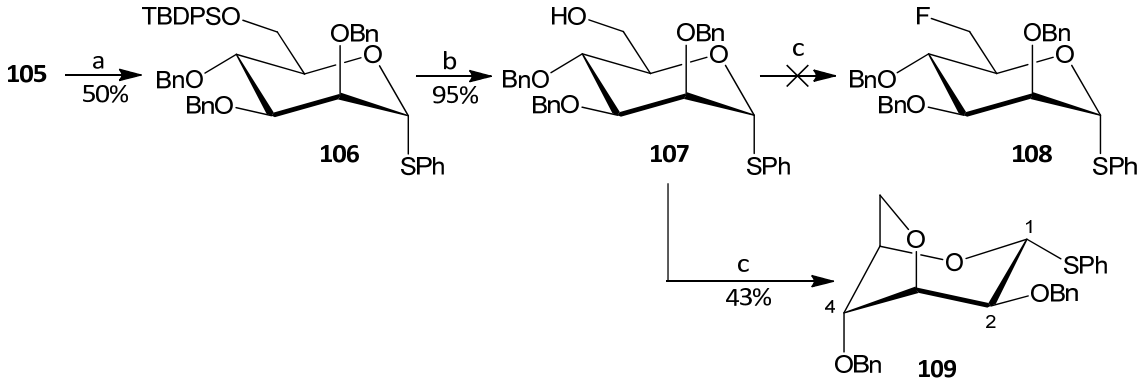


Abbildung 67: Versuch der Fluorierung von 107 mit Deoxo-Fluor™ (79) und unerwartete Bildung von 109. Reaktionsbedingungen: a) 1. NaH; 2. BnBr, cat. TBAI; b) MeOH, cat. AcCl; c) Deoxo-Fluor™ (**79**).

Die Benzylierung[121] von **105** zu **106** verlief mit einer Ausbeute von nur 50%. Verantwortlich für diesen deutlichen Ausbeuteverlust ist vermutlich die stark basische Aufarbeitung der Reaktion. Durch die Zersetzung des überschüssigen Natriumhydrids mit Ethanol entstehen nicht unerhebliche Mengen Natriumethanolat. Dieses ist basisch genug um einen Teil des Silylethers zu spalten.

Die anschließende Desilylierung[169] von **106** in absolutem Methanol mit einer katalytischen Menge Acetylchlorid ergab **107** in einer Ausbeute von 95% (Abbildung 67).

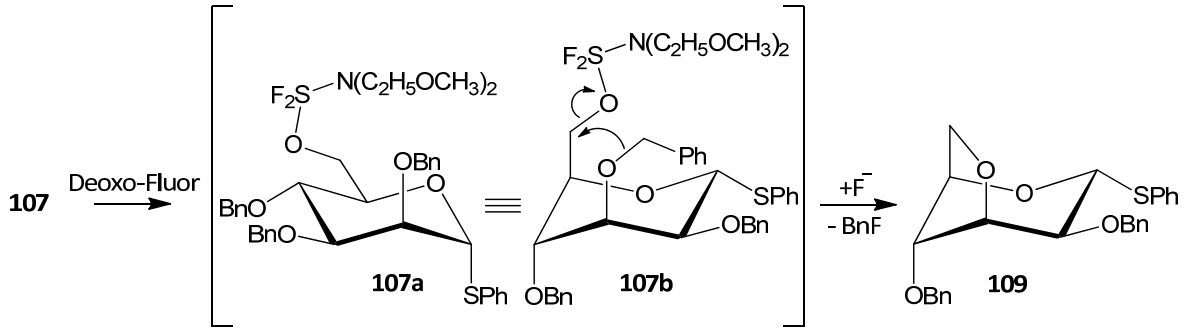


Abbildung 68: Mechanismus der Bildung von 109.

Die geplante Fluorierung von **107** durch Deoxo-Fluor™[159,160] (**79**) führte nicht zum gewünschten Produkt **108**, sondern stattdessen zu dem 3,6-Anhydrozucker **109**. Nach der Bildung des Alkoxyaminoschwefeldifluor-Intermediats **107a** kommt es voraussichtlich zu einer Ringinversion in die $^{1}C_{4}$-Konformation. Der an C-3 gebundene Benzylether ist im Intermediat **107b** nun als einzige funktionelle Gruppe in räumlicher Nachbarschaft zu C-6. Durch die Abspaltung eines Benzyl-Kations[170] kommt es nun zu einer intramolekularen nucleophilen Substitutionsreaktion anstelle eine intermolekularen nucleophilen Substitution durch ein Fluorid-Anion (Abbildung 68). Somit wurde **109** als Hauptprodukt isoliert. Nebenbei wurde noch ein Großteil des Eduktes **107** zurückgewonnen.

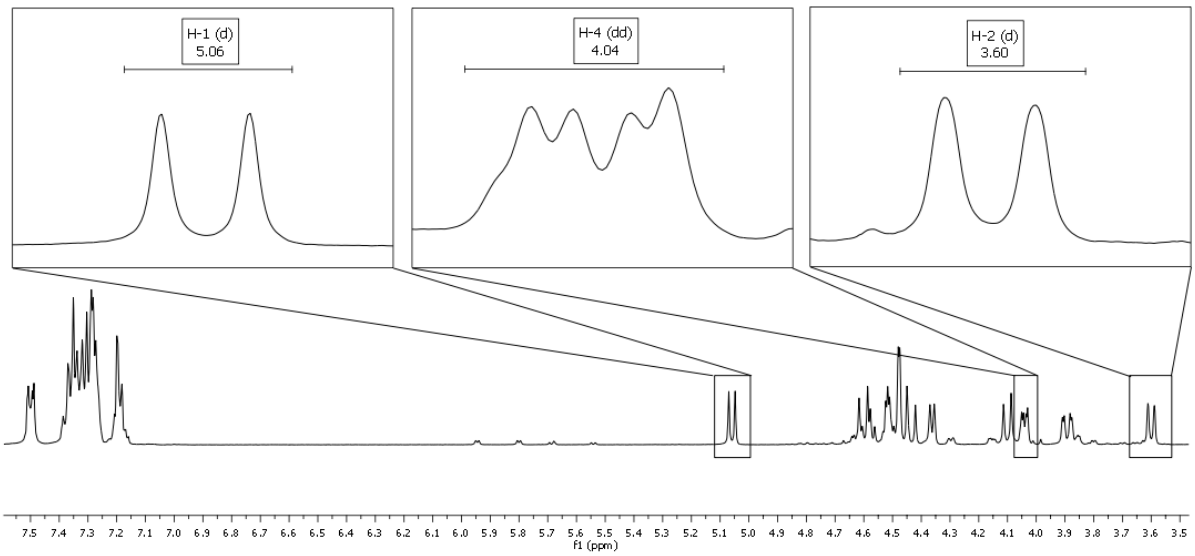


Abbildung 69: ^{1}H-NMR-Spektrum von 109.

In der $^{1}C_{4}$-Konformation von **109** sind deutliche Veränderungen im Kopplungsmuster zu erwarten gegenüber einer $^{4}C_{1}$-Konformation. So stehen H-1 und H-2 nun axial und demzufolge ist eine große vicinale *trans*-Kopplung zu erwarten. Tatsächlich beträgt die Kopplungs-

konstante 8.9 Hertz. Ebenso sind die Protonen H-3, H-4 und H-5 nun äquatorial ausgerichtet und ihre vicinalen Kopplungskonstaten daher klein. So koppelt H-4 mit 2.4 und 6.0 Hertz (Abbildung 69).

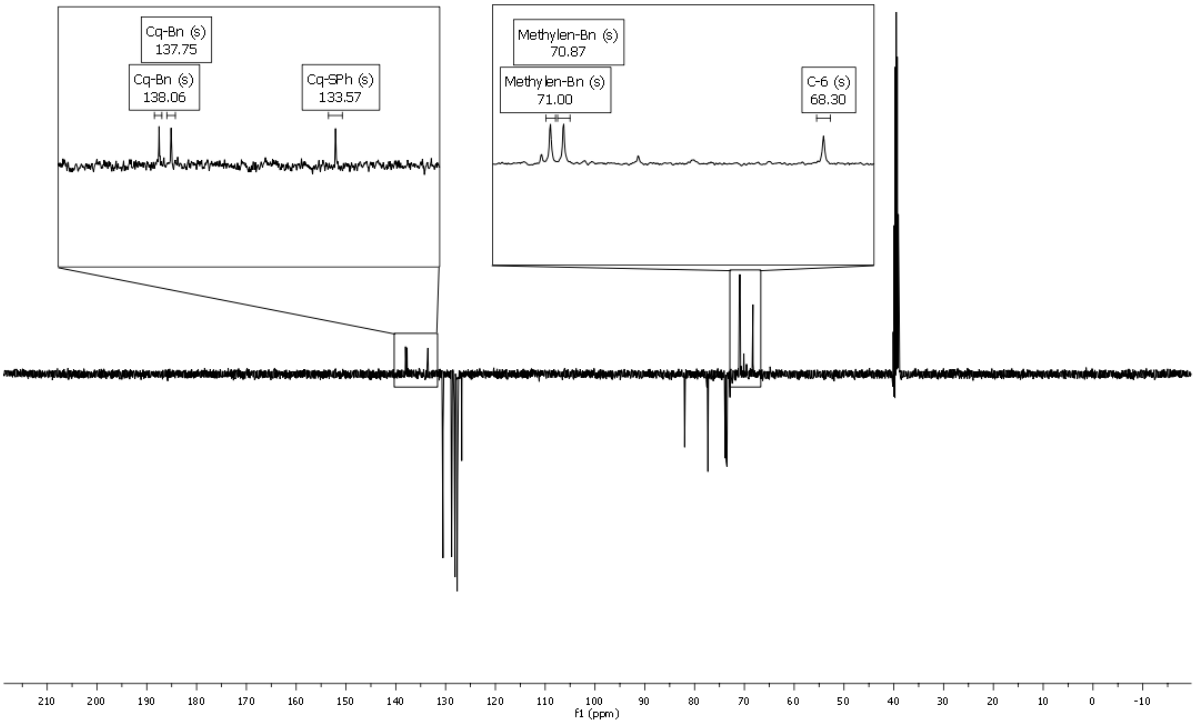


Abbildung 70: ^{13}C-NMR-Spektrum von 109.

Deutlich zu sehen im ^{13}C-NMR-Spektrum von **109** ist das Fehlen des dritten Benzylethers (Abbildung 70).

Da eine Fluorierung der Position 6 auf diesem Wege nicht erreicht werden konnte, wurde die Syntheseroute leicht modifiziert. So sollte die Oxidation zum Lacton (**112**) vor der Fluorierung geschehen um die Ringinversion zu verhindern.

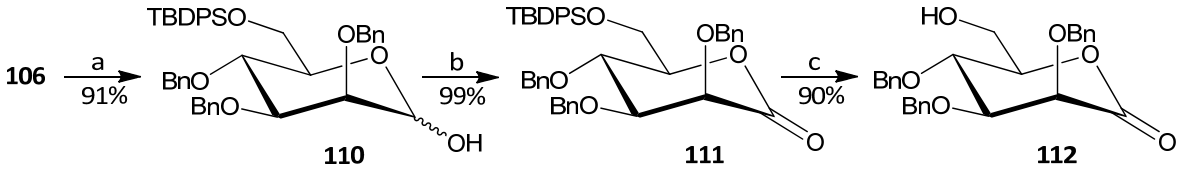


Abbildung 71: Darstellung des Lactons 112. Reaktionsbedingungen: a) NBS, H_2O; b) Ac_2O, DMSO; c) TBAF.

Beginnend mit der hydrolytischen Spaltung[122] des Thioglycosids **106** konnte das Halbacetal **110** in einer Ausbeute von 91% erhalten werden. Die folgende Oxidation[125] zu **111** lief mit 99% nahezu quantitativ. Die Desilylierung zu **112** wurde mit TBAF durchgeführt (Abbildung 71).[171]

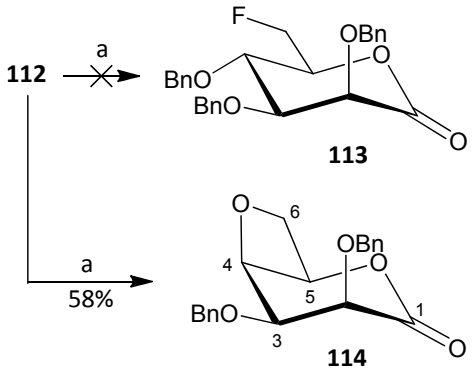


Abbildung 72: Versuch der Fluorierung von 112 mit Deoxo-Fluor™ (79) und unerwartete Bildung von 114. Reaktionsbedingungen: a) Deoxo-Fluor™ (**79**).

Der Versuch **112** mit Hilfe von Deoxo-Fluor™[159,160] (**79**) in das Fluorid **113** zu überführen, resultierte erneut in der Bildung eines Anhydrozuckers. Diesmal bildete sich jedoch kein 3,6-Anhydro- sondern der eher ungewöhnlicher 4,6-Anhydrozucker mit einem Oxetanring **114** aus (Abbildung 72).

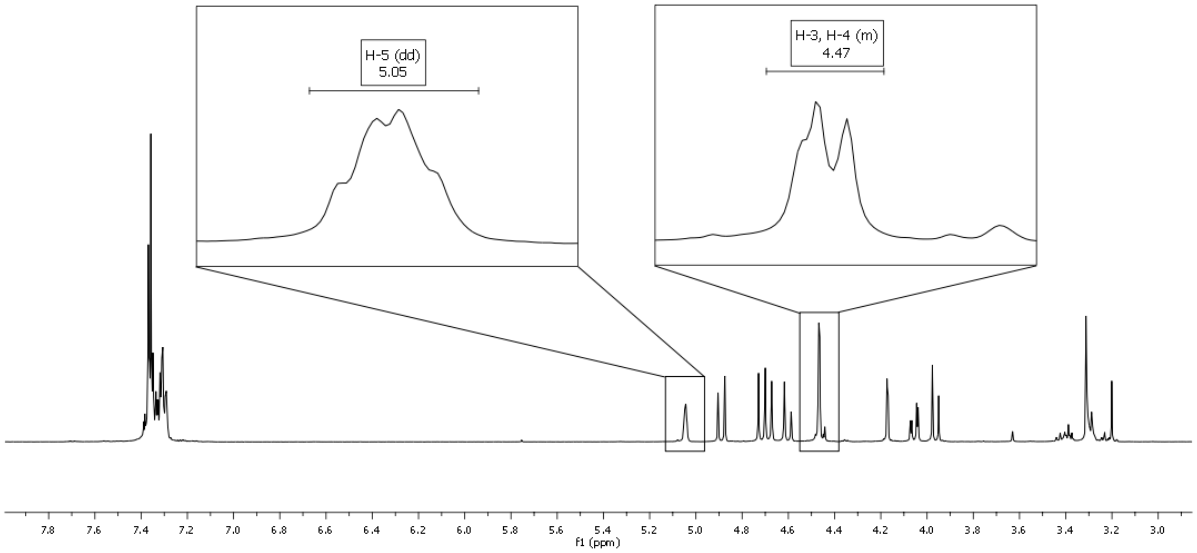


Abbildung 73: ^{1}H-NMR-Spektrum von 114.

Wie aus der Struktur von **114** zu erwarten wird eine kleine vicinale Kopplungskostante zwischen H-4 und H-5 von 4.7 Hertz gefunden. Kopplungen zwischen H-3 und H-4 sind nicht bestimmbar, da diese sich unter einem Multiplett befinden.

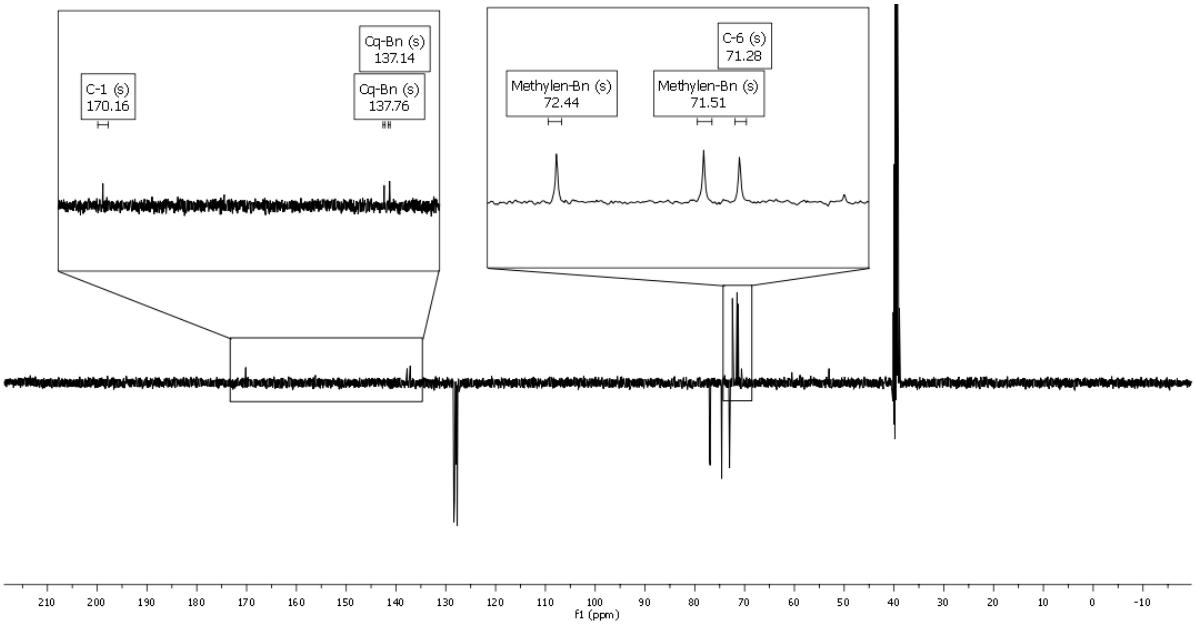


Abbildung 74: ^{13}C-NMR-Spektrum von 114.

Das ^{13}C-NMR-Spektrum von **114** zeigt ebenfalls wieder das Fehlen eines Benzylethers. Somit hat sich auch hier ein Anhydrozucker gebildet (Abbildung 74).

Da die Fluorierung durch nucleophile Substitution in Anwesenheit von Benzylethern scheinbar immer von der Bildung verschiedener Anhydrozucker begleitet ist, wurde ein komplett anderes Synthesekonzept entwickelt. Die Einführung des Fluors sollte nun schon in der acetylierten Form passieren.

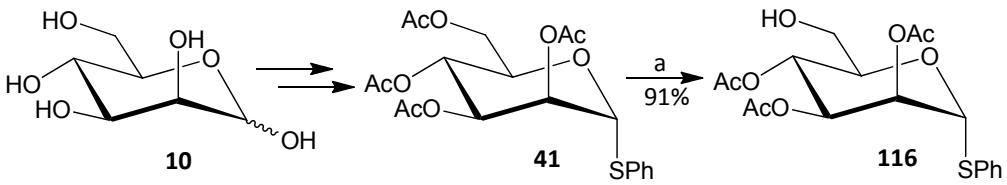


Abbildung 75: Darstellung der partiell deacetylierten Verbindung 116. Reaktionsbedingungen: a) cat. $[t\mathrm{Bu}_2\mathrm{SnCl(OH)}]_2$ (**115**), MeOH.

Das Thioglycosid **41** wurde wie zuvor beschrieben aus D-Mannose (**10**) synthetisiert. Ausgehend von **41** erfolgt die selektive Deacetylierung[172,173] der primären Acetyl-Gruppe mit einer katalytischen Menge $[t\mathrm{Bu}_2\mathrm{SnCl(OH)}]_2$ (**115**) in absolutem Methanol mit einer Ausbeute von 91% (Abbildung 75). Der Katalysator **115** ist in wenigen Stufen aus *tert*-Butylchlorid und Zinn(IV)-chlorid zugänglich.[174,175,176,177]

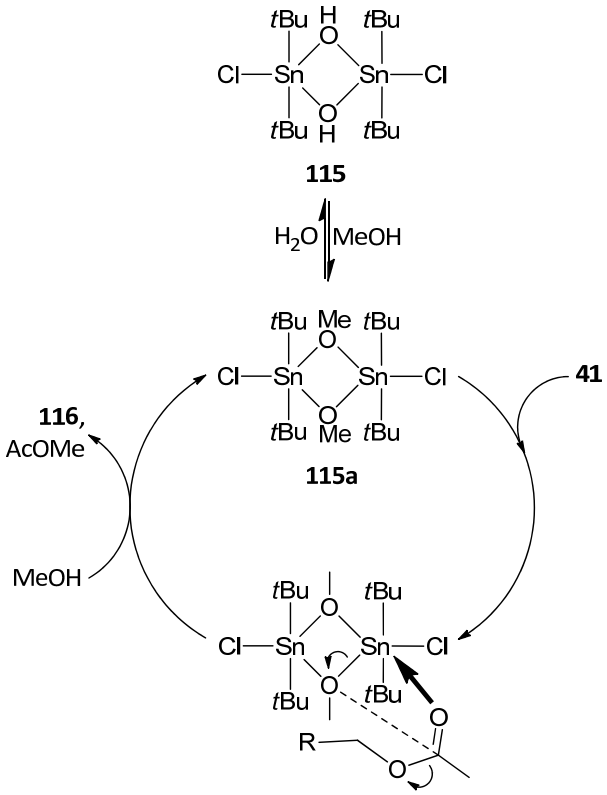


Abbildung 76: Postulierter Mechanismus der selektiven Deacetylierung primärer Hydroxylgruppen mit 115.[172]

In Lösung kommt es bei **115** zu einem Austausch der koordinierten Hydroxylgruppe durch Methanol. Dabei bildet sich die katalytisch aktive Spezies **115a**. Nun koordiniert der Carboxylsauerstoff der primären Acetyl-Gruppe von **41** an eines der beiden Zinnatome. Die Koordination aktiviert den Carboxylkohlenstoff für einen nucleophilen Angriff durch eines der beiden gebundenen Methanolat-Anionen. So kommt es zur Bildung von **116** und einem Äquivalent Essigsäuremethylester (Abbildung 76). Die hohe Selektivität für primäre vor sekundären Acetyl-Gruppen kommt durch den großen sterischen Anspruch des Katalysators. Bei längeren Reaktionszeiten werden langsam auch sekundäre Acetyl-Gruppen deacetyliert.[172]

Des Weiteren kann es bei zu langen Reaktionszeiten oder leichter Säurekatalyse zu einer Migration der Acetyl-Gruppe von C-4 nach C-6 kommen.

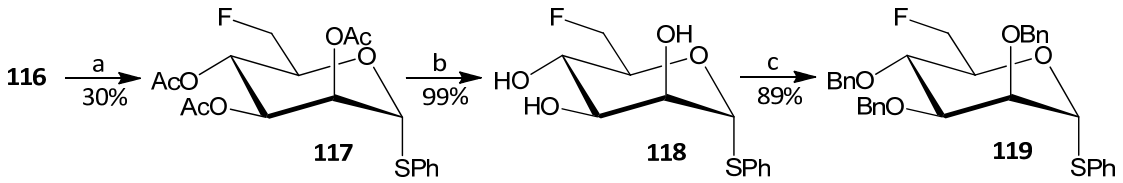


Abbildung 77: Darstellung von 119. Reaktionsbedingungen: a) DAST (**78**); b) MeONa, MeOH; c) 1. NaH; 2. BnBr, cat. TBAI.

Die Überführung von **116** in das Fluorid **117** konnte mit DAST[114,158] (**78**) in einer Ausbeute von 30% durchgeführt werden. Neben dem Produkt **117** (Kristallstruktur: Abbildung 78) konnte noch eine erhebliche Menge des Eduktes **116** zurückgewonnen werden.

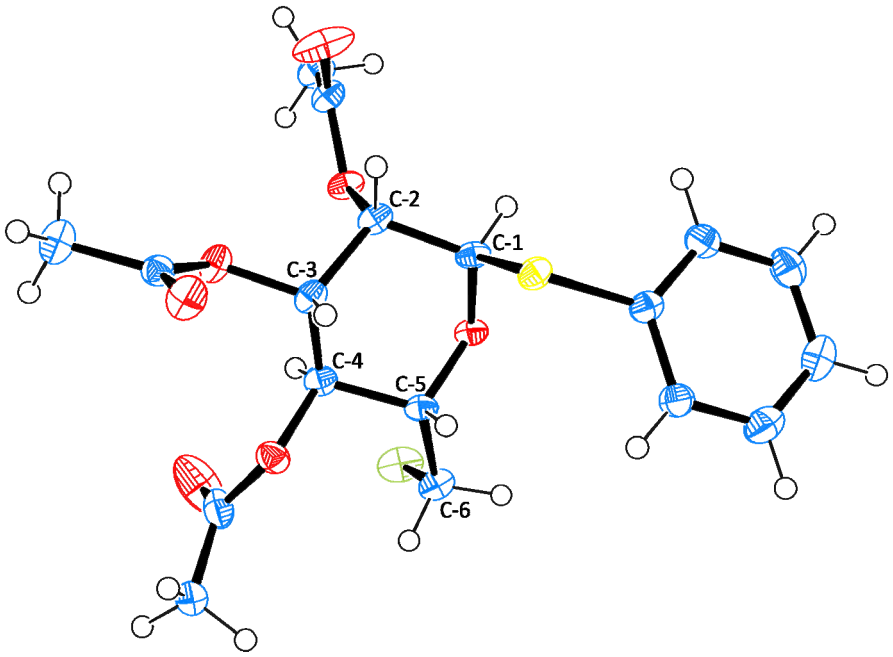


Abbildung 78: Kristallstruktur von 117: hellblau = Kohlenstoff, rot = Sauerstoff, weiß = Wasserstoff, grün = Fluor, gelb = Schwefel.

Die Deacetylierung[119,120] von **117** konnte daraufhin mit einer Ausbeute von 99% durchgeführt werden. Nach der Benzylierung[121] ließ sich **119** in einer Ausbeute von 89% erhalten (Abbildung 77).

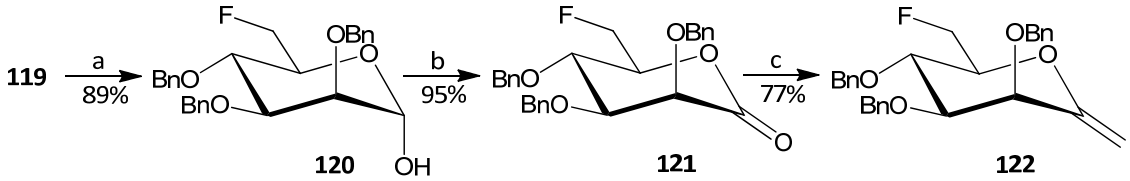


Abbildung 79: Synthese von 122. Reaktionsbedingungen: a) NBS, H_2O; b) Ac_2O, DMSO; c) Cp_2TiMe_2.

Das Halbacetal **120** konnte durch Spaltung des Thioglycosids[122] in einer Ausbeute von 89% erhalten werden. Dabei wird ausschließlich das α-Anomer gebildet, wie die Kristallstruktur (Abbildung 80) zeigt.

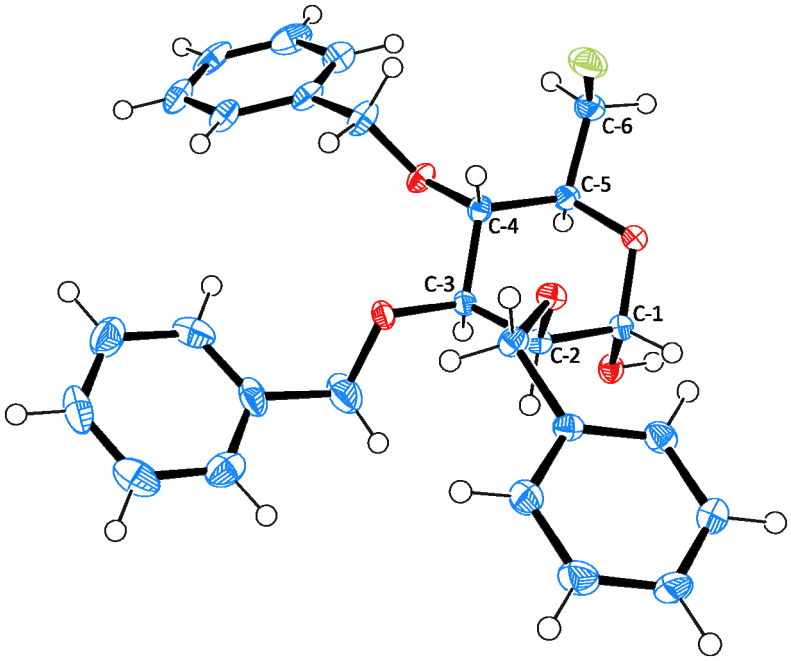


Abbildung 80: Kristallstruktur von 120: hellblau = Kohlenstoff, rot = Sauerstoff, weiß = Wasserstoff, grün = Fluor.

Die Oxidation[125] von **120** konnte mit einer Ausbeute von 95% durchgeführt werden. Das Lacton **121** wurde dann mit einer Ausbeute von 77% zu dem exocyclischen Enolether **122** methyleniert (Abbildung 79).[127,136]

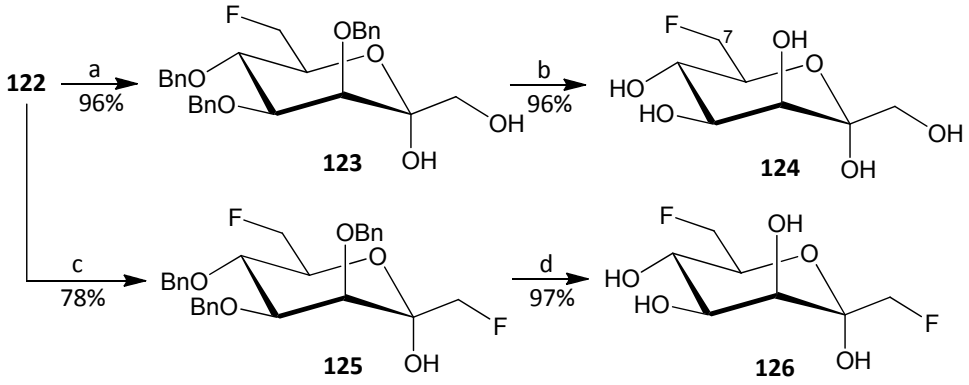


Abbildung 81: Darstellung der Fluoride 124 und 126. Reaktionsbedingungen: a) K_2CO_3, $K_3[Fe(CN)_6]$, cat. $K_2OsO_2(OH)_4$; b) H_2, Pd/C; c) Selectfluor (**77**), H_2O; d) H_2, Pd/C.

Der Enolether **122** kann nun erneut auf zwei Wegen weiter umgesetzt werden. Die Bishydroxylierung[143,144,145] führt in einer Ausbeute von 96% zu **123**. Durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether wird letztendlich die 7-Desoxy-7-fluor-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**124**) erhalten (Abbildung 81).

Ausgehend von **122** konnte durch die Fluorierung mit Selectfluor[157] (**77**) **125** in einer Ausbeute von 78% erhalten werden. Die hydrogenolytische Spaltung der Benzylether führte zu **126** in einer Ausbeute von 97%.

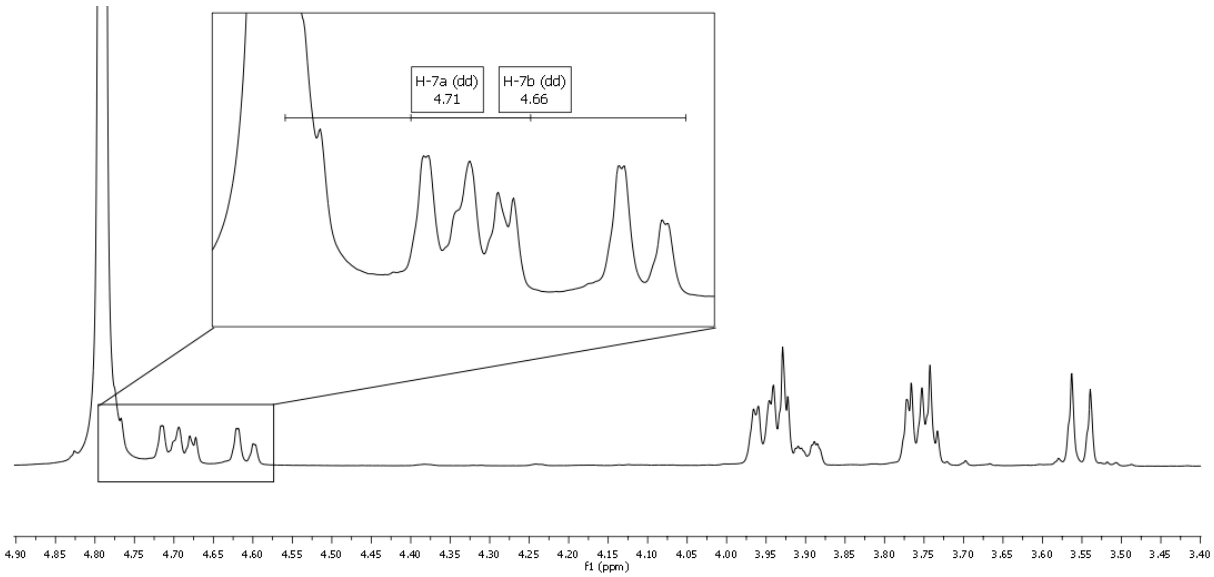


Abbildung 82: ^{1}H-NMR-Spektrum von 124.

Abbildung 82 zeigt das Proton-NMR-Spektrum von **124**. Deutlich zu sehen ist die große Tieffeldverschiebung der beiden Protonen H-7. Ebenfalls zu sehen ist die große geminale Kopplungskonstante zum Fluor (48.0 Hertz).

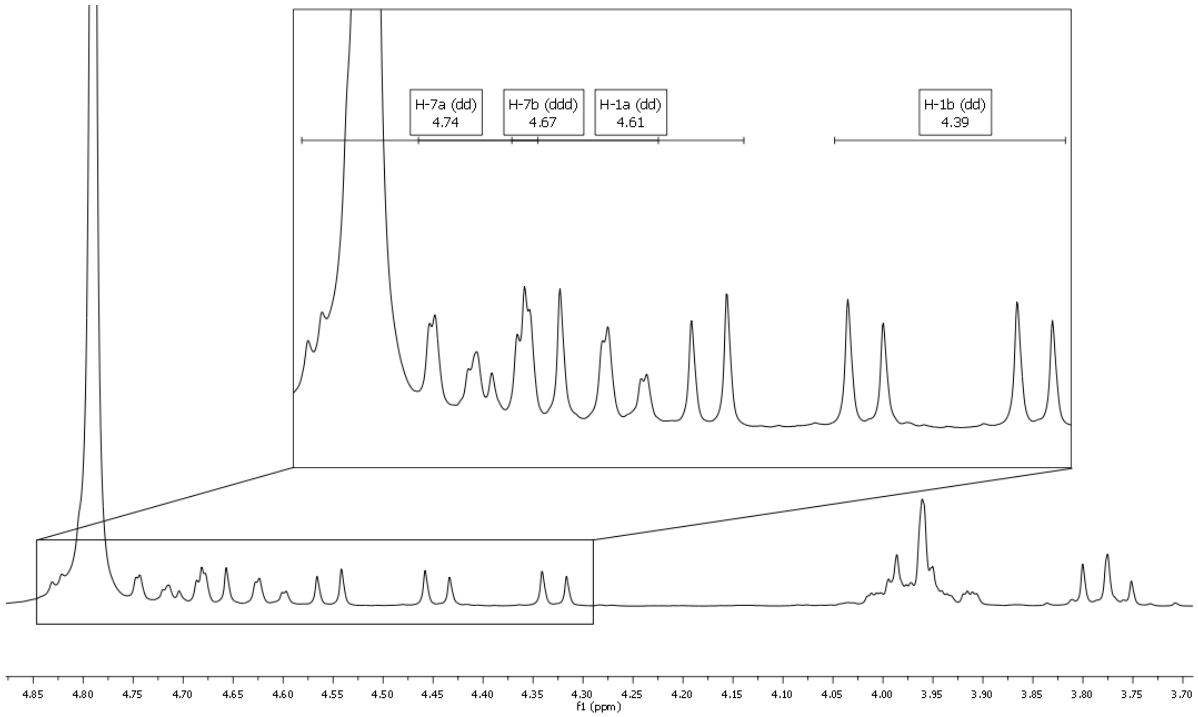


Abbildung 83: ^{1}H-NMR-Spektrum von 126.

Das Proton-NMR-Spektrum von **126** zeigt deutlich die weite Tieffeldverschiebung der Protonen H-1 und H-7 (Abbildung 83). Das Kopplungsmuster entspricht fast dem der beiden einfach fluorierten Verbindungen **83** (Abbildung 51) und **124** (Abbildung 82).

Durch die Modifikation der allgemeinen Syntheseroute für die Darstellung unmodifizierter Ketoheptosen konnten einige Analoga der D-*Manno*-heptulose (**20**) dargestellt werden.

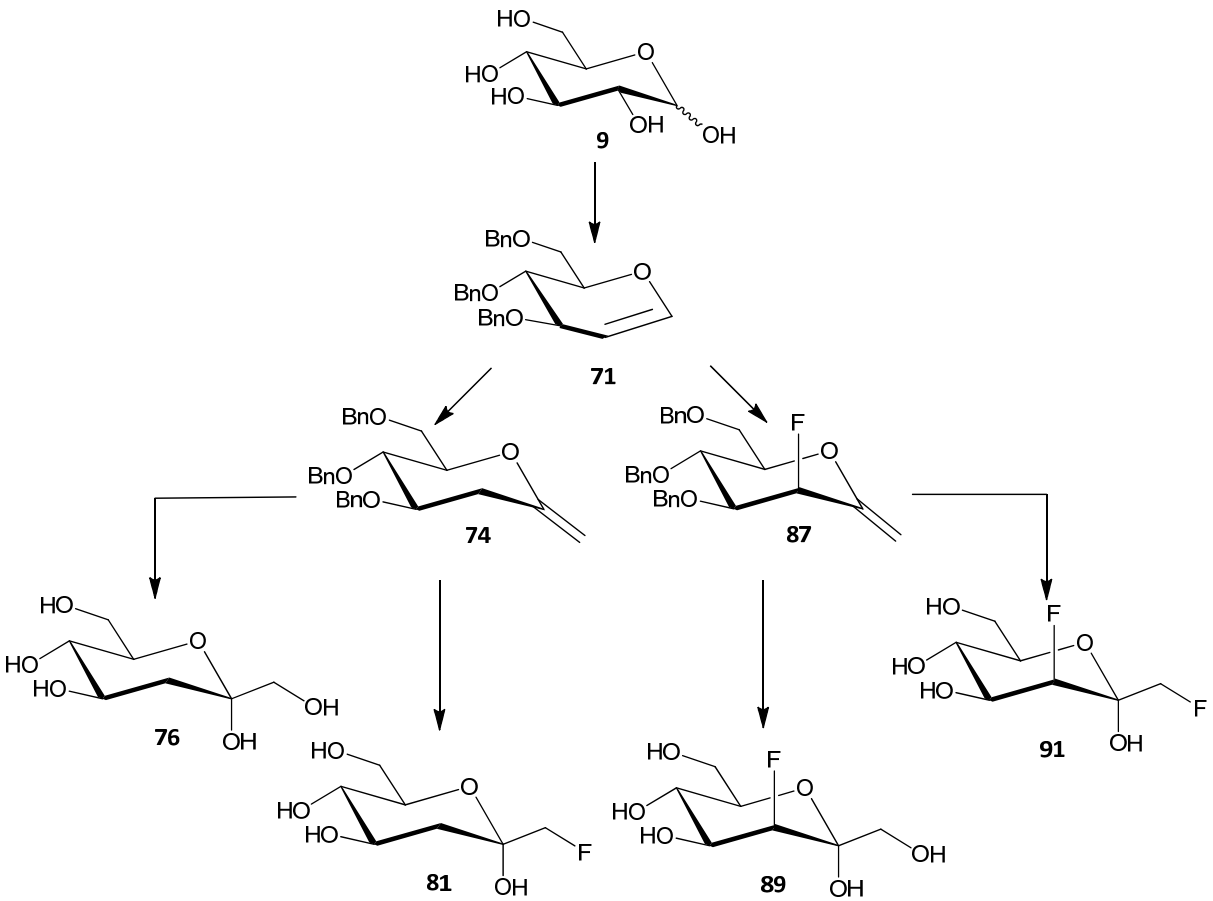


Abbildung 84: Übersicht über die Synthese der Desoxy-Analoga 76 und 81 sowie die 3-Fluor-Analoga 89 und 91.

Ausgehend von D-Glucose (**9**) konnte in wenigen Schritten das 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucal (**71**) erhalten und ausgehend von dem Glucal **71** die beiden exocyclischen Enolether **74** und **87** dargestellt werden. Diese wiederum konnten entweder bishydroxyliert oder fluoriert werden. Somit ließen sich ausgehend von den beiden Enolethern **74** und **87** die vier Verbindungen **76**, **81**, **89** und **91** synthetisieren (Abbildung 84).

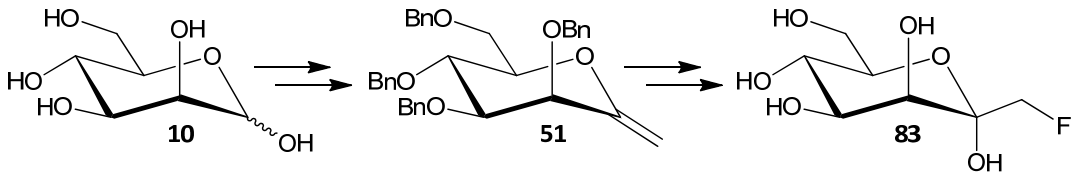


Abbildung 85: Übersicht über die Synthese des 1-F-Analogons 83.

Beginnend mit D-Mannose (**10**) wurde das 1-Fluor-Analogon der D-*Manno*-heptulose (**20**) über den Enolether **51** erhalten (Abbildung 85).

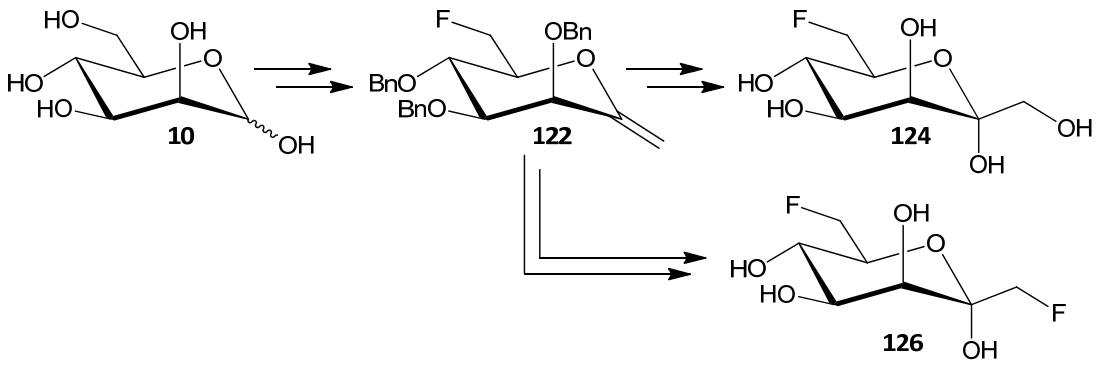


Abbildung 86: Übersicht über die Synthese des 7-Fluor-Analogons 124 und des 1,7-Difluor-Analogons 126.

Das 7-Fluor- **124** und das 1,7-Difluor-Analogon **126** der D-*Manno*-heptulose (**20**) konnten über den Enolether **122** gewonnen werden, der ebenfalls ausgehend von D-Mannose (**10**) erhältlich ist (Abbildung 86).

Insgesamt konnten im Rahmen dieser Arbeit fünf fluorierte Analoga der D-*Manno*-heptulose (**20**) synthetisiert werden. Darüber hinaus wurde *Kamusol*[150,151,152] (**76**) sowie ein fluoriertes Derivat **81** dieses Naturstoffes dargestellt. Dabei ist es gelungen die bestehende Synthese-route[152] von **76** deutlich zu verbessern.

Mehrere einfach fluorierte Analoga, wobei die Hydroxylgruppen an den Positionen 1 (**83**), 3 (**89**) und 7 (**124**) substituiert wurden, konnten erfolgreich dargestellt werden. Die Fluorierung der Position 3 ist vielversprechend, da mit den verwandten 2FG (**36**) und 2FM (**37**) im Bezug auf Molekulare Bildgebung[107,108,109,110,111] und Antitumoraktivität[118] bereits Erfolge erzielt wurden. Eine mögliche Verwendung von **89** in der Molekularen Bild-gebung der β-Zellen wurde bereits vorgeschlagen, jedoch war die Verbindung bisher nicht zugänglich.[75]

Die Phosphorylierung von **20** durch Hexokinasen konnte nachgewiesen werden, jedoch ist bisher noch ungeklärt, an welcher der beiden primären Hydroxylgruppen diese Phosphorylierung stattfindet.[75] Zur Aufklärung dieser Problematik könnte die selektive Substitution der primären Hydroxylgruppen durch Fluor beitragen, wie es in Fällen von **83** und **124** geschehen ist. Nebenbei sind diese Verbindungen auch mögliche Inhibitoren der Glucokinase und wären damit in der Lage die Blutglucosekonzentration zu erhöhen und so als Therapeutikum einer Hypoglycämie in Frage zu kommen.

Einige mehrfach fluorierte Analoga von **20** wurden ebenfalls erhalten. So konnten neben den Positionen 3 und 7 noch jeweils die Hydroxylgruppen der Position 1 durch Fluor substituiert werden (**91**, **126**). Im Falle von **126** wären beide primären Funktionen nicht mehr für eine Phosphorylierung zugänglich. Dadurch könnte sich **126** ebenfalls als Inhibitor der Glucokinase empfehlen.

Das 3,3-Difluor-Analogon von **20** konnte nicht erhalten werden, da die Oxidation von **103** zu **104** nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Auf die Synthese der D-*Manno*-heptulose-Analoga von 3-Desoxy-3-fluor-D-glucose und 4-Desoxy-4-fluor-D-glucose wurde verzichtet, da bereits durch *in vivo* Experimente gezeigt wurde, dass diese keine Antitumoraktivität besitzen.[118] Der synthetische Aufwand für die Darstellung solcher Derivate wäre außerdem extrem hoch.

In Kooperation mit der CAN GmbH (Hamburg) konnten erste Tests mit den Fluoriden **83**, **89**, **91** und **124** und A549-Zellen zeigen, dass diese Verbindungen nicht toxisch sind. In Zellassays gegen Cadmium(II)chlorid besaßen die Zellen vollständige Viabilität in einem Konzentrations-bereich von 1 nM bis 10 mM (Abbildung 87).

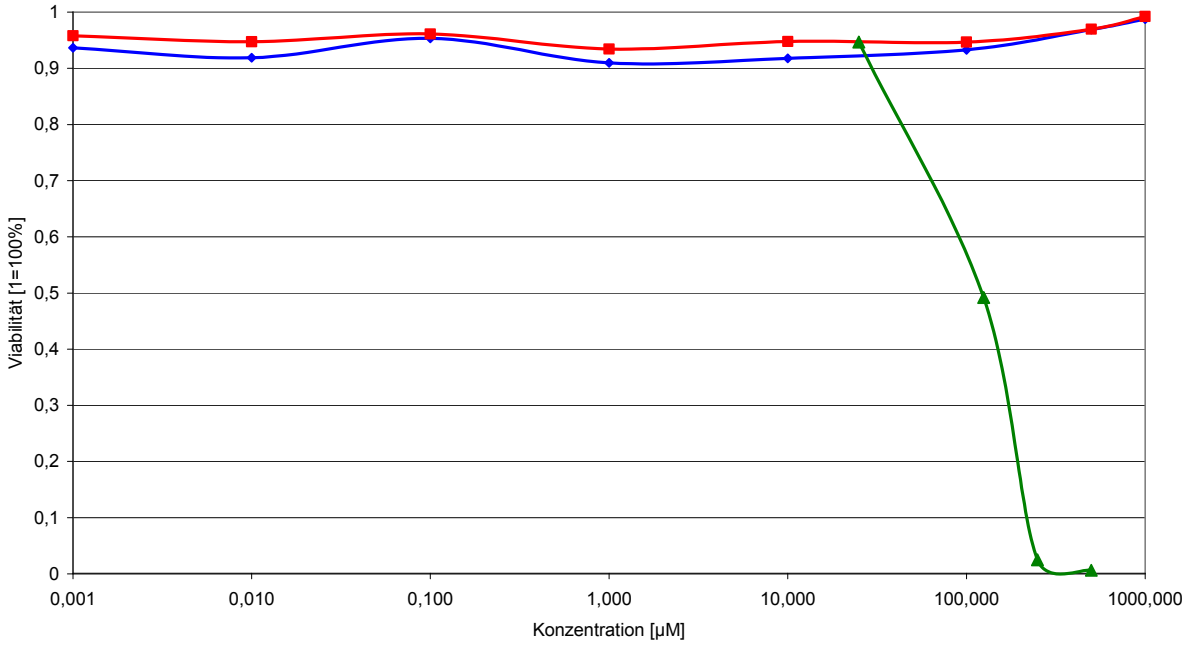


Abbildung 87: Ergebnisse des Tox-Assays von 83 (blau) und 89 (rot) gegen $CdCl_2$ (grün).

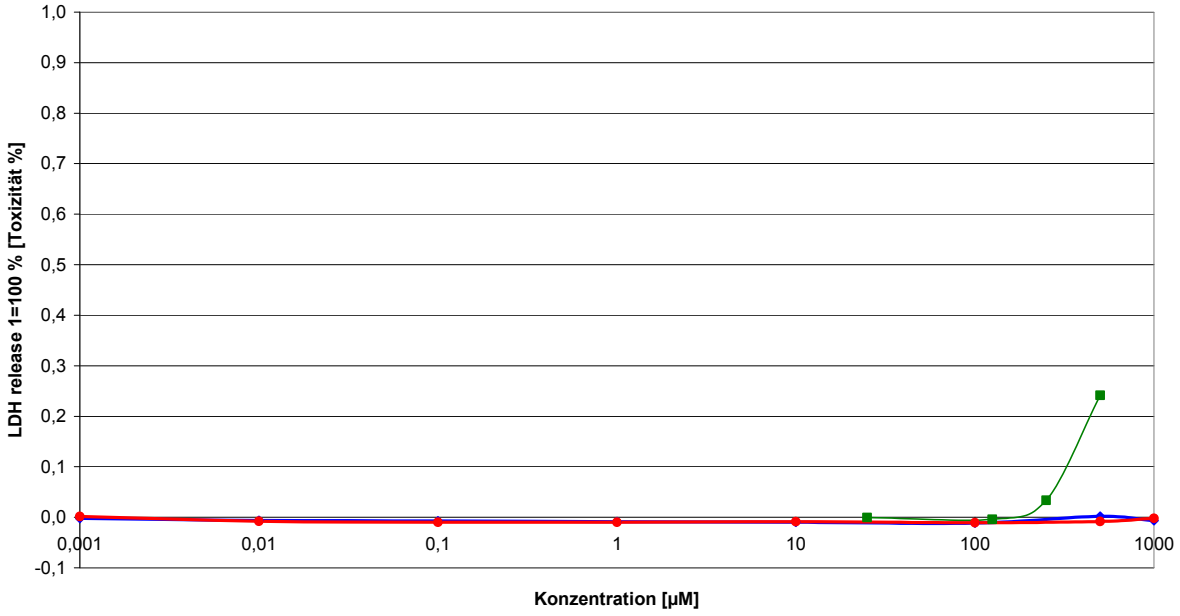


Abbildung 88: Ergebnisse des LDH-Assays von 83 (blau) und 89 (rot) gegen $CdCl_2$ (grün).

Die Assays von **91** und **124** zeigten ähnliche Ergebnisse:

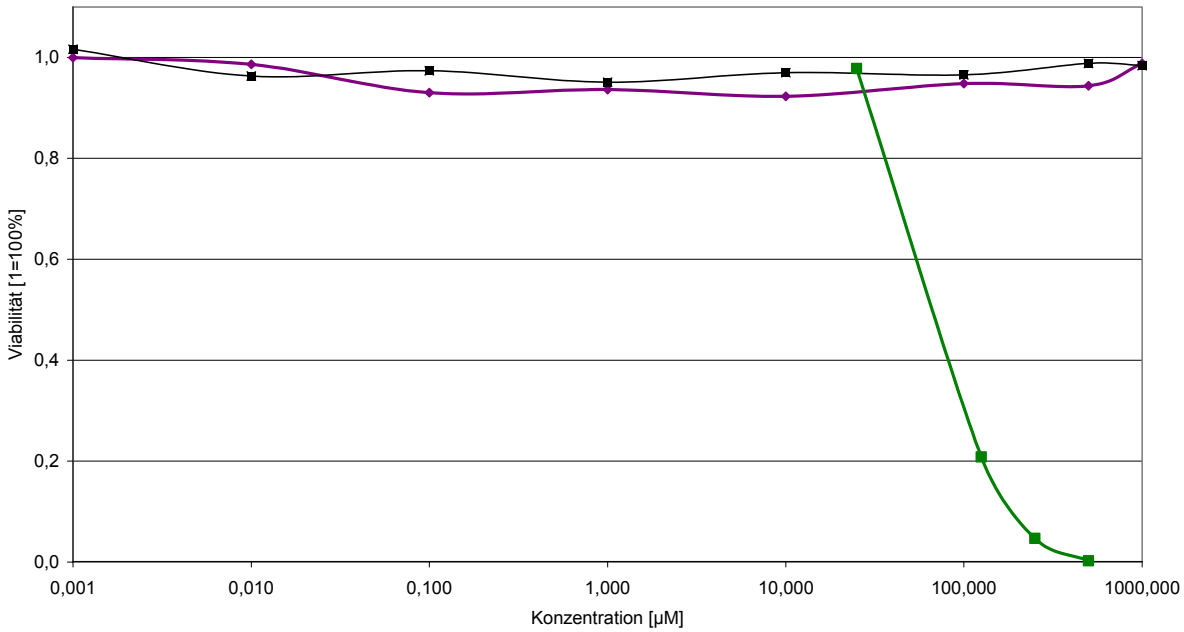


Abbildung 89: Ergebnisse des Tox-Assays von 91 (schwarz) und 124 (violett) gegen $CdCl_2$ (grün).

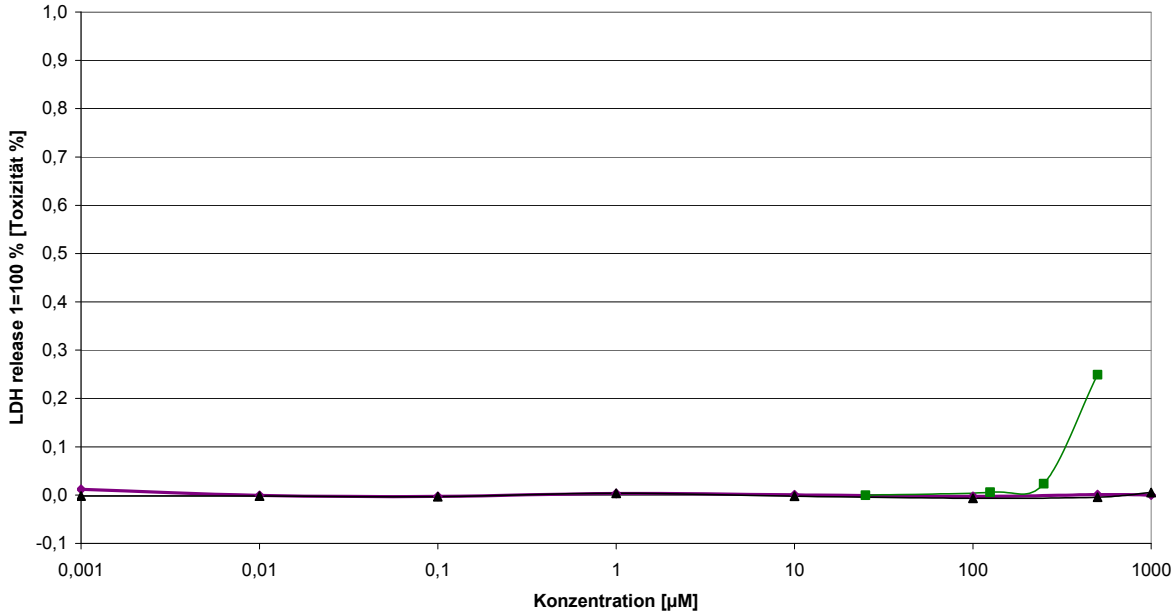


Abbildung 90: Ergebnisse des LDH-Assays von 91 (violett) und 124 (schwarz) gegen $CdCl_2$ (grün).

Durch Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit (T_1) in Kooperation mit Herrn Prof. Dr. U. Himmelreich (Universität Leuven) ließ sich eine ungefähre Abschätzung über den Zeitaufwand bei ^{19}F-MRI-Experimenten treffen. Niedrige T_1-Zeiten reduzieren die Datenaufbereitungszeit und tragen so zu einer Steigerung der Signalintensität bei.[178,179] Die Bestimmung der T_1-Zeiten erfolgte bei 376 MHz und einer Konzentration von 100 mM in H_2O/D_2O (2:1, v/v). Alle Werte sind Einfachbestimungen.

Tabelle 5: Longitudinale Relaxationszeiten einiger fluorierter Derivate von 20.

Verbindung	T_1-Zeit (ms)
2FG (**36**, Referenz)	5000
83	4500
89	5300
91	4300 (C1-F), 5300 (C3-F)
124	4600

Zum Vergleich wurde 2FG (**36**) als Referenz vermessen. Die Relaxationszeiten bewegten sich alle in etwa in dem Bereich von **36**, lediglich die primären Fluoride (**83**, **91** und **124**) zeigen niedrigere Relaxationszeiten. Unter Verwendung von **36** sind bisher einige *in vivo* Experimente durch ^{19}F-MRI-Detektion durchgeführt worden.[13,153,154,155] Die T_1-Zeiten polyfluorierter Systeme liegen mit circa 160-1000 ms[103,104,180] deutlich unter den hier ermittelten. Allerdings zeigen diese Systeme die bereits diskutieren unerwünschte Nebenwirkungen.

Teil III: Untersuchungen zur Synthese eines STZ-abgeleiteten Derivates

Motiviert durch den Erfolg einiger Derivate des Streptozotocins (Abbildung 21, **31**) in der *in vitro* Markierung isolierter β-Zellen[95] sollte die Darstellung eines entsprechenden Analogons der D-*Manno*-heptulose (**20**) erfolgen.

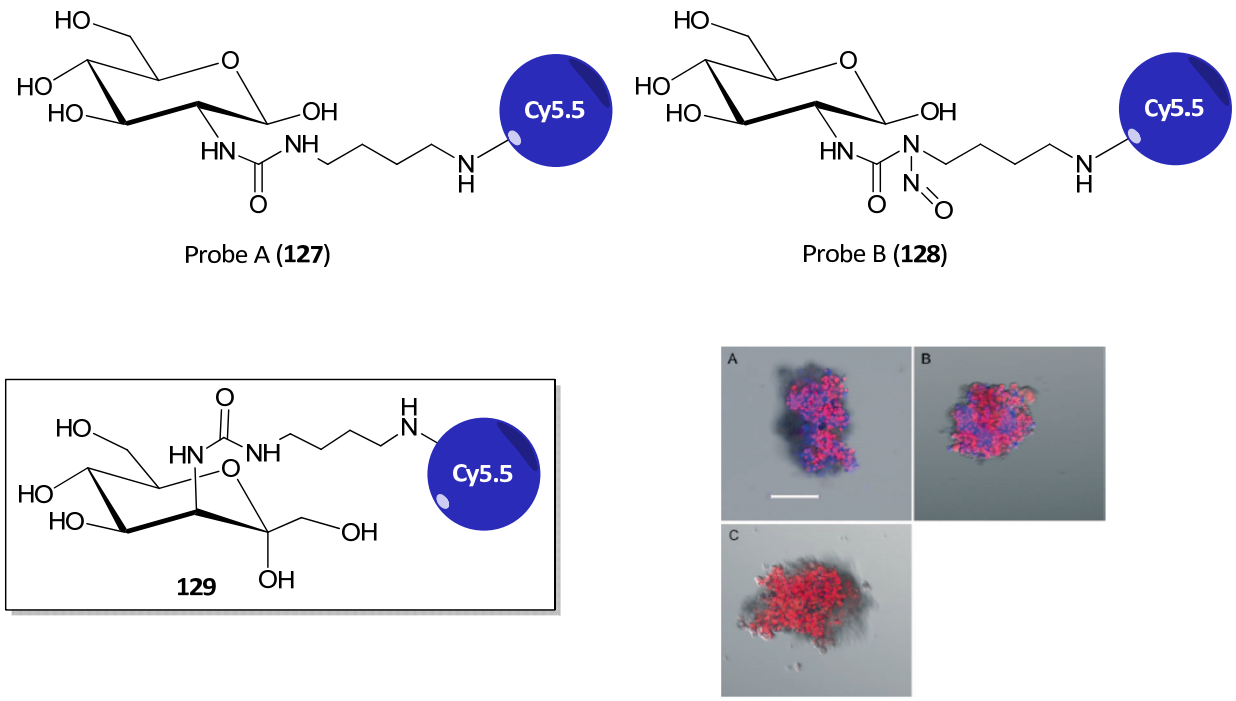


Abbildung 91: STZ-Derivate 127, 128 und *in vitro* Markierung isolierter β-Zellen[95] sowie geplantes D-*Manno*-heptulose-Analogon 129 (umrahmt).

Die beiden STZ-Derivate Probe A (**127**) und Probe B (**128**) tragen den Fluoreszenzfarbstoff Cy5.5 und waren dadurch in der Lage β-Zellen bei *in vitro* Experimenten anzufärben (Abbildung 91, unten rechts: A, **127**; B, **128**; C, Kontrolle). Der Verlust der Nitroso-Funktionalität bei Probe A (**127**) hat offensichtlich keinen Einfluss auf dessen Bindungsaffinität für β-Zellen.[95]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte mit der Synthese von **129** ein entsprechendes D-*Manno*-heptulose-Derivat bereitgestellt werden. Durch die hohe Selektivität von **20** für den GLUT2 sowie demzufolge auch für die assoziierten β-Zellen und Hepatocyten[16,75,98] ist dies ein vielversprechender Ansatz um mögliche, unter Umständen toxische, Wechselwirkungen mit anderen Zelltypen zu vermeiden.

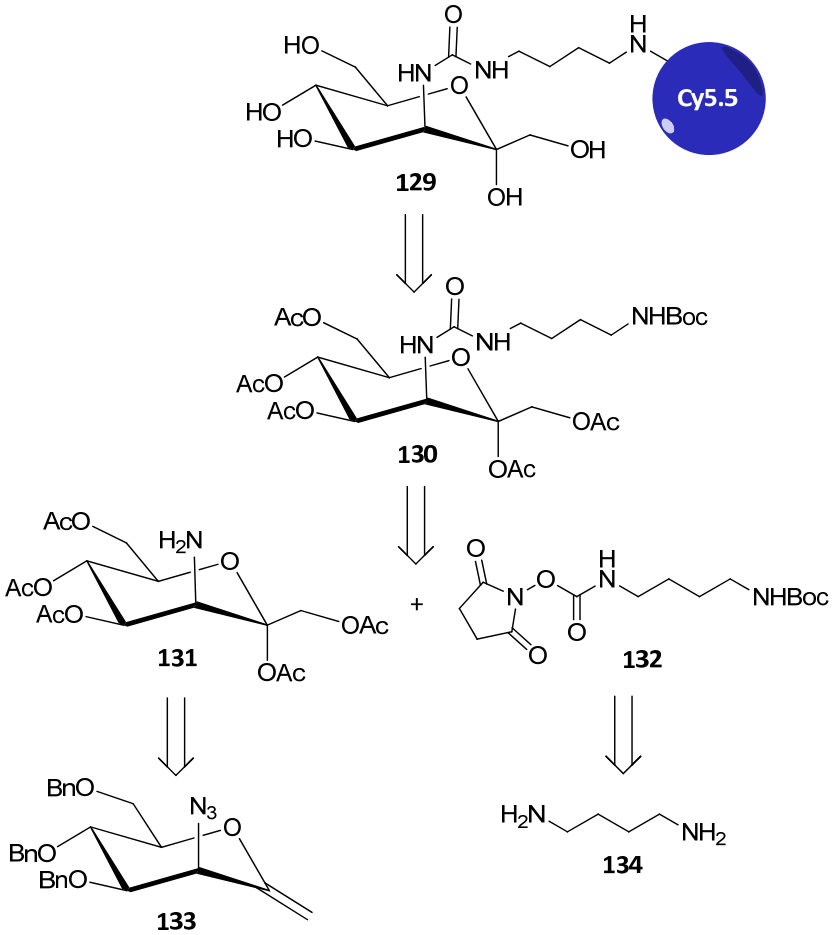


Abbildung 92: Retrosyntheseschema für die Darstellung von 129.

Die Darstellung von **129** sollte im letzten Schritt durch eine Kupplung des Cy5.5-NHS-Esters mit dem Boc-geschützen Precursor **130** geschehen, welcher aus dem Amin **131** und dem Baustein **132** synthetisiert werden sollte.[95] Das Amin **131** ging dabei zurück auf den Enolether **133** und der Baustein **132** auf 1,4-Diaminobutan (**134**; Abbildung 92).

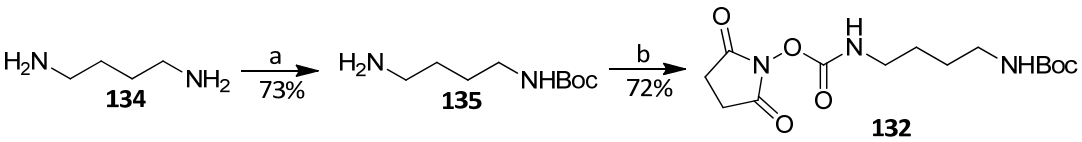


Abbildung 93: Synthese des Bausteins 132. Reaktionsbedingungen: a) Boc_2O; b) DSC.

Ausgehend von 1,4-Diaminobutan (**134**) konnte das einfach Boc-geschützte Amin **135** in einer Ausbeute von 73% dargestellt werden.[181] Die Überführung von **135** in den Baustein[95] **132** gelang mit *N*,*N*'-Disuccinimidylcarbonat in einer Ausbeute von 72% (Abbildung 93).

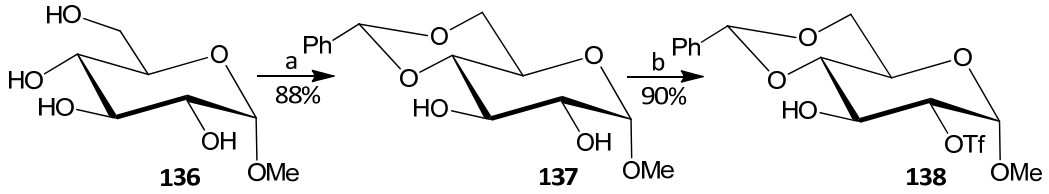


Abbildung 94: Darstellung des Triflats 138. Reaktionsbedingungen: a) BADMA, cat. CSA; b) Tf_2O, Pyridin.

Die Synthese von **129** startet mit Methyl-α-D-glucopyranosid (**136**). Mit BADMA lässt sich **136** in einer Ausbeute von 88% in das 4,6-Benzylidenacetal **137** überführen.[182] Das Triflat **138** ließ sich in einer Ausbeute von 90% ausgehend von **137** darstellen (Abbildung 94).[183]

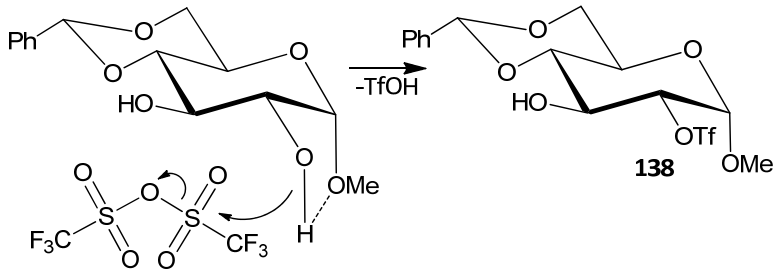


Abbildung 95: Mechanismus der selektiven Triflierung von 137 an der C-2-Position.

Es wird eine Präferenz für die C-2-Hydroxylgruppe beobachtet. Dies liegt an einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem anomeren Sauerstoff und der C-2-Hydroxylgruppe, was deren Nucleophilie erhöht (Abbildung 95). Im Falle des β-Anomers wird ein Produktgemisch isoliert.[183,184]

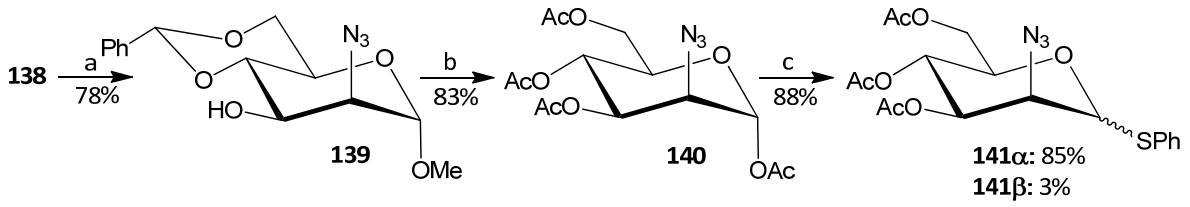


Abbildung 96: Darstellung des Thioglycosids 141. Reaktionsbedingungen: a) NaN_3; b) Ac_2O, H_2SO_4; c) $BF_3 \cdot Et_2O$, Thiophenol.

Durch nucleophile Substitution mit Natriumazid wurde das Triflat **138** in das Azid **139** überführt.[185] Die Ausbeute der Reaktion betrug 78%. Nebenbei änderte sich die Konfiguration von einem Methylglucopyranosid zu einem Methylmannopyranosid. Die Spaltung der säure-

labilen Acetale wurde durch eine Acetolyse mit einer Ausbeute von 83% durchgeführt. Dabei wurde das Tetraacetat **140** in Form des reinen α-Anomers erhalten (Kristallstruktur: Abbildung 97).

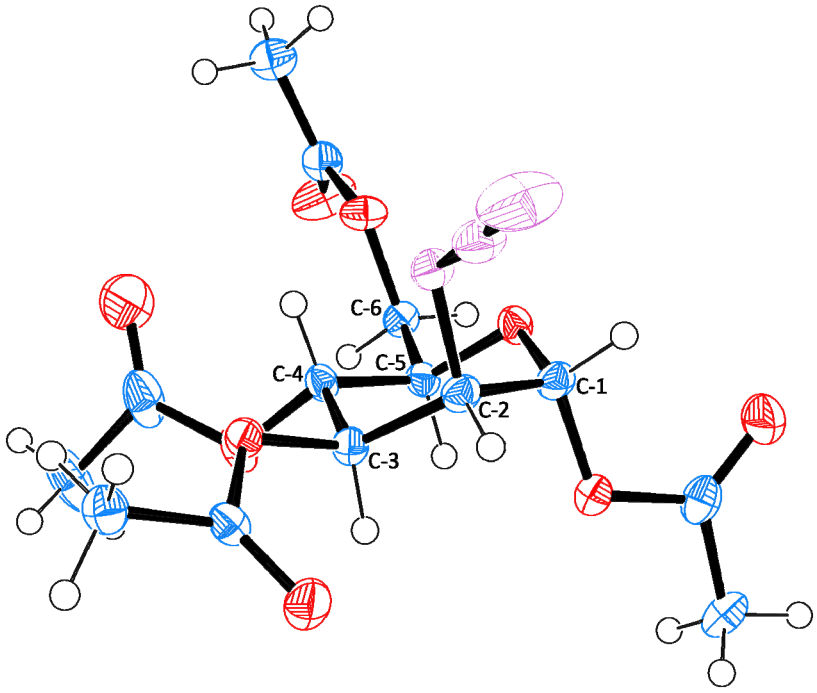


Abbildung 97: Kristallstruktur von 140: hellblau = Kohlenstoff, rot = Sauerstoff, weiß = Wasserstoff, violett = Stickstoff.

Die Glycosylierung von **140** lieferte das Thioglycosid **141** in einer Ausbeute von 88%.[186] Dabei wurde **141** als Gemisch beider Anomere erhalten, welche jedoch säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Das α-Anomer (**141α**) konnte dabei in 85% Gesamt- und das β-Anomer (**141β**) in 3% Gesamtausbeute erhalten werden (Abbildung 96).

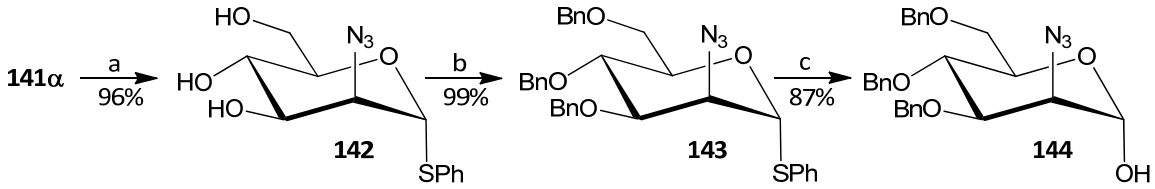


Abbildung 98: Darstellung des Halbacetals 144. Reaktionsbedingungen: a) MeONa, MeOH; b) 1. NaH; 2. BnBr, cat. TBAI; c) NBS, H_2O.

Die Deacetylierung[119,120] von **141α** lieferte **142** in einer Ausbeute von 96%. Es folgte die Benzylierung[121] von **142** zu **143** in einer Ausbeute von 96%. Durch die hydrolytische Spaltung des Thioglycosids[122] konnte **144** in einer Ausbeute von 87% erhalten werden (Abbildung 98).

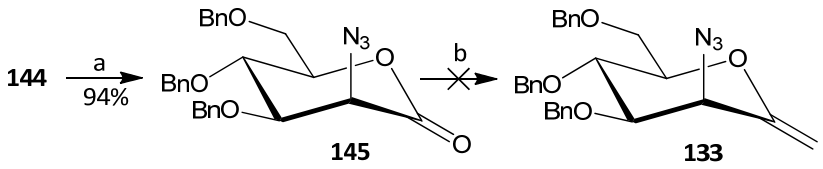


Abbildung 99: Versuch der Darstellung des Enolethers 133. Reaktionsbedingungen: a) Ac_2O, DMSO; b) Cp_2TiMe_2.

Durch Oxidation[125] von **144** konnte das Lacton **145** in einer Ausbeute von 94% erhalten werden. Die Methylenierung[127,136] von **145** zu **133** war nicht erfolgreich (Abbildung 99).

In der Literatur sind einige Beispiele beschrieben in denen Titanocen-Derivate mit Aziden oder molekularem Stickstoff reagieren können.[187,188]

Daher ist eine Zersetzung des Eduktes **145** schon vor der Bildung des Enolethers **133** wahrscheinlich. Es konnte weder die Startverbindung noch eine andere Verbindung aus der Reaktionslösung isoliert werden. Bisher wurde keine weitere Syntheseroute ausgearbeitet um **131** zu erhalten.

Der Baustein **132** konnte jedoch ausgehend von 1,4-Diaminobutan (**134**) hergestellt werden.

Insgesamt war damit also die Darstellung des STZ-Derivates **129** nicht erfolgreich. Die Entwicklung einer Syntheseroute für dessen Präparation wird daher Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

Teil IV: Weitere Untersuchungen zur Synthese und Integration fluorierter Spacersysteme

Um die Verwendung ^{19}F-markierter Strukturen als potentielle Ziele für die Molekular Bildgebung erneut aufzugreifen war ein Konzept für die Nutzung von mehrfach fluorierten Linkern zu entwickeln. Dabei sollte die Anbringung des Linkers über ein Harnstoffderivat geschehen, ähnlich wie es auch bei den bisher gezeigten STZ-Derivaten der Fall war. Die Kupplung sollte zwischen einem Amin und dem Baustein **149** (Abbildung 100) geschehen. Im Gegensatz zu **132** trägt der Baustein **149** jedoch keine Amino-Funktion, sondern stattdessen eine Azido-Funktion. Dies ermöglicht den Einsatz der äußerst milden Click-Chemie[189] für die Kupplung mit zusätzlichen Markern, Liganden oder Ähnlichem. Darüber hinaus toleriert eine Azido-Funktion ein breiteres Spektrum an Reaktionsbedingungen als ein Boc-geschütztes Amin und die Überführung eines Azids in ein Amin[192] ist unter deutlich milderen Bedingungen möglich als andersherum.[190] Somit lässt sich notfalls das entsprechende Amin ausgehend von **149** *in situ* erzeugen.

Für die Molekulare Bildgebung können mehrere chemisch äquivalente Fluoratome sinnvoll sein. Daraus resultiert eine Verstärkung der Signalintensität und diese kann zu einer Verbesserung der Auflösung beitragen. Die Verwendung von den langen PFPEs ist allerdings von der Entwicklung einer sehr hohen Lipophilie begleitet. Diese führt meist dazu, dass sich die Substanzen für Monate in den Organen anreichern.[103,104] Da dies selbstverständlich nicht gewollt ist, wurde aus diesem Grund auf die Synthese eines zu langen perfluorierten Linkers verzichtet.

Auch kann es sein, dass Fluoreszenzfarbstoffe einen Einfluss auf den Ausgang einiger *in vivo* oder *in vitro* Experimente haben. So können sich die Affinität der Moleküle für bestimmte intrazelluläre Kompartimente oder die Lipophilie/Hydrophilie der Substanzen verändern,[191] so dass ungewollte Nebenreaktionen nicht auszuschließen sind. Der Verzicht auf einen solchen Fluoreszenzfarbstoff kann daher Vorteile mit sich bringen. Durch eine Verwendung von MRI in Kombination mit einem fluorierten Linker wären solche Farbstoffe nicht mehr nötig.

Die freie Bindungsstelle kann daher für die Applikation zusätzlicher Funktionalitäten (andere als dem Zucker) verwendet werden, um ein breites Spektrum an Liganden für unterschiedliche Systeme anzubringen.

Als Modellverbindung für eine solche Anwendung sollte **147** synthetisiert werden (Abbildung 100).

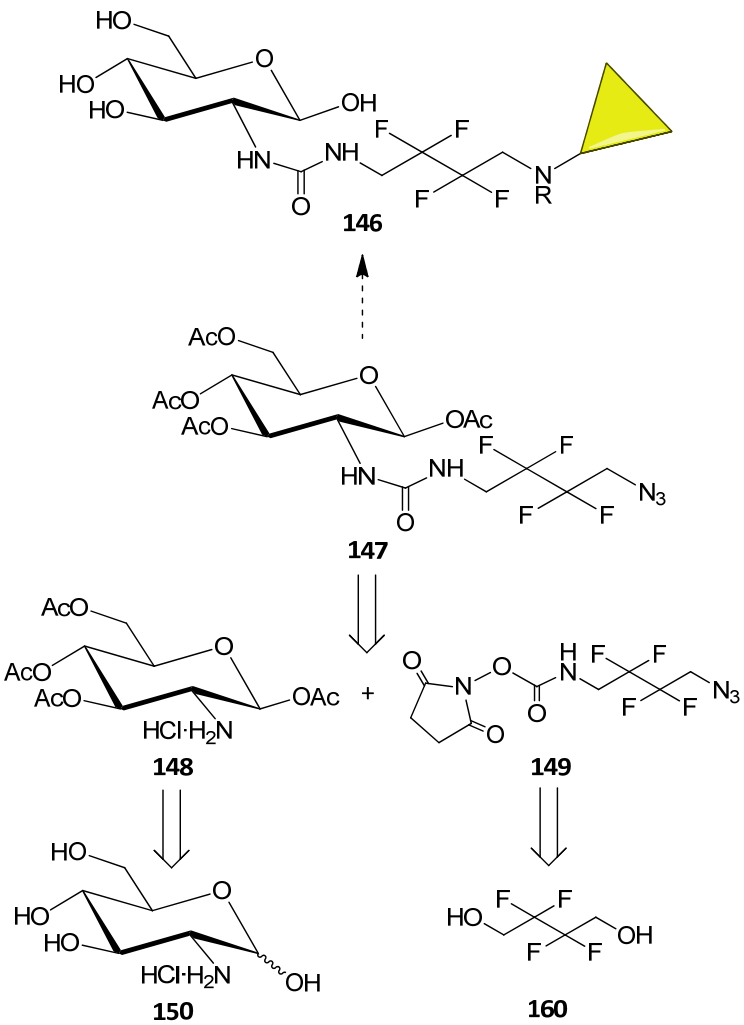


Abbildung 100: Retrosyntheseschema für die Darstellung des STZ-Derivates 147.

Die Synthese des STZ-Derivates **147** erfolgte durch die Kupplung des Glucosamins **148** mit dem fluorierten Baustein **149**. Der Baustein **149** wurde ausgehend von 2,2,3,3-Tetrafluorbuta-1,4-dion (**151**) synthetisiert. Die Zuckerkomponente **148** wurde hergestellt aus D-Glucosaminhydrochlorid (**150**; Abbildung 100).

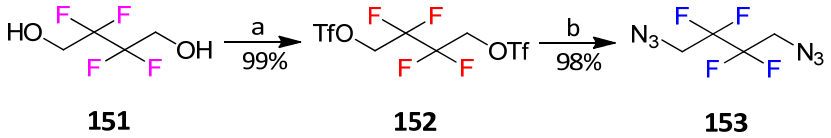


Abbildung 101: Darstellung des Azids 153. Reaktionsbedingungen: a) Tf_2O, Pyridin; b) NaN_3.

Die zweifache Triflierung des Alkohols **151** zu dem Triflat **152** verlief nahezu quantitativ. Anschließend wurde das Triflat **152** in einer Ausbeute von 98% in das Diazid **153** überführt.

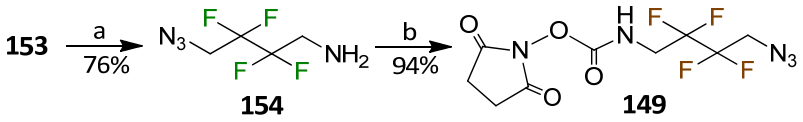


Abbildung 102: Synthese des Bausteins 149. Reaktionsbedingungen: a) PPh_3, H_2O; b) DSC.

Durch eine Staudinger-Reaktion[192] erfolgte die selektive Reduktion einer Azido-Funktion zum Amin.[193] Dabei wurde **154** in einer Ausbeute von 76% erhalten. Die Umsetzung von **154** mit *N*,*N*'-Disuccinimidylcarbonat zu dem fertigen Baustein **149** gelang mit einer Ausbeute von 94% (Abbildung 102).

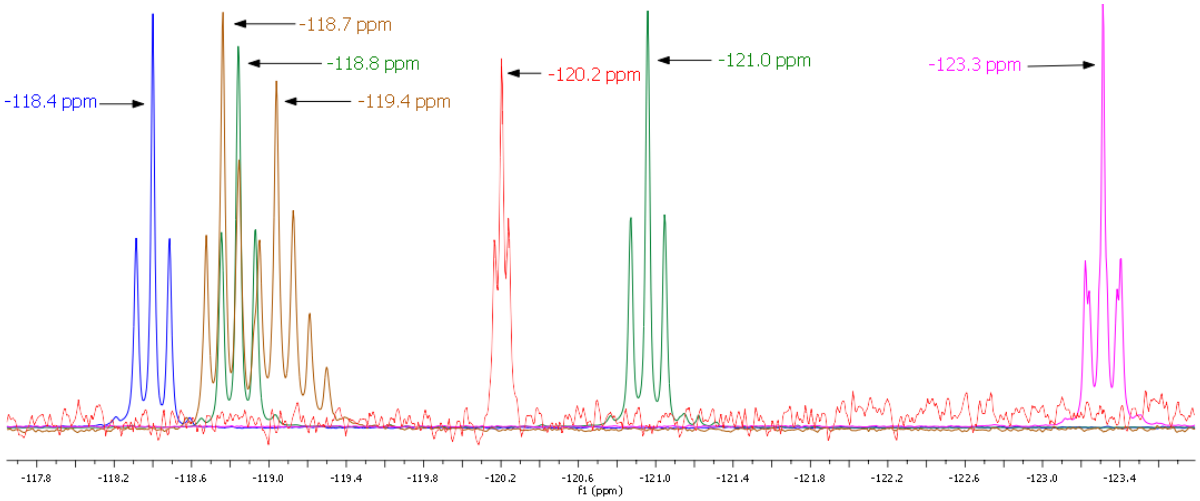


Abbildung 103: Überlagerte ^{19}F-NMR-Spektren von 151 (pink), 152 (rot), 153 (blau), 154 (grün) und 149 (braun).

In Abbildung 103 sind die überlagerten ^{19}F-NMR-Spektren der Verbindungen **149**-**154** dargestellt. Deutlich zu sehen sind die Symmetrie und Tieffeldverschiebungen des Alkohols **151** (pink), des Triflats **152** (rot), sowie die Hochfeldverschiebung des Azids **153** (blau). Die Synthese von **154** (grün) führt wie erwartet zu einer Aufhebung der Symmetrie. Das

Fluorsignal in Nachbarschaft zum Azid verändert seine Lage kaum. Die Nachbarschaft zum Amin führt jedoch im Gegenzug zu einer deutlichen Tieffeldverschiebung. Das Carbamat **149** (braun) zeigt hingegen wieder eine Hochfeldverschiebung. Sämtliche Fluorsignale in Nachbarschaft zu Aziden zeigen in etwa die gleiche chemische Verschiebung.

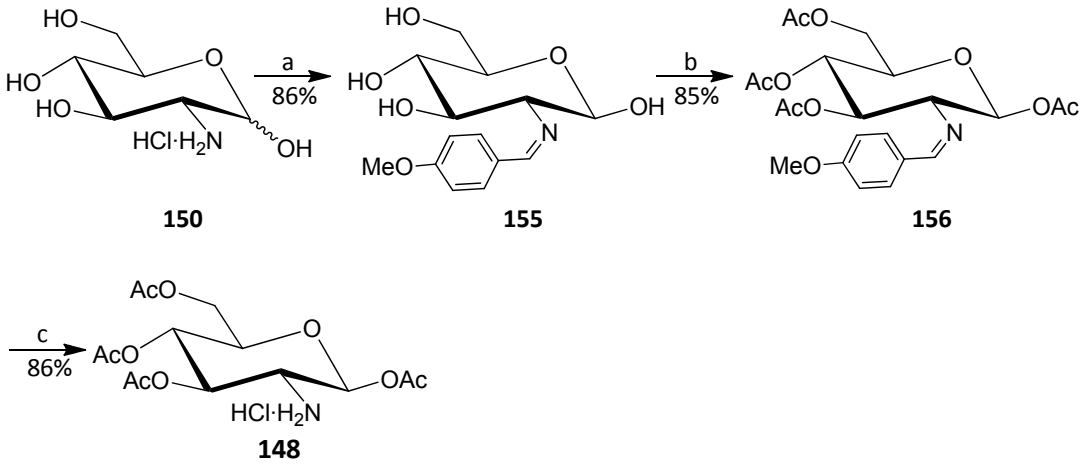


Abbildung 104: Darstellung des acetylierten Hydrochlorids 148. Reaktionsbedingungen: a) Anisaldehyd, NaOH; b) Ac_2O, Pyridin; c) 5N HCl.

Ausgehend von D-Glucosaminhydrochlorid (**150**) lässt sich mit Anisaldehyd das Azomethin **155** in einer Ausbeute von 86% darstellen.[194] Die folgende Acetylierung liefert **156** mit einer Ausbeute von 85%.[194] Gespalten wird das Azomethin **156** im sauren Milieu unter Bildung das Hydrochlorids **148** in einer Ausbeute von 86% (Abbildung 104).[194]

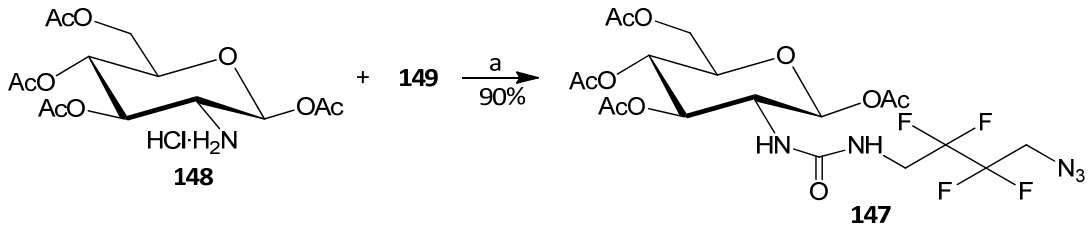


Abbildung 105: Darstellung des STZ-Derivates 147. Reaktionsbedingungen: a) Et_3N.

Im letzten Schritt erfolgte die Kupplung des Bausteins **149** mit dem Hydrochlorid **148**. Dabei wurde die Modellverbindung **147** mit einer Ausbeute von 90% erhalten (Abbildung 105).

Auch wenn das Konzept um **147** und **146** durch die Verwendung höher fluorierter Spacer eine größere Signalamplitude verspricht, sind hier auch deutliche Intensitätsverluste durch Aufspaltungen der Fluorsignale zu verzeichnen. Für *in vivo* Bildgebungsverfahren auf der Basis von ^{19}F-MRI könnte sich dies als problematisch herausstellen. Daher gilt es Symmetrie in die Verbindungen einzubauen um so möglichst viele chemisch äquivalente Fluoratome zu generieren. Erste Ansätze zur Verwirklichung könnten multivalenter Systeme darstellen.
Die einfachste Möglichkeit dies zu realisieren wäre über die Darstellung eines Dimers wie **157** unter Verwendung des gleichen Linkers (Abbildung 106).

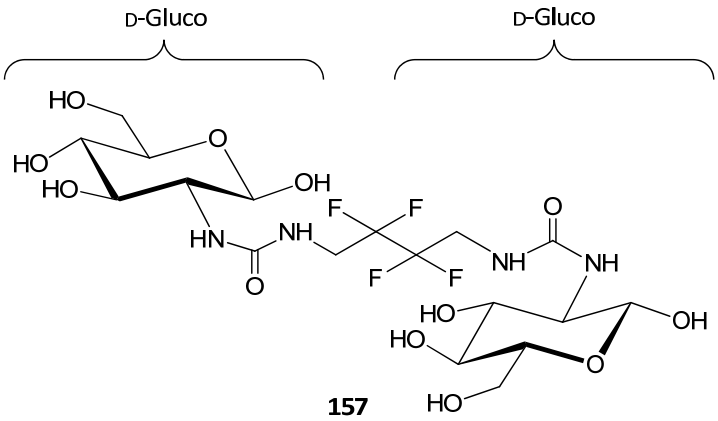


Abbildung 106: Einfaches Dimer 157 mit fluoriertem Linker.

Für die Molekulare Bildgebung durch ^{19}F und MRI-Techniken ist es von Vorteil möglichst viele chemisch äquivalente Fluoratome zu verwenden. Dafür ist die Synthese symmetrischer Gerüststrukturen unabdingbar. Dadurch ließe sich nur ein Signal für alle Fluoratome beobachten und die Intensität des Signals sollte deutlich steigen. Zusätzlich gäbe es keine vicinale Kopplung der benachbarten Fluoratome. Diese Kopplung trägt selbstverständlich zu einer Signalaufspaltung bei, welche sich in einer erniedrigten Signalintensität widerspiegelt. Das in Abbildung 106 gezeigte System **157** ist nicht symmetrisch.

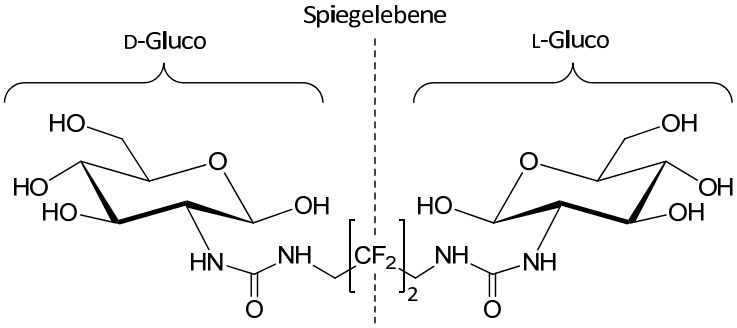


Abbildung 107: Symmetrisches Dimer 158 mit fluoriertem Linker.

In Abbildung 107 ist ein entsprechendes symmetrisches System **158** gezeigt. Die Fluoratome sollten hier alle chemisch äquivalent sein und zu nur einem Signal aufspalten. Allerdings wird für die Darstellung von **158** ein Äquivalent des L-Enantiomers von **148** benötigt. Ausgehend von L-Glucosaminhydrochlorid sollte dieser Baustein auf dem gezeigten Weg[194] jedoch gut zugänglich sein.

Problematisch könnte aber dennoch die geringe Fluordichte sein. Auch wenn PFPEs unerwünschte Wechselwirkungen bei *in vivo* Versuchen zeigten, sind vier chemisch äquivalente Fluoratome unter Umständen zu wenig.

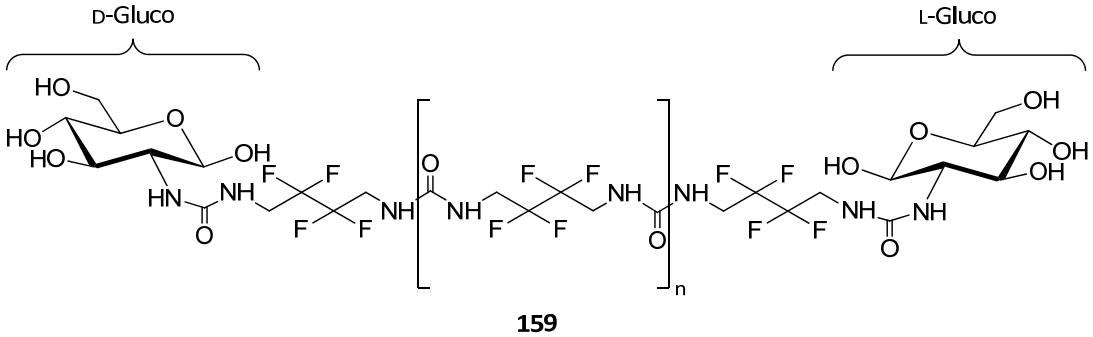


Abbildung 108: Symmetrisches polyfluoriertes System 159.

Durch die Verknüpfung mehrerer Bausteine vom Typ **149** mit anschließender Kupplung der Zucker ist auch die Darstellung symmetrischer polyfluorierter Strukuren wie **159** denkbar. Über die Variation der Anzahl Monomereinheiten wäre so die Einstellung der Kettenlänge möglich. Somit könnte eine maximale Signalintensität vor einsetzender Lipohilie erzeugt werden (Abbildung 108).

Anstatt zwei Zuckermoleküle an die Spacer zu verknüpfen, wäre auch die Anbringung von Liganden für etablierte Systeme zur Erzeugung von Multivalenz vorstellbar. Ein solches System wäre Biotin-Avidin (Abbildung 109).[195]

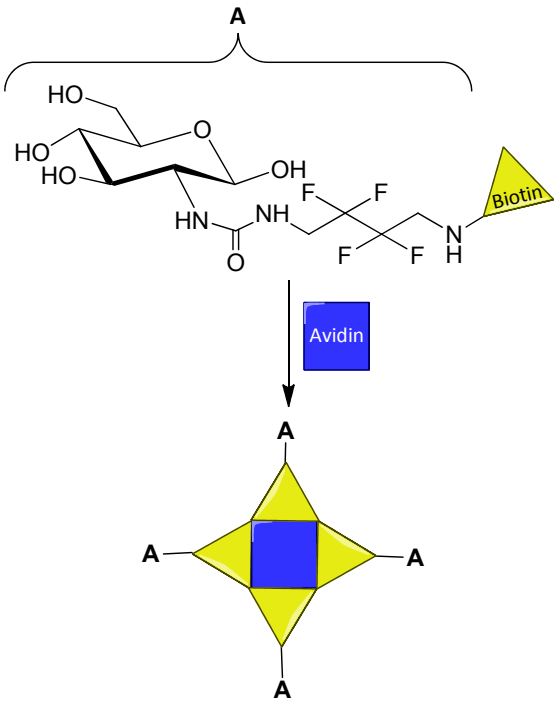


Abbildung 109: Multivalenz von 146 durch Nutzung des Biotin-Avidin-Systems.

Durch diese Form der Multivalenz würden ebenfalls mehrere chemisch äquivalente Fluoratome entstehen.

Darüber hinaus führt die Verwendung solch multivalenter Systeme möglicherweise nochmals zu einer Steigerung der Selektivität für bestimmte Zelltypen. Bei Derivaten von STZ (**31**) oder D-*Manno*-heptulose (**20**) beträfe dies die GLUT2-exprimierenden β-Zellen und Hepatocyten. Zusätzlich sind verstärkte Bindungen an Proteine (im Falle von **20** die Glucokinase) denkbar.

Mit solch fluorierten Spacersystemen sind aber auch noch andere Konzepte denkbar. So könnte ein Zucker ohne spezielle Bindungseigenschaften lediglich zur Löslichkeit oder dem Transport durch die Zellmembran dienen. Dabei entspräche der Zucker nicht mehr der Affinitätskomponente. Stattdessen ließe sich diese über die zweite Bindungsstelle des Spacers (siehe Abbildung 100, **146**: Dreieck) in Form verschiedener Liganden anbringen. Dadurch entstünde eine große Bandbreite möglicher Anwendungen. Die Detektion wäre erneut über ^{19}F-MRI durchführbar.

Die Verwirklichung solcher Systeme sollte Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

5. *ZUSAMMENFASSUNG*

Bei Ketoheptosen handelt es sich um Monosaccharide, die durch einfache Kettenverlängerung der Hexosen entstehen. Einige von ihnen sind in der Lage eine Erhöhung der Blutglucosekonzentration durch Erniedrigung der Insulinsekretion zu bewirken. Aus einer Reihe Ketoheptosen zeigten vor allem D-*Manno*-heptulose (**20**), D-*Gluco*-heptulose (**21**) und L-*Galacto*-heptulose (**22**) diabetogene Eigenschaften. Selektiver Transport und anschließende Phosphorylierung der D-*Manno*-heptulose (**20**) in Hepatocyten und den Insulin-produzierenden β-Zellen führen, neben einer stark eingeschränkten Metabolisierung, zur Anreicherung von **20** in diesen Zelltypen. Die Detektion fluorierter Derivate von **20** wurde daher als mögliches Instrument bei Anwendungen in der Molekularen Bildgebung der β-Zellen postuliert.
Als potentielle Inhibitoren der Insulinsekretion und des Glucosemetabolismus sind fluorierte Derivate von **20** als Therapeutikum einer Hypoglycämie oder zur Hemmung von Tumorwachstum ebenfalls interessant.
Von allen Ketoheptosen wird lediglich **20** auf natürlichem Wege von der Avocadofrucht gebildet und lässt sich nur durch komplizierte Verfahren in sehr geringen Ausbeuten isolieren.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine universelle Syntheseroute für die Darstellung von Ketoheptosen und modifizierter Derivate entwickelt werden. Ausgehend von Aldohexosen lassen sich in sieben Stufen mit durchgehend sehr hohen Ausbeuten die korrespondierenden Ketoheptosen darstellen. So konnten über diesen Weg D-*Gluco*-heptulose (**21**) und D-*Manno*-heptulose (**20**) in Gesamtausbeuten von 58% und 54% erhalten werden. Durch die Verwendung etablierter Schutzgruppenkonzepte ist die Syntheseroute kostengünstig und unkompliziert durchführbar. Im Gegensatz zu bekannten Literatursynthesen finden keine störenden Epimerisierungen statt.
Durch die Modifikation dieser Syntheseroute konnte der Naturstoff *Kamusol* erhalten und die einzig bekannte Literatursynthese deutlich verbessert werden. Auch konnten unter Verwendung der Fluorierungsreagenzien DAST (**78**), Deoxo-Fluor™ (**79**) und Selectfluor (**77**) insgesamt fünf fluorierte Analoga von **20**, sowie ein fluoriertes Analogon von *Kamusol* erhalten

werden. Ferner konnten durch Substitution der Hydroxylgruppen an den Positionen 1 (**83**), 3 (**89**) und 7 (**124**) drei einfach fluorierte Derivate von **20** erhalten werden. Substitution der Positionen 1 und 3 (**91**) sowie 1 und 7 (**126**) führte zusätzlich noch zu zweifach fluorierten Derivaten von **20**. Die Fluorierung der Position 1 des *Kamusols* gelang ebenfalls zu **81**. Erste *in vitro* Toxizitätstests haben gezeigt, dass alle synthetisierten fluorierten Verbindungen keine cytotoxischen Eigenschaften besitzen. Zusätzlich wurden die longitudinalen Relaxationszeiten einiger fluorierter Derivate von **20** bestimmt. Die T_1-Zeiten lagen in der Größenordnung von 2FG (**36**), wobei die primären Fluoride eine geringfügig niedrigere Relaxationszeit zeigten.

Darüber hinaus sollten weitere Modifikationen von **20** durch die Einführung einer Amino-Funktionalität in Position 3 erfolgen. Als Harnstoff-Derivat über die Amino-Funktion verbrückt sollte die Verankerung des Fluoreszenzfarbstoffes Cy5.5 erfolgen. Eine solche Harnstoff-Funktionalität findet sich in dem bekannten Diabetogen Streptozotocin (STZ, **31**) wieder. Es weist eine hohe Selektivität für den GLUT2, der exklusiv auf β-Zellen exprimiert wird. Das STZ-Derivat **129** sollte ebenfalls für die Molekulare Bildgebung von β-Zellen eingesetzt werden. Auf dem Weg zu **129** kam es allerdings zu einer unerwarteten Zersetzung bei der Darstellung des exocyclischen Enolethers **133**. Damit konnte **129** nicht erfolgreich dargestellt werden. Durch die vorzeitige Reduktion zum Amin und die Verwendung stabiler Schutzgruppen ließe sich **129** vermutlich im Rahmen zukünftiger Arbeiten darstellen.

Im letzten Teil der Arbeit wurde ein Konzept zur Nutzung höher fluorierter Spacer-Systeme erarbeitet, die eine verbesserte *in vivo* ^{19}F-Signalintensität bei MRI-Experimenten haben sollten. Als Vorläufer für die Verwendung dieses Systems wurde in einer konvergenten Syntheseroute das STZ-Derivat **147** dargestellt. Über die Azido-Funktionalität lassen sich mittels Click-Chemie weitere Liganden an das System koppeln. Auf die Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen kann in diesem System verzichtet werden, da die Detektion über den mit Fluor markierten Spacer erfolgt.
Weiterführend wurden Konzepte erarbeitet um eine spektroskopische ^{19}F-Signalverstärkung durch die Einfuhr von Symmetrie oder höher fluorierte Spacer zu erreichen.

6. *SUMMARY*

Ketoheptoses are monosaccharides formed by chain elongation of hexoses. Some ketoheptoses have the ability to increase blood glucose levels by decreasing insulin secretion. In a survey of several ketoheptoses only D-*manno*-heptulose (**20**), D-*gluco*-heptulose (**21**) and L-*galacto*-heptulose (**22**) displayed diabetogenic properties. Selective transport into hepatocytes and insulin producing β-cells mediated by GLUT2, followed by phosphorylation and decreased metabolism leads to accumulation of **20** in these cell types. Hence, application of fluorinated derivatives of **20** as a promising tool in molecular imaging was proposed.

As potential inhibitors of insulin secretion and glucose metabolism, fluorinated derivatives of **20** could possibly function as therapeutics for hypoglycemia and the inhibition of tumor growth. The only naturally occurring ketoheptose is **20**. Its isolation from avocado fruit is tedious and inefficient due to the large mass of fruit needed.

Within the scope of this work a universally applicable synthetic access to ketoheptoses and modified derivates has been established. Starting from aldohexoses the corresponding ketoheptoses are reached within seven steps in high overall yields. By using this synthetic approach, D-*gluco*-heptulose (**21**) and D-*manno*-heptulose (**20**) were synthesized in yields of 54% and 58%, respectively. Utilization of established protecting group chemistry makes the synthetic pathway cost-efficient and uncomplicated. In contrast to existing synthetic pathways no epimerization takes place at any point.

By adaption of this synthetic approach, the natural substance *Kamusol* was synthesized in higher yield than previously shown in literature. Additionally five fluorinated derivatives of **20** and a fluorinated derivative of *Kamusol* were prepared by using fluorinating agents such as DAST (**78**), Deoxo-Fluor™ (**79**) and Selectfluor (**77**). Moreover, three monofluorinated derivatives of **20** were synthesized by substitution of the hydroxyl group in positions 1 (**83**), 3 (**89**) and 7 (**124**). Substitution of positions 1 and 3 (**91**), as well as 1 and 7 (**126**) lead to difluorinated derivatives of **20**. In compound **81** the fluorination of position 1 of *Kamusol* was successfully performed. First *in vitro* assays gave evidence, that none of the fluorinated

compounds showed any cytotoxic activity. Determination of the longitudinal relaxation time of several fluorinated derivatives of **20** showed results in the range of 2FG (**36**), with a slight reduction in T_1 for the primary fluorides.

In addition, further modification of **20** was planned by introducing an amino moiety in position 3 in order to couple a fluorescent dye such as Cy5.5 as tag by formation of an urea derivative. Such an urea moiety is present in the well known diabetogenic agent Streptozotocin (STZ, **31**). STZ has a high specifity for the GLUT2 and the associated β-cells. As another tool for molecular imaging the STZ derivative **129** should be used. However, on the way to synthesizing the exocyclic enolether **133** an unexpected decomposition was observed. Thus the preparation of STZ heptulose analogon **129** was not successful. Further potential pathways by reduction of the azide to an amino moiety prior to the preparation of the enolether, as well as an appropriate protecting group chemistry may be envisioned.

In the last part of this thesis, a conception for application of highly fluorinated spacers for high ^{19}F-MRI signal intensity for *in vivo* biomedical imaging was elaborated. As a precursor for the utilization of this approval the STZ derivative **147** was prepared in a convergent synthesis. By using mild click chemistry, additional ligands can be attached to **147** via the azido moiety. With the fluorinated spacer present, fluorescent dyes are no longer needed for detection and quantification *in vivo* since the internal fluorine signal can be used.
Furthermore, alternative approaches for the amplification of ^{19}F signal intensity using symmetry guided design or higher fluorinated spacers have been suggested.

7. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitsmethoden

Reaktionsführung:

Für die Chromatographie oder Reaktionsführung verwendete Lösungsmittel wurden stets frisch destilliert und, falls dies nötig war, nach Standardmethoden absolutiert. Kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Wurden Reaktionen unter Schutzgas nach der Schlenck-Technik durchgeführt, so geschah dies grundsätzlich in gründlich ausgeheizter Apparatur und in absolutierten Lösungsmitteln. Molekularsieb wurde vor der Verwendung durch Erhitzen auf über 150 °C im Hochvakuum über Nacht aktiviert.

NMR-Spektroskopie:

Zur Aufnahme der 400 MHz ^{1}H-NMR-Spektren wurden die Geräte AMX 400, AV 2400 oder AV 400 der Firma *Bruker* verwendet. Für die 500 MHz-Spektren wurde das Gerät *Bruker* DRX 500 verwendet.

Für die ^{13}C-NMR-Spektren wurden die gleichen Geräte verwendet: AMX 400 (100.6 MHz), AV 2400 (100.6 MHz), AV 400 (100.6 MHz) und DRX 500 (125.8 MHz).

Die Messung der ^{19}F-NMR-Spektren erfolgte an den Geräten *Bruker* Avance 400 (376 MHz) oder *Varian* Gemini-2000BB (200 MHz).

Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben und auf das jeweilige Lösungsmittel bezogen,

^{1}H: Aceton-d_6: δ = 2.05 ppm, *Quintett*; Benzol-d_6: δ = 7.16 ppm, *Singulett*; $CDCl_3$-d_1: δ = 7.26 ppm, *Singulett*; D_2O-d_2: δ = 4.79 ppm, *Singulett*; DMSO-d_6: δ = 2.50 ppm, *Quintett*; Methanol-d_4: δ = 4.87 ppm, *Singulett*.[196]

^{13}C: Aceton-d_6: δ = 206.26 ppm, *Singulett*; Benzol-d_6: δ = 128.06 ppm, *Triplett*; $CDCl_3$-d_1: δ = 77.00 ppm, *Triplett*; DMSO-d_6: δ = 39.52 ppm, *Septett*; Methanol-d_4: δ = 49.00 ppm, *Septett*.[196]

Die Kopplungskonstanten *J* werden in Hertz angegeben. Die Feinstruktur der ^{1}H-Signale wird mit s für Singulett, b für breites Singulett, d für Dublett, dd, für Doppeldublett, t für Triplett, q für Quartett, qn für Quintett und m für Multiplett angegeben. Die für die Zuordnung relevanten Protonen sind fett abgebildet, gleiches gilt für die relevanten Kohlenstoffatome. Alle Messungen erfolgten bei 300 K.

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch H,H-COSY-, HMBC-, HSQC-, NOESY- und TOCSY-Experimenten.

Massenspektrometrie:

Die *ESI*-Massenspektren wurden auf einem *Thermo Finnigan* MAT 95 XL Massenspektrometer oder einem *Agilent*-6224-TOF ESI/MS gemessen.

Für *MALDI-TOF-MS* wurde das Gerät BiFlex III (*positive reflector mode*) der Firma *Bruker* verwendet. Als Matrix diente 2,5-Dihydroxybenzoesäure. Vor jeder Messung wurde eine Kalibrierung mit einem ESI-Standard durchgeführt. Dazu wurde eine Kalibriergerade durch mindestens 3 Messwerte gelegt.

Schmelzpunkte:

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit dem apotec®-Schmelzpunktbestimmer der Firma *Apotec*. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Polarimetrie:

Die Bestimmung der Drehwerte erfolgte mit dem Polarimeter Optronic P8000 der Firma *Krüss*. Die installierte Firmware des Polarimeters war die Version 3.0 (vom 29.09.2005). Die Messung erfolgte bei 589 nm (Natrium-D-Linie) in einer 10 cm Küvette bei der angegebenen Temperatur.

Dünnschichtchromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator verwendet (*Merck* Nr. 5554; 0.2 mm Schichtdicke, F_{254} oder *Macherey-Nagel*, ALUGRAM® Xtra SIL G/UV_{254}, Schichtdicke 0.2 mm, F_{254}). Für die *Reverse Phase* Dünnschichtchromatographie wurde das DC Kieselgel 60 RP-18 $F_{254}S$ der Firma *Merck* verwendet. Die Laufstrecke betrug 5-6 cm. Alle R_f-Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt. UV-aktive Substanzen wurden mit einer UV-Lampe der Firma *Konrad Benda* (Typ NU-6KL) bei Wellenlängen von 254 nm beziehungsweise 366 nm sichtbar gemacht. Als Färbereagenz für Kohlenhydrate wurde eine 10%-ige ethanolische Schwefelsäure mit anschließender Wärmebehandlung verwendet. Glycosylbromide wurden zusätzlich durch Behandlung mit essigsaurer Wasserstoffperoxid-Lösung, gefolgt von ethanolischer Fluorescin-Lösung, detektiert. Für Reaktionen mit Aminen wurde als Sprühreagenz 0.2%-ige ethanolische Nynhydrin-Lösung verwendet.

Präparative Säulenchromatographie:

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel (230-400 mesh ASTM, 0.035-0.070 mm, 60 Å) der Firma *Acros*, Kieselgel (230-400 mesh ASTM, 0.04-0.063 mm, 60 Å) der Firma *Fluka* sowie Kieselgel (230-400 mesh ASTM, 0.040-0.063 mm, 60 Å) der Firma *Merck* verwendet.

Lyophilisation:

Die Gefriertrocknung wurde an der Christ Alpha 1-4 LD der Firma *Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen* durchgeführt.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

Die verwendeten Substanz- und Lösungsmittelmengen sind den einzelnen Versuchsvorschriften zu entnehmen.

AAV1: Methylenierung mit Petasis-Reagenz[127,136]

Zum Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit wurde die Reaktion unter einer Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Des Weiteren wurde wegen der Photolabilität der Reagenzien unter Lichtausschluss gearbeitet.
Das zu methylenierende Lacton (1.0 eq.) und Dimethyltitanocen (2.2 eq.) wurden in absolutem Toluol gelöst und auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch im angegebenen Laufmittelgemisch gereinigt.

AAV2: Bishydroxylierung unter Sharpless-Bedingungen[143,144,145]

Das zu hydroxylierende Olefin (1.0 eq.) wurde in einem Gemisch aus *tert*-Butanol und Wasser (1:1, v/v) suspendiert und mit Kaliumcarbonat (3.0 eq.) versetzt. Zu der Lösung wurden nun Kaliumhexacyanoferrat(III) (3.0 eq.) und eine katalytische Menge Kaliumosmat-Dihydrat addiert. Es wurde für die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung mit Ethylacetat verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Bei Bedarf erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung der Produkte im angegebenen Laufmittelgemisch.

AAV3: Einführung von Benzylethern[121]

Zum Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit wurde die Reaktion unter einer Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Der partiell ungeschützte Zucker (1.0 eq.) wurde portionsweise über einen Zeitraum von dreißig Minuten bei 0 °C zu einer Suspension von Natriumhydrid (1.5 eq. pro Hydroxylgruppe; zuvor mittels n-Hexan gewaschen) in absolutem DMF (ca. 7.5 mL/mmol Edukt) addiert. Die Suspension wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine katalytische Menge TBAI (0.1 eq.) addiert. Nun wurde Benzylbromid (1.1 eq. pro Hydroxylgruppe) tropfenweise über 45 Minuten zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit Ethanol versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Anschließend wurden Wasser und Diethylether addiert sowie die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes im angegebenen Laufmittelgemisch.

AAV4: Hydrogenolytische Spaltung von Benzylethern

Die benzylierte Verbindung (1.0 eq.) wurde in absolutem Methanol gelöst. Zu der Lösung wurde eine katalytische Menge Pd/C (10%-ig) addiert. Die Reduktion erfolge unter leichtem Wasserstoffüberdruck bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung filtriert, im Vakuum eingeengt und gegebenenfalls säulenchromatographisch aufgearbeitet.

AAV5: Fluorierung mit Selectfluor[157]

Das zu fluorierende Olefin (1.0 eq) wurde in DMF gelöst und mit Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur wurde nun Selectfluor (**77**) addiert (1.5-10 eq.). Die Reaktion wurde bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet.

AAV6: Deacetylierung unter Zemplén-Bedingungen[119,120]

Die zu deacetylierende Verbindung (1.0 eq.) wurde in absolutem Methanol gelöst und mit einer katalytischen Menge 0.5 M Natriummethanolat-Lösung in absolutem Methanol versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Reaktionsumsatz gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch Zugabe von Ionentauscher Amberlite® IR-120 H^+ beendet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Bei Bedarf folgte eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes.

AAV7: Spaltung von Thioglycosiden[122]

Es wurde das Thioglycosid (1.0 eq.) in einem Gemisch aus Aceton/Wasser (9:1, v/v) gelöst, bei Raumtemperatur mit *N*-Bromsuccinimid versetzt (3-4 eq.) und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte eine säulenchromatographische Aufarbeitung im angegebenen Laufmittelgemisch.

AAV8: Oxidation mit Essigsäureanhydrid und DMSO[125]

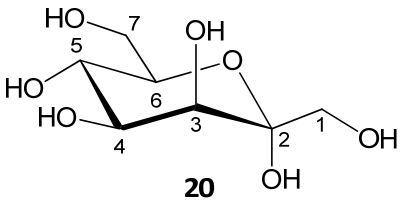
Die zu oxidierende Verbindung (1.0 eq.) wurde in absolutem DMSO gelöst und auf 30 °C erwärmt. Nun wurde Essigsäureanhydrid (20 eq.) addiert und über Nacht bei 30 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann auf Wasser gegeben und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Bei Bedarf erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes im angegebenen Laufmittelgemisch.

Spezielle Arbeitsvorschriften

α-D-*Glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (20)

Farbloser Feststoff

$C_7H_{14}O_7$ (210.07 g·mol^{-1})



Methode 1:

Es wurden 150 mg (263 µmol, 1.0 eq.) **53** in 10 mL absolutem Methanol gemäß **AAV4** zur Reaktion gebracht. Nach 48 Stunden Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV4**. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel RP-18 erfolgte mit Wasser als Eluent.

Methode 2:

Es wurden 1.70 g (5.86 mmol) **64** in 100 mL destilliertem Wasser suspendiert. Nun wurde Ionentauscher Amberlite® IR-120 H^+ addiert, bis der pH etwa 1 betrug und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung filtriert und lyophilisiert. Das Rohprodukt wurden säulenchromatographisch gereinigt (RP-18, H_2O) und anschließend aus 16 mL absolutem Ethanol umkristallisiert.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute ***Methode 1***: 51.9 mg (247 µmol, 93%) Theorie: 55.2 mg (263 µmol)

Ausbeute ***Methode 2***: 1.21 g (5.76 mmol, 98%) Theorie: 1.23 g (5.86 mmol)

DC: (SiO_2;RP-18, H_2O): R_f = 0.89 (H_2SO_4)

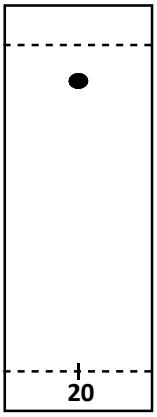


Abbildung 110: Dünnschichtchromatogramm von 20 (RP-18; H_2O).

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +26.5° (c 3.0, H_2O)

Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +29.5° (c 4.0, H_2O)[81]

Schmelzpunkt: 147.4 °C

Lit.: 151-152 °C[81]

Masse: $C_7H_{14}O_7$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 233.0632

Gefunden: 233.0638

^{1}*H-NMR*: (500 MHz, D_2O): δ/ppm = 3.93 (dd, $J_{4,3}$=3.3 Hz, $J_{4,5}$=9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.91 (d, $J_{3,4}$= 3.3 Hz, 1H, **H**-3), 3.88 (dd, $J_{7a,6}$=1.5 Hz, $J_{7a,7b}$=11.9 Hz, 1H, **H**-7a), 3.81 (ddd, $J_{6,7a}$=1.5 Hz, $J_{6,7b}$=6.0 Hz, $J_{6,5}$=9.8 Hz, 1H, **H**-6), 3.75 (dd, $J_{7b,6}$=6.0 Hz, $J_{7b,7a}$=11.9 Hz, 1H, **H**-7b), 3.73 (d, $J_{1a,1b}$=11.8 Hz, 1H, **H**-1a), 3.62 (dd, $J_{5,4}$=9.6 Hz, $J_{5,6}$=9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.58 (d, $J_{1b,1a}$=11.8 Hz, 1H, **H**-1b)

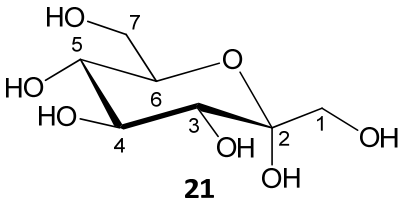
^{13}*C-NMR*: (125.8 MHz, D_2O): δ/ppm = 97.8 (**C**-2), 73.0 (**C**-6), 70.9 (**C**-4), 69.9 (**C**-3), 66.9 (**C**-5), 64.1 (**C**-1), 61.1 (**C**-7)

α-D-*Glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulopyranose (21)

Farbloses Harz

$C_7H_{14}O_7$ (210.07 g·mol^{-1})

Ausbeute: 97%



Es wurden 45.2 mg (79.3 µmol, 1.0 eq.) **54** in 10 mL absolutem Methanol gemäß **AAV4** zur Reaktion gebracht. Nach 48 Stunden Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV4**. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel RP-18 erfolgte mit Wasser als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 16.1 mg (76.8 µmol) Theorie: 16.6 mg (79.3 µmol)

DC: (SiO_2;RP-18, H_2O): R_f = 0.93 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +54.5° (c 0.71, H_2O)

Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +64.4° (c 4.0, H_2O)[81]

Schmelzpunkt: -

Lit.: 168-169 °C[81]

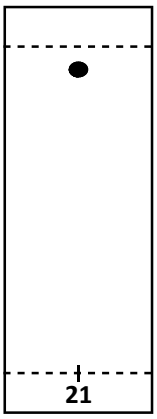


Abbildung 111: Dünnschichtchromatogramm von 21 (RP-18, H_2O).

Masse: $C_7H_{14}O_7$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 233.0632

Gefunden: 233.0631

^{1}H-NMR: (500 MHz, D_2O): δ/ppm = 3.85 (dd, $J_{7a,6}$=3.6 Hz, $J_{7a,7b}$=12.0 Hz, 1H, **H**-7a), 3.82-3.76 (m, 2H, **H**-6, **H**-7b), 3.71 (d, $J_{1a,1b}$=11.7 Hz, 1H, **H**-1a), 3.72 (dd, $J_{4,5}$=9.3 Hz, $J_{4,3}$=9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.56 (d, $J_{1b,1a}$=11.7 Hz, 1H, **H**-1b), 3.52 (d, $J_{3,4}$=9.6 Hz, 1H, **H**-3), 3.43 (dd, $J_{5,4}$=9.3 Hz, $J_{5,6}$=9.5 Hz, 1H, **H**-5)

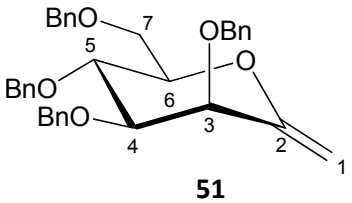
^{13}C-NMR: (125.8 MHz, D_2O): δ/ppm = 97.4 (**C**-2), 73.7 (**C**-4), 72.3 (**C**-6), 70.3 (**C**-3), 69.5 (**C**-5), 63.7 (**C**-1), 60.7 (**C**-7)

2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-D-mannohept-1-enitol (**51**)

Gelbliches Öl

$C_{35}H_{36}O_5$ (536.26 g·mol^{-1})

Ausbeute: 88%



51

Es wurden 2.84 g (5.28 mmol, 1.0 eq.) 2,3,4,5-Tetra-*O*-benzyl-D-mannono-1,5-lacton (**49**) und 2.20 g (11.1 mmol, 2.1 eq.) Dimethyltitanocen in 80 mL absolutem Toluol gemäß **AAV1** zur Reaktion gebracht. Die Reaktionszeit betrug 72 Stunden. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/EE 15:1 + 0.5% Et_3N).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 2.50 g (4.66 mmol) Theorie: 2.80 g (5.28 mmol)

DC: (SiO_2, PE/EE 6:1, v/v): R_f = 0.65 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +18.0° (c 1.6, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +16.5° (c 1.2, $CHCl_3$)[136]

Masse: $C_{35}H_{36}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 537.2636

Gefunden: 537.2640

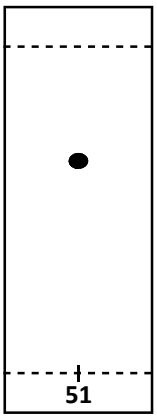


Abbildung 112: Dünnschichtchromatogramm von 51 (PE/EE 6:1).

Masse: $C_{35}H_{36}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 559.2455

Gefunden: 559.2461

Masse: $C_{35}H_{36}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 575.2194

Gefunden: 575.2203

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.43-7.10 (m, 20H, C**H**-arom.), 4.77 (d, *J*=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.68 (s, 1H, **H**-1a), 4.62 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.57 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.56 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (s, 1H, **H**-1b), 4.50 (d, *J*=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.49 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.39 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.31 (d, $J_{3,4}$=3.1 Hz, 1H, **H**-3), 3.98 (dd, $J_{5,6}$=8.8 Hz, $J_{5,4}$=9.0 Hz, 1H, **H**-5), 3.72-3.67 (m, 3H, **H**-4, **H**-7), 3.57-3.61 (ddd, $J_{6,7a}$=3.0 Hz, $J_{6,7b}$=6.7 Hz, $J_{6,5}$=8.8 Hz, 1H, **H**-6)

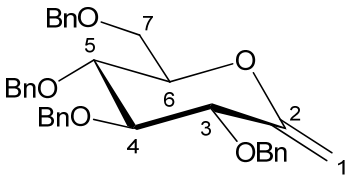
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 155.0 (**C**-2), 138.4, 138.3, 138.3, 138.2 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 127.4, 127.3 (**C**H-arom.), 97.9 (**C**-1), 80.3 (**C**-4), 79.1 (**C**-6), 74.1 (**C**-3), 73.8 (**C**H$_2$Ph), 73.6 (**C**-5), 72.3, 70.2, 69.3 (**C**H$_2$Ph), 69.0 (**C**-7)

2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-D-glucohept-1-enitol (**52**)

Gelblicher Feststoff

$C_{35}H_{36}O_5$ (536.26 g·mol^{-1})

Ausbeute: 81%



52

Es wurden 2.04 g (3.80 mmol, 1.0 eq.) 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lacton (**50**) und 1.6 g (7.7 mmol, 2.0 eq.) Dimethyltitanocen in 20 mL absolutem Toluol gemäß **AAV1** zur Reaktion gebracht. Die Reaktionszeit betrug 48 Stunden. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 + 0.5% Et_3N).

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

Ausbeute: 1.65 g (3.08 mmol) Theorie: 2.04 g (3.80 mmol)

DC: (SiO_2, PE/EE 10:1, v/v): R_f = 0.31 (H_2SO_4, UV)

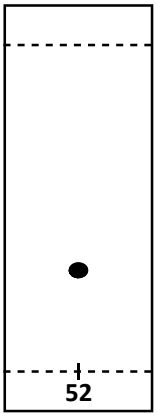


Abbildung 113: Dünnschichtchromatogramm von 52 (PE/EE 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +53.4° (c 1.0, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +58.4° (c 1.0, CH_2Cl_2)[136]

Schmelzpunkt: 66.0 °C

Lit.: 65-68 °C[136]

Masse: $C_{35}H_{36}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 537.2636

Gefunden: 537.2639

Masse: $C_{35}H_{36}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 559.2455

Gefunden: 559.2456

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.39-7.15 (m, 20H, C**H**-arom.), 4.72 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.68 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.65 (d, *J*=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.62 (d, *J*= 11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.57 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.56 (s, 1H, **H**-1a), 4.54 (d, *J*=12.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (d, *J*=12.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, *J*=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.44 (s, 1H, **H**-1b), 4.04 (d, $J_{3,4}$=5.4 Hz, 1H, **H**-3), 3.90 (ddd, $J_{6,7a}$=1.8 Hz, $J_{6,7b}$=4.5 Hz, $J_{6,5}$=9.9 Hz, 1H, **H**-6), 3.71-3.68 (m, 2H, **H**-4, **H**-7a), 3.63 (dd, $J_{7b,6}$=4.5 Hz, $J_{7b,7a}$=11.0 Hz, 1H, **H**-7b), 3.60 (dd, $J_{5,4}$= 6.2 Hz, $J_{5,6}$=9.9 Hz, 1H, **H**-5)

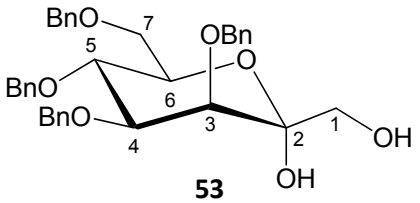
^{13}*C-NMR*: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 155.0 (**C**-2), 138.1, 138.1, 137.9, 137.9 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.5, 127.4 (**C**H-arom.), 93.3 (**C**-1), 82.3 (**C**-4), 77.3 (**C**-3), 77.1 (**C**-5), 76.2 (**C**-6), 68.8 (**C**-7)

3,4,5,7-Tetra-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (53)

Farbloses Öl

$C_{35}H_{38}O_7$ (570.26 g·mol^{-1})

Ausbeute: 94%



Es wurden nach **AAV2** 200 mg (373 µmol, 1.0 eq.) **51**, 370 mg (1.12 mmol, 3.0 eq.) Kaliumhexacyanoferrat(III), 160 mg (1.16 mmol, 3.1 eq.) Kaliumcarbonat in jeweils 5 mL *tert*-Butanol und Wasser gelöst und umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden und die säulenchromatographische Trennung erfolgte mit Diethylether als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 200 mg (351 µmol) Theorie: 213 mg (373 µmol)

DC: (SiO_2, Et_2O): R_f = 0.55 (H_2SO_4, UV)

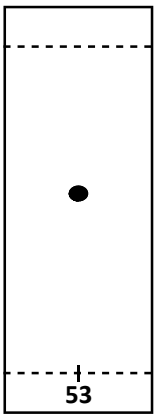


Abbildung 114: Dünnschichtchromatogramm von 53 (Et_2O).

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +30.1° (c 0.57, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +31.2° (c 1.0, $CHCl_3$)[197]

Masse: $C_{35}H_{36}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 537.2636

Gefunden: 537.2643

Masse: $C_{35}H_{36}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 559.2455

Gefunden: 559.2463

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.40-7.23 (m, 18H, C**H**-arom.), 7.20-7.17 (m, 2H, C**H**-arom.), 5.90 (s, 1H, C^2-O**H**), 4.82-4.73 (m, 4H, C**H**$_2$Ph, C^1-O**H**), 4.68 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.62 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.49 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.43 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.99 (d, $J_{3,4}$=2.6 Hz, 1H, **H**-3), 3.97 (dd, $J_{4,3}$=2.6 Hz,

$J_{4,5}$=8.7 Hz, 1H, **H**-4), 3.83-3.80 (m, 1H, **H**-6), 3.77 (dd, $J_{5,4}$=8.7 Hz, $J_{5,6}$=9.9 Hz, 1H, **H**-5), 3.63 (dd, $J_{7a,6}$=3.8 Hz, $J_{7a,7b}$=10.8 Hz, 1H, **H**-7a), 3.60-3.55 (m, 2H, **H**-1a, **H**-7b), 3.32 (dd, $J_{1b,OH}$= 5.0 Hz, $J_{1b,1a}$=10.6, Hz, 1H, **H**-1b)

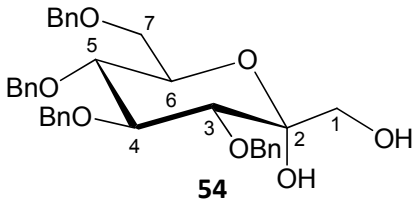
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 139.2, 138.7, 138.6, 138.4 (**C**q-arom.), 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 127.3, 127.1 (**C**H-arom.), 98.2 (**C**-2), 80.6 (**C**-4), 75.0 (**C**-5), 74.9 (**C**-3), 73.9, 73.8, 72.2 (**C**H_2Ph), 71.5 (**C**-6), 70.7 (**C**H_2Ph), 69.3 (**C**-7), 63.9 (**C**-1)

3,4,5,7-Tetra-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulopyranose (**54**)

Farbloser Feststoff

$C_{35}H_{38}O_7$ (570.26 g·mol^{-1})

Ausbeute: 94%



Es wurden nach **AAV2** 50.0 mg (93.2 µmol, 1.0 eq.) **52**, 88.2 mg (267 µmol, 2.9 eq.) Kalium-hexacyanoferrat(III), 38.3 mg (277 µmol, 3.0 eq.) Kaliumcarbonat in jeweils 2 mL *tert*-Butanol und Wasser gelöst und umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden und die säulen-chromatographische Trennung erfolgte mit Diethylether als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 50.0 mg (87.7 µmol) Theorie: 53.1 mg (93.2 µmol)

DC: (SiO_2, Et_2O): R_f = 0.63 (H_2SO_4, UV)

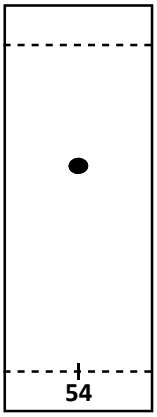


Abbildung 115: Dünnschichtchromatogramm von 54 (Et_2O).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +12.8° (c 1.0, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +14.7° (c 1.0, $CHCl_3$)[198]

Schmelzpunkt: 111 °C

Lit.: 112-113 °C[198]

Masse: $C_{35}H_{38}O_7$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 593.2510

Gefunden: 593.2509

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.36-7.24 (m, 18H, C**H**-arom.), 7.19-7.16 (m, 2H, C**H**-arom.), 5.82 (s, 1H, C^2-O**H**), 4.88 (dd, $J_{OH,1b}$=5.2 Hz, $J_{OH,1a}$=6.9 Hz, 1H, C^1-O**H**), 4.80 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.76(d, *J*=11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.74 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.73 (d, *J*=10.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.66 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J*=10.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.47 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.89 (dd, $J_{4,5}$=9.3 Hz, $J_{4,3}$=9.7 Hz, 1H, **H**-4), 3.87 (ddd, $J_{6,7b}$=1.3 Hz, $J_{6,7a}$=4.7 Hz, $J_{6,5}$=9.8 Hz, 1H, **H**-6), 3.65 (dd, $J_{7a,6}$=4.7 Hz, $J_{7a,7b}$=10.8 Hz, 1H, **H**-7a), 3.60 (dd, $J_{7b,6}$=1.3 Hz, $J_{7b,7a}$=10.8 Hz, 1H, **H**-7b), 3.57 (d, $J_{3,4}$=9.7 Hz, 1H, **H**-3), 3.49 (dd, $J_{1a,OH}$=6.9 Hz, $J_{1a,1b}$=11.2 Hz, 1H, **H**-1a), 3.44 (dd, $J_{5,4}$=9.3 Hz, $J_{5,6}$=9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.37 (dd, $J_{1b,OH}$=5.2 Hz, $J_{1b,1a}$=11.2 Hz, 1H, **H**-1b)

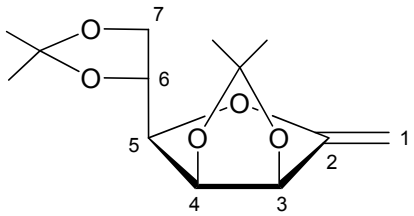
^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.8, 138.7, 138.4, 138.3 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 127.6, 127.6, 127.4, 127.4, 127.3, 127.3 (**C**H-arom.), 97.8 (**C**-2), 82.7 (**C**-4), 78.8 (**C**-3), 78.5 (**C**-5), 74.4, 74.1, 73.8, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 70.5 (**C**-6), 69.1 (**C**-7), 63.9 (**C**-1)

2,5-Anhydro-1-desoxy-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-D-mannohept-1-enitol (63)

Gelbliches Öl

$C_{13}H_{20}O_5$ (256.13 g·mol^{-1})

Ausbeute: 80%



63

Es wurden 5.00 g (19.4 mmol, 1.0 eq.) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannono-1,4-lacton (**62**) und 7.91 g (39.9 mmol, 2.1 eq.) Dimethyltitanocen in 100 mL absolutem Toluol gemäß **AAV1** zur Reaktion gebracht. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 + 0.5% Et_3N).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 4.00 g (15.5 mmol) Theorie: 4.97 g (19.4 mmol)

DC: (SiO_2, PE/EE 4:1, v/v): R_f = 0.66 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +112.5 ° (c 0.36, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +153.5° (c 1.0, $CHCl_3$)[136]

Masse: $C_{13}H_{20}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 279.1203

Gefunden: 279.1204

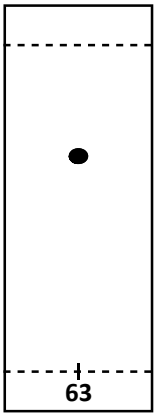


Abbildung 116: Dünnschichtchromatogramm von 63 (PE/EE 4:1).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): µ/ppm = 5.09 (d, $J_{3,4}$=5.7 Hz, 1H, **H**-3), 4.72 (dd, $J_{4,5}$=3.8 Hz, $J_{4,3}$=5.7 Hz, 1H, **H**-4), 4.33 (s, 1H, **H**-1a), 4.28 (ddd, $J_{6,7b}$=5.5 Hz, $J_{6,7a}$=6.5 Hz, $J_{6,5}$=6.7 Hz, 1H, **H**-6), 4.15 (dd, $J_{5,4}$=3.8 Hz, $J_{5,6}$=6.7 Hz, 1H, **H**-5), 4.11 (s, 1H, **H**-1b), 4.03 (dd, $J_{7a,6}$=6.5 Hz, $J_{7a,7b}$=8.4 Hz, 1H, **H**-7a), 3.85 (dd, $J_{7b,6}$=5.5 Hz, $J_{7b,7a}$=8.4 Hz, 1H, **H**-7b), 1.36 (s, 3H, C**H**$_3$), 1.34 (s, 3H, C**H**$_3$), 1.29 (s, 3H, C**H**$_3$), 1.28 (s, 3H, C**H**$_3$)

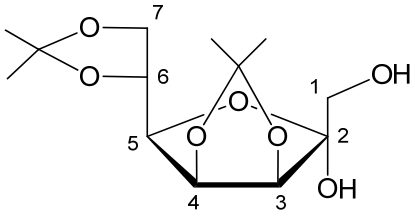
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 162.0 (**C**-2), 112.2, 108.2 (**C**q), 85.1 (**C**-1), 81.6 (**C**-5), 78.0 (**C**-4), 79.4 (**C**-3), 72.7 (**C**-6), 65.6 (**C**-7), 26.6, 26.4, 25.5, 25.1 (**C**H_3)

3,4:6,7-Di-*O*-isopropyliden-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulofuranose (**64**)

Farbloser Feststoff

$C_{13}H_{22}O_7$ (290.14 g·mol^{-1})

Ausbeute: 95%



64

Es wurden nach **AAV2** 2.10 g (8.20 mmol, 1.0 eq.) **63**, 8.20 g (24.9 mmol, 3.0 eq.) Kalium-hexacyanoferrat(III), 3.56 g (25.7 mmol, 3.1 eq.) Kaliumcarbonat in jeweils 110 mL *tert*-Butanol und Wasser gelöst und umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden und die säulenchromatographische Trennung erfolgte mit Diethylether als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 4.00 g (15.5 mmol) Theorie: 4.97 g (19.4 mmol)

DC: (SiO_2, Et_2O): R_f = 0.46 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +17.7° (c 0.86, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +20.4° (c 1.0, $CHCl_3$)[85]

Schmelzpunkt: 85.8 °C

Lit.: 88-89 °C[85]

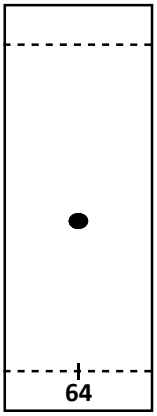


Abbildung 117: Dünnschichtchromatogramm von 64 (Et_2O).

Masse: $C_{13}H_{22}O_7$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 291.1438

Gefunden: 291.1442

Masse: $C_{13}H_{22}O_7$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 313.1258

Gefunden: 313.1265

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 5.82 (s, 1H, C^1-O**H**), 4.72 (dd, $J_{4,5}$=3.9 Hz, $J_{4,3}$=5.7 Hz, 1H, **H**-4), 4.56 (dd, $J_{OH,1b}$=5.2 Hz, $J_{OH,1a}$=6.7 Hz, 1H, C^2-O**H**), 4.37 (d, $J_{3,4}$=5.9 Hz, 1H, **H**-3), 4.22 (ddd, $J_{6,5}$=3.0 Hz, $J_{6,7b}$=5.7 Hz, $J_{6,7a}$=6.0 Hz, 1H, **H**-6), 3.98 (dd, $J_{5,6}$=3.0 Hz, $J_{5,4}$=3.9 Hz, 1H, **H**-5), 3.96-3.93 (m, 1H, **H**-7a), 3.79 (dd, $J_{7b,6}$=5.7 Hz, $J_{7b,7a}$=8.2 Hz, 1H, **H**-7b), 3.52 (dd, $J_{1a,OH}$=6.7 Hz, $J_{1a,1b}$=11.1 Hz, 1H, **H**-1a), 3.39 (dd, $J_{1b,OH}$=5.2 Hz, $J_{1b,1a}$=11.1 Hz, 1H, **H**-1b), 1.32 (s, 3H, C**H**$_3$), 1.35 (s, 3H, C**H**$_3$), 1.26 (s, 3H, C**H**$_3$), 1.23 (s, 3H, C**H**$_3$)

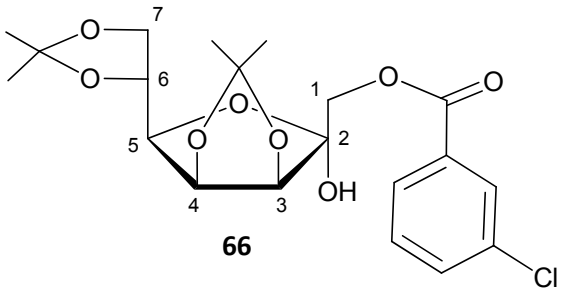
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 111.2, 107.8 (**C**q), 105.0 (**C**-2), 84.4 (**C**-3), 79.6 (**C**-4), 78.3 (**C**-5), 72.7 (**C**-6), 65.9 (**C**-7), 62.2 (**C**-1), 26.6, 25.7, 25.1, 24.2 (**C**H$_3$)

1-*O*-(3-Chlorbenzoyl)-3,4:6,7-di-*O*-isopropyliden-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulofuranose (66)

Farbloses Öl

$C_{20}H_{25}ClO_8$ (428.12 g·mol^{-1})

Ausbeute: 81%



Unter Schutzgas wurden 500 mg (1.95 mmol, 1.0 eq.) **62** in 30 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 590 mg (2.39 mmol, 1.2 eq.) 70%-iger MCPBA versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/EE 3:1 + 0.2% Et_3N).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 676 mg (1.58 mmol) Theorie: 835 mg (1.95 mmol)

DC: (SiO_2, PE/EE 3:1, v/v): R_f = 0.38 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +19.8° (c 0.61, $CHCl_3$)

Masse: $C_{20}H_{25}ClO_8$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 429.1311

Gefunden: 429.1311

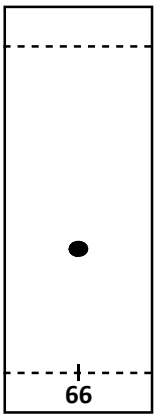


Abbildung 118: Dünnschichtchromatogramm von 66 (PE/EE 3:1).

Masse: $C_{20}H_{25}ClO_8$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 451.1130

Gefunden: 451.1146

Masse: $C_{20}H_{25}ClO_8$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 467.0870

Gefunden: 467.0869

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 8.02-8.00 (m, 1H, C**H**-arom.), 7.97-7.95 (m, 1H, C**H**-arom.), 7.78-7.75 (m, 1H, C**H**-arom.), 7.59 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, C**H**-arom.), 6.53 (s, 1H, C^2-O**H**), 4.83 (dd, $J_{4,5}$=3.7 Hz, $J_{4,3}$=5.9 Hz, 1H, **H**-4), 4.54 (d, $J_{3,4}$=5.9 Hz, 1H, **H**-3), 4.34 (s, 2H, **H**-1), 4.28 (ddd, $J_{6,7b}$=5.7 Hz, $J_{6,5}$=6.2 Hz, $J_{6,7a}$=6.5 Hz, 1H, **H**-6), 4.11 (dd, $J_{5,4}$=3.7 Hz, $J_{5,6}$= 6.2 Hz, 1H, **H**-5), 3.98 (dd, $J_{7a,6}$=6.5 Hz, $J_{7a,7b}$=8.2 Hz, 1H, **H**-7a), 3.84 (dd, $J_{7b,6}$=5.7 Hz, $J_{7b,7a}$= 8.2 Hz, 1H, **H**-7b), 1.36 (s, 3H, C**H**$_3$), 1.32 (s, 3H, C**H**$_3$), 1.27 (s, 3H, C**H**$_3$), 1.25 (s, 3H, C**H**$_3$)

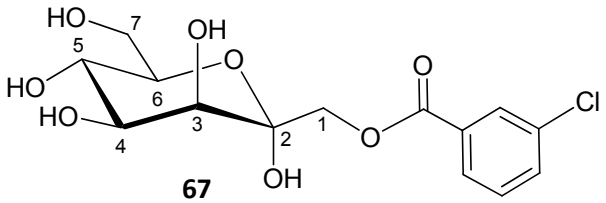
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 164.5 (**C**(O)O), 133.4 (**C**q-arom.), 133.2 (**C**H-arom.), 131.6 (**C**q-arom), 130.8, 128.9, 128.0 (**C**H-arom.), 111.8, 107.8 (**C**q), 103.2 (**C**-2), 84.5 (**C**-3), 79.4 (**C**-4), 78.7 (**C**-5), 72.7 (**C**-6), 65.6 (**C**-7), 65.2 (**C**-1), 26.4, 25.6, 25.1, 24.2 (**C**H$_3$)

1-*O*-(3-Chlorbenzoyl)-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (67)

Farbloser Feststoff

$C_{14}H_{17}ClO_8$ (348.06 g·mol^{-1})

Ausbeute: 98%



67

Es wurden 420 mg (979 µmol) **66** in 10 mL destilliertem Wasser suspendiert. Nun wurde Ionentauscher Amberlite® IR-120 H^+ addiert, bis der pH etwa 1 betrug und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung filtriert und lyophilisiert.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 334 mg (959 µmol) Theorie: 341 mg (979 µmol)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +52.4° (c 0.02, H_2O)

Schmelzpunkt: 61.1 °C

Masse: $C_{14}H_{17}ClO_8$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 371.0504

Gefunden: 371.0511

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 8.01-8.00 (m, 1H, C**H**-arom.), 7.98-7.93 (m, 1H, C**H**-arom.), 7.79-7.73 (m, 1H, C**H**-arom.), 7.59 (t, *J*=7.9 Hz, 1H, C**H**-arom.), 6.18 (s, 1H, C^2-O**H**), 4.78 (d, $J_{OH,3}$=4.9 Hz, 1H, C^3-O**H**), 4.67 (d, $J_{OH,5}$=5.6 Hz, 1H, C^5-O**H**), 4.54 (d, $J_{OH,4}$= 6.1 Hz, 1H, C^4-O**H**), 4.35 (dd, $J_{OH,7a}$=5.9 Hz, $J_{OH,7b}$=5.9 Hz, 1H, C^7-O**H**), 4.32 (d, $J_{1a,1b}$=10.6 Hz, 1H, **H**-1a), 4.10 (d, $J_{1b,1a}$=10.6 Hz, 1H, **H**-1b), 3.72 (dd, $J_{3,4}$=3.4 Hz, $J_{3,OH}$=4.9 Hz, 1H, **H**-3), 3.70-3.62 (m, 2H, **H**-4, **H**-7a), 3.57 (ddd, $J_{6,7a}$=2.0 Hz, $J_{6,7b}$=6.0 Hz, $J_{6,5}$=9.7 Hz, 1H, **H**-6), 3.48 (ddd, $J_{7b,OH}$=5.9 Hz, $J_{7b,6}$=6.0 Hz, $J_{7b,7a}$=11.6 Hz, 1H, **H**-7b), 3.39 (ddd, $J_{5,OH}$=5.6 Hz, $J_{5,4}$=9.5 Hz, $J_{5,6}$=9.7 Hz, 1H, **H**-5)

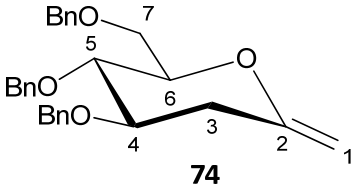
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 164.2 (**C**(O)O), 133.4 (**C**q-arom.), 133.1 (**C**H-arom.), 131.9 (**C**q-arom.), 130.7, 128.8, 128.0 (**C**H-arom.), 96.6 (**C**-2), 74.1 (**C**-6), 70.8 (**C**-4), 70.1 (**C**-3), 67.1 (**C**-5), 66.9 (**C**-1), 61.4 (**C**-7)

2,6-Anhydro-1,3-didesoxy-4,5,7-tri-*O*-benzyl-D-glucohept-1-enitol (**74**)

Farbloser Feststoff

$C_{28}H_{30}O_4$ (430.21 g·mol^{-1})

Ausbeute: 79%



74

Es wurden 1.14 g (2.64 mmol, 1.0 eq.) 2-Desoxy-3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lacton (**73**) und 1.21 g (5.81 mmol, 2.2 eq.) Dimethyltitanocen in 20 mL absolutem Toluol gemäß **AAV1** zur Reaktion gebracht. Die Reaktionszeit betrug 48 Stunden. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 5:1 + 0.5% Et_3N).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 901 mg (2.09 mmol) Theorie: 1.14 g (2.64 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 5:1 v/v): R_f = 0.49 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +36.4° (c 0.23, $CHCl_3$)

Schmelzpunkt: 42.5 °C

Masse: $C_{28}H_{30}O_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 453.2036

Gefunden: 453.2041

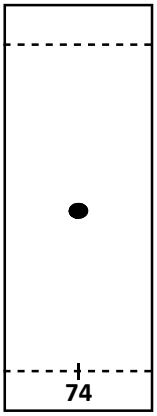


Abbildung 119: Dünnschichtchromatogramm von 74 (PE/Et_2O 5:1).

Masse: $C_{28}H_{30}O_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 469.1776

Gefunden: 469.1778

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.38-7.25 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.23-7.19 (m, 2H, C**H**-arom.), 4.72 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.65 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.56-4.46 (m, 4H, C**H**$_2$Ph), 4.29 (s, 1H, **H**-1a), 4.14 (s, 1H, **H**-1b), 3.73-3.67 (m, 2H, **H**-4, **H**-6), 3.66 (s, 2H, **H**-7), 3.55 (dd, $J_{5,4}$=6.5 Hz, $J_{5,6}$=8.2 Hz, 1H, **H**-5), 2.80 (dd, $J_{3eq,4}$=4.5 Hz, $J_{3eq,3ax}$=14.2 Hz, 1H, **H**-3_{eq}), 2.28 (dd, $J_{3ax,4}$=8.1 Hz, $J_{3ax,3eq}$=14.2 Hz, 1H, **H**-3_{ax})

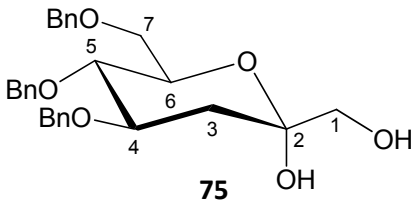
^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 155.9 (**C**-2), 138.4, 138.2, 138.1 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4 (**C**H-arom.), 91.8 (**C**-1), 77.4 (**C**-4), 77.3 (**C**-6), 76.8 (**C**-5), 72.7, 72.3, 69.9 (**C**H$_2$Ph), 69.0 (**C**-7), 32.3 (**C**-3)

3-Desoxy-4,5,7-tri-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulopyranose (**75**)

Farbloses Harz

$C_{28}H_{32}O_6$ (464.22 g·mol^{-1})

Ausbeute: 90%



75

Es wurden nach **AAV2** 300 mg (697 µmol, 1.0 eq.) **74**, 700 mg (1.56 mmol, 2.2 eq.) Kalium-hexacyanoferrat(III), 300 mg (1.63 mmol, 2.0 eq.) Kaliumcarbonat in jeweils 9 mL *tert*-Butanol und Wasser gelöst und umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 72 Stunden und die säulenchromatographische Trennung erfolgte mit Diethylether als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 280 mg (625 µmol) Theorie: 324 mg (697 µmol)

DC: (SiO_2, Et_2O): R_f = 0.33 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +29.3° (c 0.31, $CHCl_3$)

Masse: $C_{28}H_{32}O_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 487.2091

Gefunden: 487.2106

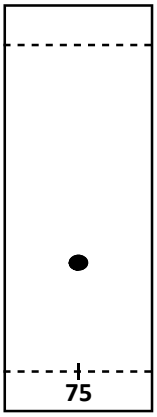


Abbildung 120: Dünnschichtchromatogramm von 75 (Et_2O).

Masse: $C_{28}H_{32}O_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 503.1830

Gefunden: 503.1840

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.36-7.24 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.22-7.18 (m, 2H, C**H**-arom.), 5.60 (s, 1H, C^2-O**H**), 4.81 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.63 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.45 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.88 (ddd, $J_{4,3eq}$=5.0 Hz, $J_{4,5}$=9.0 Hz, $J_{4,3ax}$=12.0 Hz, 1H, **H**-4), 3.82 (ddd, $J_{6,7b}$=1.6 Hz, $J_{6,7a}$=4.7 Hz, $J_{6,5}$=9.9 Hz, 1H, **H**-6), 3.64 (dd, $J_{7a,6}$=4.7 Hz, 1H, $J_{7a,7b}$= 10.7 Hz, **H**-7a), 3.59 (dd, $J_{7b,6}$=1.6 Hz, $J_{7b,7a}$=10.7 Hz, 1H, **H**-7b), 3.34 (dd, $J_{5,4}$=9.0 Hz, $J_{5,6}$= 9.9 Hz, 1H, **H**-5), 3.33-3.24 (m, 2H, **H**-1), 2.18 (dd, $J_{3eq,4}$=5.0 Hz, $J_{3eq,3ax}$=12.6 Hz, 1H, **H**-3_{eq}), 1.44 (dd, $J_{3ax,4}$=12.0 Hz, $J_{3eq,3ax}$=12.6 Hz, 1H, **H**-3_{ax})

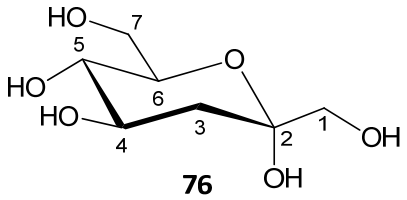
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.9, 138.7, 138.3 (**C**q-arom.), 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 127.6, 127.4, 127.3, 127.3 (**C**H-arom.), 97.0 (**C**-2), 78.4 (**C**-5), 77.6 (**C**-4), 73.8, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 71.0 (**C**-6), 70.1 (**C**H$_2$Ph), 69.4 (**C**-7), 67.6 (**C**-1), 35.9 (**C**-3)

3-Desoxy-α-D-glycero-D-xylohept-2-ulopyranose (**76**)

Farbloses Harz

$C_7H_{14}O_6$ (194.08 g·mol^{-1})

Ausbeute: 83%



Es wurden 217 mg (467 µmol, 1.0 eq.) **75** in 10 mL absolutem Methanol gemäß **AAV4** zur Reaktion gebracht. Nach 24 Stunden Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV4**. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel RP-18 erfolgte mit Wasser als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 75.1 mg (387 µmol) Theorie: 90.6 mg (467 µmol)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +47.7° (c 0.60, H_2O)

Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +25.7° (c 0.4, H_2O)[152]

Masse: $C_7H_{14}O_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 217.0683

Gefunden: 217.0686

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, D_2O): δ/ppm = 3.98 (ddd, $J_{4,3eq}$=5.2 Hz, $J_{4,5}$=9.2 Hz, $J_{4,3ax}$=11.8 Hz, 1H, **H**-4), 3.87 (dd, $J_{7a,6}$=4.2 Hz, $J_{7a,7b}$=11.4 Hz, 1H, **H**-7a), 3.84 (ddd, $J_{6,7b}$=2.7 Hz, $J_{6,7a}$=4.2 Hz, $J_{6,5}$=9.4 Hz, 1H, **H**-6), 3.81 (dd, $J_{7b,6}$=2.7 Hz, $J_{7b,7a}$=11.4 Hz, 1H, **H**-7b), 3.54 (s, 2H, **H**-1), 3.39 (dd, $J_{5,4}$=9.2 Hz, $J_{5,6}$=9.4 Hz, 1H, **H**-5), 2.11 (dd, $J_{3eq,4}$=5.2 Hz, $J_{3eq,3ax}$=13.1 Hz, 1H, **H**-3_{eq}), 1.69 (dd, $J_{3ax,4}$=11.8 Hz, $J_{3ax,3eq}$=13.1 Hz, 1H, **H**-3_{ax})

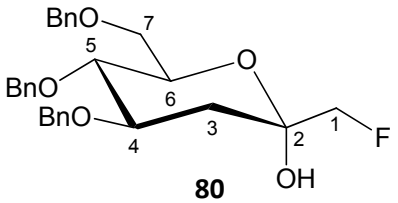
^{13}*C-NMR*: (100.6 MHz, D_2O): δ/ppm = 97.1 (**C**-2), 73.2 (**C**-6), 71.0 (**C**-5), 68.9 (**C**-4), 67.3 (**C**-1), 60.9 (**C**-7), 37.3 (**C**-3)

1,3-Didesoxy-1-fluor-4,5,7-tri-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulopyranose (80)

Farbloses Öl

$C_{28}H_{31}FO_5$ (466.22 g·mol^{-1})

Ausbeute: 76%



Es wurden, gemäß **AAV5**, 150 mg (349 µmol, 1.0 eq.) **74** und 1.24 g (3.49 mmol, 10 eq.) Selectfluor (**77**) in 6 mL DMF/H_2O (5:1, v/v) zur Reaktion gebracht. Nach Reaktion über Nacht erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV5**. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von PE/Et_2O (2:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 123 mg (264 µmol) Theorie: 163 mg (349 µmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 2:1 v/v): R_f = 0.15 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +34.7° (c 0.32, $CHCl_3$)

Masse: $C_{28}H_{31}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 489.2048

Gefunden: 489.2063

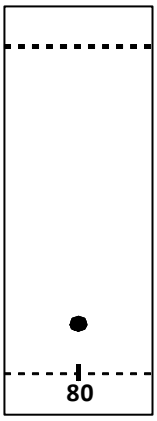


Abbildung 121: Dünnschichtchromatogramm von 80 (PE/Et_2O 2:1).

Masse: $C_{28}H_{31}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 505.1787

Gefunden: 505.1795

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.38-7.24 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.23-7.17 (m, 2H, C**H**-arom.), 6.24 (d, $J_{OH,F}$=1.2 Hz, 1H, C^2-O**H**), 4.81 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.65 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53-4.50 (m, 2H, C**H**$_2$Ph), 4.46 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.22 (dd, $J_{1a,1b}$=9.0 Hz, $J_{1a,F}$=47.8 Hz, 1H, **H**-1a), 4.18 (dd, $J_{1b,1a}$=9.0 Hz, $J_{1b,F}$= 47.8 Hz, 1H, **H**-1b), 3.90 (ddd, $J_{4,3ax}$=4.9 Hz, $J_{4,5}$=8.9 Hz, $J_{4,3eq}$=11.3 Hz, 1H, **H**-4), 3.84 (ddd,

$J_{6,7b}$=1.7 Hz, $J_{6,7a}$=4.6 Hz, $J_{6,5}$=9.8 Hz, 1H, **H**-6), 3.65 (dd, $J_{7a,6}$=4.6 Hz, $J_{7a,7b}$=10.7 Hz, 1H, **H**-7a), 3.59 (dd, $J_{7b,6}$=1.7 Hz, $J_{7b,7a}$=10.7 Hz, 1H, **H**-7b), 3.41-3.35 (m, 1H, **H**-5), 2.24 (dd, $J_{3ax,4}$=4.9 Hz, $J_{3ax,3eq}$=12.6 Hz, 1H, **H**-3_{ax}), 1.49 (dd, $J_{3eq,4}$=11.3 Hz, $J_{3eq,3ax}$=12.6 Hz, 1H, **H**-3_{eq})

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.8, 138.5, 138.2 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.4, 127.3 (**C**H-arom.), 94.9 ($J_{C,F}$=20.0 Hz, **C**-2), 86.2 ($J_{C,F}$=175.1 Hz, **C**-1), 78.0 (**C**-5), 77.0 (**C**-4), 73.9, 72.2 (**C**H_2Ph), 71.2 (**C**-6), 70.2 (**C**H_2Ph), 69.1 (**C**-7), 35.4 ($J_{C,F}$=7.1 Hz, **C**-3)

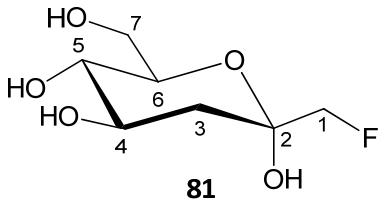
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -225.9 (t, $J_{F,1}$=47.8 Hz).

1,3-Didesoxy-1-fluor-α-D-*glycero*-D-*xylo*-hept-2-ulopyranose (**81**)

Farbloses Öl

$C_7H_{13}FO_5$ (196.07 g·mol^{-1})

Ausbeute: 95%



81

Es wurden 90.0 mg (193 µmol, 1.0 eq.) **80** in 10 mL absolutem Methanol gemäß **AAV4** zur Reaktion gebracht. Nach 24 Stunden Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV4**. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel RP-18 erfolgte mit Wasser als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 36.0 mg (184 µmol) Theorie: 37.8 mg (193 µmol)

DC: (SiO_2;RP-18, H_2O): R_f = 0.93 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +39.0° (c 0.17, H_2O)

Masse: $C_7H_{13}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 219.0639

Gefunden: 219.0642

Masse: $C_7H_{13}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 235.0379

Gefunden: 235.0299

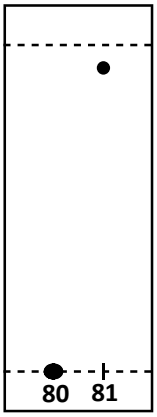


Abbildung 122: Dünnschichtchromatogramm von 80/81 (RP-18; H_2O).

^{1}H-NMR: (500 MHz, D_2O): δ/ppm = 4.36 (d, $J_{1,F}$=46.7 Hz, 2H, **H**-1), 4.00 (ddd, $J_{4,3eq}$=5.1 Hz, $J_{4,5}$=9.3 Hz, $J_{4,3ax}$=11.7 Hz, 1H, **H**-4), 3.90-3.80 (m, 3H, **H**-6, **H**-7), 3.41 (dd, $J_{5,4}$=9.3 Hz, $J_{5,6}$= 9.8 Hz, 1H, **H**-5), 2.17 (dd, $J_{3eq,4}$=5.1 Hz, $J_{3eq,3ax}$=13.2 Hz, 1H, **H**-3_{eq}), 1.71 (dd, $J_{3ax,4}$=11.7 Hz, $J_{3ax,3eq}$=13.2 Hz, 1H, **H**-3_{ax})

^{13}C-NMR: (125.8 MHz, D_2O): δ/ppm = 95.6 ($J_{C,F}$=19.1 Hz, **C**-2), 86.3 ($J_{C,F}$=173.7 Hz, **C**-1), 73.2 (**C**-6), 70.8 (**C**-5), 68.5 (**C**-4), 60.6 (**C**-7), 36.8 (**C**-3)

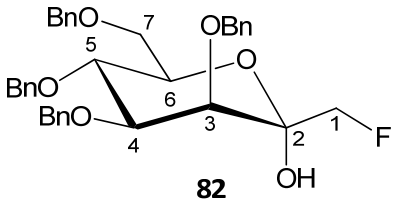
^{19}F-NMR: (200 MHz, D_2O): δ/ppm = -228.9 (t, $J_{F,1}$=46.7 Hz)

1-Desoxy-1-fluor-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (82)

Farbloses Öl

$C_{35}H_{37}FO_6$ (572.26 g·mol^{-1})

Ausbeute: 75%



Es wurden, gemäß **AAV5**, 1.78 g (3.31 mmol, 1.0 eq.) 2,6-Anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-desoxy-D-mannohept-1-enitol (**51**) und 11.7 g (33.1 mmol, 10 eq.) Selectfluor (**77**) in 27 mL DMF/H_2O (1:1, v/v) zur Reaktion gebracht. Nach Reaktion über Nacht erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV5**. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von PE/Et_2O (2:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 1.42 g (2.49 mmol) Theorie: 1.89 g (3.31 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 2:1 v/v): R_f = 0.30 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +15.1° (c 2.7, $CHCl_3$)

Masse: $C_{35}H_{37}FO_6$, MALDI-TOF (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 595.2466

Gefunden: 595.2475

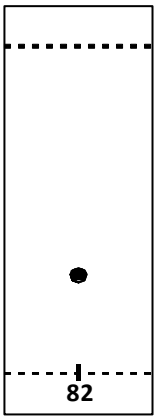


Abbildung 123: Dünnschichtchromatogramm von 82 (PE/Et_2O 2:1).

Masse: $C_{35}H_{37}FO_6$, MALDI-TOF (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 611.2206

Gefunden: 611.2214

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.40-7.37 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.34-7.24 (m, 16H, C**H**-arom.), 7.20-7.18 (m, 2H, C**H**-arom.), 6.62 (s, 1H, C^2-O**H**), 4.84 (d, *J*=11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.80 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.79 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.65 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph),

4.49 (dd, $J_{1a,1b}$=9.0 Hz, $J_{1a,F}$=47.1 Hz, 1H, **H**-1a), 4.43 (d, J=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.19 (dd, $J_{1b,1a}$=9.0 Hz, $J_{1b,F}$=47.1 Hz, 1H, **H**-1b), 3.98 (dd, $J_{4,3}$=2.9 Hz, $J_{4,5}$=9.0 Hz, 1H, **H**-4), 3.97 (d, $J_{3,4}$=2.9 Hz, 1H, **H**-3), 3.84 (ddd, $J_{6,7b}$=1.9 Hz, $J_{6,7a}$=4.4 Hz, $J_{6,5}$=10.0 Hz, 1H, **H**-6), 3.79 (dd, $J_{5,4}$=9.0 Hz, $J_{5,6}$=10.0 Hz, 1H, **H**-5), 3.63 (dd, $J_{7a,6}$=4.4 Hz, 1H, $J_{7a,7b}$=10.9 Hz, **H**-7a), 3.58 (dd, $J_{7b,6}$=1.9 Hz, $J_{7b,7a}$=10.9 Hz, 1H, **H**-7b)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = 138.7, 138.6, 138.5, 138.3, (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, (**C**H-arom.), 96.3 ($J_{C,F}$=22.8 Hz, **C**-2), 83.6 ($J_{C,F}$= 169.6 Hz, **C**-1), 80.3 (**C**-4), 74.8 (**C**-3), 74.6 (**C**-5), 74.1 (2·**C**H$_2$Ph), 72.2 (**C**H$_2$Ph), 71.7 (**C**-6), 71.0 (**C**H$_2$Ph), 69.0 (**C**-7)

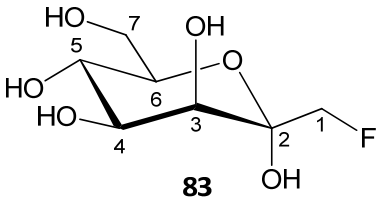
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = -225.9 (t, $J_{F,1}$=47.1 Hz)

1-Desoxy-1-fluor-D-*glycero*-α-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**83**)

Farbloses Harz

$C_7H_{13}FO_6$ (212.07 g·mol^{-1})

Ausbeute: 51%



83

Es wurden 850 mg (1.49 mmol, 1.0 eq.) **82** in 10 mL absolutem Methanol gemäß **AAV4** zur Reaktion gebracht. Nach 24 Stunden Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV4**. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel RP-18 erfolgte mit Wasser als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 160 mg (756 µmol) Theorie: 316 mg (1.49 mmol)

DC: (SiO_2;RP-18, H_2O): R_f = 0.90 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{28}$ = +25.3° (c 0.97, H_2O)

Masse: $C_7H_{13}FO_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 235.0588

Gefunden: 235.0589

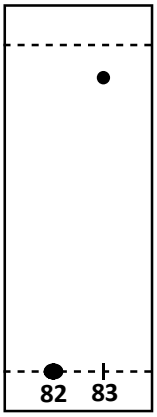


Abbildung 124: Dünnschichtchromatogramm von 82/83 (RP-18; H_2O).

^{1}H-NMR: (400 MHz, D_2O): δ/ppm = 4.65 (dd, $J_{1a,1b}$=9.7 Hz, $J_{1a,F}$=46.8 Hz, 1H, **H**-1a), 4.41 (dd, $J_{1b,1a}$=9.7 Hz, $J_{1b,F}$=46.8 Hz, 1H, **H**-1b), 3.99 (dd, $J_{4,3}$=3.5 Hz, $J_{4,5}$=9.5 Hz, 1H, **H**-4), 3.98 (d, $J_{3,4}$=3.5 Hz, 1H, **H**-3), 3.92 (dd, $J_{7a,6}$=2.0 Hz, $J_{7a,7b}$=11.7 Hz, 1H, **H**-7a), 3.87 (ddd, $J_{6,7a}$=2.0 Hz, $J_{6,7b}$=5.5 Hz, $J_{6,5}$=9.8 Hz, 1H, **H**-6), 3.81 (dd, $J_{7b,6}$=5.5 Hz, $J_{7b,7a}$=11.7 Hz, 1H, **H**-7b), 3.69 (dd, $J_{5,4}$=9.5 Hz, $J_{5,6}$=9.8 Hz, 1H, **H**-5)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, D_2O): δ/ppm = 96.6 ($J_{C,F}$=20.6 Hz, **C**-2), 84.2 ($J_{C,F}$=168.9 Hz, **C**-1), 73.3 (**C**-6), 70.7 (**C**-3), 69.7 (**C**-4), 66.8 (**C**-5), 60.9 (**C**-7)

^{19}F-NMR: (200 MHz, D_2O): δ/ppm = -232.7 (t, $J_{F,1}$=46.8 Hz)

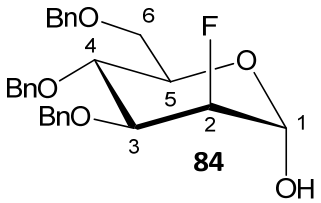
2-Desoxy-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranose (84) und

2-Desoxy-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (85)

Farbloses Öl

$C_{27}H_{29}FO_5$ (452.20 g·mol^{-1})

Ausbeute: 33%

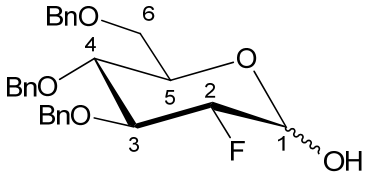


84

Farbloser Feststoff

$C_{27}H_{29}FO_5$ (452.20 g·mol^{-1})

Ausbeute: 44%



85

Es wurden, gemäß **AAV5**, 10.0 g (24.0 mmol, 1.0 eq.) 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucal (**71**) und 17.0 g (48.0 mmol, 2 eq.) Selectfluor (**77**) in 340 mL DMF/H_2O (1:1, v/v) zur Reaktion gebracht. Nach Reaktion über Nacht erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV5**. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von PE/Et_2O (3:1). **85** wurde in einem Anomerengemisch von α:β 2:1 erhalten.

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

*Ausbeute **84***: 3.57 g (7.90 mmol)

*Ausbeute **85***: 4.76 g (10.5 mmol)

*Ausbeute **Summe***: 8.33 g (18.4 mmol)

Theorie: 10.9 g (24.0 mmol)

84:

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.36 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +12.4° (c 1.0, $CHCl_3$)

Masse: $C_{27}H_{29}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 475.1891

Gefunden: 475.1909

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.37-7.27 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.22-7.19 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.00 (dd, $J_{OH,F}$=1.9 Hz, $J_{OH,1}$=4.7 Hz, 1H, C^1-O**H**), 5.16 (ddd, $J_{1,2}$=1.4 Hz, $J_{1,OH}$=4.7 Hz, $J_{1,F}$=7.0 Hz, 1H, **H**-1), 4.83 (ddd, $J_{2,1}$=1.4 Hz, $J_{2,3}$=2.2 Hz, $J_{2,F}$=50.2 Hz, 1H, **H**-2), 4.77 (d, *J*= 11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.73 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.62 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.46 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.84 (ddd, $J_{5,6b}$=1.5 Hz, $J_{5,6a}$=4.8 Hz, $J_{5,4}$=9.6 Hz, 1H, **H**-5), 3.80 (ddd, $J_{3,2}$=2.2 Hz, $J_{3,4}$=9.4 Hz, $J_{3,F}$=29.6 Hz, 1H, **H**-3), 3.67 (dd, $J_{4,3}$=9.4 Hz, $J_{4,5}$=9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.65 (dd, $J_{6a,5}$=4.8 Hz, $J_{6a,6b}$=10.6 Hz, 1H, **H**-6a), 3.60 (dd, $J_{6b,5}$=1.5 Hz, $J_{6b,6a}$=10.6 Hz, 1H, **H**-6b)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.4, 138.3, 138.3 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4 (**C**H-arom.), 90.8 ($J_{C,F}$=28.1 Hz, **C**-1), 87.1 ($J_{C,F}$=174.5 Hz, **C**-2), 77.4 ($J_{C,F}$=16.9 Hz, **C**-3), 74.4 (**C**-4), 74.2, 72.3, 70.4 (**C**H$_2$Ph), 70.3 (**C**-5), 69.0 (**C**-6)

^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -196.4 (ddd, $J_{F,1}$=7.0 Hz, $J_{F,3}$=29.6 Hz, $J_{F,2}$=50.2 Hz)

85:

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.45 (H_2SO_4, UV)

Masse: $C_{27}H_{29}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 475.1981

Gefunden: 475.1899

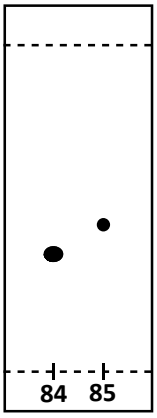


Abbildung 125: Dünnschichtchromatogramm von 84/85 (PE/Et_2O 1:1).

Auf Grund der geringen Signalintensität des β-Anomers wurde lediglich das α-Anomer vollständig mit ^{1}H- und ^{13}C-NMR charakterisiert.

^{1}H-NMR, **α-Anomer**: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.36-7.26 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.21-7.16 (m, 2H, C**H**-arom.), 6.99 (d, $J_{OH,1}$=4.7 Hz, 1H, C^1-O**H**), 5.22 (dd, $J_{1,2}$=3.3 Hz, $J_{1,OH}$=4.7 Hz, 1H, **H**-1), 4.77 (d, *J*=10.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.74 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.71 (d, *J*=10.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.45 (d, *J*=12.1 Hz, 1H,

C**H**$_2$Ph), 4.42 (dd, $J_{2,1}$=3.3 Hz, $J_{2,3}$=9.2 Hz, $J_{2,F}$=50.0 Hz, 1H, **H**-2), 3.92 (ddd, $J_{3,2}$=9.2 Hz, $J_{3,4}$= 9.5 Hz, $J_{3,F}$=11.9 Hz, 1H, **H**-3), 3.89 (ddd, $J_{5,6b}$=2.0 Hz, $J_{5,6a}$=4.8 Hz, $J_{5,4}$=9.7 Hz, 1H, **H**-5), 3.63 (dd, $J_{6a,5}$=4.8 Hz, $J_{6a,6b}$=10.6 Hz, 1H, **H**-6a), 3.58 (dd, $J_{6b,5}$=2.0 Hz, $J_{6b,6a}$=10.6 Hz, 1H, **H**-6b), 3.47 (dd, $J_{4,3}$=9.5 Hz, $J_{4,5}$=9.7 Hz, 1H, **H**-4)

^{13}C-NMR, **α-Anomer**: (100.6 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = 138.5, 138.2, 138.1 (**C**q-arom), 128.2, 128.2, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.5, 127.4 (**C**H-arom.), 91.6 ($J_{C,F}$=193.7 Hz, **C**-2), 89.2 ($J_{C,F}$=21.7 Hz, **C**-1), 79.4 ($J_{C,F}$=15.7 Hz, **C**-3), 77.3 (**C**-4), 74.0, 73.8, 72.3 (**C**H$_2$Ph), 69.0 (**C**-5), 68.7 (**C**-6)

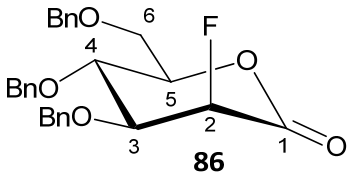
^{19}F-NMR: (376 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = -194.2 (ddd, $J_{F,1}$=4.0 Hz, $J_{F,3}$=13.1 Hz, $J_{F,2}$=51.8 Hz, β-**F**), -195.7 (ddd, $J_{F,1}$=4.7 Hz, $J_{F,3}$=11.9 Hz, $J_{F,2}$=50.0 Hz, α-**F**)

2-Desoxy-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-mannono-1,5-lacton (**86**)

Farbloser Feststoff

$C_{27}H_{27}FO_5$ (450.18 g·mol^{-1})

Ausbeute: 98%



86

Es wurden 2.10 g (4.64 mmol, 1.0 eq.) 2-Desoxy-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranose (**84**), 12 mL absolutes DMSO und 9.6 mL (102 mmol, 22 eq.) Essigsäureanhydrid nach **AAV8** umgesetzt. Es erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung (PE/Et$_2$O 1:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 2.05 g (4.55 mmol) Theorie: 2.09 g (4.64 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.50 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{30}$ = +31.5° (c 1.0, $CHCl_3$)

Schmelzpunkt: 57.0 °C

Masse: $C_{27}H_{27}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 451.1915

Gefunden: 451.1920

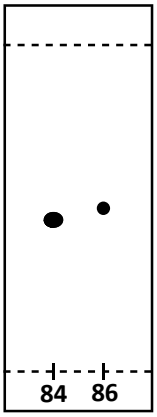


Abbildung 126: Dünnschichtchromatogramm 84/86 (PE/Et_2O 1:1).

Masse: $C_{27}H_{27}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 473.1753

Gefunden: 473.1755

^{1}*H-NMR*: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.37-7.26 (m, 15H, C**H**-arom.), 5.78 (dd, $J_{2,3}$=3.2 Hz, $J_{2,F}$=45.4 Hz, 1H, **H**-2), 4.65 (s, 2H, C**H**$_2$Ph), 4.61 (d, J=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (d, J=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.47 (ddd, $J_{5,6a}$=1.9 Hz, $J_{5,6b}$=5.4 Hz, $J_{5,4}$=8.5 Hz, 1H, **H**-5), 4.44 (d, J=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.42-4.37 (m, 2H, **H**-3, C**H**$_2$Ph), 3.87-3.82 (m, 1H, **H**-4), 3.65 (dd, $J_{6a,5}$=1.9 Hz, $J_{6a,6b}$=11.5 Hz, 1H, **H**-6a), 3.59 (dd, $J_{6b,5}$=5.4 Hz, $J_{6b,6a}$=11.5 Hz, 1H, **H**-6b)

^{13}*C-NMR*: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 166.9 ($J_{C,F}$=21.8 Hz, **C**-1), 137.8, 137.5, 137.1 (**C**q-arom.), 128.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6 (**C**H-arom.), 86.6 ($J_{C,F}$=192.7 Hz, **C**-2), 76.7 (**C**-5), 76.2 ($J_{C,F}$=15.3 Hz, **C**-3), 74.5 ($J_{C,F}$=7.5 Hz, **C**-4), 72.1, 71.7, 70.9 (**C**H$_2$Ph), 68.3 (**C**-6)

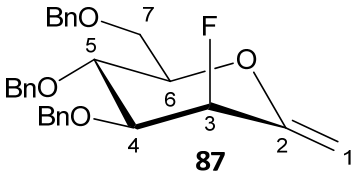
^{19}*F-NMR*: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -202.1 (dt, $J_{F,3}$=6.7 Hz, $J_{F,2}$=45.4 Hz)

2,6-Anhydro-1,3-didesoxy-3-fluor-4,5,7-tri-*O*-benzyl-D-mannohept-1-enitol (87)

Gelbliches Öl

$C_{28}H_{29}FO_4$ (448.21 g·mol^{-1})

Ausbeute: 75%



Es wurden 1.75 g (3.89 mmol, 1.0 eq.) **86** und 1.78 g (8.56 mmol, 2.2 eq.) Dimethyltitanocen in 20 mL absolutem Toluol gemäß **AAV1** zur Reaktion gebracht. Die Reaktionszeit betrug 48 Stunden. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 4:1 + 0.5% Et_3N).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 1.30 g (2.90 mmol) Theorie: 1.74 g (3.89 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 5:1 v/v): R_f = 0.50 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{30}$ = +76.1° (c 0.85, $CHCl_3$)

Masse: $C_{28}H_{29}FO_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 449.2123

Gefunden: 449.2126

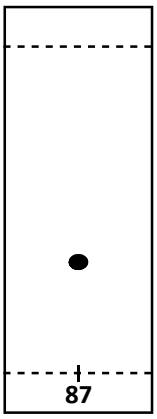


Abbildung 127: Dünnschichtchromatogramm von 87 (PE/Et_2O 5:1).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.39-7.27 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.21-7.18 (m, 2H, C**H**-arom.), 5.44 (dd, $J_{3,4}$=2.5 Hz, $J_{3,F}$=50.4 Hz, 1H, **H**-3), 4.78 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.76 (d, *J*=11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.73 (s, 2H, **H**-1), 4.65 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55(d, *J*=12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J*=11.4 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.49 (d, *J*=12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.88 (ddd, $J_{5,F}$=4.6 Hz, $J_{5,4}$=9.0 Hz, $J_{5,6}$=9.1 Hz, 1H, **H**-5), 3.77 (ddd, $J_{4,3}$=2.5 Hz, $J_{4,5}$=9.0 Hz, $J_{4,F}$=26.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.71-3.66 (m, 2H, **H**-7), 3.63 (ddd, $J_{6,7a}$=3.1 Hz, $J_{6,7b}$=6.3 Hz, $J_{6,5}$=9.1 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 154.0 ($J_{C,F}$=15.3 Hz, **C**-2), 138.1, 138.0, 138.0 (**C**q-arom.), 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4 (**C**H-arom.), 100.0 ($J_{C,F}$=7.7 Hz, **C**-1), 86.4 ($J_{C,F}$=174.3 Hz, **C**-3), 79.5 ($J_{C,F}$=19.0 Hz, **C**-4), 79.0 (**C**-6), 73.9 (**C**H_2Ph), 73.2 ($J_{C,F}$=2.3 Hz, **C**-5), 72.3, 70.5 (**C**H_2Ph), 68.6 (**C**-7)

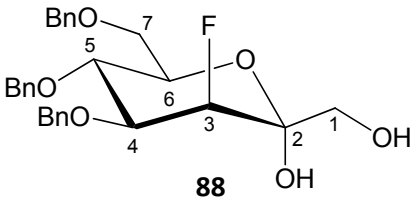
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -183.4 (ddd, $J_{F,5}$=4.6 Hz, $J_{F,4}$=26.4 Hz, $J_{F,3}$=50.4 Hz)

3-Desoxy-3-fluor-4,5,7-tri-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (88)

Farbloses Öl

$C_{28}H_{31}FO_6$ (482.21 g·mol^{-1})

Ausbeute: 97%



Es wurden nach **AAV2** 259 mg (578 µmol, 1.0 eq.) **87**, 600 mg (1.82 mmol, 3.1 eq.) Kaliumhexacyanoferrat(III), 260 mg (1.88 mmol, 3.3 eq.) Kaliumcarbonat in jeweils 8 mL *tert*-Butanol und Wasser gelöst und umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden und die säulenchromatographische Trennung erfolgte mit Diethylether als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 270 mg (560 µmol) Theorie: 279 mg (578 µmol)

DC: (SiO_2, Et_2O): R_f = 0.47 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{30}$ = +44.2° (c 0.48, $CHCl_3$)

Masse: $C_{28}H_{31}FO_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 483.2177

Gefunden: 483.2189

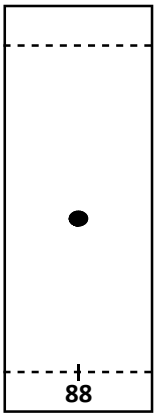


Abbildung 128: Dünnschichtchromatogramm von 88 (Et_2O).

Masse: $C_{28}H_{31}FO_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 505.1997

Gefunden: 505.2031

Masse: $C_{28}H_{31}FO_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 521.1736

Gefunden: 521.1735

^{1}*H-NMR*: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.38-7.25 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.21-7.18 (m, 2H, C**H**-arom.), 6.34 (d, $J_{OH,F}$=3.5 Hz, C^2-O**H**), 4.93 (dd, $J_{OH,1b}$=5.6 Hz, $J_{OH,1a}$=5.9 Hz, 1H, C^1-O**H**), 4.85 (dd, $J_{3,4}$=1.5 Hz, $J_{3,F}$=50.8 Hz, 1H, **H**-3), 4.78 (d, *J*=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.72 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.61 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.49 (d, *J*=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.45 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.92-3.81 (m, 2H, **H**-4, **H**-6), 3.68 (dd, $J_{5,4}$=9.7 Hz, $J_{5,6}$=10.2 Hz, 1H, **H**-5), 3.64 (dd, $J_{7a,6}$=4.6 Hz, $J_{7a,7b}$=10.7 Hz, 1H, **H**-7a), 3.58 (dd, $J_{7b,6}$=1.6 Hz, $J_{7b,7a}$=10.7 Hz, 1H, **H**-7b), 3.52 (ddd, $J_{1a,F}$=1.9 Hz, $J_{1a,OH}$=5.9 Hz, $J_{1a,1b}$=11.1 Hz, 1H, **H**-1a), 3.34-3.30 (m, 1H, **H**-1b)

^{13}*C-NMR*: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.4, 138.3, 138.2 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5 (**C**H-arom.), 96.5 (**C**-2), 85.5 ($J_{C,F}$=176.0 Hz, **C**-3), 78.2 ($J_{C,F}$=17.1 Hz, **C**-4), 74.4 (**C**-5), 74.1, 72.2 (**C**H$_2$Ph), 71.1 (**C**-6), 70.4 (**C**H$_2$Ph), 68.9 (**C**-7), 63.1 ($J_{C,F}$=2.8 Hz, **C**-1)

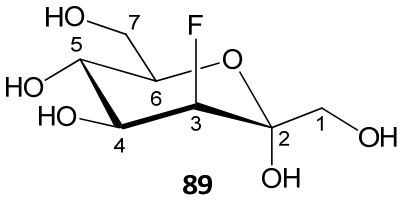
^{19}*F-NMR*: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -206.2 (dd, $J_{F,4}$=28.5 Hz, $J_{F,3}$=50.8 Hz)

3-Desoxy-3-fluor-D-*glycero*-α-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (89)

Farbloses Harz

$C_7H_{13}FO_6$ (212.07 g·mol^{-1})

Ausbeute: 96%



Es wurden 300 mg (622 µmol, 1.0 eq.) **88** in 10 mL absolutem Methanol gemäß **AAV4** zur Reaktion gebracht. Nach 72 Stunden Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV4**. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel RP-18 erfolgte mit Wasser als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 127 mg (599 µmol) Theorie: 132 mg (622 µmol)

DC: (SiO_2;RP-18, H_2O): R_f = 0.91 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{28}$ = +36.7° (c 0.39, H_2O)

Masse: $C_7H_{13}FO_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 235.0588

Gefunden: 235.0589

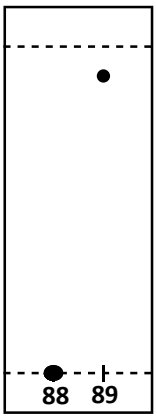


Abbildung 129: Dünnschichtchromatogramm von 88/89 (RP-18; H_2O).

^{1}H-NMR: (400 MHz, D_2O): δ/ppm = 4.78 (dd, $J_{3,4}$=2.6 Hz, $J_{3,F}$=50.0 Hz, 1H, **H**-3), 4.02 (ddd, $J_{4,3}$=2.6 Hz, $J_{4,5}$=9.7 Hz, $J_{4,F}$=30.7 Hz, 1H, **H**-4), 3.92-3.84 (m, 2H, **H**-6, **H**-7a), 3.83-3.7 (m, 2H, **H**-1a, **H**-7b), 3.73 (dd, $J_{5,4}$=9.7 Hz, $J_{5,6}$=9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.60 (dd, $J_{1b,F}$=3.4 Hz, $J_{1b,1a}$=12.0 Hz, 1H, **H**-1b)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, D_2O): δ/ppm = 96.4 ($J_{C,F}$=24.3 Hz, **C**-2), 89.4 ($J_{C,F}$=175.5 Hz, **C**-3), 73.1 (**C**-6), 70.1 ($J_{C,F}$=17.5 Hz, **C**-4), 66.8 (**C**-5), 63.4 ($J_{C,F}$=3.5 Hz, **C**-1), 60.7 (**C**-7)

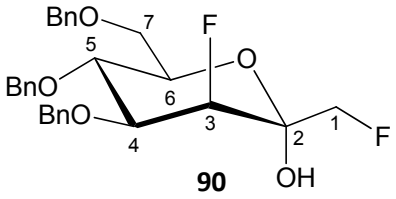
^{19}F-NMR: (200 MHz, D_2O): δ/ppm = -209.6 (dd, $J_{F,4}$=30.7 Hz, $J_{F,3}$=50.0 Hz)

1,3-Didesoxy-1,3-difluor-4,5,7-tri-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**90**)

Farbloses Öl

$C_{28}H_{30}F_2O_5$ (484.21 g·mol^{-1})

Ausbeute: 74%



Es wurden, gemäß **AAV5**, 300 mg (669 µmol, 1.0 eq.) **87** und 2.37 g (6.69 mmol, 10 eq.) Selectfluor (**77**) in 10 mL DMF/H_2O (1:1, v/v) zur Reaktion gebracht. Nach Reaktion über Nacht erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV5**. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von PE/Et_2O (1:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 238 mg (492 µmol) Theorie: 324 mg (669 µmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 2:1 v/v): R_f = 0.24 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{30}$ = +37.0° (c 0.71, $CHCl_3$)

Masse: $C_{28}H_{30}F_2O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 485.2134

Gefunden: 485.2149

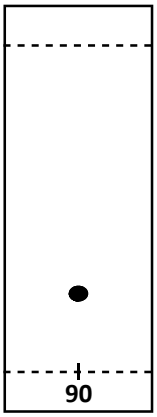


Abbildung 130: Dünnschichtchromatogramm von 90 (PE/Et_2O 2:1).

Masse: $C_{28}H_{30}F_2O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 507.1954

Gefunden: 507.1983

Masse: $C_{28}H_{30}F_2O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 523.1693

Gefunden: 523.1696

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.39-7.26 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.21-7.18 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.06 (d, $J_{OH,F}$=3.9 Hz, 1H, C^2-O**H**), 4.85 (dd, $J_{3,4}$=1.5 Hz, $J_{3,F}$=51.5 Hz, 1H, **H**-3), 4.78 (d, J=11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.76 (d, J=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.63 (d, J=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, J=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (d, J=11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.46 (d, J=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.45 (ddd, $J_{1a,F}$=1.3 Hz, $J_{1a,1b}$=9.6 Hz, $J_{1a,F}$=46.7 Hz, 1H, **H**-1a), 4.26 (ddd, $J_{1b,F}$=2.6 Hz, $J_{1b,1a}$=9.6 Hz, $J_{1b,F}$=46.7 Hz, 1H, **H**-1b), 3.89 (ddd, $J_{4,3}$=1.5 Hz, $J_{4,5}$=9.7 Hz, $J_{4,F}$=28.9 Hz, 1H, **H**-4), 3.87 (ddd, $J_{6,7b}$=1.6 Hz, $J_{6,7a}$=4.8 Hz, $J_{6,5}$=9.8 Hz, 1H, **H**-6), 3.69 (dd, $J_{5,4}$=9.7 Hz, $J_{5,6}$=9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.65 (dd, $J_{7a,6}$=4.8 Hz, $J_{7a,7b}$=11.0 Hz, 1H, **H**-7a), 3.60 (dd, $J_{7b,6}$=1.6 Hz, $J_{7b,7a}$=11.0 Hz, 1H, **H**-7b)

^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.3, 138.2, 138.1 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5, 127.5 (**C**H-arom.), 94.7 ($J_{C,F}$=25.1, 47.8 Hz, **C**-2), 85.4 ($J_{C,F}$=178.1 Hz, **C**-3), 82.7 ($J_{C,F}$=170.1 Hz, **C**-1), 77.8 ($J_{C,F}$=17.1 Hz, **C**-4), 74.2 (**C**H$_2$Ph), 74.0 (**C**-5), 72.2 (**C**H$_2$Ph), 71.2 (**C**-6), 70.5 (**C**H$_2$Ph), 68.7 (**C**-7)

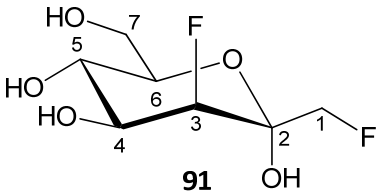
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -206.5 (ddd, $J_{F,6}$=6.7 Hz, $J_{F,4}$=28.9 Hz, $J_{F,3}$=51.5 Hz, C^3-**F**), -232.4 (t, $J_{F,1}$=46.7 Hz, C^1-**F**)

1,3-Didesoxy-1,3-difluor-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (91)

Farbloser Feststoff

$C_7H_{12}F_2O_5$ (214.07 g·mol^{-1})

Ausbeute: 94%



Es wurden 220 mg (454 µmol, 1.0 eq.) **90** in 10 mL absolutem Methanol gemäß **AAV4** zur Reaktion gebracht. Nach sieben Tagen Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV4**. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel RP-18 erfolgte mit Wasser als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 91.7 mg (428 µmol) Theorie: 97.2 mg (454 µmol)

DC: (SiO_2;RP-18, H_2O): R_f = 0.90 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{28}$ = +43.3° (c 0.27, H_2O)

Schmelzpunkt: 156.1 °C

Masse: $C_7H_{12}F_2O_5$, MALDI-TOF (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 237.0545

Gefunden: 237.0545

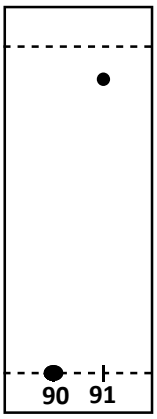


Abbildung 131: Dünnschichtchromatogramm von 90/91 (RP-18; H_2O).

^{1}H-NMR: (500 MHz, D_2O): δ/ppm = 4.80 (dd, $J_{3,4}$=2.4 Hz, $J_{3,F}$=50.3 Hz, 1H, **H**-3), 4.62 (ddd, $J_{1a,F}$=1.6 Hz, $J_{1a,1b}$=9.9 Hz, $J_{1a,F}$=46.3 Hz, 1H, **H**-1a), 4.40 (ddd, $J_{1b,F}$=3.2 Hz, $J_{1b,1a}$=9.9 Hz, $J_{1b,F}$=46.3 Hz, 1H, **H**-1b), 4.03 (ddd, $J_{4,3}$=2.4 Hz, $J_{4,5}$=9.7 Hz, $J_{4,F}$=30.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.90-3.85 (m, 2H, **H**-6, **H**-7a), 3.82 (dd, $J_{7b,6}$=5.7 Hz, $J_{7b,7a}$=12.8 Hz, 1H, **H**-7b), 3.75 (dd, $J_{5,6}$=9.4 Hz, $J_{5,4}$=9.7 Hz, 1H, **H**-5)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, D_2O): δ/ppm = 89.2 ($J_{C,F}$=176.3, 1.7 Hz, **C**-3), 83.4 ($J_{C,F}$=169.8, 4.6 Hz, **C**-1), 73.3 (**C**-6), 69.9 ($J_{C,F}$=17.5 Hz, **C**-4), 66.6 ($J_{C,F}$=1.6 Hz, **C**-5), 60.5 (**C**-7)

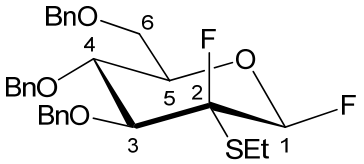
^{19}F-NMR: (200 MHz, D_2O): δ/ppm = -209.1 (dd, $J_{F,4}$=30.6 Hz, $J_{F,3}$=50.3 Hz, C^3-**F**), -235.4 (t, $J_{F,1}$=46.3 Hz, C^1-**F**)

2-*S*-Ethyl-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-thio-β-D-glucopyranosylfluorid (**100**)

Farbloses Öl

$C_{29}H_{32}F_2O_4S$ (514.20 g·mol^{-1})

Ausbeute: 26%



100

Unter Schutzgas und in einem Kunststoffgefäß wurden bei Raumtemperatur 50.0 mg (102 µmol, 1.0 eq.) Ethyl-2-keto-3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-thio-α-D-glucopyranosid (**98**) in 2 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 73.0 µL einer 50%-igen Lösung von Deoxo-Fluor™ (**79**) in THF (170 µmol, 1.7 eq.) versetzt. Nun wurden 1.21 µL (20.4 µmol, 0.2 eq.) absoluter Ethanol addiert und für sechzig Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde diese auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Aufarbeitung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 8:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 13.6 mg (26.4 µmol) Theorie: 52.4 mg (102 µmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 4:1, v/v): R_f = 0.55 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +19.1° (c 0.68, $CHCl_3$)

Masse: $C_{29}H_{32}F_2O_4S$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 515.2062

Gefunden: 515.1867

Masse: $C_{29}H_{32}F_2O_4S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 537.1882

Gefunden: 537.1889

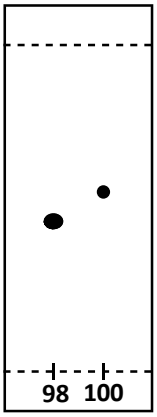


Abbildung 132: Dünnschichtchromatogramm von 98/100 (PE/Et_2O 4:1).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.39-7.27 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.17-7.14 (m, 2H, C**H**-arom.), 5.73 (dd, $J_{1,F}$=14.3 Hz, $J_{1,F}$=48.8 Hz, 1H, **H**-1), 4.83 (d, J=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.79 (d, J=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.67 (d, J=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (d, J=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, J=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.49 (d, J=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 3.85 (dd, $J_{3,4}$=9.1 Hz, $J_{3,F}$=22.8 Hz, 1H, **H**-3), 3.84 (dd, $J_{4,3}$=9.1 Hz, $J_{4,5}$=9.2 Hz, 1H, **H**-4), 3.74 (ddd, $J_{5,6a}$=2.0 Hz, $J_{5,6b}$=4.2 Hz, $J_{5,4}$=9.2 Hz, 1H, **H**-5), 3.70 (dd, $J_{6a,5}$=2.0 Hz, $J_{6a,6b}$=10.9 Hz, 1H, **H**-6a), 3.66 (dd, $J_{6b,5}$=4.2 Hz, $J_{6b,6a}$=10.9 Hz, 1H, **H**-6b), 2.84 (q, $J_{H,H}$=7.5 Hz, 2H, C**H**$_2$CH$_3$), 1.21 (t, $J_{H,H}$=7.5Hz, 3H, CH$_2$C**H**$_3$)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 137.9, 137.7, 137.6 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4 (**C**H-arom.), 107.8 (dd, $J_{C,F}$=21.1, 216.4 Hz, **C**-1), 101.8 (dd, $J_{C,F}$=18.6, 237.3 Hz, **C**-2), 82.1 (dd, $J_{C,F}$=5.3, 17.7 Hz, **C**-3), 75.7 (**C**H$_2$Ph), 75.2 (**C**-5), 74.2 (**C**H$_2$Ph), 73.5 (d, $J_{C,F}$=5.4 Hz, **C**-4), 72.3 (**C**H$_2$Ph), 68.0 (**C**-6), 22.4 (dd, $J_{C,F}$=6.5, 2.8 Hz, **C**H$_2$CH$_3$), 15.0 (CH$_2$**C**H$_3$)

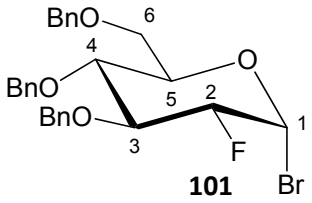
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -141.48 (dd, $J_{F,F}$=16.6 Hz, $J_{F,1}$=48.8 Hz, C^1-**F**), -163.9 (ddd, $J_{F,1}$=14.3, $J_{F,F}$=16.6, $J_{F,3}$=22.8, C^2-**F**)

2-Desoxy-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-α-D-glucopyranosylbromid (101)

Farbloses Öl

$C_{27}H_{28}BrFO_4$ (514.12 g·mol^{-1})

Ausbeute: 71%



101

Unter Schutzgas wurden 2.20 g (4.87 mmol, 1.0 eq.) **85** in 20 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 375 µL (4.87 mmol, 1.0 eq.) absolutem DMF versetzt. Bei 0 °C wurden nun tropfenweise 1.37 mL (14.6 mmol, 3.0 eq.) Oxalylbromid addiert. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und noch weitere drei Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet (PE/Et_2O 2:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 1.76 g (3.42 mmol) Theorie: 2.50 g (4.87 mmol)

DC: (SiO_2; PE/Et_2O 2:1 v/v): R_f = 0.67 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +130.2° (c 0.92, $CHCl_3$)

Masse: $C_{27}H_{28}BrFO_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 537.1047

Gefunden: 537.1045

Masse: $C_{27}H_{28}BrFO_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 553.0787

Gefunden: 553.0783

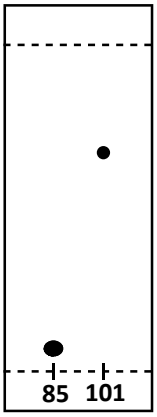


Abbildung 133: Dünnschichtchromatogramm von 85/101 (PE/Et_2O 2:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.35-7.15 (m, 15H, C**H**-arom.), 4.77 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.74-4.69 (m, 3H, **H**-1, C**H**$_2$Ph), 4.53-4.50 (m, 2H, C**H**$_2$Ph), 4.47 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.09 (ddd, $J_{2,1}$=8.3 Hz, $J_{2,3}$=9.1 Hz, $J_{2,F}$=51.4 Hz, 1H, **H**-2), 3.82 (ddd, $J_{3,4}$=8.8 Hz, $J_{3,2}$=9.1 Hz, $J_{3,F}$=14.7 Hz, 1H, **H**-3), 3.66-3.56 (m, 3H, **H**-5, **H**-6), 3.47 (dd, $J_{4,3}$=8.8 Hz, $J_{4,5}$= 9.1 Hz, 1H, **H**-4)

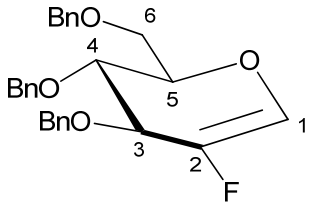
^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.4, 138.1, 138.1 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5 (**C**H-arom.), 94.3 ($J_{C,F}$=157.2 Hz, **C**-2), 93.5 ($J_{C,F}$= 5.4 Hz, **C**-1), 82.5 ($J_{C,F}$=16.4 Hz, **C**-3), 77.3 ($J_{C,F}$=8.4 Hz, **C**-4), 74.0, 73.7, 73.7 (**C**H$_2$Ph), 73.5 (**C**-5), 68.7 (**C**-6)

2-Fluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucal (**102**)

Farbloser Feststoff

$C_{27}H_{27}FO_4$ (434.19 g·mol^{-1})

Ausbeute: 67%



102

Es wurden 874 mg (1.70 mmol, 1.0 eq.) **101** in 10 mL absolutem Acetonitril gelöst und mit 707 µL (5.10 mmol, 3.0 eq.) Triethylamin versetzt. Es wurde zum Rückfluss erhitzt und für 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/Et_2O 10:1) gereinigt.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 495 mg (1.14 mmol) Theorie: 738 mg (1.70 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 6:1 v/v): R_f = 0.48 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = -25.2° (c 0.75, $CHCl_3$)

Schmelzpunkt: 36.0 °C

Masse: $C_{27}H_{27}FO_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 457.1786

Gefunden: 457.1796

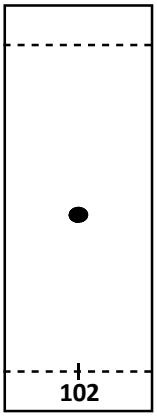


Abbildung 134: Dünnschichtchromatogramm von 102 (PE/Et_2O 6:1).

Masse: $C_{27}H_{27}FO_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 473.1525

Gefunden: 457.1796

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.37-7.26 (m, 15H, C**H**-arom.), 6.89 (d, $J_{1,F}$=5.9 Hz, 1H, **H**-1), 4.65 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.61 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.57 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (s, 2H, C**H**$_2$Ph), 4.33 (ddd, $J_{5,6b}$=3.7 Hz, $J_{5,6a}$=7.2 Hz, $J_{5,4}$=8.7 Hz, 1H, **H**-5), 4.22 (dd, $J_{3,4}$=3.7 Hz, $J_{3,F}$=6.3 Hz, 1H, **H**-3), 3.97 (dd, $J_{4,3}$= 3.7 Hz, $J_{4,5}$=8.7 Hz, 1H, **H**-4), 3.70 (dd, $J_{6a,5}$=7.2 Hz, $J_{6a,6b}$=10.9 Hz, 1H, **H**-6a), 3.56 (dd, $J_{6b,5}$= 3.7 Hz, $J_{6b,6a}$=10.9 Hz, 1H, **H**-6b)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 145.5 ($J_{C,F}$=239.0 Hz, **C**-2), 138.1, 137.9, 137.9 (**C**q-arom.), 128.3, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5 (**C**H-arom.), 130.5 ($J_{C,F}$=40.9 Hz, **C**-1), 75.1 (**C**-5), 72.8 ($J_{C,F}$=9.0 Hz, **C**-4), 72.2 (**C**H$_2$Ph), 71.7 ($J_{C,F}$=20.5 Hz, **C**-3), 71.2, 70.9 (**C**H$_2$Ph), 67.0 (**C**-6)

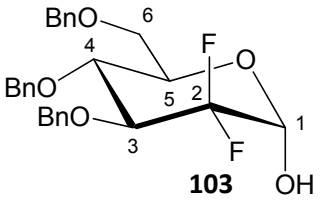
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -163.4 (d, $J_{F,1}$=5.9 Hz, $J_{F,3}$=6.3 Hz)

2-Desoxy-2,2-difluor-3,4,6-tri-*O*-benzyl-α-D-glucopyranose (103)

Farbloses Öl

$C_{27}H_{28}F_2O_5$ (470.19 g·mol^{-1})

Ausbeute: 44%



Es wurden, gemäß **AAV5**, 200 mg (461 µmol, 1.0 eq.) **102** und 2.57 g (7.25 mmol, 15 eq.) Selectfluor (**77**) in 10 mL DMF/H_2O (2:1, v/v) zur Reaktion gebracht. Nach Reaktion über Nacht erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV5**. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von PE/Et_2O (2:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 94.4 mg (201 µmol) Theorie: 217 mg (461 µmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.58 (H_2SO_4, UV)

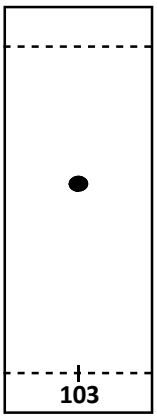


Abbildung 135: Dünnschichtchromatogramm von 103 (PE/Et_2O 2:1).

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.62 (d, $J_{OH,1}$=4.7 Hz, 1H, O**H**), 7.37-7.26 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.20-7.16 (m, 2H, C**H**-arom.), 5.05 (ddd, $J_{1,OH}$=4.7 Hz, $J_{1,Feq}$=5.1 Hz, $J_{1,Fax}$=5.4 Hz, 1H, **H**-1), 4.81 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.76 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.72 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.46 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.03 (ddd, $J_{3,Feq}$=3.7 Hz, $J_{3,4}$=9.2 Hz, $J_{3,Fax}$=22.4 Hz, 1H, **H**-3), 3.95 (ddd, $J_{5,6b}$= 2.4 Hz, $J_{5,6a}$=4.4 Hz, $J_{5,6}$=9.9 Hz, 1H, **H**-5), 3.66 (dd, $J_{6a,5}$=4.4 Hz, $J_{6a,6b}$=11.0 Hz, 1H, **H**-6a), 3.63-3.57 (m, 2H, **H**-4, **H**-6b)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.1, 137.9, 137.8 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4 (**C**H-arom.), 90.3 ($J_{C,F}$=27.0, 35.2 Hz, **C**-1), 78.2 ($J_{C,F}$=17.9, 18.3 Hz, **C**-3), 76.5 ($J_{C,F}$=7.6 Hz, **C**-4), 74.6, 74.2, 72.3 (**C**H_2Ph), 69.7 (**C**-5), 68.4 (**C**-6)

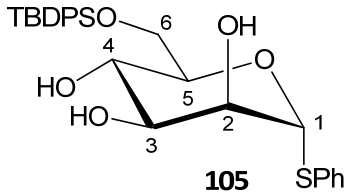
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -117.6 (ddd, $J_{Feq,3}$=3.7 Hz, $J_{Feq,1}$=5.1 Hz, $J_{Feq,Fax}$= 247.5 Hz, $\mathbf{F}_{eq}$), -121.7 (ddd, $J_{Fax,1}$=5.4 Hz, $J_{Fax,3}$=22.4 Hz, $J_{Fax,Feq}$=247.5 Hz, $\mathbf{F}_{ax}$)

Phenyl-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-1-thio-α-D-mannopyranosid (**105**)

Farbloses Harz

$C_{28}H_{34}O_5SSi$ (510.19 g·mol^{-1})

Ausbeute: 94%



105

Es wurden 2.00 g (7.35 mmol, 1.0 eq.) Phenyl-1-thio-α-D-mannopyranosid (**43**) in 20 mL absolutem Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur mit 2.87 mL (11.0 mmol, 1.50 eq.) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid versetzt. Es wurde noch zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Letzte Spuren Pyridins wurden durch Codestillation mit Toluol entfernt. Die Aufarbeitung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch (EE/Tol 4:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 3.51 g (6.88 mmol) Theorie: 3.75 g (7.35 mmol)

DC: (SiO_2, EE/Tol 4:1 v/v): R_f = 0.54 (H_2SO_4, UV)

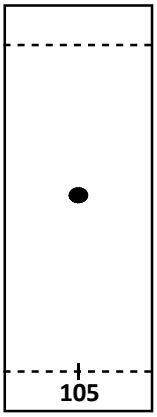


Abbildung 136: Dünnschichtchromatogramm von 105 (EE/Tol 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +136.0° (c 0.87, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +141.7° (c 1.31, $CHCl_3$)[199]

Masse: $C_{28}H_{34}O_5SSi$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 511.1969

Gefunden: 511.1973

Masse: $C_{28}H_{34}O_5SSi$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 533.1788

Gefunden: 533.1800

Masse: $C_{28}H_{34}O_5SSi$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 549.1528

Gefunden: 533.1528

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.70-7.12 (m, 15H, C**H**-arom.), 5.44 (d, $J_{1,2}$=1.3 Hz, 1H, **H**-1), 4.02 (ddd, $J_{5,6a}$=1.3 Hz, $J_{5,6b}$=7.0 Hz, $J_{5,4}$=9.1 Hz, 1H, **H**-5), 3.97 (dd, $J_{6a,5}$=1.3 Hz, $J_{6a,6b}$=10.9 Hz, 1H, **H**-6a), 3.92 (dd, $J_{2,1}$=1.3 Hz, $J_{2,3}$=3.2 Hz, 1H, **H**-2), 3.78 (dd, $J_{6b,5}$=7.0 Hz, $J_{6b,6a}$=10.9 Hz, 1H, **H**-6b), 3.50-3.44 (m, 2H, **H**-3, **H**-4), 0.96 (s, 9H, C**H**$_3$)

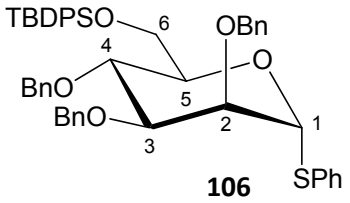
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 135.1, 135.0 (**C**H-arom.), 133.5, 133.3, 133.1 (**C**q-arom.), 130.5, 129.6, 129.1, 128.8, 128.1, 127.7, 127.4, 126.8 (**C**H-arom.), 88.7 (**C**-1), 75.2 (**C**-5), 71.8 (**C**-2), 71.5 (**C**-3), 66.8 (**C**-4), 63.9 (**C**-6), 26.5 (**C**H_3), 18.8 (**C**$(CH_3)_3$)

Phenyl-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio-α-D-mannopyranosid (106)

Farbloses Öl

$C_{49}H_{52}O_5SSi$ (780.33 g·mol^{-1})

Ausbeute: 66%



Nach **AAV3** wurden 3.40 g (6.66 mmol, 1.0 eq.) **105**, 717 mg (29.9 mmol, 4.5 eq.) Natriumhydrid, 260 mg (6.66 mmol, 0.1 eq.) TBAI und 2.58 mL (21.7 mmol, 3.3 eq.) Benzylbromid in 80 mL absolutem DMF umgesetzt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte im Laufmittelgemisch PE/Et_2O 6:1.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 3.43 g (4.40 mmol) Theorie: 5.20 g (6.66 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 4:1, v/v): R_f = 0.72 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +43.0° (c 1.0, $CHCl_3$)

Masse: $C_{49}H_{52}O_5SSi$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 803.3197

Gefunden: 803.1388

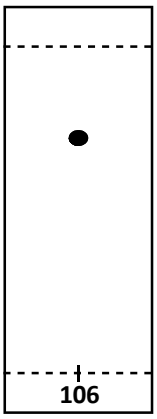


Abbildung 137: Dünnschichtchromatogramm von 106 (PE/Et_2O 4:1).

Masse: $C_{49}H_{52}O_5SSi$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 819.2936

Gefunden: 819.2929

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.64-7.58 (m, 4H, C**H**-arom.), 7.50-7.24 (m, 24H, C**H**-arom.), 7.17-7.13 (m, 2H, C**H**-arom.), 5.82 (d, $J_{1,2}$=1.7 Hz, 1H, **H**-1), 4.84 (d, J=11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.78 (d, J=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.68 (d, J=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.67 (d, J=12.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.59 (d, J=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.53 (d, J=11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.17 (dd, $J_{2,1}$=1.7 Hz, $J_{2,3}$=2.9 Hz, 1H, **H**-2), 4.05 (ddd, $J_{5,6b}$=1.2 Hz, $J_{5,6a}$=4.8 Hz, $J_{5,4}$=9.4 Hz, 1H, **H**-5), 3.97 (dd,

$J_{4,3}$=9.1 Hz, $J_{4,5}$=9.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.92 (dd, $J_{6a,5}$=4.8 Hz, $J_{6a,6b}$=11.4 Hz, 1H, **H**-6a), 3.81 (dd, $J_{6b,5}$=1.2 Hz, $J_{6b,6a}$=11.4 Hz, 1H, **H**-6b), 3.78 (dd, $J_{3,2}$=2.9 Hz, $J_{3,4}$=9.1 Hz, 1H, **H**-3), 0.95 (s, 9H, C**H**$_3$)

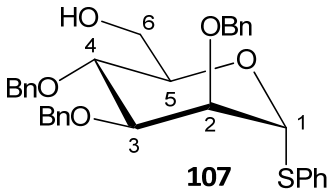
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = 138.4, 138.3, 138.2 (**C**q-arom.), 135.2, 135.0 (**C**H-arom.), 134.2, 133.1, 132.6 (**C**q-arom.), 130.6, 129.4, 129.0, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4 (**C**H-arom.), 84.7 (**C**-1), 79.3 (**C**-3), 75.9 (**C**-2), 74.2 (**C**H$_2$Ph), 74.1 (**C**-4), 73.4 (**C**-5), 71.3, 70.5 (**C**H$_2$Ph), 62.9 (**C**-6), 26.5 (**C**H$_3$), 18.8 (**C**(CH$_3$)$_3$)

Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio-α-D-mannopyranosid (**107**)

Farbloses Öl

$C_{33}H_{34}O_5S$ (542.21 g·mol^{-1})

Ausbeute: 95%



107

Es wurden 2.38 g (3.05 mmol, 1.0 eq.) **106** in 10 mL absolutem Methanol und 10 mL absolutem Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wurden nun 40 µL (561 µmol, 0.18 eq.) Acetylchlorid addiert und es wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Aufarbeitung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et$_2$O 1:1).

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

Ausbeute: 1.57 g (2.90 mmol) Theorie: 1.65 g (3.05 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1, v/v): R_f = 0.53 (H_2SO_4, UV)

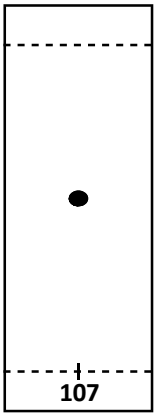


Abbildung 138: Dünnschichtchromatogramm von 107 (PE/Et_2O 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +96.9° (c 1.0, $CHCl_3$)

Masse: $C_{33}H_{34}O_5S$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 543.2200

Gefunden: 543.2199

Masse: $C_{33}H_{34}O_5S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 565.2019

Gefunden: 565.2028

Masse: $C_{33}H_{34}O_5S$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 581.1759

Gefunden: 581.1768

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.50-7.47 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.39-7.26 (m, 18H, C**H**-arom.), 5.67 (d, $J_{1,2}$=1.5 Hz, 1H, **H**-1), 4.81 (d, J=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.76 (dd, $J_{OH,6a}$= 5.3 Hz, $J_{OH,6b}$=5.6 Hz, 1H, C^6-O**H**), 4.72 (d, J=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.64 (d, J=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.63 (d, J=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (d, J=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.56 (d, J=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.11 (dd, $J_{2,1}$=1.5 Hz, $J_{2,3}$=3.0 Hz, 1H, **H**-2), 3.89 (dt, $J_{5,6}$=3.3 Hz, $J_{5,4}$=9.3 Hz, 1H, **H**-5), 3.81 (dd, $J_{4,3}$=9.0 Hz, $J_{4,5}$=9.3 Hz, 1H, **H**-4), 3.74 (dd, $J_{3,2}$=3.0 Hz, $J_{3,4}$=9.0 Hz, 1H, **H**-3), 3.62-3.58 (m, 2H, **H**-6)

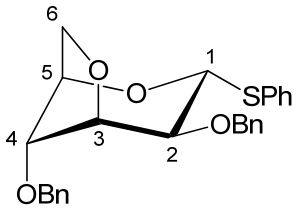
^{13}*C-NMR*: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.6, 138.3, 138.3, 133.9 (**C**q-arom.), 131.3, 129.0, 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4, 127.3 (**C**H-arom.), 85.0 (**C**-1), 79.2 (**C**-3), 75.9 (**C**-2), 74.4 (**C**-4), 74.0 (**C**H$_2$Ph), 73.9 (**C**-5), 71.3, 70.5 (**C**H$_2$Ph), 60.3 (**C**-6)

Phenyl-3,6-anhydro-2,4-di-*O*-benzyl-α-D-altropyranosid (109)

Farbloses Öl

$C_{26}H_{26}O_4S$ (434.16 g·mol^{-1})

Ausbeute: 43%



109

Unter Schutzgas wurden 1.25 g (2.31 mmol, 1.0 eq.) **107** in 5 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 1.09 mL einer 50%-igen Lösung Deoxo-Fluor™ (**79**) in THF (2.54 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 6.5 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde beendet durch Zugabe von gesättigter Natriumydrogencarbonat-Lösung. Anschließend wurde die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (PE/Et_2O 2:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 430 mg (991 µmol) Theorie: 1.00 g (2.31 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1, v/v): R_f = 0.18 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +14.8° (c 2.4, $CHCl_3$)

Masse: $C_{26}H_{26}O_4S$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 435.1625

Gefunden: 435.1629

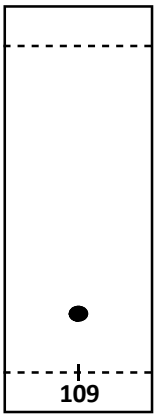


Abbildung 139: Dünnschichtchromatogramm von 109 (PE/Et_2O 1:1).

Masse: $C_{26}H_{26}O_4S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 457.1444

Gefunden: 457.1445

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.51-7.18 (m, 15H, C**H**-arom.), 5.06 (d, $J_{1,2}$=8.8 Hz, 1H, **H**-1), 4.60 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (dd, $J_{5,4}$=2.4 Hz, $J_{5,6b}$=2.6 Hz, 1H, **H**-5), 4.50-4.47 (m, 2H, C**H**$_2$Ph), 4.44 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.36 (d, $J_{3,4}$=6.0 Hz, 1H, **H**-3), 4.10 (d, $J_{6a,6b}$=10.7 Hz, 1H, **H**-6a), 4.04 (dd, $J_{4,5}$=2.4 Hz, $J_{4,3}$=6.0 Hz, 1H, **H**-4), 3.89 (dd, $J_{6b,5}$=2.6 Hz, $J_{6b,6a}$=10.7 Hz, 1H, **H**-6b), 3.60 (d, $J_{2,1}$=8.8 Hz, 1H, **H**-2)

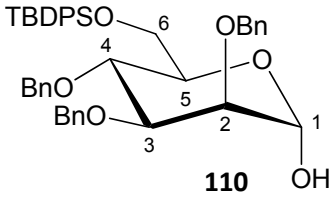
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.0, 137.7, 135.6 (**C**q-arom.), 130.5, 128.3, 128.2, 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, (**C**H-arom.), 82.0 (**C**-1), 77.3 (**C**-4), 73.9 (**C**-2), 73.7 (**C**-5), 73.5 (**C**-3), 71.0, 70.9 (**C**H$_2$Ph), 68.3 (**C**-6)

6-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranose (**110**)

Farbloses Öl

$C_{43}H_{48}O_6Si$ (688.32 g·mol^{-1})

Ausbeute: 91%



110

Es wurden 2.50 g (3.21 mmol, 1.0 eq.) **106** und 1.14 g *N*-Bromsuccinimid (6.40 mmol, 2.0 eq.) in 50 mL eines Gemisches aus Aceton und Wasser (9:1, v/v) gelöst und nach **AAV7** umgesetzt (Reaktionszeit zwanzig Minuten). Es erfolgte eine säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 3:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 2.01 g (2.93 mmol) Theorie: 2.21 g (3.21 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 4:1, v/v): R_f = 0.25 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +12.6° (c 0.50, $CHCl_3$)

Masse: $C_{43}H_{48}O_6Si$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 711.3112

Gefunden: 711.3123

Masse: $C_{43}H_{48}O_6Si$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 727.2852

Gefunden: 727.2854

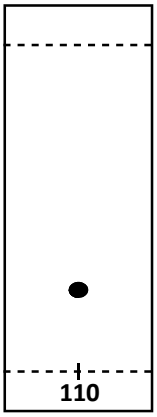


Abbildung 140: Dünnschichtchromatogramm von 110 (PE/Et_2O 4:1).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.71-7.68 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.64-7.61 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.46-7.25 (m, 20H, C**H**-arom.), 7.19-7.16 (m, 1H, C**H**-arom.), 6.58 (d, $J_{OH,1}$=4.2 Hz, 1H, C^1-O**H**), 5.21 (dd, $J_{1,2}$=1.9 Hz, $J_{1,OH}$=4.2 Hz, 1H, **H**-1), 4.88 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.74 (d, *J*=12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.70 (d, *J*=12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.69 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.59 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.58 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.08 (dd, $J_{4,3}$=9.4 Hz, $J_{4,5}$=9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.97 (dd, $J_{6a,5}$=3.5 Hz, $J_{6a,6b}$=11.0 Hz, 1H, **H**-6a), 3.89 (dd, $J_{3,2}$=2.9 Hz, $J_{3,4}$=9.4 Hz, 1H, **H**-3), 3.86 (dd, $J_{2,1}$=1.9 Hz, $J_{2,3}$=2.9 Hz, 1H, **H**-2), 3.79 (dd, $J_{6b,5}$=1.4 Hz, $J_{6b,6a}$=11.0 Hz, 1H, **H**-6b), 3.75 (ddd, $J_{5,6b}$=1.4 Hz, $J_{5,6a}$=3.5 Hz, $J_{5,4}$=9.6 Hz, 1H, **H**-5), 0.98 (s, 9H, C**H**$_3$)

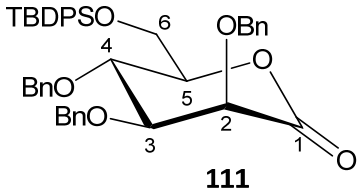
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 139.0, 138.7, 138.7 (**C**q-arom.), 135.3, 135.0 (**C**H-arom.), 133.3, 132.9 (**C**q-arom.), 128.1, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 127.5, 127.3, 127.2, 127.2, 127.1 (**C**H-arom.), 91.3 (**C**-1), 79.1 (**C**-3), 75.9 (**C**-2), 74.2 (**C**-4), 74.0, 71.7 (**C**H$_2$Ph), 71.6 (**C**-5), 70.5 (**C**H$_2$Ph), 63.1 (**C**-6), 26.5 (**C**H$_3$), 18.8 (**C**(CH$_3$)$_3$)

6-*O*-*Tert*-butyldiphenylsilyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-mannono-1,5-lacton (111)

Farbloses Öl

$C_{43}H_{46}O_6Si$ (686.31 g·mol^{-1})

Ausbeute: 99%



Es wurden 1.90 g (2.76 mmol, 1.0 eq.) **110**, 25 mL absolutes DMSO und 5.7 mL (60.6 mmol, 22 eq.) Essigsäureanhydrid nach **AAV8** umgesetzt.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 1.88 g (2.74 mmol) Theorie: 1.89 g (2.76 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 3:1, v/v): R_f = 0.47 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = -0.4° (c 0.50, $CHCl_3$)

Masse: $C_{43}H_{46}O_6Si$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 687.3136

Gefunden: 687.3139

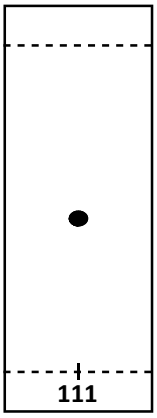


Abbildung 141: Dünnschichtchromatogramm von 111 (PE/Et_2O 3:1).

Masse: $C_{43}H_{46}O_6Si$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 709.2956

Gefunden: 709.2957

Masse: $C_{43}H_{46}O_6Si$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 725.2696

Gefunden: 725.2702

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.64-7.59 (m, 4H, C**H**-arom.), 7.49-7.27 (m, 19H, C**H**-arom.), 7.19-7.15 (m, 2H, C**H**-arom.), 4.88 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.72 (d, $J_{2,3}$=2.3 Hz, 1H, **H**-2), 4.71 (d, *J*=12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.66 (d, *J*=12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.62 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.38 (ddd, $J_{5,6a}$=2.1 Hz, $J_{5,6b}$=4.5 Hz, $J_{5,4}$=8.2 Hz, 1H, **H**-5), 4.33 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.22 (d, $J_{3,2}$=2.3 Hz, 1H, **H**-3), 3.91 (d, $J_{4,5}$=8.2 Hz, 1H, **H**-4), 3.84 (dd, $J_{6a,5}$=2.1 Hz, $J_{6a,6b}$=11.7 Hz, 1H, **H**-6a), 3.79 (dd, $J_{6b,5}$=4.5 Hz, $J_{6b,6a}$=11.7 Hz, 1H, **H**-6b), 0.97 (s, 9H, C**H**$_3$)

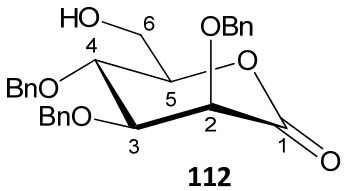
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 169.6 (**C**-1), 138.0, 138.0, 137.2 (**C**q-arom.), 135.1, 135.0 (**C**H-arom.), 132.6, 132.5 (**C**q-arom.), 128.2, 128.1, 127.8, 127.8, 127.5, 127.4, (**C**H-arom.), 78.0 (**C**-5), 77.0 (**C**-3), 75.6 (**C**-2), 74.8 (**C**-4), 71.7, 71.6, 70.7 (**C**H$_2$Ph), 62.8 (**C**-6), 26.5 (**C**H$_3$), 18.8 (**C**(CH$_3$)$_3$)

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-D-mannono-1,5-lacton (**112**)

Farbloser Feststoff

$C_{27}H_{28}O_6$ (448.19 g·mol^{-1})

Ausbeute: 90%



112

Es wurden 343 mg (502 µmol, 1.0 eq.) **111** in 2 mL absolutem Methanol und 2 mL absolutem Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wurden nun 8.00 µL (112 µmol, 0.18 eq.) Acetylchlorid addiert und es wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Aufarbeitung erfolgte säulenchromatographisch (PE/EE 2:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 202 mg (451 µmol) Theorie: 225 mg (502 µmol)

DC: (SiO_2, PE/EE 2:1 v/v): R_f = 0.34 (H_2SO_4, UV)

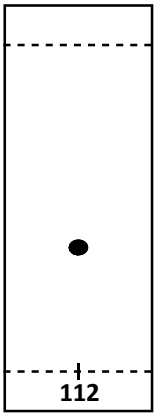


Abbildung 142: Dünnschichtchromatogramm von 112 (PE/EE 2:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +9.1° (c 1.0, $CHCl_3$)

Schmelzpunkt: 114.5 °C

Masse: $C_{27}H_{28}O_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 449.1959

Gefunden: 449.1976

Masse: $C_{27}H_{28}O_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 471.1778

Gefunden: 471.1800

Masse: $C_{27}H_{28}O_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 487.1517

Gefunden: 487.1532

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.42-7.26 (m, 15H, C**H**-arom.), 5.13 (dd, $J_{OH,6b}$= 5.2 Hz, $J_{OH,6a}$=5.7 Hz, 1H, C^6-O**H**), 4.86 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.70 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.69 (d, $J_{2,3}$=2.7 Hz, 1H, **H**-2), 4.65 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.59 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.56 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.47 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.22 (ddd, $J_{5,6a}$=2.5 Hz, $J_{5,6b}$=5.3 Hz, $J_{5,4}$=8.3 Hz, 1H, **H**-5), 4.17 (d, $J_{3,2}$=2.7 Hz, 1H, **H**-3), 3.77 (d, $J_{4,5}$=8.3 Hz, 1H, **H**-4), 3.64 (ddd, $J_{6a,5}$=2.5 Hz, $J_{6a,OH}$=5.7 Hz, $J_{6a,6b}$=12.4 Hz, 1H, **H**-6a), 3.58-3.50 (m, 1H, **H**-6b)

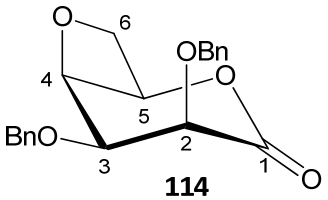
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 169.8 (**C**-1), 138.0, 138.0, 137.5 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.7, 127.5, 127.5, 127.4 (**C**H-arom.), 78.7 (**C**-5), 77.2 (**C**-3), 75.7 (**C**-2), 75.5 (**C**-4), 71.7, 71.6, 70.9 (**C**H$_2$Ph), 60.6 (**C**-6)

4,6-Anhydro-2,3-di-*O*-benzyl-D-talono-1,5-lacton (114)

Farbloses Öl

$C_{20}H_{20}O_5$ (340.13 g·mol^{-1})

Ausbeute: 58%



114

Unter Schutzgas wurden 80.0 mg (179 µmol, 1.0 eq.) **112** in 2 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 101 µL einer 50%-igen Lösung Deoxo-Fluor™ (**79**) in THF (235 µmol, 1.3 eq.) versetzt. Es wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde beendet durch Zugabe von gesättigter Natriumydrogencarbonat-Lösung. Anschließend wurde die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (PE/EE 1:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 35.2 mg (103 µmol) Theorie: 60.9 mg (179 µmol)

DC: (SiO_2, PE/EE 1:1, v/v): R_f = 0.51 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = -120.9° (c 1.8, $CHCl_3$)

Masse: $C_{20}H_{20}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 341.1384

Gefunden: 341.1392

Masse: $C_{20}H_{20}O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 363.1203

Gefunden: 363.1206

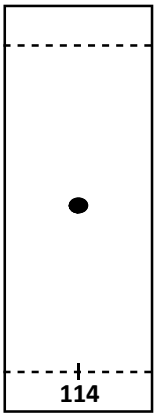


Abbildung 143: Dünnschichtchromatogramm von 114 (PE/EE 1:1).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.39-7.29 (m, 10H, C**H**-arom.), 5.05 (dd, $J_{5,6a}$=2.5 Hz, $J_{5,4}$=4.7 Hz, 1H, **H**-5), 4.89 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.71 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.68 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.58-4.45 (m, 2H, **H**-3, **H**-4), 4.17 (d, $J_{2,3}$=1.5 Hz, 1H, **H**-2), 4.06 (dd, $J_{6a,5}$=2.5 Hz, $J_{6a,6b}$=10.8 Hz, 1H, **H**-6a), 3.96 (d, $J_{6b,6a}$=10.8 Hz, 1H, **H**-6b)

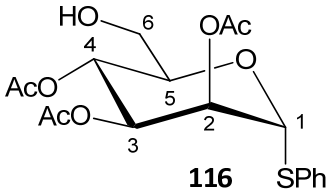
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 170.1 (**C**-1), 137.7, 137.1 (**C**q-arom.), 128.3, 128.2, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6 (**C**H-arom.), 77.0 (**C**-5), 76.9 (**C**-3), 74.6 (**C**-2), 73.0 (**C**-4), 72.4, 71.5 (**C**H$_2$Ph), 71.2 (**C**-6)

Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-α-D-mannopyranosid (**116**)

Farbloses Öl

$C_{18}H_{22}O_8S$ (398.10 g·mol^{-1})

Ausbeute: 91%



116

Unter Schutzgas wurden 2.40 g (5.44 mmol, 1.0 eq.) Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-mannopyranosid (**41**) in 27 mL absolutem Methanol gelöst und bei 30 °C mit 156 mg (272 µmol, 0.05 eq.) [^{t}BuSn(OH)Cl]$_2$ (**115**) versetzt. Es wurde für vier Stunden bei 30 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1).

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

Ausbeute: 1.97 g (4.95 mmol) Theorie: 2.17 mg (5.44 mmol)

DC: (SiO_2, PE/EE 2:1, v/v): R_f = 0.20 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +99.4° (c 0.75, $CHCl_3$)

Masse: $C_{18}H_{22}O_8S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 421.0928

Gefunden: 421.0927

Masse: $C_{18}H_{22}O_8S$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 437.0667

Gefunden: 437.0664

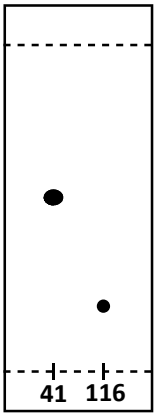


Abbildung 144: Dünnschichtchromatogramm von 41/116 (PE/EE 2:1).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.57-7.53 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.40-7.34 (m, 3H, C**H**-arom.), 5.64 (d, $J_{1,2}$=1.3 Hz, 1H, **H**-1), 5.36 (dd, $J_{2,1}$=1.3 Hz, $J_{2,3}$=3.3 Hz, 1H, **H**-2), 5.19 (dd, $J_{4,5}$=9.6 Hz, $J_{4,3}$=10.5 Hz, 1H, **H**-4), 5.11 (dd, $J_{3,2}$=3.3 Hz, $J_{3,4}$=10.5 Hz, 1H, **H**-3), 4.85 (t, $J_{OH,6}$= 5.7 Hz, 1H, C^6-O**H**), 4.21-4.16 (m, 1H, **H**-5), 3.50-3.45 (m, 2H, **H**-6), 2.09 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.04 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 1.96 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$)

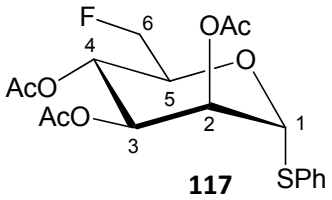
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 169.7, 169.6, 169.2 (**C**(O)CH_3), 132.4 (**C**q-arom.), 131.2, 129.2, 127.9 (**C**H-arom.), 84.7 (**C**-1), 72.3 (**C**-5), 70.1 (**C**-2), 69.3 (**C**-3), 65.8 (**C**-4), 59.9 (**C**-6), 20.6, 20.4, 20.3 (C(O)**C**H_3)

Phenyl-6-desoxy-6-fluor-2,3,4-tri-*O*-acetyl-α-D-mannopyranosid (117)

Farbloser Feststoff

$C_{18}H_{21}FO_7S$ (400.10 g·mol^{-1})

Ausbeute: 30%



117

Unter Schutzgas wurden 1.50 g (3.77 mmol, 1.0 eq.) **116** in 4 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 748 µL (5.66 mmol, 1.5 eq.) DAST (**78**) versetzt. Es wurde für dreißig Minuten bei 0 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere dreißig Minuten gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 2:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 448 mg (1.12 mmol) Theorie: 1.50 g (3.77 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.51 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{26}$ = +118.2° (c 1.0, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{23}$ = +112.2° (c 0.19, $CHCl_3$)[200]

Schmelzpunkt: 116.6 °C

Lit.: 105-109 °C[200]

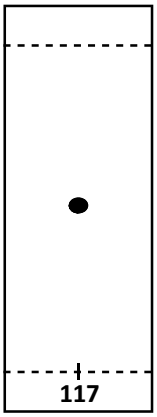


Abbildung 145: Dünnschichtchromatogramm von 117 (PE/Et_2O 1:1).

Masse: $C_{18}H_{21}FO_7S$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 401.1065

Gefunden: 401.1065

Masse: $C_{18}H_{21}FO_7S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 423.0884

Gefunden: 423.0883

Masse: $C_{18}H_{21}FO_7S$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 439.0624

Gefunden: 439.0619

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.56-7.51 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.41-7.35 (m, 3H, C**H**-arom.), 5.73 (d, $J_{1,2}$=1.5 Hz, 1H, **H**-1), 5.39 (dd, $J_{2,1}$=1.5 Hz, $J_{2,3}$=3.2 Hz, 1H, **H**-2), 5.23 (dd, $J_{4,5}$=10.0 Hz, $J_{4,3}$=10.2 Hz, 1H, **H**-4), 5.13 (dd, $J_{3,2}$=3.2 Hz, $J_{3,4}$=10.2 Hz, 1H, **H**-3), 4.53 (ddd, $J_{6a,5}$=3.8 Hz, $J_{6a,6b}$=10.9 Hz, $J_{6a,F}$=47.3 Hz, 1H, **H**-6a), 4.47 (ddd, $J_{6b,5}$=1.4 Hz, $J_{6b,6a}$=10.9 Hz, $J_{6b,F}$=47.3 Hz, 1H, **H**-6b), 4.41 (dddd, $J_{5,6b}$=1.4 Hz, $J_{5,6a}$=3.8 Hz, $J_{5,4}$=10.0 Hz, $J_{5,F}$=26.2 Hz, 1H, **H**-5), 2.10 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.08 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 1.97 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$)

^{13}*C-NMR*: (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 169.7, 169.6, 169.3 (**C**(O)CH_3), 131.9 (**C**q-arom.), 131.7, 129.3, 128.1 (**C**H-arom.), 84.6 (**C**-1), 80.9 ($J_{C,F}$=171.7 Hz, **C**-6), 70.0 ($J_{C,F}$=18.2 Hz, **C**-5), 69.8 (**C**-2), 69.1 (**C**-3), 64.3 ($J_{C,F}$=7.0 Hz, **C**-4), 20.6, 20.5, 20.4 (C(O)**C**H_3)

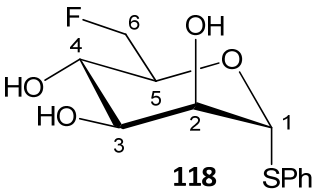
^{19}*F-NMR*: (376 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -231.6 (dt, $J_{F,5}$=26.2 Hz, $J_{F,6}$=47.3 Hz)

Phenyl-6-desoxy-6-fluor-α-D-mannopyranosid (118)

Farbloses Öl

$C_{12}H_{15}FO_4S$ (274.10 g·mol^{-1})

Ausbeute: 99%



118

Es wurden 296 mg (739 µmol, 1.0 eq.) **117** nach **AAV6** umgesetzt.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 200 mg (730 µmol) Theorie: 203 mg (739 µmol)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +224.3° (c 0.37, $CHCl_3$)

Masse: $C_{12}H_{15}FO_4S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 297.0567

Gefunden: 297.0567

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, MeOH-d$_4$): δ/ppm = 7.56-7.52 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.38-7.30 (m, 3H, C**H**-arom.), 5.47 (d, $J_{1,2}$=1.5 Hz, 1H, **H**-1), 4.69 (ddd, $J_{6a,5}$=5.0 Hz, $J_{6a,6b}$=10.2 Hz, $J_{6a,F}$=48.0 Hz, 1H, **H**-6a), 4.63 ddd, $J_{6b,5}$=1.3 Hz, $J_{6b,6a}$=10.2 Hz, $J_{6b,F}$=48.0 Hz, 1H, **H**-6b), 4.23 (dddd, $J_{5,6b}$= 1.3 Hz, $J_{5,6a}$=5.0 Hz, $J_{5,4}$=9.4 Hz, $J_{5,F}$=25.2 Hz, 1H, **H**-5), 4.14 (dd, $J_{2,1}$=1.5 Hz, $J_{2,3}$=3.0 Hz, 1H, **H**-2), 3.79 (dd, $J_{4,5}$=9.4 Hz, $J_{4,3}$=9.5 Hz, 1H, **H**-4), 3.73 (dd, $J_{3,2}$=3.0 Hz, $J_{3,4}$=9.5 Hz, 1H, **H**-3)

^{13}*C-NMR*: (100.6 MHz, MeOH-d$_4$): δ/ppm = 135.8 (**C**q-arom.), 133.0, 130.5, 128.8 (**C**H-arom.), 90.6 (**C**-1), 83.6 ($J_{C,F}$=171.7 Hz, **C**-6), 74.5 ($J_{C,F}$=18.1 Hz, **C**-5), 73.7 (**C**-2), 73.3 (**C**-3), 67.8 ($J_{C,F}$=7.2 Hz, **C**-4)

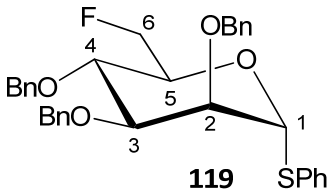
^{19}*F-NMR*: (200 MHz, MeOH-d$_4$): δ/ppm = -233.6 (td, $J_{F,5}$=25.2 Hz, $J_{F,6}$=48.0 Hz)

Phenyl-6-desoxy-6-fluor-2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranosid (119)

Farbloses Öl

$C_{33}H_{33}FO_4S$ (544.21 g·mol^{-1})

Ausbeute: 89%



Nach **AAV3** wurden 170 mg (619 µmol, 1.0 eq.) **118**, 67.0 mg (2.79 mmol, 4.5 eq.) Natriumhydrid, 22.9 mg (61.9 µmol, 0.1 eq.) TBAI und 242 µL (2.04 mmol, 3.3 eq.) Benzylbromid in 5 mL absolutem DMF umgesetzt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte im Laufmittelgemisch PE/Et_2O 4:1.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 299 mg (550 µmol) Theorie: 337 mg (619 µmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 4:1, v/v): R_f = 0.65 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +74.4° (c 0.25, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{24}$ = +69.6° (c 0.46, $CHCl_3$)[200]

Masse: $C_{33}H_{33}FO_4S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 567.1976

Gefunden: 567.1972

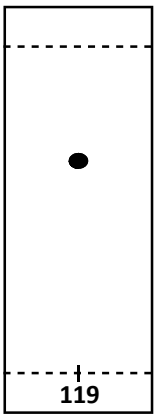


Abbildung 146: Dünnschichtchromatogramm von 119 (PE/Et_2O 4:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.48-7.45 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.39-7.27 (m, 18H, C**H**-arom.), 5.75 (d, $J_{1,2}$=1.9 Hz, 1H, **H**-1), 4.84 (d, J=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.75 (d, J=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.65 (d, J=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.64 (d, J=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.61 (ddd, $J_{6a,5}$= 4.2 Hz, $J_{6a,6b}$=10.2 Hz, $J_{6a,F}$=45.5 Hz, 1H, **H**-6a), 4.59 (d, J=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.57 (d, J= 11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.51 (ddd, $J_{6b,5}$=1.5 Hz, $J_{6b,6a}$=10.2 Hz, $J_{6b,F}$=45.5 Hz, 1H, **H**-6b), 4.15 (dd, $J_{2,1}$=1.9 Hz, $J_{2,3}$=2.8 Hz, 1H, **H**-2), 4.10 (dddd, $J_{5,6b}$=1.5 Hz, $J_{5,6a}$=4.2 Hz, $J_{5,4}$=9.5 Hz, $J_{5,F}$=27.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.83 (dd, $J_{4,3}$=9.3 Hz, $J_{4,5}$=9.5 Hz, 1H, **H**-4), 3.77 (dd, $J_{3,2}$=2.8 Hz, $J_{3,4}$=9.3 Hz, 1H, **H**-3)

^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.2, 138.2, 138.1, 133.4 (**C**q-arom.), 131.3, 129.2, 128.3, 128.2, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (**C**H-arom.), 84.7 (**C**-1), 82.2 ($J_{C,F}$= 170.9 Hz, **C**-6), 79.0 (**C**-3), 75.5 (**C**-2), 74.2 (**C**H_2Ph), 73.2 ($J_{C,F}$=6.7 Hz, **C**-4), 71.5 ($J_{C,F}$=18.1 Hz, **C**-5), 70.4, 71.3 (**C**H_2Ph)

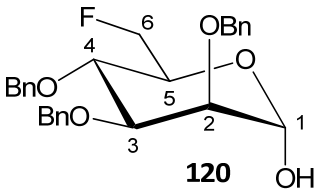
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -229.7 (td, $J_{F,5}$=27.8 Hz, $J_{F,6}$=45.5 Hz)

6-Desoxy-6-fluor-2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranose (**120**)

Farbloser Feststoff

$C_{27}H_{29}FO_5$ (452.20 g·mol^{-1})

Ausbeute: 89%



Es wurden 250 mg (460 µmol, 1.0 eq.) Phenyl-6-desoxy-6-fluor-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio-α-D-mannopyranosid (**119**) und 258 mg *N*-Bromsuccinimid (1.45 mmol, 3.2 eq.) in 10 mL eines Gemisches aus Aceton und Wasser (9:1, v/v) gelöst und nach **AAV7** umgesetzt (Reaktionszeit dreißig Minuten). Es erfolgte eine säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1).

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

Ausbeute: 183 mg (406 µmol) Theorie: 208 mg (460 µmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.42 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{30}$ = +22.2° (c 0.45, $CHCl_3$)

Schmelzpunkt: 122.0 °C

Masse: $C_{27}H_{29}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 475.1891

Gefunden: 475.1915

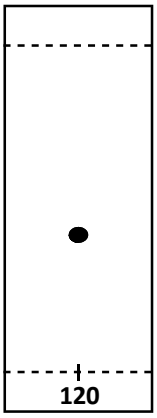


Abbildung 147: Dünnschichtchromatogramm von 120 (PE/Et_2O 1:1).

Masse: $C_{27}H_{29}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 491.1631

Gefunden: 491.1637

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.39-7.26 (m, 15H, C**H**-arom.), 6.72 (d, $J_{OH,1}$=4.0 Hz, 1H, C^1-O**H**), 5.13 (dd, $J_{1,2}$=1.8 Hz, $J_{1,OH}$=4.0 Hz, 1H, **H**-1), 4.83 (d, J=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.67 (b, 2H, C**H**$_2$Ph), 4.65 (d, J=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.63-4.44 (m, 4H, C**H**$_2$Ph, **H**-6), 3.86 (dd, $J_{3,2}$=3.0 Hz, $J_{3,4}$=9.1 Hz, 1H, **H**-3), 3.82 (dd, $J_{2,1}$=1.8 Hz, $J_{2,3}$=2.4 Hz, 1H, **H**-2), 3.81 (dddd, $J_{5,6a}$=1.5 Hz, $J_{5,6b}$=3.5 Hz, $J_{5,4}$=9.9 Hz, $J_{5,F}$=24.7 Hz, 1H, **H**-5), 3.72 (dd, $J_{4,3}$=9.1 Hz, $J_{4,5}$=9.6 Hz, **H**-4)

^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.7, 138.5, 138.7 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.4 (**C**H-arom.), 91.4 (**C**-1), 82.8 ($J_{C,F}$=169.5 Hz, **C**-6), 78.9 (**C**-3), 75.3 (**C**-2), 74.1 (**C**H$_2$Ph), 73.6 ($J_{C,F}$=6.9 Hz, **C**-4), 71.8, 70.5 (**C**H$_2$Ph), 70.0 ($J_{C,F}$=17.9 Hz, **C**-5)

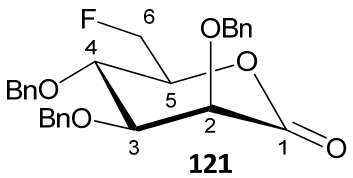
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -229.7 (dt, $J_{F,5}$=24.7 Hz, $J_{F,6}$=48.6 Hz)

6-Desoxy-6-fluor-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-mannono-1,5-lacton (**121**)

Farbloser Feststoff

$C_{27}H_{27}FO_5$ (450.18 g·mol^{-1})

Ausbeute: 95%



121

Es wurden 155 mg (343 µmol, 1.0 eq.) **120**, 2 mL absolutes DMSO und 715 µL (7.60 mmol, 22 eq.) Essigsäureanhydrid nach **AAV8** umgesetzt. Es erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung (PE/Et_2O 1:1).

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

Ausbeute: 147 mg (327 µmol) Theorie: 154 mg (343 µmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.46 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{30}$ = -3.9° (c 0.67, $CHCl_3$)

Schmelzpunkt: 85.5 °C

Masse: $C_{27}H_{27}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 451.1915

Gefunden: 451.1920

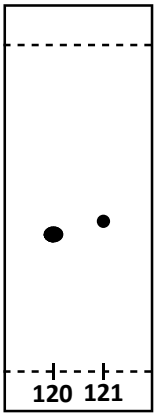


Abbildung 148: Dünnschichtchromatogramm von 120/121 (PE/Et_2O 1:1).

Masse: $C_{27}H_{27}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 473.1735

Gefunden: 473.1752

Masse: $C_{27}H_{27}FO_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 489.1474

Gefunden: 489.1471

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.27-7.43 (m, 15H, C**H**-arom.), 4.86 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.74 (d, $J_{3,2}$=2.3 Hz, 1H, **H**-3), 4.71-4.51 (m, 7H, **H**-5, **H**-6, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.22 (d, $J_{2,3}$=2.3 Hz, 1H, **H**-2), 3.76 (d, $J_{4,5}$=8.1 Hz, 1H, **H**-4)

^{13}*C-NMR*: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 169.1 (**C**-1), 137.9, 137.8, 137.2 (**C**q-arom.), 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, (**C**H-arom.), 81.6 ($J_{C,F}$=172.6 Hz, **C**-6), 76.8 (**C**-2), 76.0 ($J_{C,F}$=17.8 Hz, **C**-5), 75.6 (**C**-3), 74.5 ($J_{C,F}$=6.8 Hz, **C**-4), 70.9, 70.7, 70.7 (**C**H$_2$Ph)

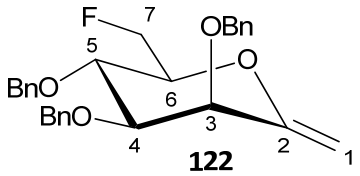
^{19}*F-NMR*: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -228.3 (dt, $J_{F,5}$=23.6 Hz, $J_{F,6}$=50.2 Hz)

2,6-Anhydro-1,7-didesoxy-7-fluor-3,4,5-tri-*O*-benzyl-D-mannohept-1-enitol (**122**)

Gelbliches Öl

$C_{28}H_{29}FO_4$ (480.20 g·mol^{-1})

Ausbeute: 77%



Es wurden 115 mg (255 µmol, 1.0 eq.) **121** und 117 mg (561 µmol, 2.2 eq.) Dimethyltitanocen in 3 mL absolutem Toluol gemäß **AAV1** zur Reaktion gebracht. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 5:1 + 0.5% Et_3N).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 88.0 mg (196 µmol) Theorie: 122 mg (255 µmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 5:1 v/v): R_f = 0.51 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +8.8° (c 0.25, $CHCl_3$)

Masse: $C_{28}H_{29}FO_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 449.2123

Gefunden: 449.2115

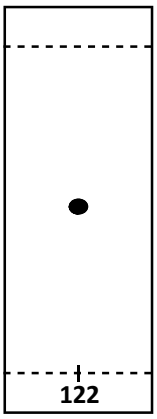


Abbildung 149: Dünnschichtchromatogramm von 122 (PE/Et_2O 5:1).

Masse: $C_{28}H_{29}FO_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 471.1942

Gefunden: 471.1939

Masse: $C_{28}H_{29}FO_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 487.1681

Gefunden: 487.1676

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.38-7.27 (m, 15H, C**H**-arom.), 4.81 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.72 (s, 1H, **H**-1a), 4.68-4.53 (m, 7H, **H**-1b, **H**-7, C**H**$_2$Ph), 4.40 (d, *J*=12.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.32 (d, $J_{3,4}$=3.1 Hz, 1H, **H**-3), 3.93 (dd, $J_{5,4}$=8.6 Hz, $J_{5,6}$=9.0 Hz, 1H, **H**-5), 3.76 (dd, $J_{4,3}$=3.1 Hz, $J_{4,5}$=8.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.69 (dddd, $J_{6,7a}$=2.5 Hz, $J_{6,7b}$=5.0 Hz, $J_{6,5}$=9.0 Hz, $J_{6,F}$=26.7 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 154.6 (**C**-2), 138.3, 138.2, 138.1 (**C**q-arom.), 128.2, 127.8, 127.5, 127.4, 127.4 (**C**H-arom.), 98.3 (**C**-1), 82.2 ($J_{C,F}$=170.5 Hz, **C**-7), 80.0 (**C**-4), 78.1 ($J_{C,F}$=18.0 Hz, **C**-6), 73.9 (**C**-3), 73.8 (**C**H$_2$Ph), 72.6 ($J_{C,F}$=7.1 Hz, **C**-5), 70.2, 69.3 (**C**H$_2$Ph)

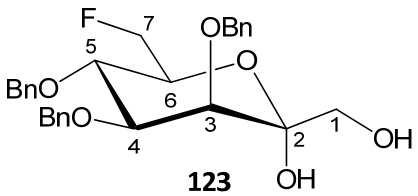
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -229.7 (dt, $J_{F,6}$=26.7 Hz, $J_{F,7}$=47.6 Hz)

7-Desoxy-7-fluor-3,4,5-tri-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**123**)

Farbloses Öl

$C_{28}H_{31}FO_6$ (482.21 g·mol^{-1})

Ausbeute: 96%



123

Es wurden nach **AAV2** 80.0 mg (178 µmol, 1.0 eq.) **122**, 180 mg (546 µmol, 3.1 eq.) Kalium-hexacyanoferrat(III), 80.0 mg (564 µmol, 3.2 eq.) Kaliumcarbonat in jeweils 2.5 mL *tert*-Butanol und Wasser gelöst und umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden und die säulenchromatographische Trennung erfolgte mit Diethylether als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 82.0 mg (170 µmol) Theorie: 85.8 mg (178 µmol)

DC: (SiO_2, Et_2O): R_f = 0.59 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = -39.1° (c 0.57, $CHCl_3$)

Masse: $C_{28}H_{31}FO_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 505.1997

Gefunden: 505.2012

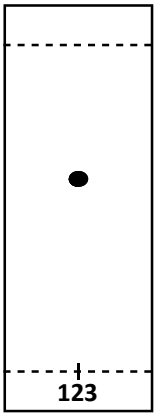


Abbildung 150: Dünnschichtchromatogramm von 123 (Et_2O).

Masse: $C_{28}H_{31}FO_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 521.1736

Gefunden: 521.1745

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.40-7.24 (m, 15H, C**H**-arom.), 6.02 (s, 1H, C^2-O**H**), 4.84 (dd, $J_{OH,1b}$=4.2 Hz, $J_{OH,1a}$=6.7 Hz, 1H, C^1-O**H**), 4.83 (d, J=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.79 (d, J=11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.76 (d, J=12.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.67 (d, J=11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.63 (d, J=12.3 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.56 (d, J=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.54 (ddd, $J_{7a,6}$=4.3 Hz, $J_{7a,7b}$=10.1 Hz, $J_{7a,F}$=48.2 Hz, 1H, **H**-7a), 4.46 (ddd, $J_{7b,6}$=1.3 Hz, $J_{7b,7a}$=10.1 Hz, $J_{7b,F}$=48.2 Hz, 1H, **H**-7b), 4.02-3.97 (m, 2H, **H**-3, **H**-4), 3.81 (dddd, $J_{6,7b}$=1.3 Hz, $J_{6,7a}$=4.3 Hz, $J_{6,5}$=9.6 Hz, $J_{6,F}$=28.3 Hz, 1H, **H**-6), 3.72 (dd, $J_{5,6}$=9.6 Hz, $J_{5,4}$=9.4 Hz, 1H, **H**-5), 3.58 (dd, $J_{1a,OH}$=6.7 Hz, $J_{1a,1b}$=10.7 Hz, 1H, **H**-1a), 3.32 (dd, $J_{1b,OH}$=4.2 Hz, $J_{1b,1a}$=10.7 Hz, 1H, **H**-1b)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 139.1, 138.6, 138.4 (**C**q-arom.), 128.1, 128.1, 128.0, 127.6, 127.5, 127.4, 127.4, 127.3, 127.2 (**C**H-arom.), 98.3 (**C**-2), 80.7 ($J_{C,F}$=170.3 Hz, **C**-7), 80.5 (**C**-4), 75.1 (**C**-3), 73.9 (2·**C**H$_2$Ph), 73.7 ($J_{C,F}$=6.7 Hz, **C**-5), 70.8 (**C**H$_2$Ph), 70.7 ($J_{C,F}$=18.9 Hz, **C**-6), 63.7 (**C**-1)

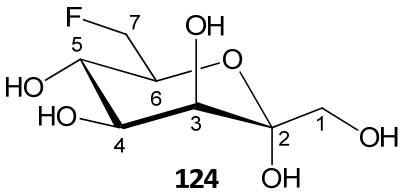
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -229.9 (dt, $J_{F,6}$=28.3 Hz, $J_{F,7}$=48.2 Hz)

7-Desoxy-7-fluor-D-*glycero*-α-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (124)

Farbloses Harz

$C_7H_{13}FO_6$ (212.07 g·mol^{-1})

Ausbeute: 96%



Es wurden 66.8 mg (139 µmol, 1.0 eq.) **123** in 10 mL absolutem Methanol gemäß **AAV4** zur Reaktion gebracht. Nach 48 Stunden Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV4**. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel RP-18 erfolgte mit Wasser als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 28.5 mg (134 µmol) Theorie: 29.5 mg (139 µmol)

DC: (SiO_2;RP-18, H_2O): R_f = 0.93 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{28}$ = +20.8° (c 0.13, H_2O)

Masse: $C_7H_{13}FO_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 235.0588

Gefunden: 235.0590

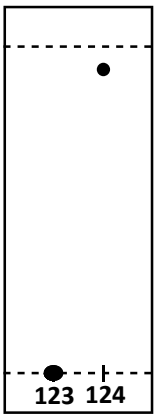


Abbildung 151: Dünnschichtchromatogramm von 123/124 (RP-18; H_2O).

^{1}H-NMR: (500 MHz, D_2O): δ/ppm = 4.74 (ddd, $J_{7a,6}$=3.8 Hz, $J_{7a,7b}$=10.5 Hz, $J_{7a,F}$=48.0 Hz, 1H, **H**-7a), 4.68 (ddd, $J_{7b,6}$=1.5 Hz, $J_{7b,7a}$=10.5 Hz, $J_{7b,F}$=48.0 Hz, 1H, **H**-7b), 3.96 (dd, $J_{4,3}$=2.9 Hz, $J_{4,5}$=9.6 Hz, 1H, **H**-4), 3.93 (d, $J_{3,4}$=2.9 Hz, 1H, **H**-3), 3.93 (dddd, $J_{6,7b}$=1.5 Hz, $J_{6,7a}$=3.8 Hz, $J_{6,5}$=9.8 Hz, $J_{6,F}$=26.0 Hz, 1H, **H**-6), 3.76 (d, $J_{1a,1b}$=11.8 Hz, 1H, **H**-1a), 3.75 (dd, $J_{5,4}$=9.6 Hz, $J_{5,6}$=9.8 Hz, 1H, **H**-5), 3.56 (d, $J_{1b,1a}$=11.8 Hz, 1H, **H**-1b)

^{13}C-NMR: (125.8 MHz, D_2O): δ/ppm = 98.2 (**C**-2), 82.4 ($J_{C,F}$=167.6 Hz, **C**-7), 71.8 ($J_{C,F}$=17.5 Hz, **C**-6), 70.8 (**C**-4), 69.7 (**C**-3), 65.6 ($J_{C,F}$=7.0 Hz, **C**-5), 63.8 (**C**-1)

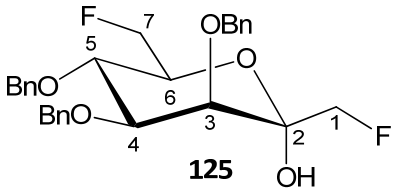
^{19}F-NMR: (200 MHz, D_2O): δ/ppm = -233.7 (dt, $J_{F,6}$=26.0 Hz, $J_{F,7}$=48.0 Hz)

1,7-Desoxy-1,7-difluor-3,4,5-tri-*O*-benzyl-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**125**)

Farbloses Öl

$C_{28}H_{30}F_2O_5$ (484.21 g·mol^{-1})

Ausbeute: 78%



Es wurden, gemäß **AAV5**, 160 mg (357 µmol, 1.0 eq.) **122** und 1.10 g (3.11 mmol, 8.7 eq.) Selectfluor (**77**) in 3 mL DMF/H_2O (1:1, v/v) zur Reaktion gebracht. Nach Reaktion über Nacht erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV5**. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte in einem Laufmittelgemisch von PE/Et_2O (2:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 135 mg (279 µmol) Theorie: 173 mg (357 µmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.47 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +21.1° (c 0.55, $CHCl_3$)

Masse: $C_{28}H_{30}F_2O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 507.1954

Gefunden: 507.1959

Masse: $C_{28}H_{30}F_2O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 523.1693

Gefunden: 523.1699

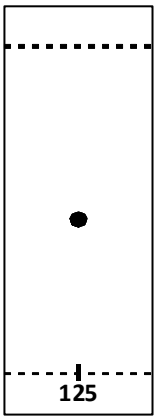


Abbildung 152: Dünnschichtchromatogramm von 125 (PE/Et_2O 1:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.42-7.25 (m, 15H, C**H**-arom.), 6.75 (s, 1H, C^2-O**H**), 4.85-4.79 (m, 3H, C**H**$_2$Ph), 4.66 (d, *J*=11.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.60 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.58 (d, *J*=10.9 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.55 (ddd, $J_{7a,6}$=4.1 Hz, $J_{7a,7b}$=10.7 Hz, $J_{7a,F}$=47.9 Hz, 1H, **H**-7a), 4.49 (ddd, $J_{7b,6}$=1.3 Hz, $J_{7b,7a}$=10.7 Hz, $J_{7b,F}$=47.9 Hz, 1H, **H**-7b), 4.48 (dd, $J_{1a,1b}$=9.1 Hz, $J_{1a,F}$=47.0 Hz, 1H, **H**-1a), 4.20 (dd, $J_{1b,1a}$=9.1 Hz, $J_{1b,F}$=47.0 Hz, 1H, **H**-1b), 4.01 (dd, $J_{4,3}$=2.3 Hz, $J_{4,5}$=9.5 Hz, 1H, **H**-4), 4.00 (d, $J_{3,4}$=2.3 Hz, 1H, **H**-3), 3.85 (dddd, $J_{6,7b}$=1.3 Hz, $J_{6,7a}$=4.1 Hz, $J_{6,5}$=9.5 Hz, $J_{6,F}$= 28.2 Hz, 1H, **H**-6), 3.75 (dd, $J_{5,4}$=9.5 Hz, $J_{5,6}$=9.5 Hz, 1H, **H**-5)

^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.5, 138.5, 138.3 (**C**q-arom.), 128.3, 128.2, 128.2, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.5 (**C**H-arom.), 96.5 ($J_{C,F}$=22.7 Hz, **C**-2), 83.4 ($J_{C,F}$=169.4, **C**-1), 82.5 ($J_{C,F}$=169.9 Hz, **C**-7), 80.1 (**C**-4), 74.8 (**C**-3), 74.2, 74.1 (**C**H$_2$Ph), 73.4 ($J_{C,F}$=6.8 Hz, **C**-5), 71.0 (**C**H$_2$Ph), 70.9 ($J_{C,F}$=17.7 Hz, **C**-6)

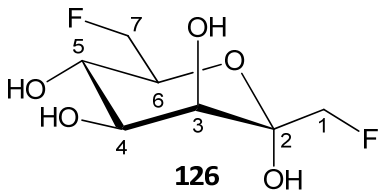
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -230.1 (dt, $J_{F,6}$=28.2 Hz, $J_{F,7}$=47.9 Hz, C^7-**F**), -231.9 (t, $J_{F,1}$=47.0 Hz, C^1-**F**)

1,7-Desoxy-1,7-difluor-α-D-*glycero*-D-*lyxo*-hept-2-ulopyranose (**126**)

Farbloses Harz

$C_7H_{12}F_2O_5$ (214.07 g·mol^{-1})

Ausbeute: 97%



126

Es wurden 100 mg (207 µmol, 1.0 eq.) **125** in 10 mL absolutem Methanol gemäß **AAV4** zur Reaktion gebracht. Nach 48 Stunden Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung entsprechend **AAV4**. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel RP-18 erfolgte mit Wasser als Eluent.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 43.1 mg (201 µmol) Theorie: 44.3 mg (207 µmol)

DC: (SiO_2;RP-18, H_2O): R_f = 0.94 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +22.2° (c 0.23, H_2O)

Masse: $C_7H_{13}FO_6$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 235.0588

Gefunden: 235.0590

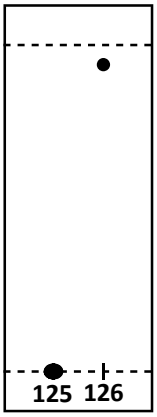


Abbildung 153: Dünnschichtchromatogramm von 125/126 (RP-18; H_2O).

^{1}H-NMR: (400 MHz, D_2O): δ/ppm = 4.76 (ddd, $J_{7a,6}$=4.1 Hz, $J_{7a,7b}$=10.7 Hz, $J_{7a,F}$=48.0 Hz, 1H, **H**-7a), 4.67 (ddd, $J_{7b,6}$=1.5 Hz, $J_{7b,7a}$=10.7 Hz, $J_{7b,F}$=48.0 Hz, 1H, **H**-7b), 4.61 (dd, $J_{1a,1b}$=9.7 Hz, $J_{1a,F}$=46.8 Hz, 1H, **H**-1a), 4.39 (dd, $J_{1b,1a}$=9.7 Hz, $J_{1b,F}$=46.8 Hz, 1H, **H**-1b), 3.98 (dd, $J_{4,3}$=3.3 Hz, $J_{4,5}$=9.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.97 (dddd, $J_{6,7b}$=1.5 Hz, $J_{6,7a}$=4.1 Hz, $J_{6,5}$=9.8 Hz, $J_{6,F}$=28.1 Hz, 1H, **H**-6), 3.96 (d, $J_{3,4}$=3.3 Hz, 1H, **H**-3), 3.78 (dd, $J_{5,4}$=9.4 Hz, $J_{5,6}$=9.8 Hz, 1H, **H**-5)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, D_2O): δ/ppm = 97.0 ($J_{C,F}$=20.6 Hz, **C**-2), 84.1 ($J_{C,F}$=176.6, **C**-1), 82.4 ($J_{C,F}$=175.7 Hz, **C**-7), 72.1 ($J_{C,F}$=17.4 Hz, **C**-6), 70.5 (**C**-4), 69.6 (**C**-3), 65.5 ($J_{C,F}$=7.0 Hz, **C**-5)

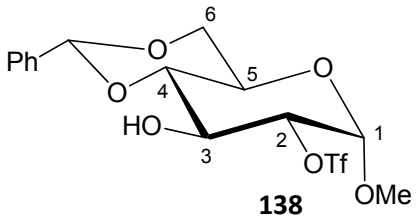
^{19}F-NMR: (200 MHz, D_2O): δ/ppm = -234.4 (dt, $J_{F,6}$=28.1 Hz, $J_{F,7}$=48.0 Hz, C^7-**F**), -236.5 (t, $J_{F,1}$=46.8 Hz, C^1-**F**)

Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-trifluormethansulfonyl-α-D-glucopyranosid (138)

Farbloser Feststoff

$C_{15}H_{17}F_3O_8S$ (414.06 g·mol^{-1})

Ausbeute: 90%



Unter Schutzgas wurden 10.4 g (37.0 mmol, 1.0 eq.) Methyl-4,6-*O*-benzyliden-α-D-glucopyranosid (**137**) in 120 mL absolutem Dichlormethan und 6.00 mL (73.0 mmol, 2 eq.) absolutem Pyridin gelöst. Bei -20 °C wurden tropfenweise 7.15 mL (42.5 mmol, 1.1 eq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu der Reaktionslösung addiert und für zwei weitere Stunden bei -20 °C gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Celite® filtriert. Nun wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zur Reinigung des Rohproduktes wurde eine Filtration über Kieselgel (PE/Et_2O 3:1) durchgeführt.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 13.8 g (33.3 mmol) Theorie: 15.3 g (37.0 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 2:1 v/v): R_f = 0.76 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +75.8° (c 1.2, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{23}$ = +73.3° (c 0.51, $CHCl_3$)[183]

Schmelzpunkt: 105.4 °C

Lit.: 105-109 °C[183]

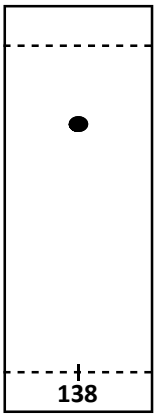


Abbildung 154: Dünnschichtchromatogramm von 138 (PE/Et_2O 2:1).

Masse: $C_{15}H_{17}F_3O_8S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 437.0488

Gefunden: 437.0490

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.495-7.35 (m, 5H, C**H**-arom.), 6.21 (d, $J_{OH,3}$=5.9 Hz, 1H, C^3-O**H**), 5.63 (s, 1H, C**H**Ph), 5.03 (d, $J_{1,2}$=3.8 Hz, 1H, **H**-1), 4.76 (dd, $J_{2,1}$=3.8 Hz, $J_{2,3}$=9.4 Hz, 1H, **H**-2), 4.25 (dd, $J_{6a,5}$=3.9 Hz, $J_{6a,6b}$=9.5 Hz, 1H, **H**-6a), 3.92 (ddd, $J_{3,OH}$=5.9 Hz, $J_{3,4}$=9.1 Hz, $J_{3,2}$=9.4 Hz, 1H, **H**-3), 3.75 (dd, $J_{6b,6a}$=9.5 Hz, $J_{6b,5}$=9.9 Hz, 1H, **H**-6b), 3.70-3.66 (m, 1H, **H**-5), 3.64 (dd, $J_{4,3}$=9.1 Hz, $J_{4,5}$=9.5 Hz, 1H, **H**-4), 3.41 (s, 3H, C**H**$_3$)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 137.3 (**C**q-arom.), 129.0, 128.1, 126.4, 125.9 (**C**H-arom.), 101.0 (**C**HPh), 96.7 (**C**-1), 86.0 (**C**-2), 80.1 (**C**-4), 67.6 (**C**-6), 67.1 (**C**-3), 62.3 (**C**-5), 55.1 (**C**H$_3$)

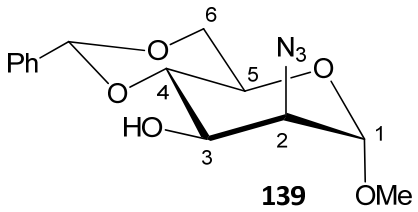
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -74.7 (s, C**F**$_3$)

Methyl-2-azido-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy-α-D-mannopyranosid (**139**)

Farbloses Öl

$C_{14}H_{17}N_3O_5$ (307.12 g·mol^{-1})

Ausbeute: 78%



139

Unter Schutzgas wurden 11.1 g (26.9 mmol, 1.0 eq.) **138** in 170 mL absolutem DMF gelöst und bei Raumtemperatur mit 19.5 g (300 mmol, 11 eq.) Natriumazid versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 60 °C erwärmt und für sechs Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite® filtriert. Die organische Lösung wurde mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 4:1 + 0.5% Et_3N).

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

Ausbeute: 6.48 g (21.1 mmol) Theorie: 8.26 g (26.9 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 4:1, v/v): R_f = 0.16 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +66.3° (c 1.0, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +69.5° (c 1.1, $CHCl_3$)[201]

Masse: $C_{14}H_{17}N_3O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 330.1060

Gefunden: 330.1060

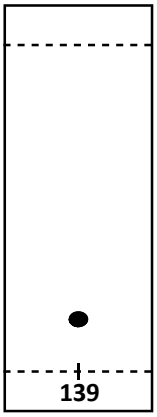


Abbildung 155: Dünnschichtchromatogramm von 139 (PE/Et_2O 4:1).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.48-7.35 (m, 5H, C**H**-arom.), 5.83 (d, $J_{OH,3}$=4.8 Hz, 1H, C^3-O**H**), 5.67 (s, 1H, C**H**Ph), 4.67 (d, $J_{1,2}$=1.5 Hz, 1H, **H**-1), 4.15 (dd, $J_{6a,5}$=4.8 Hz, $J_{6a,6b}$= 10.3 Hz, 1H, **H**-6a), 4.02 (dd, $J_{2,1}$=1.5 Hz, $J_{2,3}$=4.2 Hz, 1H, **H**-2), 4.00 (ddd, $J_{3,2}$=4.2 Hz, $J_{3,OH}$= 4.8 Hz, $J_{3,4}$=8.9 Hz, 1H, **H**-3), 3.81 (dd, $J_{4,3}$=8.9 Hz, $J_{4,5}$=9.3 Hz, 1H, **H**-4), 3.73 (dd, $J_{6b,5}$=10.1 Hz, $J_{6b,6a}$=10.3 Hz, 1H, **H**-6b), 3.57 (ddd, $J_{5,6a}$=4.8 Hz, $J_{5,4}$=9.3 Hz, $J_{5,6b}$=10.1 Hz, 1H, **H**-5), 3.31 (s, 3H, C**H**$_3$)

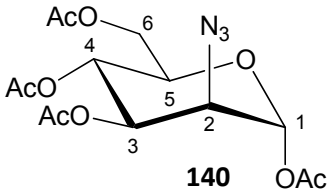
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 137.7 (**C**q-arom.), 128.8, 127.9, 126.3 (**C**H-arom.), 101.1 (**C**HPh), 99.4 (**C**-1), 78.4 (**C**-4), 67.7 (**C**-6), 67.3 (**C**-3), 64.1 (**C**-2), 63.4 (**C**-5), 54.5 (**C**H_3)

2-Azido-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-mannopyranose (140)

Farbloser Feststoff

$C_{14}H_{19}N_3O_9$ (373.11 g·mol^{-1})

Ausbeute: 83%



Es wurden 6.00 g (19.5 mmol, 1.0 eq.) **139** in 121 mL Essigsäureanhydrid gelöst. Bei 0 °C wurden tropfenweise 3.8 mL konzentrierte Schwefelsäure addiert. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und noch für vierzig Minuten gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 1:2).

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

Ausbeute: 6.02 g (16.2 mmol) Theorie: 7.28 g (19.5 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:2 v/v): R_f = 0.40 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +76.8° (c 1.0, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +78.6° (c 1.0, $CHCl_3$)[202]

Schmelzpunkt: 129.2 °C

Lit.: 131-132 °C[202]

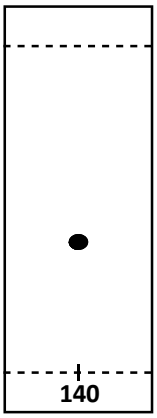


Abbildung 156: Dünnschichtchromatogramm von 140 (PE/Et_2O 1:2).

Masse: $C_{14}H_{19}N_3O_9$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 396.1014

Gefunden: 396.1022

^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 6.12 (d, $J_{1,2}$=1.6 Hz, 1H, **H**-1), 5.40 (dd, $J_{4,3}$=9.1 Hz, $J_{4,5}$=9.8 Hz, 1H, **H**-4), 5.37 (dd, $J_{3,2}$=3.5 Hz, $J_{3,4}$=9.1 Hz, 1H, **H**-3), 4.25 (dd, $J_{6a,5}$=4.5 Hz, $J_{6a,6b}$=12.5 Hz, 1H, **H**-6a), 4.09 (dd, $J_{6b,5}$=2.3 Hz, $J_{6b,6a}$=12.5 Hz, 1H, **H**-6b), 4.03 (dd, $J_{2,1}$=1.6 Hz, $J_{2,3}$=3.5 Hz, 1H, **H**-2), 4.01 (ddd, $J_{5,6b}$=2.3 Hz, $J_{5,6a}$=4.5 Hz, $J_{5,4}$=9.8 Hz, 1H, **H**-5), 2.16 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.12 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.10 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.05 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 170.7, 170.1, 169.4, 168.2, (**C**(O)CH_3), 91.4 (**C**-1), 70.8 (**C**-3), 70.6 (**C**-5), 65.3 (**C**-4), 61.8 (**C**-6), 60.5 (**C**-2), 20.9, 20.7, 20.6, 20.5 (C(O)**C**H$_3$)

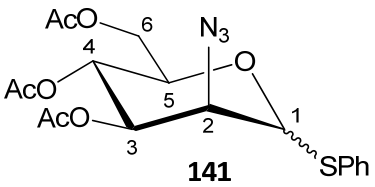
Phenyl-2-azido-2-desoxy-3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-D-mannopyranosid (**141**)

Farbloses Öl (**141α**)

Farbloser Feststoff (**141β**)

$C_{18}H_{21}N_3O_7S$ (423.11 g·mol^{-1})

Ausbeute: 88%



141

Unter Schutzgas wurden 4.50 g (12.1 mmol, 1.0 eq.) **140** in 25 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 1.6 mL (16 mmol, 1.3 eq.) Thiophenol versetzt. Bei 0 °C wurden nun 2.5 mL (20 mmol, 1.6 eq.) Bortrifluorid-diethyletherat addiert und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde noch für weitere zwanzig Stunden gerührt und im Anschluss wurde die Reaktionslösung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Die Lösung wurde mit Dichlormethan verdünnt und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung sowie die Trennung beider Anomere erfolgte säulenchromatographisch (PE/Et_2O 1:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute ***Summe***: 4.51 g (10.7 mmol) Theorie: 5.12 g (12.1 mmol)

Ausbeute **141α**: 4.35 g (10.3 mmol, 85%) *Ausbeute* **141β**: 155 mg (366 µmol, 3%)

141α:

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.46 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +90.6° (c 1.0, $CHCl_3$)

Masse: $C_{18}H_{21}N_3O_7S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 446.0992

Gefunden: 446.1000

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.56-7.53 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.42-7.33 (m, 3H, C**H**-arom.), 5.74 (d, $J_{1,2}$=1.5 Hz, 1H, **H**-1), 5.25 (dd, $J_{3,2}$=3.7 Hz, $J_{3,4}$=9.8 Hz, 1H, **H**-3), 5.12 (dd, $J_{4,3}$=9.8 Hz, $J_{4,5}$=9.9 Hz, 1H, **H**-4), 4.61 (dd, $J_{2,1}$=1.5 Hz, $J_{2,3}$=3.7 Hz, 1H, **H**-2), 4.40 (ddd, $J_{5,6b}$= 2.2 Hz, $J_{5,6a}$=5.7 Hz, $J_{5,4}$=9.9 Hz, 1H, **H**-5), 4.13 (dd, $J_{6a,5}$=5.7 Hz, $J_{6a,6b}$=12.3 Hz, 1H, **H**-6a), 3.96 (dd, $J_{6b,5}$=2.2 Hz, $J_{6b,6a}$=12.3 Hz, 1H, **H**-6b), 2.06 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.04 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 1.93 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 169.8, 169.4, 169.4 (**C**(O)CH_3), 131.9 (**C**H-arom.), 131.8 (**C**q-arom.), 129.2, 128.0 (C**H**-arom.), 84.7 (**C**-1), 69.9 (**C**-3), 69.0 (**C**-5), 65.7 (**C**-4), 61.8 (**C**-2), 61.7 (**C**-6), 20.3, 20.2, 20.2 (C(O)**C**H_3)

141β:

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1 v/v): R_f = 0.17 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = -6.0° (c 1.2, $CHCl_3$)

Schmelzpunkt: 113.4 °C

Masse: $C_{18}H_{21}N_3O_7S$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 424.1173

Gefunden: 424.1176

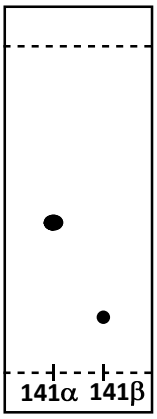


Abbildung 157: Dünnschichtchromatogramm von 141α/141β (PE/Et_2O 1:1).

Masse: $C_{18}H_{21}N_3O_7S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 446.0992

Gefunden: 446.1002

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.46-7.43 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.39-7.35 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.31-7.27 (m, 1H, C**H**-arom.), 5.53 (d, $J_{1,2}$=1.3 Hz, 1H, **H**-1), 5.46 (dd, $J_{3,2}$=3.9 Hz, $J_{3,4}$=9.9 Hz, 1H, **H**-3), 5.05 (dd, $J_{4,3}$=9.9 Hz, $J_{4,5}$=10.0 Hz, 1H, **H**-4), 4.54 (dd, $J_{2,1}$=1.3 Hz, $J_{2,3}$= 3.9 Hz, 1H, **H**-2), 4.13 (dd, $J_{6a,5}$=6.0 Hz, $J_{6a,6b}$=12.4 Hz, 1H, **H**-6a), 4.00 (dd, $J_{6b,5}$=2.2 Hz, $J_{6b,6a}$=12.4 Hz, 1H, **H**-6b), 3.96 (ddd, $J_{5,6a}$=2.2 Hz, $J_{5,6b}$=6.0 Hz, $J_{5,4}$=10.0 Hz, 1H, **H**-5), 2.05 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.01 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.00 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$)

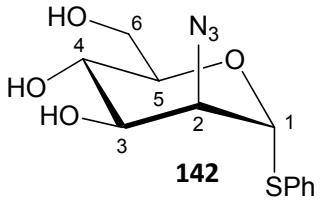
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 169.9, 169.5 169.2 (**C**(O)CH_3), 129.5, 129.1, 127.1 (**C**H-arom.), 83.4 (**C**-1), 74.7 (**C**-5), 72.3 (**C**-3), 65.7 (**C**-4), 63.4 (**C**-2), 62.0 (**C**-6), 20.5, 20.4, 20.2 (C(O)**C**H$_3$)

Phenyl-2-azido-2-desoxy-1-thio-α-D-mannopyranosid (**142**)

Farbloses Öl

$C_{12}H_{15}N_3O_4S$ (297.08 g·mol^{-1})

Ausbeute: 96%



142

Es wurden 4.26 g (10.1 mmol, 1.0 eq.) **141α** nach **AAV6** umgesetzt.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 2.87 g (9.66 mmol) Theorie: 3.00 g (10.1 mmol)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +78.8° (c 1.0, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +113° (c 1.0, MeOH)[203]

Masse: $C_{12}H_{15}N_3O_4S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 320.0675

Gefunden: 320.0678

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.54-7.50 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.37-7.28 (m, 3H, C**H**-arom.), 5.63 (d, $J_{OH,3}$=4.5 Hz, 1H, C^3-O**H**), 5.44 (s, 1H, **H**-1), 5.17 (d, $J_{OH,4}$=6.0 Hz, 1H, C^4-O**H**), 4.59 (dd, $J_{OH,6b}$=5.8 Hz, $J_{OH,6a}$=6.0 Hz, 1H, C^6-O**H**), 4.13 (d, $J_{2,3}$=3.0 Hz, 1H, **H**-2), 3.84-3.79 (m, 1H, **H**-5), 3.77 (ddd, $J_{3,2}$=3.0 Hz, $J_{3,OH}$=4.5 Hz, $J_{3,4}$=8.6 Hz, 1H, **H**-3), 3.63 (ddd, $J_{6a,OH}$=6.0 Hz, $J_{6a,5}$=6.0 Hz, $J_{6a,6b}$=11.6 Hz, 1H, **H**-6a), 3.51 (ddd, $J_{6b,5}$=2.2 Hz, $J_{6b,OH}$=5.8 Hz, $J_{6b,6a}$=11.6 Hz, 1H, **H**-6b), 3.49-3.43 (m, 1H, **H**-4)

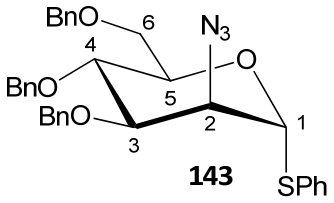
^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 133.9 (**C**q-arom.), 131.4, 129.1, 127.5 (**C**H-arom.), 85.9 (**C**-1), 75.2 (**C**-5), 71.4 (**C**-3), 66.9 (**C**-4), 65.1 (**C**-2), 60.5 (**C**-6)

Phenyl-2-azido-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-benzyl-1-thio-α-D-mannopyranosid (**143**)

Gelbliches Öl

$C_{33}H_{33}N_3O_4S$ (567.22 g·mol^{-1})

Ausbeute: 99%



Nach **AAV3** wurden 2.60 g (8.75 mmol, 1.0 eq.) **142**, 945 mg (39.4 mmol, 4.5 eq.) Natriumhydrid, 322mg (870 µmol, 0.1 eq.) TBAI und 3.43 mL (28.9 mmol, 3.3 eq.) Benzylbromid in 60 mL absolutem DMF umgesetzt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte im Laufmittelgemisch PE/Et_2O 4:1.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 4.90 g (8.64 mmol) Theorie: 4.96 g (8.75 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 4:1, v/v): R_f = 0.46 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ = +81.8° (c 2.3, $CHCl_3$)

Masse: $C_{33}H_{33}N_3O_4S$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 590.2084

Gefunden: 590.2085

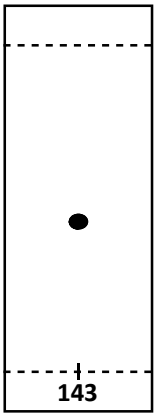


Abbildung 158: Dünnschichtchromatogramm von 143 (PE/Et_2O 4:1).

Masse: $C_{33}H_{33}N_3O_4S$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 606.1823

Gefunden: 606.1822

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.53-7.49 (m, 2H, C**H**-arom.), 7.41-7.21 (m, 18H, C**H**-arom.), 5.61 (d, $J_{1,2}$=1.3 Hz, 1H, **H**-1), 4.82 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.78 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.68 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.66 (dd, $J_{2,1}$=1.3 Hz, $J_{2,3}$=3.6 Hz, 1H, **H**-2), 4.53 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.39 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.12 (ddd, $J_{5,6b}$=1.6 Hz, $J_{5,6a}$=5.3 Hz, $J_{5,4}$=9.4 Hz, 1H, **H**-5), 3.92 (dd, $J_{3,2}$=3.6 Hz, $J_{3,4}$=9.0 Hz, 1H, **H**-3),

3.74 (dd, $J_{4,3}$=9.0 Hz, $J_{4,5}$=9.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.66 (dd, $J_{6a,5}$=5.3 Hz, $J_{6a,6b}$=11.1 Hz, 1H, **H**-6a), 3.58 (dd, $J_{6b,6a}$=11.1 Hz, $J_{6b,5}$=1.6 Hz, 1H, **H**-6b)

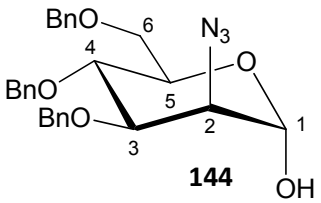
^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.2, 138.2, 137.7, 132.9 (**C**q-arom.), 131.6, 129.1, 128.3, 128.2, 127.7, 127.9, 127.5, 127.4 (**C**H-arom.), 85.1 (**C**-1), 78.9 (**C**-3), 74.2 (**C**H_2Ph), 74.1 (**C**-4), 72.2 (**C**H_2Ph), 72.1 (**C**-5), 70.8 (**C**H_2Ph), 68.6 (**C**-6), 61.1 (**C**-2)

2-Azido-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranose (**144**)

Farbloses Öl

$C_{27}H_{29}N_3O_5$ (475.21 g·mol^{-1})

Ausbeute: 86%



Es wurden 3.44 g (6.07 mmol, 1.0 eq.) **143** und 3.60 g *N*-Bromsuccinimid (20.0 mmol, 3.3 eq.) in 100 mL eines Gemisches aus Aceton und Wasser (9:1, v/v) gelöst und nach **AAV7** umgesetzt (Reaktionszeit zwei Stunden). Es erfolgte eine säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 2:1).

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 2.50 g (5.25 mmol) Theorie: 2.88 g (6.07 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1, v/v): R_f = 0.45 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +36.0° (c 0.20, $CHCl_3$)

Masse: $C_{27}H_{29}N_3O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 498.1999

Gefunden: 498.2009

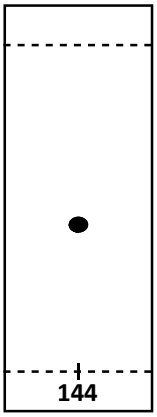


Abbildung 159:Dünnschichtchromatogramm von 144 (PE/Et_2O 1:1).

Masse: $C_{27}H_{29}N_3O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 514.1739

Gefunden: 514.1739

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.38-7.27 (m, 13H, C**H**-arom.), 7.21-7.18 (m, 2H, C**H**-arom.), 6.89 (d, $J_{OH,1}$=4.4 Hz, 1H, C^1-O**H**), 5.01 (dd, $J_{1,2}$=1.7 Hz, $J_{1,OH}$=4.4 Hz, 1H, **H**-1), 4.77 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.76 (d, *J*=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.62 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.50 (d, *J*=11.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.45 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.26 (dd, $J_{2,1}$=1.7 Hz, $J_{2,3}$=3.4 Hz, 1H, **H**-2), 3.98 (dd, $J_{3,2}$=3.4 Hz, $J_{3,4}$=9.1 Hz, 1H, **H**-3), 3.82 (ddd, $J_{5,6b}$=2.0 Hz, $J_{5,6a}$=4.8 Hz, $J_{5,4}$=9.7 Hz, 1H, **H**-5), 3.65 (dd, $J_{4,3}$=9.1 Hz, $J_{4,5}$=9.7 Hz, 1H, **H**-4), 3.62 (dd, $J_{6a,5}$=4.8 Hz, $J_{6a,6b}$=10.8 Hz, 1H, **H**-6a), 3.57 (dd, $J_{6b,5}$=2.0 Hz, $J_{6b,6a}$=10.8 Hz, 1H, **H**-6b)

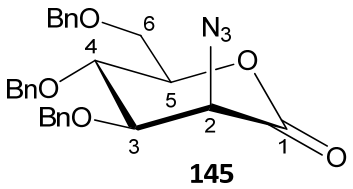
^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 138.4, 138.3, 138.1 (**C**q-arom.), 128.2, 128.2, 128.1, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4 (**C**H-arom.), 91.5 (**C**-1), 78.6 (**C**-3), 74.4 (**C**-4), 74.1, 72.3, 70.7 (**C**H$_2$Ph), 70.3 (**C**-5), 69.1 (**C**-6), 61.0 (**C**-2)

2-Azido-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-benzyl-α-D-mannono-1,5-lacton (**145**)

Farbloses Öl

$C_{27}H_{27}N_3O_5$ (473.20 g·mol^{-1})

Ausbeute: 94%



145

Es wurden 2.22 g (4.67 mmol, 1.0 eq.) **144**, 23 mL absolutes DMSO und 10.0 mL (106 mmol, 22 eq.) Essigsäureanhydrid nach **AAV8** umgesetzt. Es erfolgte eine säulen-chromatographische Reinigung (PE/Et_2O 1:1,).

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

Ausbeute: 2.08 g (4.40 mmol) Theorie: 2.21 g (4.67 mmol)

DC: (SiO_2, PE/Et_2O 1:1, v/v): R_f = 0.61 (H_2SO_4, UV)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +12.6° (c 0.50, $CHCl_3$)

Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +6° (c 0.06, $CHCl_3$)[149]

Masse: $C_{27}H_{27}N_3O_5$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 496.1843

Gefunden: 496.1850

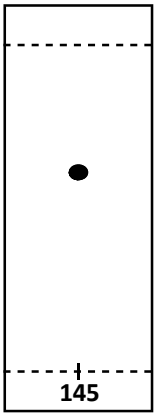


Abbildung 160: Dünnschichtchromatogramm von 145 (PE/Et_2O 1:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 7.36-7.27 (m, 15H, C**H**-arom.), 4.68 (d, $J_{2,3}$=3.0 Hz, 1H, **H**-2), 4.67 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.65 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.64 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.52 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.48 (ddd, $J_{5,6a}$=2.1 Hz, $J_{5,6b}$=5.3 Hz, $J_{5,4}$=8.4 Hz, 1H, **H**-5), 4.45 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.44 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, C**H**$_2$Ph), 4.26 (d, $J_{3,2}$=3.0 Hz, 1H, **H**-3), 3.87 (d, $J_{4,5}$=8.4 Hz, 1H, **H**-4), 3.68 (dd, $J_{6a,5}$=2.1 Hz, $J_{6a,6b}$=11.4 Hz, 1H, **H**-6a), 3.63 (dd, $J_{6b,5}$=5.3 Hz, $J_{6b,6a}$=11.4 Hz, 1H, **H**-6b)

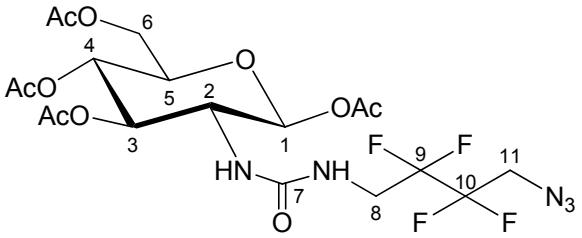
^{13}C-NMR: (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 167.9 (**C**-1), 137.8, 137.2, 137.2 (**C**q-arom.), 128.3, 128.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 127.6, (**C**H-arom.), 78.5 (**C**-3), 77.5 (**C**-5), 73.8 (**C**-4), 72.1, 71.0, 70.9 (C**H**$_2$Ph), 68.3 (**C**-6), 59.0 (**C**-2)

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-[11-azido-9,9,10,10-tetrafluorbutyl-ureido]-2-desoxy-*β*-D-glucopyranose (147)

Farbloses Öl

$C_{19}H_{25}F_4N_5O_{10}$ (559.15 g·mol^{-1})

Ausbeute: 90%



147

Es wurden 500 mg (1.46 mmol, 1.0 eq.) **149** und 1.12 g (2.92 mmol, 2.0 eq.) 2-Amino-2-desoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranose-hydrochlorid (**148**) in 22 mL eines Gemisches aus Acetonitril und Wasser (10:1, v/v) suspendiert. Nun wurden 810 µL (5.84 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin hinzugegeben und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:2).

<u>ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE</u>:

Ausbeute: 732 mg (1.31 mmol) Theorie: 816 mg (1.46 mmol)

DC: (SiO_2, PE/EE 1:2, v/v): R_f = 0.58 (H_2SO_4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{30}$ = +15.8° (c 1.0, $CHCl_3$)

Masse: $C_{19}H_{25}F_4N_5O_{10}$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 582.1430

Gefunden: 582.1449

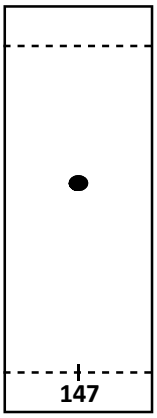


Abbildung 161: Dünnschichtchromatogramm von 148 (PE/EE 1:2).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 5.69 (d, $J_{1,2}$=8.8 Hz, 1H, **H**-1), 5.42 (t, $J_{NH,8}$=5.9 Hz, 1H, C^8-N**H**), 5.19-5.06 (m, 2H, **H**-3, **H**-4), 4.27 (dd, $J_{6a,5}$=4.8 Hz, $J_{6a,6b}$=12.5 Hz, 1H, **H**-6a), 4.13 (dd, $J_{6b,5}$=1.8 Hz, $J_{6b,6a}$=12.5 Hz, 1H, **H**-6b), 4.11-4.08 (m, 1H, **H**-2), 3.94 (ddd, $J_{8,NH}$=5.9 Hz, $J_{8,F}$= 15.1 Hz, $J_{8,F}$=20.5 Hz, 2H, **H**-8), 3.85 (ddd, $J_{5,6b}$=1.8 Hz, $J_{5,6a}$=4.8 Hz, $J_{5,4}$=9.7 Hz, 1H, **H**-5), 3.73 (t, $J_{11,F}$=14.8 Hz, 2H, **H**-11), 2.11 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.09 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.05 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 2.04 (s, 3H, C(O)C**H**$_3$), 1.26 (d, $J_{NH,2}$=7.3 Hz, 1H, C^2-N**H**)

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 171.6, 170.7, 169.7, 169.4 (**C**(O)CH_3), 156.6 (**C**-7), 93.1 (**C**-1), 72.9 (**C**-3), 72.8 (**C**-5), 68.1 (**C**-4), 61.8 (**C**-6), 54.3 (**C**-2), 49.5 ($J_{C,F}$=24.6 Hz, **C**-11), 39.8 ($J_{C,F}$=25.1 Hz, **C**-8), 20.7, 20.7, 20.5, 20.5 (C(O)**C**H_3)

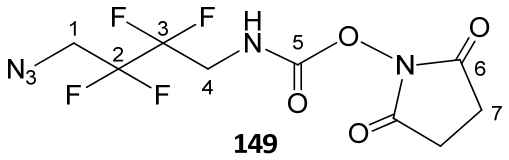
^{19}F-NMR: (200 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = -121.0 (m, C^9-**F**$_2$), -118.8 (m, C^{10}-**F**$_2$)

1-Azido-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yloxycarbonylamino)-2,2,3,3-tetrafluorbutan (**149**)

Farbloser Feststoff

$C_9H_9F_4N_5O_4$ (327.06 g·mol^{-1})

Ausbeute: 94%



149

Es wurden 1.45 g (5.66 mmol, 1.2 eq.) *N*,*N*'-Disuccinimidylcarbonat in 90 mL absolutem Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur tropfenweise 902 mg (4.83 mmol, 1.0 eq.) **154** in 40 mL absolutem Acetonitril über zwei Stunden addiert. Anschließend wurde noch weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE) gereinigt.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 1.56 g (4.55 mmol) Theorie: 1.66 g (4.83 mmol)

DC: (SiO_2, EE): R_f = 0.15 (H_2SO_4)

Schmelzpunkt: 119.5 °C

Masse: $C_9H_9F_4N_5O_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+Na]^+$)

Berechnet: 350.0483

Gefunden: 349.1829

Masse: $C_9H_9F_4N_5O_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+K]^+$)

Berechnet: 366.022

Gefunden: 365.1059

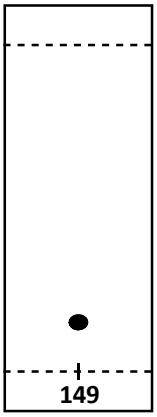


Abbildung 162: Dünnschichtchromatogramm von 149 (EE).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 9.02 (t, $J_{NH,4}$=5.9 Hz, 1H, N**H**), 4.14 (t, $J_{1,F}$=16.5 Hz, 2H, **H**-1), 3.83 (dt, $J_{4,NH}$=5.9 Hz, $J_{4,F}$=16.7 Hz, 2H, **H**-4), 2.78 (s, 4H, **H**-7)

^{13}C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 170.6 (**C**-6), 152.6 (**C**-5), 48.4 ($J_{C,F}$=23.5 Hz, **C**-1), 40.8 ($J_{C,F}$=23.4 Hz, **C**-4), 25.3 (**C**-7)

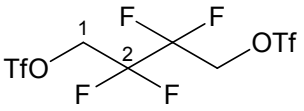
^{19}F-NMR: (200 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -118.8 (t, $J_{F,1}$=16.5 Hz, C^2-$\mathbf{F}_2$), -119.0 (t, $J_{F,4}$=16.7 Hz, C^3-$\mathbf{F}_2$)

1,4-Di-*O*-trifluormethansulfonyl-2,2,3,3-tetrafluorbutan-1,4-diol (**152**)

Farbloser Feststoff

$C_6H_4F_{10}O_6S_2$ (425.93 g·mol^{-1})

Ausbeute: 99%



152

Unter Schutzgas wurden 4.50 g (27.8 mmol, 1.0 eq.) 2,2,3,3-Tetrafluorbutan-1,4-diol (**151**) in 50 mL absolutem DMF und 9.00 mL (111 mmol, 4.0 eq.) Pyridin gelöst. Bei -20 °C folgte die tropfenweise Addition von 11.2 mL (66.7 mmol, 2.4 eq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid gelöst in 100 mL absolutem Dichlormethan. Es wurde noch für zwei weitere Stunden bei -20 °C gerührt, ehe die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt wurde und mit Wasser sowie gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 11.8 g (27.7 mmol) Theorie: 11.9 g (27.8 mmol)

Schmelzpunkt: 68.2 °C

Lit.: 56-58 °C[204]

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = 5.53 (t, $J_{1,F}$=13.6 Hz, 4H, **H**-1)

^{13}*C-NMR*: (100.6 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = 116.2 ($J_{C,F}$=259.3, 31.1 Hz, **C**-2), 69.6 ($J_{C,F}$=26.7 Hz, **C**-1)

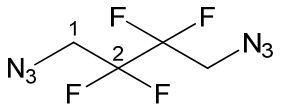
^{19}*F-NMR*: (376 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = -74.3 (s, C**F**$_3$), -120.2 (t, $J_{F,1}$=13.6 Hz, C^2-**F**$_2$)

1,4-Diazido-2,2,3,3-tetrafluorbutan (**153**)

Bräunliches Öl

$C_4H_4F_4N_6$ (212.04 g·mol^{-1})

Ausbeute: 98%



153

Unter Schutzgas wurden 11.4 g (26.8 mmol, 1.0 eq.) **152** in 100 mL absolutem DMF gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 6.57 g (107 mmol, 4.0 eq.) Natriumazid addiert. Die Reaktionslösung wurde auf 60 °C erwärmt und für drei Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 5.55 g (26.2 mmol) Theorie: 5.68 g (27.8 mmol)

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = 4.15 (t, $J_{1,F}$=15.9 Hz, 4H, **H**-1)

^{13}*C-NMR*: (100.6 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = 116.3 ($J_{C,F}$=253.6, J=30.5 Hz, **C**-2), 48.5 ($J_{C,F}$= 24.0 Hz, **C**-1)

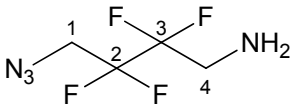
^{19}*F-NMR*: (200 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = -118.4 (t, $J_{F,1}$=15.9 Hz)

4-Amino-1-azido-2,2,3,3-tetrafluorbutan (**154**)

Bräunliches Öl

$C_4H_6F_4N_4$ (186.05 g·mol^{-1})

Ausbeute: 76%



154

Es wurden 5.30 g (25.0 mmol, 1.0 eq.) 1,4-Diazido-2,2,3,3-tetrafluorbutan (**153**) in 30 mL eines Gemisches aus Diethylether und Ethylacetat (1:1, v/v) gelöst und mit 25 mL 5%-iger Salzsäure versetzt. Bei 0 °C wurden portionsweise und innerhalb einer Stunde 6.37 g (24.3 mmol, 0.97 eq.) Triphenylphosphin addiert. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und noch über Nacht gerührt. Nun wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan gewaschen. Die organische Phase wurde verworfen und die wässrige Phase mit 5N Natriumhydroxidlösung auf pH 12 eingestellt. Die wässrige Phase wurde nun erneut mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

ANALYTISCHE DATEN UND AUSBEUTE:

Ausbeute: 3.53 g (19.0 mmol) Theorie: 4.52 g (24.3 mmol)

Masse: $C_4H_6F_4N_4$, ESI-MS (berechnet für $[M+H]^+$)

Berechnet: 187.0601

Gefunden: 187.0598

^{1}*H-NMR*: (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = 4.11 (t, $J_{4,F}$=16.5 Hz, 2H, **H**-4), 3.10 (t, $J_{1,F}$=16.5 Hz, 2H, **H**-1), 1.78 (b, 2H, N**H**$_2$)

^{13}*C-NMR*: (100.6 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = 117.3 ($J_{C,F}$=249.1, 29.4 Hz, **C**-2), 117.1 ($J_{C,F}$= 252.4, 31.7 Hz, **C**-3), 41.6 ($J_{C,F}$=24.4 Hz, **C**-1), 49.3 ($J_{C,F}$=23.0 Hz, **C**-4)

^{19}*F-NMR*: (200 MHz, DMSO-d$_6$): δ/ppm = -118.8 (t, $J_{F,1}$=16.5 Hz, C^2-**F**$_2$), -121.0 (t, $J_{F,3}$=16.5 Hz, C^3-**F**$_2$)

8. ANHANG

Sicherheitshinweise

Substanz	R-Sätze	S-Sätze
1,4-Diaminobutan [C]	R 20/21/22-34	S 26-36/37/39-45
10-Camphersulfonsäure [C]	R-34	S 26-36/37/39-45
2,6-Lutidin [Xn]	R 10-22-36/37/38	S 26
Aceton [F, Xi]	R 11-36-66-67	S 9-16-26
Acetonitril [F, Xn]	R 11-20/21/22-36	S 16-36/37
Acetylchlorid [F, Xn]	R 11-40	S 36/37
Amberlite® IR-120 H^+ [Xi]	R 36	S 26-36
Ammoniak (7N in Methanol) [F, T]	R 11-23/24/25-34-39/23/24/25	S 26-36/37/39-45
Anisaldehyd [Xn]	R 22-36/37/38	S 26-36
Benzaldehyddimethylacetal [Xn]	R22	S -
Benzylbromid [Xi]	R 36/37/38	S 39
Bortrifluorid-diethyletherat [T]	R 10-14-20/22-35-48/23	S 16-23-26-36/37/39-45
Bromwasserstoff in Essigsäure (33%) [C]	R 34-37	S 7/9-23-26-36/37/39-45
Celite® [Xn]	R 49-36/37-48/20	S 53-22-26-45
Chloroform [Xn]	R 22-38-40-48/20/22	S 36/37
DAST [C]	R 10-14-20/21/22-34	S 16-26-36/37/39-45
Deoxo-Fluor™ (50% in THF) [T]	R 11-14-23/25-29-35	S 16-23-26-36/37/39-43-45
Dichlormethan [Xn]	R 40	S 23-24/25-36/37
Diethylether [F+, Xn]	R 12-19-22-66-67	S 9-16-29-33
Di-*tert*-butyldicarbonat [T+]	R 10-26-36/38-43	S 28-36/37/-45
Essigsäureanhydrid [C]	R 10-20/22-34	S 26-36/37/39-45

Ethanthiol [F, Xn, N]	R 11-20-50/53	S 16-25-60-61
Ethylacetat [F, Xi]	R 11-36-66-67	S 16-26-33
Kaliumcarbonat [Xn]	R 22-36/37/38	S 26-36
Kaliumosmat(VI)-Dihydrat [T]	R 23/24/25	S 22-26-36-45
MCPBA (ca. 70%) [O, C]	R 7-22-34	S 14-26-3/7-36/37/39-45
Methanol [F, T]	R 11-23/24/25-39/23/24/25	S 7-16-36/37-45
Methyllithium (1.6 M in Diethylether) [F+, C]	R 12-15-17-22-34-66-67	S 16-26-30-36/37/39-43-45
N,*N*-Dimethylformamid [T]	R 61-20/21-36	S 53-45
N,*N*'-Disuccinimidylcarbonat [Xn]	R 22-36/37/38	S 26-37/39
Natriumazid [T+, N]	R 28-32-50/53	S 28-45-60-61
Natriumdithionit [Xn]	R 7-22-31	S 26-28-43-7/8
Natriumhydrid (60% in Mineralöl) [F]	R 15	S 7-24/25-43
Natriumhydroxid [C]	R 35	S 26-37/39-45
Natriummethanolat [F, C]	R 11-14-34	S 8-16-26-43-45
N-Bromsuccinimid [C]	R 22-34	S 26-36/37/39-45
N-Iodsuccinimid [Xn]	R 22-36/37/38	S 26-36
Oxalylbromid [C]	R 14-20-29-34	S 26-36/37/39-45
Palladium (10% auf Aktivkohle)	R -	S 14-22
Perchlorsäure (70%) [O, C]	R 5-8-35	S 23-26-36-45
Petrolether 50-70 [F, Xn, N]	R 11-38-48/20-51/53-62-65-67	S 16-33-36/37-60-62
Pyridin [F, Xn]	R 11-20/21/22	S 26-28
Pyridinium-chlorochromat [O, T, N]	R 49-8-43-50/53	S 53-45-60-61
Quecksilber(II)bromid [T+, N]	R 26/27/28-33-50/53	S 13-28-45-60-61
Salzsäure (37%, rauchend) [C]	R 34-37	S 26-36/37/39-45
Schwefelsäure (95-98%) [C]	R 35	S 26-30-45
Selectfluor [Xn]	R 22-36/37/38-41	S 26-36/37/39

Silicagel [Xi]	R 36/37	S 24/25
tert-Butanol [F, Xn]	R 11-20	S 9-16
tert-Butylchlorid [F]	R 11	S 16-29-33-7/9
tert-Butyldiphenylsilylchlorid [C]	R 34-37	S 26-36/37/39-45
Tetrabutylammoniumfluorid (1.0 M in THF) [F, C]	R 11-19-34	S 16-26-36/37/39-45
Tetrabutylammoniumiodid [Xn]	R 22-36/37/38	S 26-36
Tetrahydrofuran [F, Xi]	R 11-19-36/37	S 16-29-33
Thiophenol [T+]	R 10-24/25-26-41	S 23-26-28-36/37/39-45
Titanocendichlorid [Xi]	R 37/38	S 36
Toluol [F, Xn]	R 11-38-48/20-63-65-67	S 36/37-46-62
Triethylamin [F, C]	R 11-20/21/22-35	S 3-16-26-29-36/37/39-45
Trifluormethansulfonsäure-anhydrid [C]	R 14-21/22-34	S 26-36/37/39-43-45
Triphenylphosphin [Xn]	R 22-43-53	S 36/37-60
Wasserstoff [F+]	R 12	S 9-16-33
Zink (Staub) [F, N]	R 15-17-50/53	S 43-46-60-61
Zinn(IV)chlorid [C]	R 34-52/53	S 26-45-61-7/8

Kristalldaten

Kristallstruktur von 20:

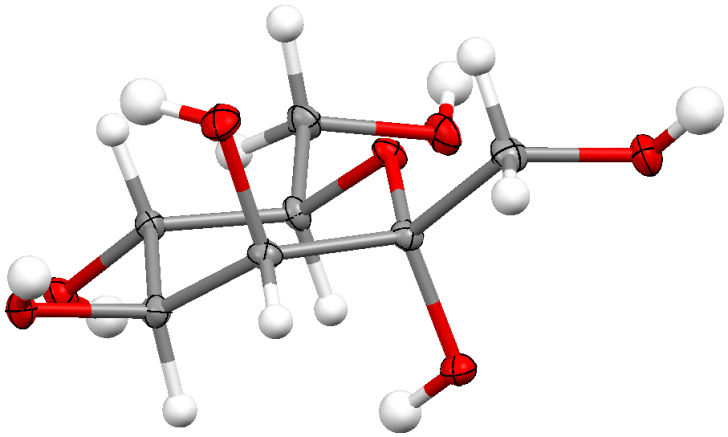


Abbildung 163: Kristallstrukur von 20.

Kristalldaten für **20**:

Summenformel:	$C_7H_{14}O_7$
Molgewicht:	210.07 g·mol^{-1}
Raumgruppe:	P 2_1
Kristallgröße:	0.240·0.430·0.430 mm^3 farbloser Block
Gitterkonstanten:	a=6.57080(10) Å b=6.99590(10) Å c=9.4032(2) Å V=422.298 Å^3, z 2
R-Faktor:	4.87 %
Temperatur:	100 K
Dichte:	$d_{rön}$=1.635 g·cm^{-3}

Datensammlung:

Difraktometer:	*Bruker* SMART APEX
Strahlung:	Mo-K_α Graphitmonochromator
Scan-Typ:	Omega-Scan
Messbereich:	$2° \leq \Theta \leq 50°$
Reflexzahl, gemessen:	8983

Datenkorrektur, Strukturlösung und –verfeinerung:

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung:	SIR-97 (Direkte Methode)
Verfeinerung:	SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren)

Tabelle 6: Liste der Atome in der Kristallstruktur von 20.

Label	Sybyl-Typ	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)
O2	O.3	0.3253(3)	0.5384(4)	0.4908(2)
O**H**2	H	0.3945	0.6329	0.4726
O6	O.3	0.0999(3)	0.5610(3)	0.2627(2)
O4	O.3	0.6740(3)	0.4979(4)	0.1564(2)
O**H**4	H	0.6766	0.3779	0.1538
O3	O.3	0.3463(4)	0.2595(4)	0.1712(3)
O**H**3	H	0.3706	0.3080	0.0947
O5	O.3	0.4633(3)	0.8630(4)	0.1146(2)
O**H**5	H	0.4077	0.9557	0.1485
O1	O.3	-0.0334(3)	0.3160(4)	0.4728(2)
O**H**1	H	-0.1001	0.2177	0.4866
O7	O.3	-0.1219(3)	0.9047(4)	0.2291(3)
O**H**7	H	-0.2215	0.9691	0.1817
C5	C.3	0.3630(5)	0.6875(5)	0.1431(3)
H5	H	0.3024	0.6215	0.0493

C4	C.3	0.5249(4)	0.5589(5)	0.2380(3)
H4	H	0.5986	0.6335	0.3244
C2	C.3	0.2417(5)	0.4405(5)	0.3606(3)
C3	C.3	0.4244(4)	0.3821(5)	0.2912(3)
H3	H	0.5310	0.3120	0.3645
C1	C.3	0.1145(5)	0.2679(5)	0.3878(3)
H1a	H	0.0406	0.2147	0.2933
H1b	H	0.2095	0.1680	0.4389
C6	C.3	0.1908(5)	0.7343(5)	0.2239(3)
H6	H	0.2524	0.8065	0.3146
C7	C.3	0.0150(4)	0.8501(5)	0.1349(3)
H7a	H	0.0707	0.9653	0.0954
H7b	H	-0.0619	0.7731	0.0524

Tabelle 7: Bindungslängen in der Kristallstruktur von 20.

Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ	Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ
O2	O**H**2	0.840(3)	1	C5	H5	1.000(3)	1
O2	C2	1.408(4)	1	C5	C4	1.527(4)	1
O6	C2	1.435(4)	1	C5	C6	1.527(5)	1
O6	C6	1.433(4)	1	C4	H4	1.000(3)	1
O4	O**H**4	0.840(3)	1	C4	C3	1.535(5)	1
O4	C4	1.432(4)	1	C2	C3	1.539(5)	1
O3	O**H**3	0.841(3)	1	C2	C1	1.521(5)	1
O3	C3	1.423(4)	1	C3	H3	1.000(3)	1
O5	O**H**5	0.840(3)	1	C1	H1a	0.990(3)	1
O5	C5	1.445(4)	1	C1	H1a	0.990(3)	1
O1	O**H**1	0.840(3)	1	C6	H6	1.000(3)	1
O1	C1	1.424(4)	1	C6	C7	1.509(4)	1
O7	O**H**7	0.840(2)	1	C7	H7a	0.990(3)	1
O7	C7	1.442(4)	1	C7	H7b	0.990(3)	1

Tabelle 8: Bindungswinkel in der Kristallstruktur von 20.

Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)	Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)
O**H**2	O2	C2	109.5(2)	O3	C3	C4	109.5(2)
C2	O3	C3	114.3(2)	O3	C3	C2	108.3(2)
O**H**4	O4	C4	109.5(2)	O3	C3	H3	109.4(3)
O**H**3	O3	C3	109.4(3)	C4	C3	C2	110.7(2)
O**H**5	O5	C5	109.5(2)	C4	C3	H3	109.4(3)
O**H**1	O1	C1	109.5(2)	C2	C3	H3	109.4(3)
O**H**7	O7	C7	109.5(3)	O1	C1	C2	111.8(3)
O5	C5	H5	109.9(3)	O1	C1	H1a	109.3(3)
O5	C5	C4	108.7(2)	O1	C1	H1b	109.2(3)
O5	C5	C6	109.0(3)	C2	C1	H1a	109.2(3)
H5	C5	C4	109.9(3)	C2	C1	H1b	109.3(3)
H5	C5	C6	109.9(3)	H1a	C1	H1b	107.9(3)
C4	C5	C6	109.5(3)	O6	C6	C5	109.8(2)
O4	C4	C5	109.5(2)	O6	C6	O**H**6	109.0(3)
O4	C4	H4	108.8(3)	O4	C4	C5	106.5(2)
O4	C4	C3	109.0(2)	C3	C4	H4	109.0(3)
C5	C4	H4	108.9(3)	C3	C4	C5	113.6(3)
C5	C4	C3	111.8(2)	H4	C4	C5	108.9(3)
H4	C4	C3	108.9(3)	O5	C5	C4	107.8(2)
O2	C2	O6	110.6(2)	O5	C5	H5A	110.1(3)
O2	C2	C3	107.6(2)	O5	C5	H5B	110.1(3)
O2	C2	C1	111.5(3)	C4	C5	H5A	110.2(3)
O6	C2	C3	110.0(2)	C4	C5	H5B	110.2(3)
O6	C6	C1	105.6(2)	H5A	C5	H5B	108.5(3)
C3	C2	C1	111.5(3)				

Kristallstruktur von 61:

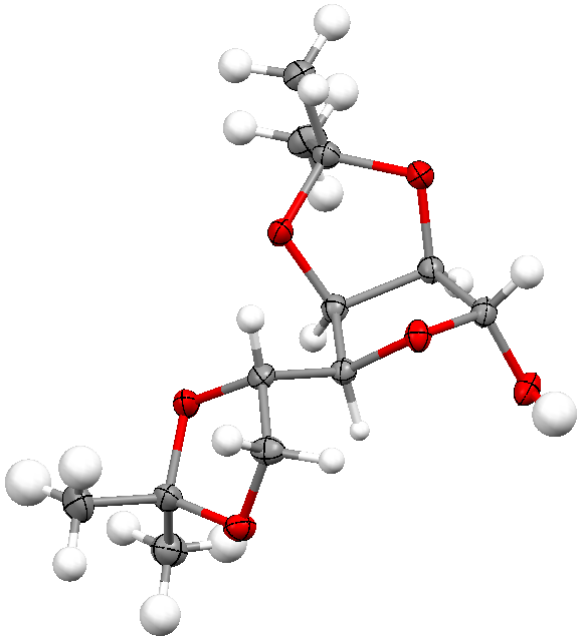


Abbildung 164: Kristallstruktur von 61.

Kristalldaten für **61**:

Summenformel:	$C_{12}H_{20}O_6$
Molgewicht:	260.13 g·mol^{-1}
Raumgruppe:	P $2_1 2_1 2_1$
Kristallgröße:	0.220·0.480·0.500 mm^3 farbloser Block
Gitterkonstanten:	a=6.5505(7) Å b=10.6897(12) Å c=18.739(2) Å V=1312.16 Å^3
R-Faktor:	3.27 %
Temperatur:	100 K
Dichte:	$d_{rön}$=1.318 g·cm^{-3}

Datensammlung:

Difraktometer:	*Bruker* SMART APEX
Strahlung:	Mo-K_α Graphitmonochromator
Scan-Typ:	Omega-Scan
Messbereich:	$2° \leq \Theta \leq 50°$
Reflexzahl, gemessen:	8383

Datenkorrektur, Strukturlösung und –verfeinerung:

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung:	SIR-97 (Direkte Methode)
Verfeinerung:	SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren)

Tabelle 9: Liste der Atome in der Kristallstruktur von 61.

Label	Sybyl-Typ	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)
O4	O.3	0.921626	0.468564	0.079724
O1	O.3	0.523999	0.567063	0.019803
O3	O.3	0.65472	0.411956	0.148359
O2	O.3	0.31034	0.396066	4,00E-05
O6	O.3	0.808033	0.633375	-0.159949
O5	O.3	101.661	0.561875	-0.070921
C5	C.3	0.840158	0.6186	-0.038368
C3	C.3	0.780168	0.414128	0.03056
C2	C.3	0.595684	0.377251	0.077547
C4	C.3	0.693611	0.514767	-0.01894
C8	C.3	0.873806	0.41996	0.148496
C1	C.3	0.423357	0.46234	0.051338
C6	C.3	0.758118	0.702781	-0.096752
C7	C.3	100.466	0.581523	-0.147457
C11	C.3	0.969238	0.291257	0.158668

C12	C.3	0.941814	0.513244	0.203938
C10	C.3	101.859	0.457282	-0.185304
C9	C.3	117.224	0.672704	-0.168466
H501	H	0.87737	0.663356	0.003505
H502	H	0.640604	0.477804	-0.061501
H503	H	0.905844	0.480856	0.251263
H504	H	0.558928	0.283592	0.073609
H505	H	0.827002	0.784452	-0.097346
H506	H	115.783	0.750563	-0.141929
H507	H	114.848	0.414456	-0.175123
H508	H	0.84018	0.341037	0.00562
H509	H	115.522	0.688143	-0.217373
H510	H	112.478	0.300054	0.157824
H511	H	0.923029	0.233711	0.122242
H512	H	0.335085	0.495095	0.088994
H513	H	0.911631	0.39968	-0.16885
H514	H	130.858	0.636111	-0.159841
H515	H	0.874087	0.595751	0.193558
H516	H	0.93145	0.259221	0.20297
H517	H	0.606326	0.712526	-0.09444
H518	H	100.131	0.473012	-0.237733
H519	H	108.909	0.520171	0.200968
H520	H	0.219313	0.444067	-0.015977

Tabelle 10: Bindungslängen in der Kristallstruktur von 61.

Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ	Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ
O4	C3	1.4304(1)	1	C4	H502	0.9554(1)	1
O4	C8	1.4244(1)	1	C8	C11	1.5231(1)	1
O1	C4	1.4401(1)	1	C8	C12	1.5074(1)	1
O1	C1	1.4272(1)	1	C1	H512	0.9772(1)	1
O3	C2	1.4311(1)	1	C6	H505	0.9828(1)	1
O3	C8	1.4377(2)	1	C6	H517	1.0007(1)	1
O2	C1	1.4050(1)	1	C7	C10	1.5084(1)	1
O2	H520	0.8420(1)	1	C7	C9	1.5199(1)	1
O6	C6	1.4352(1)	1	C11	H510	1.0233(1)	1
O6	C7	1.4216(1)	1	C11	H511	0.9674(1)	1
O5	C5	1.4407(1)	1	C11	H516	0.9315(1)	1
O5	C7	1.4516(2)	1	C12	H503	0.9807(1)	1
C5	C4	1.5120(1)	1	C12	H515	1.0062(1)	1
C5	C6	1.5151(1)	1	C12	H519	0.9691(1)	1
C5	H501	0.9508(1)	1	C10	H507	0.9848(1)	1
C3	C2	1.5463(1)	1	C10	H513	0.9824(1)	1
C3	C4	1.5295(1)	1	C10	H518	1.0032(1)	1
C3	H508	0.9917(1)	1	C9	H506	0.9741(1)	1
C2	C1	1.5306(1)	1	C9	H509	0.9379(1)	1
C2	H504	1.0324(1)	1	C9	H514	0.9883(1)	1

Tabelle 11: Bindungswinkel in der Kristallstruktur von 61.

Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)	Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)
C3	O4	C8	106.97	O1	C1	H512	106.93
C4	O1	C1	105.11	O2	C1	C2	107.97
C2	O3	C8	106.67	O2	C1	H512	111.28
C1	O2	H520	108.04	C2	C1	H512	114.68
C6	O6	C7	105.79	O6	C6	C5	102.00
C5	O5	C7	108.31	O6	C6	H505	110.20
O5	C5	C4	107.60	O6	C6	H517	108.42
O5	C5	C6	103.23	C5	C6	H505	111.90
O5	C5	H501	110.83	C5	C6	H517	112.52
C4	C5	C6	112.62	H505	C6	H517	111.36
C4	C5	H501	109.48	O6	C7	O5	105.54
C6	C5	H501	112.83	O6	C7	C10	108.71
O4	C3	C2	104.08	O6	C7	C9	111.20
O4	C3	C4	110.16	O5	C7	C10	109.51
O4	C3	H508	111.55	O5	C7	C9	108.05
C2	C3	C4	103.59	C10	C7	C9	113.53
C2	C3	H508	112.17	C8	C11	H510	108.89
C4	C3	H508	114.54	C8	C11	H511	110.95
O3	C2	C3	104.52	C8	C11	H516	109.54
O3	C2	C1	110.05	H510	C11	H511	111.04
O3	C2	H504	112.38	H510	C11	H516	108.19
C3	C2	C1	104.01	H511	C11	H516	108.17
C3	C2	H504	112.88	C8	C12	H503	108.58
C1	C2	H504	112.42	C8	C12	H515	108.44
O1	C4	C5	109.04	C8	C12	H519	107.77
O1	C4	C3	104.67	H503	C12	H515	112.23
O1	C4	H502	107.52	H503	C12	H519	108.55
C5	C4	C3	115.28	H515	C12	H519	111.15
C5	C4	H502	109.47	C7	C10	H507	111.75

C3	C4	H502	110.49	C7	C10	H513	111.17
O4	C8	O3	103.86	C7	C10	H518	107.82
O4	C8	C11	110.64	H507	C10	H513	105.31
O4	C8	C12	108.50	H507	C10	H518	111.42
O3	C8	C11	110.86	H513	C10	H518	109.39
O3	C8	C12	109.61	C7	C9	H506	110.23
C11	C8	C12	112.95	C7	C9	H509	106.27
O1	C1	O2	110.83	C7	C9	H514	110.88
O1	C1	C2	104.97	H506	C9	H509	109.69
H506	C9	H514	110.01	H509	C9	H514	109.69

Kristallstruktur von 117:

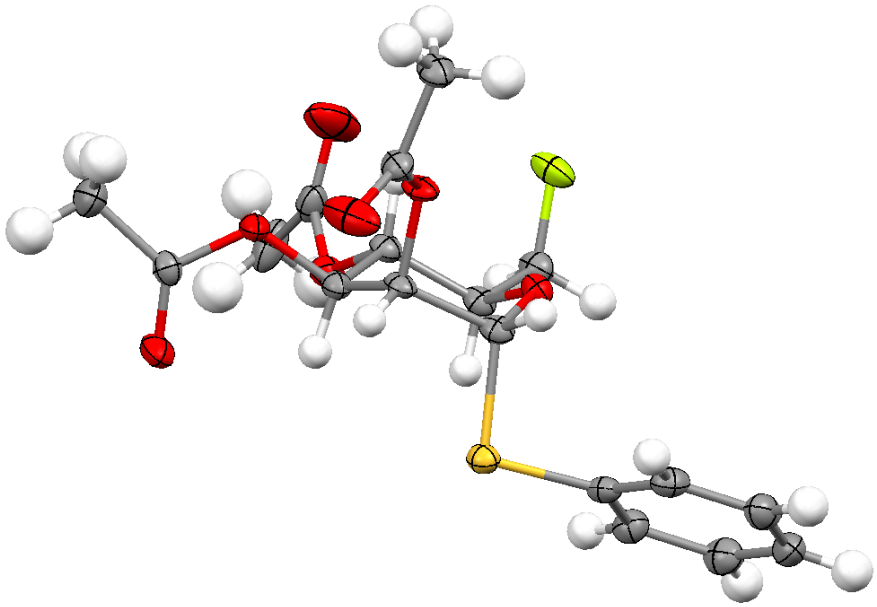


Abbildung 165: Kristallstruktur von 117.

Kristalldaten für **117**:

Summenformel:	$C_{18}H_{21}FO_7S$
Molgewicht:	400.10 g·mol^{-1}
Raumgruppe:	C 2
Kristallgröße:	0.030·0.140·0.220 mm^3 farbloses Plättchen
Gitterkonstanten:	a=20.788(3) Å b=8.5678(11) Å c=14.554(3) Å V=1956.19 Å^3
R-Faktor:	5.04 %
Temperatur:	100 K
Dichte:	$d_{rön}$=1.360 g·cm^{-3}

Datensammlung:

Difraktometer:	*Bruker* SMART APEX
Strahlung:	Mo-K_α Graphitmonochromator
Scan-Typ:	Omega-Scan
Messbereich:	$2° \leq \Theta \leq 48°$
Reflexzahl, gemessen:	10602

Datenkorrektur, Strukturlösung und –verfeinerung:

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung:	SIR-97 (Direkte Methode)
Verfeinerung:	SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren)

Tabelle 12: Liste der Atome in der Kristallstruktur von 117.

Label	Sybyl-Typ	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)
S1	S.3	0.486145	0.03285	0.361294
F1	F	0.20138	0.217763	-0.078603
O1	O.3	0.361545	0.205067	0.161819
O4	O.3	0.252478	0.176808	0.316215
O2	O.3	0.34505	0.397922	0.307864
O5	O.2	0.272052	-0.055934	0.40375
O6	O.3	0.189091	-0.014644	0.106887
O3	O.2	0.422748	0.457082	0.505661
O7	O.2	0.072635	0.128132	-0.033325
C8	C.3	0.375989	0.238267	0.340614
H8	H	0.417646	0.226441	0.431193
C7	C.3	0.420448	0.209393	0.290324
H7	H	0.459773	0.29924	0.315923
C9	C.3	0.301845	0.126867	0.284373
H9	H	0.32498	0.020289	0.31881
C11	C.3	0.298261	0.085189	0.111785
H11	H	0.327789	-0.017283	0.147763
C10	C.3	0.244449	0.118193	0.14691
H10	H	0.21076	0.216474	0.107923
C6	C.3	0.534022	0.037161	0.295188
C4	C.2	0.635787	0.141665	0.284276
H4	H	0.678061	0.216809	0.30881
C15	C.2	0.23941	0.070818	0.372567
C5	C.2	0.596236	0.146384	0.33233
H5	H	0.611653	0.223965	0.390353
C1	C.2	0.510833	-0.076447	0.209745
H1	H	0.467766	-0.15044	0.183817
C12	C.3	0.24795	0.079831	-0.023129
H12A	H	0.287225	0.065554	-0.038899

H12B	H	0.208444	-0.010238	-0.058655
C16	C.3	0.180395	0.133928	0.388461
H16A	H	0.122047	0.134442	0.309728
H16B	H	0.197351	0.240679	0.420187
H16C	H	0.182999	0.068143	0.445914
C17	C.2	0.105025	0.003732	0.008897
C13	C.2	0.378719	0.49811	0.401456
C3	C.2	0.613729	0.027365	0.200401
H3	H	0.641673	0.023302	0.16873
C14	C.3	0.354275	0.662958	0.357893
H14A	H	0.359808	0.72621	0.418863
H14B	H	0.295103	0.666098	0.280931
H14C	H	0.391881	0.704694	0.34531
C2	C.2	0.551289	-0.080498	0.16282
H2	H	0.535946	-0.15777	0.104647
C18	C.3	0.062028	-0.150526	-0.037026
H18A	H	9.7e-005	-0.135542	-0.094889
H18B	H	0.078552	-0.214411	0.031397
H18C	H	0.07908	-0.203351	-0.077871

Tabelle 13: Bindungslängen in der Kristallstruktur von 117.

Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ	Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ
S1	C7	1.8354(2)	1	C6	C5	1.3868(2)	1
S1	C6	1.7816(2)	1	C6	C1	1.3927(2)	1
F1	C12	1.4000(1)	1	C4	H4	0.9500(1)	1
O1	C7	1.4119(3)	1	C4	C5	1.3861(2)	un
O1	C11	1.4348(1)	1	C4	C3	1.3874(2)	un
O4	C9	1.4405(2)	1	C15	C16	1.4911(2)	1
O4	C15	1.3651(1)	1	C5	H5	0.9500(1)	1
O2	C8	1.4525(2)	1	C1	H1	0.9500(1)	1
O2	C13	1.3532(2)	1	C1	C2	1.3887(2)	un

O5	C15	1.2007(1)	2	C12	H12A	0.9900(1)	1
O6	C10	1.4420(1)	1	C12	H12B	0.9900(1)	1
O6	C17	1.3573(2)	1	C16	H16A	0.9800(1)	1
O3	C13	1.1999(2)	2	C16	H16B	0.9800(1)	1
O7	C17	1.1933(1)	2	C16	H16C	0.9800(1)	1
C8	H8	1.0000(2)	1	C17	C18	1.4861(2)	1
C8	C7	1.5293(2)	1	C13	C14	1.4941(2)	1
C8	C9	1.5169(2)	1	C3	H3	0.9500(1)	1
C7	H7	1.0000(1)	1	C3	C2	1.3807(2)	un
C9	H9	1.0000(1)	1	C14	H14A	0.9800(2)	1
C9	C10	1.5163(3)	1	C14	H14B	0.9800(1)	1
C11	H11	1.0000(1)	1	C14	H14C	0.9800(1)	1
C11	C10	1.5307(2)	1	C2	H2	0.9500(1)	1
C11	C12	1.5022(3)	1	C18	H18A	0.9800(1)	1
C10	H10	1.0000(1)	1	C18	H18B	0.9800(2)	1

Tabelle 14: Bindungswinkel in der Kristallstruktur von 117.

Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)	Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)
C7	S1	C6	98.75	O5	C15	C16	126.00
C7	O1	C11	113.61	C6	C5	C4	119.59
C9	O4	C15	117.41	C6	C5	H5	120.20
C8	O2	C13	116.22	C4	C5	H5	120.20
C10	O6	C17	117.97	C6	C1	H1	120.33
O2	C8	H8	110.00	C6	C1	C2	119.34
O2	C8	C7	105.77	H1	C1	C2	120.33
O2	C8	C9	109.94	F1	C12	C11	110.67
H8	C8	C7	110.00	F1	C12	H12A	109.51
H8	C8	C9	110.00	F1	C12	H12B	109.51
C7	C8	C9	111.05	C11	C12	H12A	109.51
S1	C7	O1	113.72	C11	C12	H12B	109.51
S1	C7	C8	108.91	H12A	C12	H12B	108.08

S1	C7	H7	107.47	C15	C16	H16A	109.47
O1	C7	C8	111.53	C15	C16	H16B	109.47
O1	C7	H7	107.47	C15	C16	H16C	109.47
C8	C7	H7	107.47	H16A	C16	H16B	109.47
O4	C9	C8	109.00	H16A	C16	H16C	109.47
O4	C9	H9	108.65	H16B	C16	H16C	109.47
O4	C9	C10	109.21	O6	C17	O7	123.17
C8	C9	H9	108.65	O6	C17	C18	110.44
C8	C9	C10	112.59	O7	C17	C18	126.38
H9	C9	C10	108.65	O2	C13	O3	123.25
O1	C11	H11	108.62	O2	C13	C14	111.42
O1	C11	C10	109.02	O3	C13	C14	125.33
O1	C11	C12	107.78	C4	C3	H3	119.90
H11	C11	C10	108.62	C4	C3	C2	120.20
H11	C11	C12	108.62	H3	C3	C2	119.90
C10	C11	C12	114.05	C13	C14	H14A	109.47
O6	C10	C9	107.47	C13	C14	H14B	109.47
O6	C10	C11	106.48	C13	C14	H14C	109.47
O6	C10	H10	111.05	H14A	C14	H14B	109.47
C9	C10	C11	109.56	H14A	C14	H14C	109.47
C9	C10	H10	111.05	H14B	C14	H14C	109.47
C11	C10	H10	111.05	C1	C2	C3	120.25
S1	C6	C5	120.80	C1	C2	H2	119.88
S1	C6	C1	118.62	C3	C2	H2	119.88
C5	C6	C1	120.50	C17	C18	H18A	109.47
H4	C4	C5	119.95	C17	C18	H18B	109.47
H4	C4	C3	119.95	C17	C18	H18C	109.47
C5	C4	C3	120.10	H18A	C18	H18B	109.47
O4	C15	O5	122.88	H18A	C18	H18C	109.47
O4	C15	C16	111.12	H18B	C18	H18C	109.47

Kristallstruktur von 120:

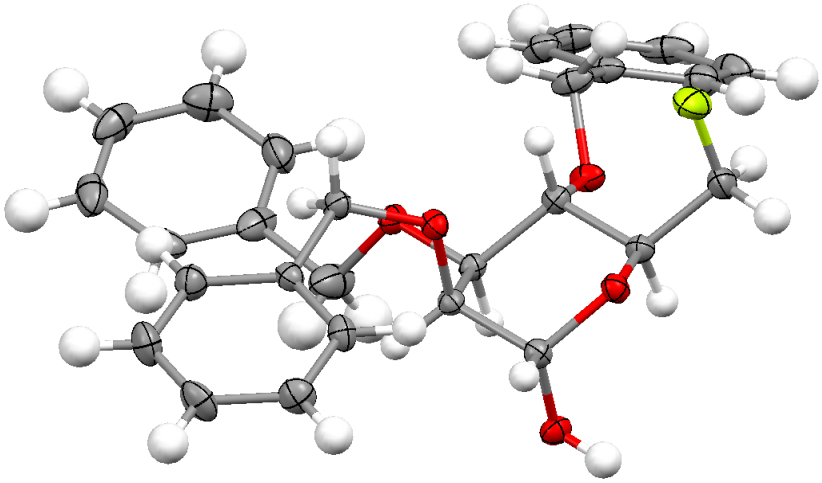


Abbildung 166: Kristallstruktur von 120.

Kristalldaten für **120**:

Summenformel:	$C_{27}H_{29}FO_5$
Molgewicht:	452.20 g·mol^{-1}
Raumgruppe:	P 2_1
Kristallgröße:	0.120·0.220·0.460 mm^3 farbloser Block
Gitterkonstanten:	a=12.5990(6) Å b=8.1151(4) Å c=12.9237(7) Å V=1163.9 Å^3
R-Faktor:	4.19 %
Temperatur:	100 K
Dichte:	$d_{rön}$=1.291 g·cm^{-3}

Datensammlung:

Difraktometer:	*Bruker* SMART APEX
Strahlung:	Mo-K_α Graphitmonochromator
Scan-Typ:	Omega-Scan
Messbereich:	$2° \leq \Theta \leq 50°$
Reflexzahl, gemessen:	13093

Datenkorrektur, Strukturlösung und –verfeinerung:

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung:	SIR-97 (Direkte Methode)
Verfeinerung:	SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren)

Tabelle 15: Liste der Atome in der Kristallstruktur von 120.

Label	Sybyl-Typ	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)
F1	F	0.76926	0.213572	0.062723
O1	O.3	0.595588	0.457803	0.040435
O3	O.3	0.666313	0.362711	0.385368
O2	O.3	0.861218	0.413238	0.329681
O5	O.3	0.538616	0.693624	0.108521
H5	H	0.53362	0.748598	0.05131
O4	O.3	0.495649	0.265013	0.144728
C4	C.3	0.65214	0.448283	0.282633
H4	H	0.671185	0.567513	0.30213
C3	C.3	0.739722	0.376941	0.244367
H3	H	0.727967	0.255197	0.232505
C5	C.3	0.52337	0.432665	0.181763
H5A	H	0.464553	0.476687	0.206311
C22	C.2	0.29619	0.23355	0.134191
C21	C.3	0.427752	0.180639	0.190716

H21A	H	0.465197	0.200818	0.276362
H21B	H	0.431522	0.060725	0.178743
C6	C.3	0.513984	0.52861	0.076203
H6	H	0.429924	0.519072	0.010188
C8	C.2	105.405	0.328707	0.478068
C27	C.2	0.240712	0.308676	0.024946
H27	H	0.285971	0.33155	-0.014884
C13	C.2	109.312	0.310445	0.597501
H13	H	104.188	0.260349	0.623619
C2	C.3	0.719373	0.461533	0.129889
H2	H	0.744546	0.579401	0.147996
C9	C.2	113.051	0.402106	0.441645
H9	H	110.451	0.415234	0.360097
C23	C.2	0.228281	0.198532	0.190976
H23	H	0.265395	0.147666	0.266135
C7	C.3	0.930075	0.271269	0.389314
H7A	H	0.935866	0.194846	0.332484
H7B	H	0.890891	0.212578	0.429348
C26	C.2	0.11922	0.350953	-0.026995
H26	H	0.082361	0.404643	-0.101147
C25	C.2	0.051842	0.31456	0.029714
H25	H	-0.03126	0.342254	-0.005695
C15	C.2	0.670434	0.370494	0.571104
C11	C.2	128.187	0.437671	0.641826
H11	H	135.951	0.47489	0.697966
C10	C.2	124.441	0.456494	0.522905
H10	H	129.615	0.506128	0.497206
C1	C.3	0.792458	0.383814	0.078691
H1A	H	0.771925	0.43592	0.002232
H1B	H	0.879272	0.402272	0.132034
C24	C.2	0.106838	0.23776	0.138018

H24	H	0.060865	0.211572	0.176589
C16	C.2	0.783988	0.30691	0.641128
H16	H	0.845357	0.321523	0.61903
C12	C.2	120.668	0.365019	0.678872
H12	H	123.279	0.352314	0.760472
C20	C.2	0.583395	0.350886	0.606255
H20	H	0.504615	0.393027	0.558633
C18	C.2	0.722119	0.205906	0.777574
H18	H	0.740031	0.149641	0.84844
C19	C.2	0.609722	0.270205	0.710509
H19	H	0.549867	0.259807	0.73503
C17	C.2	0.809378	0.222119	0.743156
H17	H	0.886906	0.175277	0.789244
C14	C.3	0.639564	0.463601	0.459266
H14A	H	0.552944	0.492765	0.419188
H14B	H	0.687036	0.566734	0.477623

Tabelle 16: Bindungslängen in der Kristallstruktur von 120.

Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ	Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ
F1	C1	1.4070(1)	1	C9	H9	0.9500(1)	1
O1	C6	14.321	1	C9	C10	1.3893(1)	un
O1	C2	1.4362(1)	1	C23	H23	0.9500	1
O3	C4	1.4326(1)	1	C23	C24	1.3854(1)	un
O3	C14	14.145	1	C7	H7A	0.9900	1
O2	C3	1.4309(1)	1	C7	H7B	0.9900	1
O2	C7	14.286	1	C26	H26	0.9500	1
O5	H5	0.8400	1	C26	C25	13.907	un
O5	C6	1.3933(1)	1	C25	H25	0.9500	1
O4	C5	1.4296(1)	1	C25	C24	1.3818(1)	un
O4	C21	14.266	1	C15	C16	1.3806(1)	un
C4	H4	10.000	1	C15	C20	1.3805(1)	un

C4	C3	1.5212(1)	1	C15	C14	1.5096(1)	1
C4	C5	1.5314(1)	1	C11	H11	0.9500	1
C3	H3	10.000	1	C11	C10	1.3861(1)	un
C3	C2	1.5384(1)	1	C11	C12	13.797	un
C5	H5A	10.000	1	C10	H10	0.9500	1
C5	C6	1.5260(1)	1	C1	H1A	0.9900	1
C22	C21	1.5228(1)	1	C1	H1B	0.9900	1
C22	C27	1.3853(1)	un	C24	H24	0.9500	1
C22	C23	13.949	un	C16	H16	0.9500	1
C21	H21A	0.9900(1)	1	C16	C17	1.3839(1)	un
C21	H21B	0.9900	1	C12	H12	0.9500(1)	1
C6	H6	10.000	1	C20	H20	0.9500	1
C8	C13	1.3883(1)	un	C20	C19	1.3896(1)	un
C8	C9	13.907	un	C18	H18	0.9500	1
C8	C7	1.5087(1)	1	C18	C19	1.3663(1)	un
C27	H27	0.9500	1	C18	C17	1.3736(1)	un
C27	C26	1.3923(1)	un	C19	H19	0.9500	1
C13	H13	0.9500	1	C17	H17	0.9500	1
C13	C12	1.3872(1)	un	C14	H14A	0.9900	1
C2	H2	10.000	1	C14	H14B	0.9900	1
C2	C1	15.034	1				

Tabelle 17: Bindungswinkel in der Kristallstruktur von 120.

Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)	Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)
C6	O1	C2	113.81	C22	C23	H23	119.92
C4	O3	C14	112.34	C22	C23	C24	120.15
C3	O2	C7	113.86	H23	C23	C24	119.92
H5	O5	C6	109.47	O2	C7	C8	107.86
C5	O4	C21	114.64	O2	C7	H7A	110.13
O3	C4	H4	109.01	O2	C7	H7B	110.13
O3	C4	C3	108.99	C8	C7	H7A	110.13
O3	C4	C5	111.46	C8	C7	H7B	110.13
H4	C4	C3	109.01	H7A	C7	H7B	108.45
H4	C4	C5	109.01	C27	C26	H26	120.01
C3	C4	C5	109.33	C27	C26	C25	119.98
O2	C3	C4	110.31	H26	C26	C25	120.01
O2	C3	H3	110.38	C26	C25	H25	120.29
O2	C3	C2	106.24	C26	C25	C24	119.41
C4	C3	H3	110.38	H25	C25	C24	120.29
C4	C3	C2	109.06	C16	C15	C20	118.64
H3	C3	C2	110.38	C16	C15	C14	122.14
O4	C5	C4	110.87	C20	C15	C14	119.21
O4	C5	H5A	110.24	H11	C11	C10	119.91
O4	C5	C6	106.44	H11	C11	C12	119.91
C4	C5	H5A	110.24	C10	C11	C12	120.17
C4	C5	C6	108.74	C9	C10	C11	119.39
H5A	C5	C6	110.24	C9	C10	H10	120.31
C21	C22	C27	121.49	C11	C10	H10	120.31
C21	C22	C23	119.31	F1	C1	C2	110.40
C27	C22	C23	119.12	F1	C1	H1A	109.57
O4	C21	C22	113.33	F1	C1	H1B	109.57
O4	C21	H21A	108.91	C2	C1	H1A	109.57
O4	C21	H21B	108.91	C2	C1	H1B	109.57

C22	C21	H21A	108.91	H1A	C1	H1B	108.12
C22	C21	H21B	108.91	C23	C24	C25	120.73
H21A	C21	H21B	107.73	C23	C24	H24	119.64
O1	C6	O5	112.98	C25	C24	H24	119.64
O1	C6	C5	108.68	C15	C16	H16	119.64
O1	C6	H6	109.01	C15	C16	C17	120.71
O5	C6	C5	108.08	H16	C16	C17	119.64
O5	C6	H6	109.01	C13	C12	C11	120.30
C5	C6	H6	109.01	C13	C12	H12	119.85
C13	C8	C9	118.96	C11	C12	H12	119.85
C13	C8	C7	120.46	C15	C20	H20	119.63
C9	C8	C7	120.58	C15	C20	C19	120.74
C22	C27	H27	119.70	H20	C20	C19	119.63
C22	C27	C26	120.59	H18	C18	C19	119.80
H27	C27	C26	119.70	H18	C18	C17	119.80
C8	C13	H13	119.85	C19	C18	C17	120.40
C8	C13	C12	120.29	C20	C19	C18	119.67
H13	C13	C12	119.85	C20	C19	H19	120.17
O1	C2	C3	112.82	C18	C19	H19	120.17
O1	C2	H2	108.17	C16	C17	C18	119.79
O1	C2	C1	107.15	C16	C17	H17	120.11
C3	C2	H2	108.17	C18	C17	H17	120.11
C3	C2	C1	112.22	O3	C14	C15	108.72
H2	C2	C1	108.17	O3	C14	H14A	109.94
C8	C9	H9	119.55	O3	C14	H14B	109.94
C8	C9	C10	120.89	C15	C14	H14A	109.94
H9	C9	C10	119.55	C15	C14	H14B	109.94

Kristallstruktur von 140:

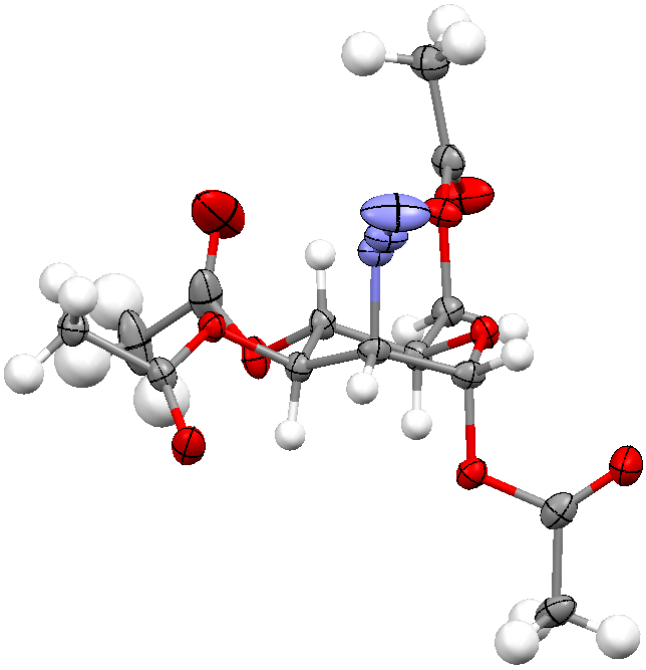


Abbildung 167: Kristallstruktur von 140.

Kristalldaten für **140**:

Summenformel:	$C_{14}H_{19}N_3O_9$
Molgewicht:	373.11 g·mol^{-1}
Raumgruppe:	P $2_12_12_1$
Kristallgröße:	0.120·0.170·0.240 mm^3 farbloser Block
Gitterkonstanten:	a=8.421(2) Å b=10.083(3) Å c=21.410(6) Å V=1817.89 Å^3
R-Faktor:	4.70 %
Temperatur:	100 K
Dichte:	$d_{rön}$=1.364 g·cm^{-3}

Datensammlung:

Difraktometer:	*Bruker* SMART APEX
Strahlung:	Mo-K_α Graphitmonochromator
Scan-Typ:	Omega-Scan
Messbereich:	$2° \leq \Theta \leq 50°$
Reflexzahl, gemessen:	10048

Datenkorrektur, Strukturlösung und –verfeinerung:

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung:	SIR-97 (Direkte Methode)
Verfeinerung:	SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren)

Tabelle 18: Liste der Atome in der Kristallstruktur von 140.

Label	Sybyl-Typ	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)
O1	O.3	0.232957	0.426427	0.900243
O2	O.3	0.229648	0.314722	0.804924
O3	O.3	0.663541	0.196288	0.876613
O4	O.3	0.651834	0.38088	0.778964
O5	O.2	-0.034902	0.430605	0.89298
O6	O.3	0.343861	0.271782	0.683054
O7	O.2	0.676833	0.263637	0.976491
O8	O.2	0.723626	0.232851	0.706058
O9	O.2	0.356365	0.368991	0.589721
N1	N.2	0.360212	0.083464	0.870462
N2	N.1	0.314427	0.004577	0.91069
N3	N.1	0.27261	-0.076542	0.942856
C1	C.3	0.230881	0.298825	0.87006
H1	H	0.132588	0.250335	0.882923
C2	C.3	0.375518	0.222153	0.893275

H2	H	0.378698	0.223271	0.939961
C3	C.3	0.528168	0.281719	0.867013
H3	H	0.548469	0.368989	0.887718
C4	C.3	0.515722	0.30277	0.79681
H4	H	0.515245	0.215865	0.774304
C5	C.3	0.367446	0.382963	0.780977
H5	H	0.375179	0.47204	0.801288
C6	C.3	0.342987	0.401269	0.711957
H6A	H	0.240325	0.446077	0.704056
H6B	H	0.429024	0.456746	0.694339
C7	C.2	0.086695	0.485476	0.906817
C8	C.3	0.103359	0.621841	0.932323
H8A	H	-0.001986	0.662003	0.93687
H8B	H	0.167567	0.675513	0.903714
H8C	H	0.155486	0.617935	0.973206
C9	C.2	0.729727	0.198488	0.933932
C10	C.3	0.870584	0.109672	0.937857
H10A	H	0.841096	0.02748	0.959359
H10B	H	0.955366	0.154245	0.96115
H10C	H	0.908022	0.088821	0.895644
C11	C.2	0.750092	0.332813	0.734142
C12	C.3	0.890454	0.420197	0.726384
H12A	H	0.939343	0.403641	0.685585
H12B	H	0.967644	0.40152	0.75949
H12C	H	0.857094	0.513154	0.728952
C13	C.2	0.356728	0.269401	0.620764
C14	C.3	0.377756	0.13253	0.596466
H14A	H	0.485857	0.102033	0.605473
H14B	H	0.360141	0.131987	0.551222
H14C	H	0.301142	0.073272	0.616674

Tabelle 19: Bindungslängen in der Kristallstruktur von 140.

Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ	Atom1	Atom2	Länge (Å)	Sybyl-Typ
O1	C1	1.4399(4)	1	C3	C4	1.5216(4)	1
O1	C7	1.3752(3)	1	C4	H4	1.0000(2)	1
O2	C1	1.4038(4)	1	C4	C5	1.5257(3)	1
O2	C5	1.4432(2)	1	C5	H5	1.0000(2)	1
O3	C3	1.4435(3)	1	C5	C6	1.5034(4)	1
O3	C9	1.3480(3)	1	C6	H6A	0.9900(2)	1
O4	C4	1.4422(3)	1	C6	H6B	0.9900(2)	1
O4	C11	1.3566(2)	1	C7	C8	1.4861(4)	1
O5	C7	1.2010(2)	2	C8	H8A	0.9800(2)	1
O6	C6	1.4448(4)	1	C8	H8B	0.9800(2)	1
O6	C13	1.3383(4)	1	C8	H8C	0.9800(2)	1
O7	C9	1.2084(2)	2	C9	C10	1.4886(3)	1
O8	C11	1.1946(3)	2	C10	H10A	0.9800(2)	1
O9	C13	1.2042(3)	2	C10	H10B	0.9800(2)	1
N1	N2	1.2342(2)	un	C10	H10C	0.9800(2)	1
N1	C2	1.4868(4)	1	C11	C12	1.4836(3)	1
N2	N3	1.1257(2)	un	C12	H12A	0.9800(2)	1
C1	H1	1.0000(2)	1	C12	H12B	0.9800(2)	1
C1	C2	1.5258(3)	1	C12	H12C	0.9800(3)	1
C2	H2	1.0000(3)	1	C13	C14	1.4854(4)	1
C2	C3	1.5262(3)	1	C14	H14A	0.9800(2)	1
C3	H3	1.0000(2)	1	C14	H14B	0.9800(3)	1

Tabelle 20: Bindungswinkel in der Kristallstruktur von 140.

Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)	Atom1	Atom2	Atom3	Winkel (°)
C1	O1	C7	114.95	O6	C6	H6B	110.10
C1	O2	C5	113.67	C5	C6	H6A	110.10
C3	O3	C9	116.51	C5	C6	H6B	110.10
C4	O4	C11	118.49	H6A	C6	H6B	108.43
C6	O6	C13	116.32	O1	C7	O5	122.61
N2	N1	C2	113.83	O1	C7	C8	110.71
N1	N2	N3	173.18	O5	C7	C8	126.68
O1	C1	O2	110.12	C7	C8	H8A	109.47
O1	C1	H1	108.86	C7	C8	H8B	109.47
O1	C1	C2	107.27	C7	C8	H8C	109.47
O2	C1	H1	108.86	H8A	C8	H8B	109.47
O2	C1	C2	112.79	H8A	C8	H8C	109.47
H1	C1	C2	108.86	H8B	C8	H8C	109.47
N1	C2	C1	107.48	O3	C9	O7	122.89
N1	C2	H2	109.96	O3	C9	C10	111.77
N1	C2	C3	108.79	O7	C9	C10	125.32
C1	C2	H2	109.95	C9	C10	H10A	109.47
C1	C2	C3	110.67	C9	C10	H10B	109.47
H2	C2	C3	109.95	C9	C10	H10C	109.47
O3	C3	C2	112.20	H10A	C10	H10B	109.47
O3	C3	H3	109.08	H10A	C10	H10C	109.47
O3	C3	C4	106.16	H10B	C10	H10C	109.47
C2	C3	H3	109.08	O4	C11	O8	122.93
C2	C3	C4	111.15	O4	C11	C12	110.67
H3	C3	C4	109.08	O8	C11	C12	126.40
O4	C4	C3	106.45	C11	C12	H12A	109.47
O4	C4	H4	110.73	C11	C12	H12B	109.47
O4	C4	C5	107.59	C11	C12	H12C	109.47
C3	C4	H4	110.73	H12A	C12	H12B	109.47

C3	C4	C5	110.47	H12A	C12	H12C	109.47
H4	C4	C5	110.73	H12B	C12	H12C	109.47
O2	C5	C4	109.05	O6	C13	O9	122.34
O2	C5	H5	109.03	O6	C13	C14	112.04
O2	C5	C6	107.31	O9	C13	C14	125.57
C4	C5	H5	109.03	C13	C14	H14A	109.47
C4	C5	C6	113.30	C13	C14	H14B	109.47
H5	C5	C6	109.03	C13	C14	H14C	109.47
O6	C6	C5	108.02	H14A	C14	H14B	109.47
O6	C6	H6A	110.10	H14A	C14	H14C	109.47

Toxikologiedaten

Für die Durchführung der Toxizitätstests (Abbildung 87 bis Abbildung 90) wurden folgende Assays verwendet:

Tox-Assay: Quick Cell Proliferation Assay Kit II

LDH-Assay: LDH-Cytotoxicity Assay Kit

Verwendete Hard- und Software:

Gerät:	Tecan Infinite® 200 (Firmware: V. 2.11)
Software:	Tecan i-control™ (Version 1.5.14.0)
Platte:	Greiner 96 Flat Bottom Transparent Polystyrol
Zelllinie:	A549

Plattenbelegung Tox- und LDH-Assays von **83** und **89** (Abbildung 87 und Abbildung 88):

			83 1mM	83 1mM	83 1mM	89 1mM	89 1mM	89 1mM	Kontrolle Unbehandelte Zellen	Kontrolle Unbehandelte Zellen	BLANK
			83 500µM	83 500µM	83 500µM	89 500µM	89 500µM	89 500µM	Kontrolle Unbehandelte Zellen	Lysierte zellen für LDH	BLANK
			83 100µM	83 100µM	83 100µM	89 100µM	89 100µM	89 100µM	Lysierte zellen für LDH	Lysierte zellen für LDH	BLANK
			83 10µM	83 10µM	83 10µM	89 10µM	89 10µM	89 10µM	Positiv Kontrolle für LDH	Positiv Kontrolle für LDH	Positiv Kontrolle für LDH
			83 1µM	83 1µM	83 1µM	89 1µM	89 1µM	89 1µM	$CdCl_2$ 500µM	$CdCl_2$ 500µM	$CdCl_2$ 500µM
			83 100nM	83 100nM	83 100nM	89 100nM	89 100nM	89 100nM	$CdCl_2$ 250µM	$CdCl_2$ 250µM	$CdCl_2$ 250µM
			83 10nM	83 10nM	83 10nM	89 10nM	89 10nM	89 10nM	$CdCl_2$ 125µM	$CdCl_2$ 125µM	$CdCl_2$ 125µM
			83 1nM	83 1nM	83 1nM	89 1nM	89 1nM	89 1nM	$CdCl_2$ 25µM	$CdCl_2$ 25µM	$CdCl_2$ 25µM

Plattenbelegung Tox- und LDH-Assays von **91** und **124** (Abbildung 89 und Abbildung 90):

			124 1mM	124 1mM	124 1mM	91 1mM	91 1mM	91 1mM	Kontrolle Unbehandelte Zellen	Kontrolle Unbehandelte Zellen	BLANK
			124 500µM	124 500µM	124 500µM	91 500µM	91 500µM	91 500µM	Kontrolle Unbehandelte Zellen	Lysierte zellen für LDH	BLANK
			124 100µM	124 100µM	124 100µM	91 100µM	91 100µM	91 100µM	Lysierte zellen für LDH	Lysierte zellen für LDH	BLANK
			124 10µM	124 10µM	124 10µM	91 10µM	91 10µM	91 10µM	Positiv Kontrolle für LDH	Positiv Kontrolle für LDH	Positiv Kontrolle für LDH
			124 1µM	124 1µM	124 1µM	91 1µM	91 1µM	91 1µM	$CdCl_2$ 500µM	$CdCl_2$ 500µM	$CdCl_2$ 500µM
			124 100nM	124 100nM	124 100nM	91 100nM	91 100nM	91 100nM	$CdCl_2$ 250µM	$CdCl_2$ 250µM	$CdCl_2$ 250µM
			124 10nM	124 10nM	124 10nM	91 10nM	91 10nM	91 10nM	$CdCl_2$ 125µM	$CdCl_2$ 125µM	$CdCl_2$ 125µM
			124 1nM	124 1nM	124 1nM	91 1nM	91 1nM	91 1nM	$CdCl_2$ 25µM	$CdCl_2$ 25µM	$CdCl_2$ 25µM

Literaturverzeichnis

[1] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, 6th Edition, W. H. Freeman, New York, **2007**, 303-324.

[2] G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie*, 2. Auflage, Springer, Berlin, **2002**, 323-391.

[3] T. K. Lindhorst, *Chemie unserer Zeit* **2000**, *34*, 38-52.

[4] P. Collins, R. Ferrier, *Monosaccharides*, Wiley, West Sussex, **1995**, 4-21.

[5] Centers for Disease Control and Prevention, *National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States*, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, **2008**.

[6] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*, 4. Auflage, International Diabetes Federation, Brüssel, **2009**.

[7] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King, *Diabetes Care* **2004**, *5*, 1047-1053.

[8] D. Zelent, H. Najafi, S. Odili, C. Buettger, H. Weik-Collins, C. Li, N. Doliba, J. Grimsby, F. M. Matschinsky, *Biochem. Soc. T*. **2005**, *33*, 306-310.

[9] A. Moran, D. R. Jacobs, J. Steinberger, C.-P. Hong, R. Prineas, R. Luepker, A. R. Sinaiko, *Diabetes* **1999**, *48*, 2039-2044.

[10] C. Kargar, A. Ktorza, *Diabetes Obes. Metab*. **2008**, *10*, 43-53.

[11] A. M. Chang, J. B. Halter, *Am. J. Endicrinol. Metab*. **2003**, *284*, E7-E12.

[12] N. R. Simpson, F. Souza, P. Witkowski, A. Maffei, A. Raffo, A. Herron, M. Kilbourn, A. Jurewicz, K. Herold, E. Liu, M. A. Hardy, R. Van Heertum, P. E. Harris, *Nucl. Med. Biol*. **2006**, *33*, 855-864.

[13] M. Srinivas, P. A. Morel, L. A. Ernst, D. H. Laidlaw, E. T. Ahrens, *Magnet. Reson. Med*. **2007**, *58*, 725-734.

[14] G. Kloppel, M. Lohr, K. Habich, M. Oberholzer, P. U. Heitz, *Surv. Synth. Path. Res*. **1985**, *4*, 110-125.

[15] B. Wängler, S. Schneider, O. Thews, E. Schirrmacher, S. Comagica, P. Feilen, C. Schwanstecher, M. Schwanstecher, C.-Y. Shiue, A. Alavi, S. Höhnemann, M. Piel, F. Rösch, R. Schirrmacher, *Nucl. Med. Biol*. **2004**, *31*, 639-647.

[16] W. J. Malaisse, K. Louchami, A. Sener, *Nat. Rev. Endocrinol*. **2009**, *5*, 394-400.

[17] F. M. Matschinsky, *Nature Rev*. **2009**, *8*, 399-416.

[18] B. W. Paty, S. Bonner-Weir, M. R. Laughlin, A. J. McEwan, A. M. J. Shapiro, *Transplantation* **2004**, *8*, 1133-1137.

[19] S. E. Kahn, R. L. Hull, K. M. Utzschneider, *Nature* **2006**, *444*, 840-846.

[20] M. Roden, T. B. Price, G. Perseghin, K. F. Petersen, D. L. Rothman, G. W. Cline, *J. Clin. Invest*. **1996**, *97*, 2859-2865.

[21] E. K. Wellen, G. S. Hotamisligil, *J. Clin. Invest*. **2005**, *115*, 1111-1119.

[22] R. L. Dobbins, M. W. Chester, B. E. Stevenson, M. B. Daniels, D. T. Stein, J. D. McGarry, *J. Clin. Invest*. **1998**, *101*, 2370-2376.

[23] G. W. Gould, G. I. Bell, *Trends Biochem. Sci*. **1990**, *15*, 18-23.

[24] L. J. Goodyear, B. B. Kahn, *Annu. Rev. Med*. **1998**, *49*, 235-261.

[25] J. Philippe, D. Raccah, *Int. J. Clin. Pract*. **2009**, *63*, 321-332.

[26] R. L. Printz, M. A. Magnuson, D. K. Granner, *Annu. Rev. Nutr*. **1993**, *13*, 463-496.

[27] M. Larion, B. G. Miller, *Biochem*. **2009**, *48*, 6157-6165.

[28] K. Kamata, M. Mitsuya, T. Nishimura, J. Eiki, Y. Nagata, *Structure* **2004**, *12*, 429-438.

[29] M. Pal, *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 784-791.

[30] P. B. Iynedjian, *Cell. Mol. Life Sci*. **2009**, *66*, 27-42.

[31] R. W. Harrison, I. T. Weber, *Front. Diabetes* **2004**, *16*, 135-144.

[32] 7. Stem Cells and Diabetes, *Stem Cell Information*, Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, **2009**.

[33] P. E. Lacy, *New Engl. J. Med*. **1967**, *276*, 187-195.

[34] A. A. Elayat, M. M. el-Naggar, M. Tahir, *J. Anat*. **1995**, *186*, 629-637.

[35] S. E. Kahn, R. L. Prigeon, D. K. McCulloch, E. J. Boyko, R. N. Bergman, W. W. Schwartz, J. L. Neifing, W. K. Ward, J. C. Beard, J. P. Palmer, *Diabetes* **1993**, *42*, 1663-1672.

[36] W. Wilbrandt, T. Rosenberg, *J. Theor. Biol*. **1963**, *5*, 288-305.

[37] C. R. Park, D. Reinwein, J. M. Henderson, E. Cadenas, H. E. Morgan, *Amer. J. Med*. **1959**, *26*, 674-684.

[38] W. J. Malaisse, M. A. Lea, F. Malaisse-Lagae, *Metabolism* **1968**, *17*, 126-132.

[39] S. Lenzen, U. Panten, *Biochem. Pharmacol*. **1988**, *37*, 371-378.

[40] M. Muekler, C. Caruso, S. A. Baldwin, M. Panico, M. Blench, H. R. Morris, W. J. Allard, G. E. Lienhard, H. F. Lodish, *Science* **1985**, *229*, 941-945.

[41] S. U . Devaskar, M. M. Mueckler, *Pediatr. Res*. **1992**, *31*, 1-13.

[42] L. Z. Xu, I. T. Weber, R. W. Harrison, M. Gidh-Jain, S. J. Pilkins, *Biochem*. **1995**, *34*, 6083-6092.

[43] J. Molnes, L.Bjørkhaus, O.Søvik, P. R. Njølstad, T. Flatmark, *FEBS J*. **2008**, *275*, 2467-2481.

[44] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, 6th Edition, W. H. Freeman, New York, **2007**, 216-225.

[45] J.Richard, J.-C. Meunier, J. Buc, *Eur. J. Biochem*. **1974**, *49*, 195-208.

[46] G. R. Ainslie, J. P. Shile, K. E. Neet, *J. Biol. Chem*. **1972**, *247*, 7088-7096.

[47] J. Zhans, C. Li, K. Chen, W. Zhu, X. Shen, H. Jiang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 13368-13373.

[48] M. Antoine, J. A. Boutin, G. Ferry, *Biochem*. **2009**, *48*, 5466-5482.

[49] F. M. Matschinsky, J. E. Ellermann, *J. Biol. Chem*. **1968**, *243*, 2730-2736.

[50] G. M. Lawrence, D. G. Walker, I. P. Trayer, *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, *743*, 219-225.

[51] E. Vinuela, M. Salas, A. Sols, *J. Biol. Chem*. **1963**, *238*, 1175-1177.

[52] L. Agius, *Biochem. J*. **2008**, *414*, 1-18.

[53] V. A. Payne, C. Arden, A. J. Lange, L. Agius, *Diabetes*, **2005**, *54*, 1949-1957.

[54] J. Grimsby *et al*., *Science* **2003**, *301*, 370-373.

[55] A. D. Mcnaught, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem*. **1997**, *52*, 43-177.

[56] A. D. McNaught, *Carbohydr. Res.* **1997**, *297*, 1-90.

[57] A. D. McNaught, *J. Carbohydr. Chem*. **1997**, *16*, 1191-1280.

[58] A. D. McNaught, *Pure Appl. Chem*. **1994**, *68*, 1919-2008.

[59] F. B. La Forge, *J. Biol. Chem.* **1917**, *28*, 511-522.

[60] N. Kappler-Tanudyaya, H. Schmitt, N. Tippkötter, L. Meyer, S. Lenzen, R. Ulber, *Biotechnol. J.* **2007**, *2*, 692-699.

[61] A. Nordal, A. A. Benson, *J. Am. Chem. Soc*. **1954**, *76*, 5054-5055.

[62] A. J. Charlson, N. K. Richtmyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3428-3434.

[63] R. Begbie, N. K. Richtmyer, *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 272-288.

[64] N. J. Krüger, A. von Schaewen, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2003**, *6*, 236-246.

[65] H. R. Horton, L. A. Moran, K. G. Scrimgeour, M. D. Perry, J. D. Rawn, C. Biele, *Biochemie*, 4. Auflage, Pearson-Studium, München, **2008**, 490-496.

[66] J. H. Roe, C. S. Hudson, *J. Biol. Chem*. **1936**, *112*, 443-449.

[67] E. Simon, P. F. Kraicer, *Arch. Biochem*. *Biophys*. **1957**, *69*, 592-601.

[68] E. P. Paulsen, L. Richenderfer, P. Winick, *Nature* **1967**, *214*, 276-277.

[69] E. Simon, R. O. Scow, S. S. Chernick, *Am. J. Physiol*. **1961**, *201*, 1073-1077.

[70] H. G. Coore, P. J. Randle, *Biochem. J*. **1964**, *91*, 56-59.

[71] W. Nelkin, *Acta Physiol. Hung*. **1970**, *38*, 401-404.

[72] W. Nelkin, *Acta Physiol. Hung*. **1972**, *41*, 175-177.

[73] S. N. Magge, S.-L. Shyng, C. MacMullen, L. Steinkrauss, A. Ganguly, L. E. L. Katz, C. A. Stanley, *J. Clin. Endocrin. Metab*. **2004**, *89*, 4450-4456.

[74] E. P. Paulsen, *Ann. N. Y. Acad. Sci*. **1968**, *150*, 455-456.

[75] W. J. Malaisse, *Diabetologia* **2001**, *44*, 393-406.

[76] S. X. Lin, K. E. Neet, *J. Biol. Chem*. **1990**, *265*, 9670.

[77] M. Board, A. Colquhoun, E. A. Newsholme, *Cancer Res*. **1995**, *55*, 3278-3285.

[78] S. J. Angyal, *Top. Curr. Chem*. **2001**, *215*, 1-14.

[79] E. M. Montgomery, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc*. **1939**, *61*, 1654-1659.

[80] J. C. Sowden, *J. Am. Chem. Soc*. **1950**, *72*, 3325.

[81] J. C. Sowden, D. R. Strobach, *J. Am. Chem. Soc*. **1958**, *80*, 2532-2533.

[82] V. Ettel, J. Liebster, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1949**, *14*, 80-90.

[83] L. C. Stewart, N. K. Richtmyer, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, *74*, 2206-2210.

[84] D. A. Shirley, *Org. Reactions* **1954**, 28-58.

[85] A. Kampf, E. Dimant, *Carbohydr. Res*. **1974**, *32*, 380-382.

[86] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1885**, *18*, 3066-3072.

[87] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1889**, *22*, 2204-2205.

[88] R. Schaffner, H. S. Isbell, *J. Org. Chem*. **1962**, *27*, 3268-3270.

[89] Š. Kučár, K. Linek, Z. Novotná, *Chem. Zvesti* **1981**, *35*, 695-698.

[90] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber*. **1954**, *87*, 1318-1330.

[91] G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber*. **1955**, *88*, 1654-1666.

[92] J. Cheng, Z. Fang, S. Li, B. Zheng, Y. Jiang, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2093-2095.

[93] F. J. López-Herrera, F. Sarabia-Garcia, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3325-3346.

[94] A. E. Butler, J. Janson, S. Bonner-Weir, R. Ritzel, R. A. Rizza, P. C. Butler, *Diabetes* **2003**, *52*, 102-110.

[95] C. Ran, P. Pantazopoulos, Z. Medarova, A. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 8998-9001.

[96] L. Ladrière, F. Malaisse-Lagae, R. Alejandro, W. J. Malaisse, *Cell Biochem. Funct*. **2001**, *19*, 107-115.

[97] R. Murthy, P. Harris, N. Simpson, R. Van Heertum, R. Leibel, J. J. Mann, R. Parsey, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2008**, *35*, 790-797.

[98] W. J. Malaisse, P. Courtois, M. M. Kadiata, A. Sener, *Diabetes* **2000**, *49*, A418.

[99] T. Szkudelski, *Physiol. Res.* **2001**, *50*, 536-546.

[100] S. Lenzen, U. Panten, *Diabetologia* **1988**, *31*, 337-342.

[101] L. Aguilar-Bryan, J. P. Clement IV, G. Gonzales, K. Kunjilwar, A. Babenko, J. Bryan, *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 227-245.

[102] U. Feine, *Eur. J. Endocrinol*. **1998**, *138*, 492-496.

[103] H. Peng, I. Blakey, B. B. Dargaville, F. Rasoul, S. Rose, A. K. Whittaker, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 374-381.

[104] Z.-X. Jiang, X. Liu, E.-K. Jeong, B. Y. Yihua, Angew. *Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 4755-4758.

[105] A. Sols, R. K. Crane, *J. Biol. Chem*. **1954**, *210*, 581-595.

[106] L. Sokoloff, M. Reivich, C. Kennedy, M. H. Des Rosiers, C. S. Patlak, K. D. Pettigrew, O. Sakurada, M. Shinohara, *J. Neurochem*. **1977**, *28*, 897-916.

[107] B. M. Gallagher, J. S. Foweler, N. I. Gutterson, R. R. MacGregor, C.-N. Wan, A. D. Wolf, *J. Nucl. Med.* **1978**, *19*, 1154-1161.

[108] H. Jadvar, *Nat. Rev. Urol*. **2009**, *6*, 317-323.

[109] Y. Yoshida, T. Kurokawa, T. Tsujikawa, H. Okazawa, F. Kotsuji, *J. Ovarian Res*. **2009**, *2*, 1-10.

[110] J. E. Mortimer, M. E. Taylor, *Breast Cancer Res*. **2003**, *5*, 239-331.

[111] S. Yu, *Biomed. Imaging Interv. J*. **2006**, *2*, e57.

[112] A. A. E. Penglis, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem*. **1981**, *38*, 195-285.

[113] W. Choong, N. C. Stephenson, J. D. Stevens, *Cryst. Struct. Commun*. **1975**, *4*, 491-496.

[114] P. J. Card, *J. Carbohydr. Chem*. **1985**, *4*, 451-487.

[115] J. E. G. Barnett, *Biochem. J*. **1971**, *123*, 607-611.

[116] S. J. Williams, S. G. Withers, *Carbohydr. Res*. **2000**, *327*, 27-46.

[117] E. M. Bessell, A. B. Foster, J. H. Westwood, *Biochem. J*. **1972**, *128*, 199-204.

[118] E. M. Bessell, V. D. Courtenay, A. B. Foster, M. Jones, J. H. Westwood, *Eur. J. Cancer* **1973**, *9*, 463-470.

[119] G. Zemplén, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1926**, *59B*, 1254-1266.

[120] G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1929**, *62B*, 1613-1614.

[121] C. Girard, M.-L. Miramon, T. de Solminihac, J. Herscovici, *Carbohydr. Res*. **2002**, *337*, 1769-1774.

[122] M. S. Motawia, J. Marcussen, B. L. Møller, *J. Carbohydr. Chem*. **1995**, *14*, 1279-1294.

[123] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 4189-4192.

[124] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

[125] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc*. **1965**, *87*, 4214-4216.

[126] K. Clauss, H. Bestian, *Liebigs Ann*. **1962**, *654*, 8-19.

[127] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc*. **1990**, *112*, 6392-6394.

[128] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 3611-3613.

[129] K. C. Ott, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 5922-5923.

[130] L. Clawson, S. L. Buchwald, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett*. **1984**, *25*, 5733-5736.

[131] J. D. Meinhart, E. V. Anslyn, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1989**, *8*, 583-589.

[132] H.-U. Reißing, *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim, **1991**, 192-196.

[133] T. V. RajanBabu, G. S. Reddy, *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 5458-5461.

[134] B. M. Heskamp, D. Noort, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Synlett* **1992**, 713-715.

[135] H. Woodward, N. Smith, T. Gallagher, *Synlett* **2010**, 869-872.

[136] R. Csuk, B. I. Glänzer, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1655-1664.

[137] H. Siebeneicher, S. Doye, *J. Prakt. Chem*. **2000**, *342*, 102-106.

[138] S. L. Hart, A. C. McCamley, P. C. Taylor, *Synlett* **1999**, *1*, 90-92.

[139] N. A. Petasis, J. P. Staszewski, D.-K. Fu, *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 3619-3622.

[140] E. J. Corey, M. C. Noe, M. J. Grogan, *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 4899-4902.

[141] A. J. DelMonte, J. Haller, K. N. Houk, K. B. Sharpless, D. A. Singleton, T. Strassner, A. A. Thomas, *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 9907-9908.

[142] R. L. Whistler, M. L. Wolfrom, J. N. BeMiller, *Methods Carbohydr. Chem. 2*, **1963**, 319.

[143] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. J. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.

[144] H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev*. **1994**, *94*, 2483-2547.

[145] M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766-768.

[146] A. P Kozikowski, J. Lee, *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 863-870.

[147] V. Costantino, C. Imperatore, E. Fattorusso, A. Mangoni, *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 9177-9180.

[148] J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696-698.

[149] F.-Y. Dupradeau, S.-i. Hakomori, T. Toyokuni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1995**, 221-222.

[150] A. Kamal, Y. Haider, R. Arkhtar, A. A. Qureshi, *Pakistan J. Sci. Ind. Res*. **1971**, *14*, 63-67.

[151] A. Kamal, Y. Haider, A. A. Qureshi, *Pakistan J. Sci. Ind. Res*. **1971**, *14*, 68-70.

[152] R. H. Prenner, W. Schmid, *Monatsh. Chem*. **1996**, *127*, 1045-1050.

[153] T. Nakada, I. L. Kwee, P. J. Card, M. A. Matwiyoff, B. V. Griffey, R. H. Griffey, *Magnet. Reson. Med*. **1988**, *6*, 307-313.

[154] J. M. Janjic, M. Srinivas, D. K. K. Kadayakkara, E. T. Ahrens, *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 2832-2841.

[155] M. Srinivas, L. J. Cruz, F. Bonetto, A. Heerschap, C. G. Figdor, I. J. M. de Vries, *Biomaterials* **2010**, *27*, 7070-7077.

[156] P. T. Nyffeler, S. Gonzales Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 192-212.

[157] M. D. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 11743-11746.

[158] W. J. Middleton, *J. Org. Chem*. **1975**, *40*, 574-578.

[159] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, *Chem. Comm*. **1999**, 215-216.

[160] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 7048-7054.

[161] C. S. Callam, T. L. Lowary, *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 8961-8972.

[162] A. Düffels, L. G. Green, S. V. Ley, A. D. Miller, *Chem. Eur. J*. **2000**, *6*, 1416-1430.

[163] K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc*. **1986**, *108*, 2466-2467.

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

[165] C. G. Francisco, C. C. Gonzáles, A. R. Kennedy, N. R. Paz, E. Suárez, *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 6704-6712.

[166]C. A. Kingsbury, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3262-3270.

[167] R. Contreras, A. Aizman, J. Parra, *Chem. Phys. Lett*. **1986**, *127*, 169-171.

[168] W. Reeve, C. M. Erikson, P. F. Aluotto, *Can. J. Chem*. **1979**, *57*, 2747-2754.

[169] A. T. Khan, E. Mondal, *Synlett* **2003**, *5*, 694-698.

[170] S. Juers, J. Thiem, *J. Carbohydr. Chem*. **2009**, *28*, 293-297.

[171] E. W. Collington, H. Finch, I. J. Smith, *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 681-684.

[172] J. Otera, N. Dan-oh, H. Nozaki, *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 5307-5311.

[173] A. Orita, Y. Hamada, T. Nakano, S. Toyoshima, J. Otera, *Chem. Eur. J*. **2001**, *7*, 3321-3327.

[174] K. B. Starowieyski, J. Lewinski, R. Wozniak, J. Lipkowski, A. Chrost, *Organometallics* **2003**, *22*, 2458-2463.

[175] S. A. Kandil, A. L. Allred, *J. Chem. Soc. (A)* **1970**, 2987-2992.

[176] H. Puff, W. Schuh, R. Sievers, W. Wald, R. Zimmer, *J. Organomet. Chem*. **1984**, *260*, 271-280.

[177] H. Puff, H. Hevendehl, K. Höfer, H. Reuter, W. Schuh, *J. Organomet. Chem*. **1985**, *287*, 163-178.

[178] A. V. Ratner, S. Quay, H. H. Muller, B. B. Simpson, R. Hurd, S. W. Young, *Invest. Radiol*. **1989**, *24*, 227-227.

[179] H. Lee, R. R. Price, G. E. Holburn, C. L. Partain, M. D. Adams, W. P. Cacheris, *Magnet. Reson. Imaging* **1994**, *4*, 609-613.

[180] A. M. Neubauer, J. Myerson, S. D. Caruthers, F. D. Hockett, P. M. Winter, J. Chen, P. J. Gaffney, J. D. Robertson, G. M. Lanza, S. A. Wickline, *Magnet. Reson. Med*. **2008**, *60*, 1066-1072.

[181] C. W. West, M. A. Estiarte, D. H. Rich, *Org. Lett*. **2001**, *3*, 1205-1208.

[182] A. V. Demchenko, P. Pornsuriyasak, C. de Meo, *J. Chem. Educ*. **2006**, *83*, 782-784.

[183] S. Knapp, P. J. Kukkola, S. Sharma, T. G. M. Dhar, A. B. J. Naughton, *J. Org. Chem*. **1990**, *55,* 5700-5710.

[184] G. J. Robertson, C. F. Griffith, *J. Chem. Soc*. **1935**, 1193-1201.

[185] A. Popelová, K. Kefurt, M. Hlaváčková, J. Moravcová, *Carbohydr. Res*. **2005**, *340*, 161-166.

[186] R. E. J. N. Litjens, M. A. Leeuwenburgh, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8693-8696.

[187] Y. Huang, Y. Zhang, *Synthetic Comm*. **1996**, *26*, 2911-2915.

[188] T. E. Hanna, I. Keresztes, E. Lobkovsky, W. H. Bernskoetter, P. J. Chirik, *Organometallics* **2004**, *23*, 3448-3458.

[189] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 2004-2021.

[190] K. Günther, C. Schips, T. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem*. **2008**, *27*, 446-463.

[191] K. Kolmakov, V. N. Belov, J. Bierwagen, C. Ringemann, V. Müller, C. Eggeling, S. W. Hell, *Chem. Eur. J*. **2010**, *16*, 158-166.

[192] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.

[193] J. W. Lee, S. I. Jun, K. Kim, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 2709-2711.

[194] D. J. Silva, H. Wang, N. M. Allanson, R. K. Jain, M. J. Sofia, *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 5926-5929.

[195] E. P. Diamandis, T. K. Christopoulos, *Clin. Chem*. **1991**, *37*, 625-636.

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

[197] X. Li, H. Takahashi, H. Ohtake, M. Shiro, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8053-8066.

[198] B. Aebischer, J. H. Bieri, R. Prewo, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2251-2272.

[199] G. Lemanski, T. Ziegler, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2655-2675.

[200] D. Crich, O. Vinogradova, *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 11756-11765.

[201] T. Sugawara, K. Igarashi, *Carbohydr. Res*. **1988**, *172*, 195-207.

[202] H. Paulsen, J. P. Lorentzen, W. Kutschker, *Carbohydr. Res*. **1985**, *136*, 153-176.

[203] T. Buskas, J. P. Garegg, P. Konradsson, J.-L. Maloisel, *Tetrahedron: Assymetry* **1994**, *5*, 2187-2194.

[204] N. R. Patel, J. Chen, Y. F. Zhang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem*. **1994**, *33*, 5463-5470.

Lebenslauf

Name:	Daniel Waschke
Geburtsdatum:	11.12.1982
Geburtsort:	Hamburg

Schule:

1989-1993	Grundschule Bindfeldweg, Hamburg
1993-2002	Gymnasium Ohmoor, Hamburg
	Abschluss: Abitur

Studium:

2002-2008	Chemie (Diplom) Universität Hamburg
Dezember 2004	Vordiplomsprüfungen
Oktober 2007	Hauptdiplomsprüfungen
Nov. 2007–Mai 2008	Diplomarbeit im Arbeitskreis von Herrn Prof. J. Thiem, Department Chemie, Universität Hamburg mit dem Titel „Glycosylierungsstudien an und mit Idose-Bausteinen“.
seit Juli 2008	Promotion am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. J. Thiem Titel: „Synthese und Charakterisierung fluorierter Ketoheptosen mit potentieller diabetogener Aktivität“

Tätigkeiten:

Jan.–April 2008	Studentische Hilfskraft zur Betreuung der NMR-Geräte in der Organischen Chemie, Department Chemie der Universität Hamburg.
Juli 08–Aug. 09	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Rahmen des SFB 470 am Department Chemie der Universität Hamburg.
seit Aug.09	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Rahmen des Drittmittelprojektes FP7-NMP-228933-VIBRANT

Wissenschaftliche Beiträge

Vorläufige Patentanmeldung:

D. Waschke, J. Thimm, Y. Leshch, J. Thiem; ref. 1012991.4, **2010** Titel: "*Novel Seven Carbon (C-7) Sugar Derivatives and Their Use*".

Vortrag:

Vortrag auf dem 25th International Carbohydrate Symposium in Tokio, Japan, August **2010**: *"Fluorinated Glycoheptuloses Towards in vivo Tracking of Beta Cells in Diabetes Diagnostics"*

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation *„Synthese und Charakterisierung fluorierter Ketoheptosen mit potentieller diabetogener Aktivität“* 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 anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Daniel Waschke Hamburg, 15.10.2010